

# Proteína morfogénica humana y cirugía espinal

Luis Rafael Moscote Salazar (\*)(\*\*)

\*Servicio de Neurocirugía, Universidad de Cartagena, Colombia.

\*\* Fellowship Alan Crockard, Spinal Surgery AANS/CNS.

Rev. Chil. Neurocirugía 33: 78-81, 2009

## Resumen

La búsqueda de mejores técnica de fusión espinal se ha convertido en uno de los retos de las ciencias básicas para aplicación en neurocirugía de columna. Como resultado aparece el descubrimiento de una familia de proteínas llamadas proteínas morfogénicas humanas que presentan una capacidad potencial para aumentar las tasas de fusión espinal. Las investigaciones basadas en ensayos clínicos prospectivos, randomizados han demostrado la eficacia de estas proteínas para el tratamiento de ciertas patologías quirúrgicas de la columna vertebral.

**Palabras Claves:** Proteína morfogénica humana, proteínas morfogénica humanas recombinantes, rhBMP-2, fusión espinal, cirugía espinal.

## Introducción

La artrodesis permanece entre los más comunes tratamientos para diversas patologías adquiridas y degenerativas de la columna vertebral. La técnica "Gold estándar" para obtener una fusión espinal satisfactoria implica la colocación de injerto autólogo de cresta iliaca entre las superficies decorticadas. (1). En investigaciones más recientes se plantea la utilización de proteínas morfogénicas humanas (BMP). La combinación de estas proteínas en unión con citoquinas y componentes de la matriz ósea han demostrado la capacidad de activar mecanismos celulares cuya finalidad es el reclutamiento y diferenciación de células osteoprogenitoras durante la formación y el remodelamiento óseo. (2).

## Descubrimiento de la BMP

La proteína morfogénica humana fue descubierta por Marshall R. Urist. (3). Desde este hallazgo han sido descritas por lo menos 7 proteínas morfogénicas humanas, de estas la más estudiada es la BMP-2.

## Patología cervical

Las patologías del disco cervical incluyen: radiculopatía, estenosis con mielopatía, estenosis foraminal, herniación discal y enfermedad discal degenerativa, son usualmente tratadas mediante discectomía cervical anterior y fusión espinal. (1). La realización de la fusión después de la discectomía tiene como

objeto limitar el movimiento, mantener el tamaño discal, mantener el tamaño foraminal y mantener la lordosis anatómica cervical en el segmento intervertebral.

La utilización de la técnica de injerto autólogo ha sido históricamente el más común desde su introducción en los años 50 por Cloward, Smith y Robinson. (4). En los pacientes que se utiliza esta técnica se obtiene tasas de éxito entre 90-95%. (4). El injerto autólogo continúa siendo el preferido por gran parte de cirujanos por poseer propiedades tales como: osteoinducción, osteoconducción y suplenia de células osteoprogenitoras. Las complicaciones al utilizar el injerto autólogo incluyen: dolor local en el sitio de toma del injerto, infecciones,

fractura, sangrado, lesión del nervio cutáneo femoral lateral. (5).

Por otro lado, la utilización de injerto heterólogo se ha convertido en una práctica común controlado por rigurosas técnicas de esterilización y almacenamiento, el uso del mismo, elimina la necesidad de un segundo lugar de operación y reduce el riesgo de infección. (5). Se ha comparado de manera efectiva en pacientes con discectomía cervical anterior y fusión espinal, la utilización de injerto heterólogo con proteína morfogénica ósea (dosis de 0.9 mg. por nivel) y se ha visto que es tan efectiva en términos de fusión espinal y pronóstico como el injerto de cresta iliaca, es probable que sea el ajuste de dosis la clave para lograr el éxito con el uso de la proteína morfogénica humana. (6).

Con respecto a la BMP-2, el primer estudio piloto prospectivo y randomizado para su uso en cirugía cervical, cuyo objetivo principal fue evaluar la disponibilidad de esta proteína en la fusión cervical anterior, reveló en comparación con el grupo control mejoría postoperatoria significativa, con tasas de fusión espinal de 100%. (7) El éxito en los pacientes en que se utilizó la BMP-2 fue por lo menos en ese momento igual a los pacientes que se manejaron con injerto de cresta iliaca autólogo. A pesar de que la muestra del estudio es pequeña (33 pacientes) estadísticamente hubo una mejoría significativa. (7). Se ha demostrado también la eficacia y seguridad de la BMP-2 en la discectomía cervical anterior y fusión de un nivel o multinivel usando placas de titanio y espaciadores de polietileno en una población de 200 pacientes evidenciándose excelente pronóstico clínico y fusión sólida incluyendo pacientes multiniveles y en pacientes fumadores a dosis de 0.7 mg. (8,9).

Se considera que las proteínas morfogenicas humanas pueden tener una gran indicación en pacientes a quienes se las realizará cirugía cervical vía anterior en 3 o mas niveles, reintervenciones, pacientes diabéticos y obesos, quienes están en riesgo de complicaciones en el sitio de la toma del injerto y pacientes osteoporóticos en los cuales el injerto de cresta iliaca puede por si mismo estar sometidos a colapsos y a subsidencia. (6,10).

