

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



**VALOR DE LA GAMMAGRAFÍA SECUENCIAL ÓSEA
CON MDP-99MTC EN EL SEGUIMIENTO DE LA
EVOLUCIÓN DE LOS INJERTOS ÓSEOS TRATADOS
CON GH**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Manuel Delgado García

Bajo la dirección del doctor

José Luis Carreras Delgado

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

**“VALOR DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA SECUENCIAL ÓSEA CON MDP-
99mTc EN EL SEGUIMIENTO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS INJERTOS
ÓSEOS TRATADOS CON GH”**

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

MANUEL DELGADO GARCÍA

MADRID, 1999

A mis padres

Presentada por el licenciado: D. Manuel Delgado García.

Para optar al grado: DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA.

Dirigida por el Doctor: D. José Luis Carreras Delgado.

Madrid, octubre de 1999.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que ha hecho posible que este trabajo vea la luz.

. En primer lugar, al Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado, Catedrático de Medicina Nuclear de la Universidad Complutense de Madrid, por aprobar este trabajo experimental como tema de tesis doctoral. También le agradezco en igual medida, la posibilidad de introducirme en otros campo prometedores de la especialidad.

. De igual forma, quiero agradecer la directa colaboración del Dr. D. Miguel Ángel Hernán Prados, especialista en Traumatología y Ortopedia, sin el cual la realización de esta Tesis hubiese resultado imposible.

. En especial, a mis maestros y compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Getafe, a los doctores: D. Carlos Pey Illera y D. Francisco Javier Penín González, D^a. María de los Ángeles Balsa Bretón y D.^a Mercedes Mitjavila Casanovas, por inculcarme una profunda admiración y curiosidad por la Medicina Nuclear. También, por el espíritu constructivo que adoptaron, prácticamente desde que inicié la realización de las primeras gammagrafías.,

.Al Prof. Dr. D. Jesús A. F. Tresguerres Hernández, Catedrático del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, autoridad indiscutible en el tema de la hormona de crecimiento, sin cuya ayuda, no podría haber incluido en este estudio grupos tratados con este fármaco.

. Mi agradecimiento por la colaboración prestada por la Profesora Dra. D^a Francisca Rius Díaz y por el Dr. D. Ramón Hidalgo, del Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Málaga, por su inestimable orientación en el tratamiento estadístico de los datos.

ÍNDICE

PRÓLOGO	11-12
1.- INTRODUCCIÓN	13-18
1.1.-Objetivo inicial.....	14
1.2 - Aproximación a un protocolo de trabajo conjunto.....	15
1.2.1.-El protocolo quirúrgico.....	16
1.2.2.- Técnicas diagnósticas	17
2.- LA REMODELACIÓN ÓSEA: FORMAS	19-35
2.1.- Correlación de la gammagrafía ósea con MDP-99mTc, radiología e histología, en procesos patológicos comparados. Significado de un estudio positivo.....	20
2.2.- Formas de remodelación ósea:	
2.2.1.- Formación ósea lamelar.....	23
2.2.1.1.- Con carácter fisiológico.....	23
2.2.1.2.- Con carácter patológico.....	25
2.2.2.- Osificación endocondral.....	27
2.2.2.1.- Con carácter fisiológico.....	27
2.2.2.2.- Con carácter patológico	28
2.2.3.- El tejido óseo reactivo	29
2.2.3.1.- Formación ósea reactiva aposicional.....	29
2.2.3.2.- Formación ósea reactiva zonal.....	31
2.2.4.- El tejido óseo neoplásico	32
2.3.- Ley de Wolff sobre la remodelación ósea.....	34