Algunos autores han abandonado el uso de la proteína morfogénica humana para fusión cervical anterior debido al alto costo y la disponibilidad de una alternativa practica tres veces menos costosa como es el injerto heterólogo y la matriz ósea desmineralizada en casos de 1, 2 y 3 niveles. (5).

**Proteína morfogénica humana recombinante 2 y cirugía espinal**

La proteína morfogénica humana recombinante 2 (rhBMP-2) ha sido una de las proteínas morfogénicas humanas mas investigadas. La combinación de BMP-2 y una esponja de colágeno absorbible fue aprobada por la FDA en el año 2002 como sustituto en fusión espinal. Este uso actualmente esta aprobado para la fusión intercorporal lumbar anterior en un nivel con LT-CAGE en pacientes con enfermedad discal degenerativa sintomática desde L4 a S1

por vía anterior o aproximación anterior laparoscopica. (11). Los resultados iniciales de diversos estudios prospectivos, randomizados han mostrado que la rhBMP-2 y la proteína morfogénica humana-7 son superior o equivalentes al injerto autólogo de cresta iliaca en tasas de fusión y pronostico clínico. (5).

Las proteínas morfogenicas inducen potencialmente la fusión a nivel cervical, Tumialan et al estudiaron 200 pacientes a quienes se le realizó discectomía multinivel cervical anterior y fusión con rhBMP-2 y espaciador PEEK. Los estudios dinámicos en flexo/extensión y estudios tomográficos revelaron tasas de fusión del 100%. (17) Buttermann reviso 66 pacientes con discectomía multinivel cervical anterior con utilización de aloinjertos o autoinjertos mas rhBMP-2 observando tasas de unión en los casos de autoinjerto comparados con el grupo de aloinjerto y rhBMP-2. (Tabla 1). (17).

|  | RhBMP-2 | Cresta iliaca autóloga |
|--|---------|------------------------|
| <b>Tasa de fusión en seguimiento a los 2 años</b>            | 100     | 95.6                   |
| <b>Criterios de la FDA para resultado exitosos</b>           | 94.5    | 88.7                   |
| <b>Mejoria del 20% en el indice de invalidez de Oswestry</b> | 79      | 79                     |

**Tabla 1:** Resultados clínicos y radiológicos de proteína morfogenica y cresta iliaca en fusión lumbar intercorporal anterior (modificado de referencia 21).

No se han observado efectos adversos relacionados con el uso de proteínas morfogenéticas recombinantes en contraste a la incidencia de dolor entre otras complicaciones que oscilan entre el 30-40% de los pacientes donde se toma injerto de cresta iliaca. Sandhel y col no han encontrado secuelas con el uso de rhBMP-2. (17) Por otra parte, se ha reportado edema masivo en la región cervical incluyendo la faringe con el uso de rhBMP-2. (16). Bridwell y col han sugerido que la causa más probable de hematoma postoperatorio y edema retrofaringeo es el uso de alta dosis de la proteína. (17) Lanman y Hopkins han investigado el uso de rhBMP-2 dentro de cajas intercorporal absorbibles; este estudio reporto 98% de fusión sólida a los 6 meses y fusión sólida al 100% en 12 meses. (17). Otra posibilidad es que puede potencialmente ocurrir respuesta del sistema inmune a los proteínas externas o a los antígenos introducidos se cree que esta respuesta es dependiente de concentración y duración.

#### **Proteína osteogénica-1: rhBMP-7**

En octubre del 2001 la proteína morfogénica 1 conocida como el implante OP-1, y el cual es la rhBMP-7 sobre un transportador de colágeno bovino tipo 1 recibió aprobación de la FDA para revisiones de fusión posterolateral (intertransversas). El uso de esta proteína para aplicación espinal finales específicas solo se aprobó en abril del 2004. (5).

Se conoce también que cuando se compara la OP-1 y autoinjerto de cresta iliaca con los resultados históricos de

fusión instrumentada en donde se utilizo únicamente injerto de cresta iliaca se ha determinado que el aproximadamente 89% de pacientes con OP-1 tienen importante mejoría clínica definida esta como más del 20% en lo que corresponde al puntaje preoperatorio Oswestry, pero es importante mencionar que cuando se utilizan criterios radiológicos estrictos para la evaluación de la fusión se obtiene que solo el 50% de los pacientes logra una fusión sólida aunque el 70% tiene evidencia radiográfica de formación de puentes óseos.

El INFUSE ha sido aprobado para fusión intercorporal lumbar primaria anterior.

#### **Seguridad**

El uso de las proteínas morfogenéticas se ha asociado con edema local y disfagia. Se ha propuesto que para disminuir los riesgos postoperatorios en relación al edema y la disfagia sería necesario un tipo de barrera local para limitar la expansión de la BMP, en el estudio de Patel et al, se obtuvo la limitación de la difusión de la BMP-2 usando derivados de fibrina en modelos murinos.

Se ha reportado que ningún paciente a de seguimiento por largo plazo a 10 años ha presentado efectos adversos y secuelas relacionados al uso de BMP-2 (22).

#### **Conclusiones**

Las proteínas morfogenéticas humanas son un grupo de proteínas osteoinductivas que forman parte de la superfamilia

de factor de crecimiento transformante beta y en donde con el uso de tecnología de genética molecular recombinante ha surgido la BMP-2 como promotora de hueso nuevo y crecimiento del cartílago. En el 2002 la FDA aprobó el uso del INFUSE (rhBMP-2 aplicada espina de colágeno) (Medtronic Sofamor Danek) para fusión lumbar anterior, aunque actualmente esta en evaluación la potencial evaluación a nivel cervical. (12).

Los críticos argumentan sobre el alto costo actual de las rhBMP que podrían limitar su uso. Pero sobre este tópico se necesitaran más estudios sobre costo-efectividad.

El futuro papel de las proteínas morfogenéticas en cirugía espinal será decisivo en los próximos años, interrogantes tales como la dosis efectiva, complementación sobre estudios de inmunogenicidad, costoefectividad y entre otras.

*Recibido: 03.01.09  
Aceptado: 05.04.09*

## Bibliografía

1. Reid PJ, Holman PJ. Iatrogenic pyogenic osteomyelitis of C-1 and C-2 treated with transoral decompression and delayed posterior occipitocervical arthrodesis. *Journal of Neurosurgery: spine*. December 2007. vol 7. Number 6:664-668.
2. Derner R, Anderson AC. The bone morphogenic protein. *Clin Podiatr Med Surg*. 2005 Oct;22(4):607-18.
3. Urist MR (1965) bone: formation by autoinducción. *Science* 150;893-899.
4. A guide from the The American Academy of Orthopedic surgeons (AAOS) and American Association of tissue banks (AATB): What can you tell me about bone and tissue transplantation. Retrieved June 21, 2005 from <http://www.aatb.org/aaosinfo.htm>
5. Vaidya R, Carp J, Sethi A, Bartol S, Craig J, Clifford M. Complications of Anterior Cervical Discectomy and fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2. *European spine Journal*. Vol 16. Number 8. August 2007.
6. Buttermann G. prospective nonrandomized comparison of an allograft with bone morphogenic protein versus an iliac-crest autograft in anterior cervical discectomy and fusion. *The Spine Journal* 2008. 426-435.
7. Baskin D, Ryan P, Sonntag V, Westmark R, Widmayer M. A prospective, Randomized, Controlled Cervical Fusion study Using Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 with the CORNESTONE-SR Allograft ring and the ATLANTIS Anterior cervical plate. *Spine Vol. 28* No 12 June 2003.
8. Tumialan LM, Pan J y col. The safety and efficacy of anterior cervical discectomy and fusion with polyetherketone spacer and recombinant human bone morphogenetic protein-2: a review of 200 patients.
9. Boakye M, Mummaneni P, Garret M, Rodts G, Haid R. Anterior cervical discectomy and fusion involving a polythetereketone spacer and bone morphogenetic protein. *Journal of Neurosurgery: Spine*. May 2005. Vol 2, Number 5:521-525.
10. Gautschi OP, Frey SP, Zellweger R. Bone morphogenetic proteins in clinical applications. *ANZ J Surg*. 2007 Aug;77(8):626-31.
11. Vaidya R, Weir R, Sethi A, Meisterling S, Hakeos W, Wybo CD. Interbody fusion with allograft and rhBMP-2 leads to consistent fusion but early subsidence. *The Journal of bone and Joint surgery*. Vol 89-B, No 3, March 2007.
12. Kain MS, Einhorn TA. Recombinant human bone morphogenetic proteins in the treatment of fractures. *Foot Ankle Clin*. 2005 Dec;10(4):639-50.
13. Giannoudis PV, Tzioupis C. Clinical applications of BMP-7: the UK perspective. *Injury*. 2005 Nov;36 Suppl 3:S47-50
14. Perri B, Cooper M, Laurysen C, Anand N. Adverse swelling associated with use of rh-BMP-2 in anterior cervical discectomy and fusion: a case study. *The Spine Journal*. Vol 7. Number 2. March-April 2007.
15. Bridwell KH, Anderson PA, Bodern SD, Vaccaro AR, Wang JC. What's new in spine surgery. *J. Bone Joint Surg Am* 2005;87-A:1892-901.
16. Lanman Th, Hopkins TJ. Lmbar interbody fusion after treatment with recombinant human bone morphogenetic protein-2 added to 70:30 poly(L-lactide-co-D,L-lactide) bioresorbable implants. *Neurosurg focus* 2004;16:E9.
17. Jeong GK, Sanddhu H, Farmer J. Bone Morphogenic proteins: Applications in spinal surgery. *Hospital for special surgery* 2005.

## Correspondencia

Luis Rafael Moscote

Barrio Zaragocilla. Primera calle 30 G No 50C-17, Cartagena de Indias, Bolívar. Colombia.  
e-Mail: neuromoscote@gmail.com