Índice

2.3.1.-Concepto	34
2.3.2.- El efecto de las fuerzas tensionales y de la sección abierta.....	34
2.3.3.- Aplicación a injertos óseos no pediculados.....	35
3.- FISIOLÓGÍA DE LA GH	37-50
3.1.- Acción de la hormona de crecimiento en la remodelación ósea.....	38
3.2.- Efectos del exceso y deficiencia de la GH en el metabolismo óseo.....	39
3.3.-La edad y la hormona de crecimiento.....	40
3.4.- La hormona de crecimiento y los esferoides sexuales	41
3.5.- Efectos de la GH en la composición corporal	42
3.6.- La GH y el sistema inmune.....	43
3.7.-Efectos directos de la GH en los tejidos: inducción citogenética.....	44
3.7.1.- Acción sistèmica y local de la IGFs	45
3.7.2.- Efectos de la GH en la masa ósea.....	46
3.7.3.- Estudio Brixen's	46
3.7.4.- Desacoplamiento entre la formación y resorción ósea (estudio Franchimont).....	47
3.7.4.1.- Parámetros de actividad osteoblástica y osteoclástica.....	47
3.7.5.- Discusión sobre la acción de la GH en el tejido óseo.....	49
3.8.- Riesgos derivados del tratamiento con análogos de la GH.....	50
3.8.1.- Optimización del uso de la GH.....	50
4.- EL PROTOCOLO GAMMAGRÁFICO	52-62
4.1.- Introducción	53
4.2.- Material y Método.....	54
4.3.- Índices de semicuantificación.....	55

Índice

4.3.1.- Índice del espacio intersticial (SMO-f)	55
4.3.2.- Índice de actividad osteoblástica (SMO-r)	56
4.4.- Interpretación.....	56
4.5.- Hipótesis preliminar.....	57
4.5.1.- Rentabilidad diagnóstica del estudio funcional gammagráfico....	58
4.5.2.- Objetivos generales	58
4.6.- Correlación de la gammagrafía con otras técnicas	59
4.6.1.- Valoración radiológica	59
4.6.1.1.- Escala (“score”) radiológica.....	59
4.6.2.- Valoración anatómica del injerto post-necropsia.....	60
4.6.2.1.- Escala (“score”) anatómico	60
4.6.3.- Finalidad de la realización de otros estudios	60
4.7.- Recursos utilizados.....	61
4.7.1.- Número de animales/distribución por grupos.....	61
4.7.2 - Número de artrodesis	61
4.7.3.-Tiempo de sacrificio	61
4.7.4.- Porcentaje de estudios realizados	62
5.-RESULTADOS	66-107
5.1.- Valores obtenidos en los estudios gammagráficos en la 1* semana.....	67
5.2.- Valores obtenidos en los estudios gammagráficos en la 2* semana.....	73
5.3.- Valores obtenidos en los estudios gammagráficos en la 4* semana.....	85
5.4.-Resultados de los estudios radiológicos en la 2ª semana.....	91
5.5 - Resultados de los estudios radiológicos en la 4ª semana.....	97
5.6.- Hallazgos anatómicos en los estudios post-necropsia.....	101

	<i>Índice</i>
5.7.- Incidencias. Evolución ponderal	107
6.- EL DISEÑO ESTADÍSTICO	113-223
6.1.- Introducción.....	114
6.2.- El muestreo	114
6.3.- Estadística inferencial. El contraste de hipótesis	115
6.3.1.- Pruebas de la Chi-cuadrado (χ^2).....	117
6.4.- Estadística descriptiva.....	119
6.4.1.- Distribución de frecuencias en los distintos grupos.....	119
6.4.2.- Tiempo de sacrificio	120
6.5.- Frecuencia de distribución de los distintos tipos de índices.....	122
6.6.- Estadística descriptiva del lugar de hipercaptación.....	130
6.7.- Estadística descriptiva en los estudios radiológicos.....	131
6.8.- Estadística descriptiva en los hallazgos anatómicos post-necropsia.....	133
6.9.- Estadística inferencial. Estudio de la relación existente entre las incidencias y la pertenencia a grupo.....	134
6.10.- Relación existente entre el lugar de la hipercaptación y los distintos grupos	136
6.11- Relación entre los hallazgos encontrados en los estudios radiológicos y la pertenencia a un grupo determinado	137
6.12 - Relación entre los hallazgos encontrados en los estudios postnecropsia y la pertenencia a un grupo determinado	144
6.13.- Realización de pruebas noparamétricas en los índices de semicuantificación.....	145

Índice

6.14.- Comparaciones múltiples. Relación entre los distintos tipos de índices y los grupos	147
6.15 - Comparaciones múltiples. Relación existente entre las incidencias y los hallazgos anatómicos encontrados en los estudios postnecropsia.....	153
6.16.- Comparaciones múltiples. Relación entre el lugar de hipercaptación y los hallazgos anatómicos encontrados en los estudios postnecropsia.....	155
6.17 - Comparaciones múltiples. Relación entre los hallazgos en radiología y los encontrados en los estudios postnecropsia	159
6.18.- Comparaciones múltiples. Relación entre el lugar de la hipercaptación y las incidencias.....	163
6.19.- Comparaciones múltiples. Relación entre los hallazgos en radiología y la presencia o no de incidencias	167
6.20.- Estudio estadístico de la influencia de la hormona de crecimiento en la evolución ponderal	172
6.21.- Contrastes multivariados. Estudio evolutivo de los índices de semicuantificación	177
6.22.- Validez de la gammagrafía como test diagnóstico de “no-uniión”	185
6.23 - Validez de la radiología como test diagnóstico de “no-uniión”.....	209
6.24.- Validez de ambas técnicas de imagen, como test de diagnóstico combinado para “no-uniión”	212
6.25.- Sensibilidad y Especificidad de los estudios de diagnóstico por imagen.....	215
7.- DISCUSIÓN	224-228
8.- CONCLUSIÓN	229-234

Índice

8.1.- Utilidad de las distintas técnicas de diagnóstico por imagen, en el diagnóstico precoz de viabilidad/“no-unión” de injertos óseos no pediculados.....	232
8.2.- Planteamiento del problema en el seguimiento con las técnicas de imagen, de injertos óseos tratados con GH.....	234
9.- ICONOGRAFÍA.....	235-254
10.-ADDENDA BIBLIOGRÁFICA.....	255-264

PRÓLOGO:

En Enero de 1.997, inicié en la Unidad de Investigación y en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Getafe, los primeros trabajos experimentales que concluyeron en esta tesis doctoral.

A través de una iniciativa del Servicio de Traumatología (Unidad de Raquis) de este centro, surgió la posibilidad de realizar el seguimiento gammagráfico de artrodesis realizadas en conejos, en las que habían utilizado injertos autólogos de cresta ilíaca.

El principal problema con el que un traumatólogo se encuentra ante un procedimiento de este tipo, es el alto porcentaje de pseudoartrosis, que es causa de dolor lumbar, ya desde un postoperatorio temprano.

Ante tal evento, nos interesaba un modelo experimental, donde las pruebas de diagnóstico por imagen se realizaran en las primeras semanas del postoperatorio. Con el objetivo de mejorar estos resultados, decidimos confrontar un grupo placebo frente a animales tratados farmacológicamente (GH), a través de dos vías de administración, la subcutánea y la administración quirúrgica en el injerto. El estudiar estas dos formas de administrar el fármaco, estaba justificado porque la acción inductora de la GH en la diferenciación citogenética de los pre-osteoblastos, está influenciada por factores locales.

Para un mejor aprovechamiento de este estudio, decidí no perder ninguna de las variables que esta técnica me podía ofrecer, por lo tanto, realicé estudios en varias fases y cuantifiqué los cambios ocurridos en cada una de ellas. Los médicos nucleares,

podemos estar más o menos acostumbrados, a que se nos pidan la realización de estudios, a pacientes que años atrás se les realizó una artrodesis en la columna, bien

Prólogo

instrumentalizada, o si la evolución de ésta no fue del todo satisfactoria, una fusión vertebral con injerto de cresta ilíaca, y según el protocolo quirúrgico, con esta segunda posibilidad de entrada. Como decía, de vez en cuando, solemos ver estudios gammagráficos de éste tipo, muchos de los cuales tienen años de evolución, por lo que el propósito de mi trabajo, es valorar la utilidad de esta técnica en un postoperatorio temprano, de pocas semanas de evolución, donde indudablemente, los hallazgos gammagráficos (hipercaptación), no lo podemos interpretar de igual forma a los que conocíamos.

Ante una iniciativa de este tipo, dividí el estudio en dos partes, en la primera, realicé un estudio descriptivo, con todas las variables que me ofrecía la gammagrafía, valorando el grado de significancia estadística de las diferencias encontradas entre los distintos grupos. En la segunda, correlacioné nuestra técnica, con la radiología, y con los hallazgos anatómicos postnecropsia, donde se objetivó con la pieza en la mano, si realmente hubo o no fusión. A este respecto, la correlación de las técnicas de diagnóstico por imagen con los resultados anatómicos encontrados en los estudios realizados tras la necropsia, es el objetivo principal de mi trabajo.

Finalmente quiero agradecer, a todas aquellas personas, maestros y discípulos, que de alguna manera se interesen por este trabajo.

Manuel Delgado García

Especialista en Medicina Nuclear

Madrid, a 20 de octubre de 1999

Introducción

CAPÍTULO 1º

INTRODUCCIÓN

1.1.- OBJETIVO INICIAL.

La eficacia de la exploración funcional gammagráfica radica en la sensibilidad diagnóstica frente a las pruebas radiológicas. Es capaz de valorar los cambios fisiológicos que se desarrollan en el proceso de cicatrización ósea, antes que aparezcan los primeros signos radiológicos de consolidación (esclerosis).

El propósito de este trabajo, es demostrar la utilidad predictiva de los estudios secuenciales gammagráficos, como método de seguimiento postoperatorio en artrodesis realizadas en conejos, en las que se emplearon injertos autólogos de cresta ilíaca.

1.2.- APROXIMACIÓN A UN PROTOCOLO DE TRABAJO CONJUNTO.

La artrodesis intertransversa postero-lateral es la técnica más comúnmente realizada en columna lumbar. Este procedimiento consigue con frecuencia la fusión, pero el retraso o la falta de consolidación del injerto, es causa de dolor lumbosacro⁷⁷.

Diversos estudios muestran que el porcentaje de pseudoartrosis observado en artrodesis lumbar intertransversa, puede llegar al 35 %³².

La fusión vertebral está condicionada por diversos factores: unos dependientes de la situación del paciente (estado nutricional, edad, enfermedades sistémicas, estado hormonal, etc.), otros de la técnica quirúrgica utilizada y de los cuidados postoperatorios (tipo de injerto, instrumentación, niveles de fusión, técnicas rehabilitadoras, inmovilización externa, etc.)¹⁹.

Distintos autores afirman que la administración exógena de GH consigue una activación del “turnover” óseo, aumentando la formación endóstica y perióstica, y, al mismo tiempo, disminuye la reabsorción endóstica^{6,23,25}.

Esta hormona ejerce un efecto directo e indirecto sobre las células óseas. Se ha observado, tanto “in vivo” como “in vitro”, que consigue estimular la proliferación de células y la síntesis de la matriz ósea. Este efecto ha sido utilizado experimentalmente en animales, donde se ha demostrado que la administración de la GH, consigue acelerar la consolidación y un aumento de la resistencia mecánica del hueso a nivel de las fracturas^{4,6,63}.

Introducción

El papel de los factores de crecimiento, y de otras sustancias moduladoras^{6,69}, en enfermedades óseas, ha sido un tema de considerable interés clínico y de reciente investigación. Los estudios se centran en cuatro procesos musculoesqueléticos frecuentes, en los cuales los factores de crecimiento juegan un papel importante: crecimiento esquelético, consolidación de fracturas, reparación del cartílago articular y osteoporosis^{18,19}.

1.2.1.- PROTOCOLO QUIRÚRGICO³⁹

El animal utilizado fue el conejo Albino de Nueva Zelanda con pesos entre 3.5 y 4.5 Kg.

Los animales fueron anestesiados con una mezcla de Atropina 0.2 cc, Ketamina 0.7 ml/Kg. y Rompun 0.2 ml/Kg. al 2 %. Para el control del dolor intra y postoperatorio, la piel y el tejido subcutáneo fueron infiltrados con 6 ml de bupivacaina al 0.5 %. Con las medidas habituales de asepsia, se realizó una incisión posterior y longitudinal a nivel lumbar.

Se disecó subperióticamente mediante elevación de todos los músculos desde la apófisis espinosa, láminas y facetas posteriores, terminando la disección cuando se expusieron las apófisis transversas. Tras identificar el sacro, se contó las apófisis espinosas, hasta localizar la L5. Se decorticó las láminas desde L5 a L6 y las apófisis transversas.

Se extrajo un injerto autólogo de la cresta ilíaca derecha, se morselizó con las apófisis espinosas de L5 y L6, así como parte de sus apófisis transversas. El injerto

Introducción

obtenido se situó entre las bases de las apófisis transversas de ambas vértebras. Se completó la intervención mediante sutura por planos¹⁸.

Se administró cefazolina (80 mg. i.m.), inmediatamente antes de la cirugía, como cobertura antibiótica.

A las 24 horas de la cirugía, se empezó a administrar la hormona de crecimiento a los animales del grupo II (GH s.c.). La dosis que se empleó fue de 2 UI/12 h.(3 mg/Kg/día) por vía subcutánea, y, 2 UI en cada injerto, en el propio acto quirúrgico, en el grupo III (GH local). Después de realizar el control gammagráfico pertinente en un postoperatorio inmediato (1% 2ª y/o 4ª semana), parte de los especímenes de cada grupo se sacrificaron en la 2ª semana, y en el resto, se realizó el estudio postnecropsia en la 4ª semana.

En el grupo que servía de control (grupo I), se empleó suero fisiológico por vía subcutánea, a la dosis de 1 ml/día, iniciándose la administración a las 24 horas de la cirugía.

1.2.2.- TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.

Se realizaron estudios radiológicos, una vez que los animales fueron sacrificados (proyección posteroanterior).

Además de los estudios de diagnóstico por imagen, se realizó un estudio anatomopatológico, donde se valoró el grado de fusión (de injerto suelto, hasta unión total con las dos apófisis transversas).

Introducción

Para una mejor valoración, analizamos por separado los dos injertos que componen la artrodesis (nº de casos=nº de injertos) y globalmente (nº de orden 1, que correspondía al injerto derecho y nº de orden 2, al izquierdo).

CAPITULO 2º

LA REMODELACIÓN ÓSEA: FORMAS

2.1.- CORRELACIÓN ENTRE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA, RADIOLOGÍA E HISTOLOGÍA EN PROCESOS PATOLÓGICOS COMPARADOS. SIGNIFICADO DE UN ESTUDIO GAMMAGRÁFICO POSITIVO.

La acumulación del radiotrazador óseo en todas sus fases, está asociada con cambios histológicamente específicos. El conocimiento de esos cambios, permite una mejor interpretación de un estudio isotópico positivo, sobre todo, cuando lo correlacionamos con la radiología³⁸.

El incremento de la captación en la fase más precoz, tras la inmediata inyección del radiotrazador, se corresponde con las diferencias encontradas en el espacio vascular. En la fase de “pool” sanguíneo, la acumulación del radiotrazador está causada por la neovascularización, un rasgo distintivo del tejido de granulación reactivo o de la angiogénesis neoplásica.

En la fase tardía, la captación del radiotrazador se atribuye a la producción de osteoide. El conocimiento de estos cambios, puede ayudar al médico nuclear a una aproximación diagnóstica³⁸. En la práctica, la correlación gammagráfica y radiológica, tiene un valor predictivo, permitiendo un acercamiento dinámico al comportamiento de una lesión ósea. Aún así, muchas veces no se puede realizar un diagnóstico específico.

En la fase vascular, la imagen gammagráfica es similar a un angiograma. Desórdenes caracterizados por un incremento del número de vasos sanguíneos, tales como, malformaciones vasculares, cursan con un incremento focal de la fijación del

La remodelación ósea: formas

radiotrazador, diferenciable de áreas no enfermas. Normalmente estas lesiones ocurren en el tejido adyacente al hueso o en una viscera.

En la fase de “pool” sanguíneo, la acumulación del radiofármaco está causada por extravasación del radionucleido, desde la sangre hacia los tejidos blandos. Este escape es mayor en dos tipos de tejidos: de granulación y neoplásico. Ambos tejidos están caracterizados por la proliferación de pequeños vasos sanguíneos, proceso llamado de angiogénesis o neovascularización.

En estos procesos, las células endoteliales migran de los vasos matriciales de un área no enferma, hacia otra enferma. Esta acción está mediada por la interacción de factores estimulantes. El frente de migración celular, está compuesto por la proliferación de células endoteliales y por la organización en capilares tubulares. Estos nuevos capilares permiten el paso de un fluido rico en proteínas, hacia el espacio extravascular. Este acúmulo intersticial es el responsable del incremento en la captación del radiotrazador.

El edema de tejidos blandos, tanto en neoplasias como en reacciones inflamatorias, también se manifiesta en Resonancia Magnética Nuclear, como un incremento de la señal en las secuencias potenciadas en T_2 , también causado por el escape de fluido hacia el espacio extracelular y formación de nuevos capilares.

En el tejido de granulación, el estímulo para la angiogénesis, normalmente es la secreción del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).

El tejido tumoral, secreta sus propios factores angiogénicos, siendo este proceso necesario para la supervivencia de la célula neoplásica⁴¹. Algunas neoplasias, como es el

La remodelación ósea: formas

caso del sarcoma de Ewing, presentan una extensa proliferación vascular. De hecho, el nombre original dado para este sarcoma era el de “endotelioma difuso del hueso”.

En la fase tardía, de un estudio gammagráfico óseo, la acumulación del radiotrazador, está atribuida a la síntesis de tejido óseo nuevo por los osteoblastos.

La síntesis de tejido óseo nuevo, ocurre en dos fases³⁸:

- 1.- Secreción de osteoide por los osteoblastos.
- 2 - Mineralización de ese osteoide, por el calcio y el fosfato presentes en el fluido extracelular.

En la primera fase, los precursores de los osteoblastos son reclutados en un área ósea, por acción de la síntesis local de factores de crecimiento. Después, ocurre la diferenciación de los preosteoblastos en el espacio extracelular aumentado, en osteoblastos ovales, los cuales sintetizan el osteoide.

El osteoide es la matriz orgánica del hueso, y consiste principalmente en colágeno tipo I (40 %). También está compuesto por numerosas proteínas no colágenas, tales como la osteonectina y la osteocalcina.

Las proteínas no colágenas son importantes en la fase de mineralización ósea. Entre 5°-15° día de la síntesis del osteoide, comienza la mineralización de la matriz orgánica. El calcio y el fósforo en el fluido extracelular, comienzan a precipitar dentro de las fibras colágenas del osteoide.

Inicialmente, la precipitación del mineral, es en forma de matriz cristalina pobremente organizada. Con el tiempo, la matriz cálcica inmadura, evoluciona a una red

cristalina de hidroxapatita cálcica.

La remodelación ósea: formas

La captación del radiotrazador que ocurre durante la fase de mineralización, se atribuye a la adhesión del grupo fosfato, que es uno de sus componentes moleculares, a los nuevos cristales óseos formados.

En la fase tardía de un estudio isotópico óseo, el acúmulo focal del radiofármaco, puede ser interpretado como un incremento de la actividad osteoblástica, resultando este hallazgo muchas veces inespecífico.

2.2.- FORMAS DE REMODELACIÓN ÓSEA ³⁸.

La remodelación ósea se produce de cuatro maneras posibles:

- 2.2.1.- Formación ósea lamelar.
- 2.2.2.- Osificación endocondral.
- 2.2.3.- Tejido óseo reactivo.
- 2.2.4.- Tejido óseo neoplásico.

En las distintas formas descritas, el radiofármaco presenta igual afinidad por el tejido óseo formado. Por consiguiente, este conocimiento permite una explicación y correlación más exacta entre las distintas técnicas diagnósticas.

2.2.1.- LA FORMACIÓN ÓSEA LAMELAR.

2.2.1.1.- CON CARÁCTER FISIOLÓGICO.

Es un proceso mediante el cual, el tejido óseo existente, es reemplazado por pequeños incrementos de tejido nuevo, produciéndose este proceso a lo largo de toda la

vida.

La remodelación ósea: formas

De hecho, otros tejidos, como la mucosa intestinal y la piel, son gradualmente reemplazados. El esqueleto presenta una tasa de reemplazo anual del 18 %. Teóricamente, el esqueleto entero se reemplaza cada 5 años, aunque la tasa de remodelación ósea varía en las diferentes zonas del esqueleto.

El tejido óseo trabecular es más activo, presentando una tasa de reemplazo anual del 25 %. En sentido opuesto, el hueso cortical se reemplaza a un ritmo anual de un 2 %.

La remodelación ósea tiene tres importantes funciones:

1.- Remodelación del tejido óseo dañado.

El hueso envejecido es más friable y quebradizo, desarrollándose con relativa frecuencia pequeñas grietas. El proceso de remodelación añade hueso nuevo a estas áreas dañadas.

2.- Reforzamiento óseo en zonas sujetas a incremento de las fuerzas tensionales.

3.- Homeostasis del metabolismo calcio/fósforo (Ca/P).

El escape temporal de calcio durante este proceso, puede llegar a producir un incremento del balance Ca/P.

La remodelación ósea se lleva a cabo por las células óseas. En primer lugar, los osteoclastos reabsorben la cavidad ósea, y, después un grupo de osteoblastos llena la cavidad con hueso nuevo. Este proceso, está probablemente iniciado por efecto piezoeléctrico o flujo de potenciales formados cuando el hueso es deformado, reabsorbiéndose posteriormente por la acción de los osteoclastos. También secretan una sustancia pobre en colágeno y rica en proteoglicanos, cuya función es ligar el tejido

óseo formado dentro de la cavidad. Cuando los osteoclastos han realizado su trabajo,

La remodelación ósea: formas

envían señales para la atracción de los osteoblastos hacia la cavidad reabsorbida. Esta última acción descrita se denomina “de enganche”.

Los factores de crecimiento median el proceso anteriormente descrito. Los principales son: el factor de transformación del crecimiento (TGF- β) y el factor de crecimiento insulino-dependiente (IGF). El acoplamiento siempre es secuela de la reabsorción osteoclástica, incluso en estados patológicos.

En un adulto sano, el proceso de remodelación ósea no altera la masa del esqueleto. En principio, el 12 % de la superficie trabecular ósea, es cubierta por tejido óseo activamente mineralizado. La captación del difosfonado ocurre durante la remodelación normal, pero es muy baja y uniforme.

2.2.1.2.- CON CARÁCTER PATOLÓGICO.

Existen enfermedades que presentan un “turnover” óseo incrementado. Estos desórdenes pueden afectar a un solo hueso o al esqueleto entero. Aunque la actividad osteoblástica y osteoclástica está incrementada, el hueso formado a menudo es menor que el destruido. Por lo tanto, las enfermedades con “turnover” óseo incrementado, tales como el hiperparatiroidismo 1^a, la osteodistrofia renal y la osteoporosis post-menopáusica (tipo I), se caracterizan por osteopenia.

Aumentos del “turnover” óseo con carácter focal, se manifiestan en los estudios isotópicos óseos por un incremento relativo del radiotrazador, en relación con el resto del esqueleto. En estas enfermedades, la reabsorción osteoclástica puede superar a la formación ósea existente, manifestándose radiológicamente por osteopenia y gammagráficamente por incremento relativo en la captación del radiotrazador. Este

La remodelación ósea: formas

aumento está justificado, porque la actividad osteoblástica está incrementada, aunque en menor medida que la osteoclástica. Este comportamiento es el que siguen los síndromes osteoporóticos focales, como son la distrofia simpático-refleja y la osteoporosis transitoria.

La patogénesis exacta de estos síndromes es desconocida, pero presentan rasgos histológicos, radiológicos y gammagráficos solapados. Todos ellos muestran una reabsorción osteoclástica aumentada, hiperemia, edema de médula ósea con moderados signos de inflamación crónica. Un hecho común de todas estas lesiones es su carácter reversible.

Otras enfermedades que cursan con aumento del “turnover” óseo, como es el caso de la enfermedad de Paget, se caracterizan por un estado de remodelación caótico y exagerado. Presenta una captación aumentada del radiotrazador óseo en fases tardías, por el predominio de la actividad osteoblástica. Como hallazgo histológico, se caracteriza por un patrón “en mosaico”, compuesto por bandas de remodelación anómala. Según Edward F McCarthy³⁸, una fractura de estrés es otro estado de “turnover” aumentado. En contra de la teoría popular, que define a esta lesión como un acumulo de microfracturas más un callo añadido, esta lesión correspondería a una zona lineal de aumento del recambio óseo, debido al estrés acumulado en la zona. El proceso inicial que tiene lugar en una lesión de este tipo, es la aparición de una cavidad de reabsorción ósea, con respuesta insuficiente en la actividad osteoblástica. En la radiografía, en ocasiones se aprecia una zona de rarefacción, que se correlaciona en la

La remodelación ósea: formas

gammagrafía, con un incremento lineal en la captación del radiotrazador, atribuible al incremento de la actividad osteoblástica.

2.2.2.- OSIFICACIÓN ENDOCONDRALE.**2.2.2.1.- CON CARÁCTER FISIOLÓGICO:**

Como en el proceso anteriormente descrito, la formación ósea endocondral, es un proceso fisiológico, en el cual el osteoide se deposita sobre un cartílago preexistente. La mayoría del esqueleto se forma de esta manera. Por ejemplo el tipo de osificación que se presenta en los centros primarios y secundarios de crecimiento es endocondral. Este tipo de formación ósea es la responsable del crecimiento longitudinal de los huesos. En los estudios isotópicos óseos efectuados a niños, apreciamos un importante aumento de la fijación del radiotrazador en los núcleos de crecimiento, que se corresponde con este tipo de osificación.

Para que se lleve a cabo este proceso, en el cartílago preexistente debe producirse una serie de cambios programados. Primero ocurre una hipertrofia de los condrocitos, llegando a presentar un citoplasma vacuolado rico en glucógeno. Cuando se calcifica la matriz orgánica del cartílago, los condrocitos mueren y los espacios vacíos se llenan de un tejido vascularizado, compuesto de células mesenquimales. Estas células, se convierten en osteoblastos, secretando un osteoide sobre los septos del cartílago calcificado, que rápidamente se mineraliza. Este complejo formado por tejido óseo con un núcleo de cartílago calcificado, recibe el nombre de "matriz esponjosa primaria". Gradualmente el cartílago es reemplazado por hueso lamelar maduro.

2.2.2.2.- CON CARACTER PATOLÓGICO:

La osificación endocondral también puede ocurrir sobre cartílago anormal, como es el neoplásico, pero el proceso descrito, se produce de manera desorganizada.

El osteocondroma es una de las lesiones tumorales óseas más frecuentes. Consiste en un desplazamiento subperióstico de una porción del cartílago de crecimiento. Esta protuberancia ósea, con el crecimiento longitudinal del hueso, crece por osificación endocondral.

Los encondromas, se forman por un procedimiento similar, pero el resto cartilaginoso es atrapado en el canal medular, ocupando menos la porción cortical. Sujetos a los mismos factores de crecimiento, los encondromas, crecen hasta la madurez esquelética. Aunque la proliferación condrocítica termina cuando el crecimiento se ha completado, el proceso de osificación endocondral continua por muchos años, incluso llegan a crecer en la etapa adulta. La osificación ocurre en la periferia de lóbulos cartilaginosos, produciendo el típico patrón de “mineralización en anillo”. Este proceso de osificación, explica la acumulación del radiotrazador en el encondroma, incluso se presenta cuando no está creciendo.

La osificación endocondral, también acontece sobre cartílagos malignos (condrosarcoma), siguiendo un patrón focalmente desorganizado. La formación ósea depende del grado de diferenciación, desarrollando los bien diferenciados (bajo grado), mayor proporción de tejido óseo endocondral.

2.2.3.- FORMACIÓN DE TEJIDO ÓSEO REACTIVO.

Es la tercera forma de osificación ósea. Es un tipo de hueso reparativo, que se produce como respuesta ósea a una agresión. Hay muchos tipos de lesiones óseas desencadenantes: Traumáticas, isquémicas, infecciosas y neoplásicas.

Las dos principales modalidades de remodelación ósea reactiva son:

2.2.3.1.- Formación ósea reactiva aposicional.

2.2.3.2.- Formación ósea reactiva zonal.

Este primer tipo, se acompaña de proliferación de tejido de granulación en el canal medular. La osteoartritis y osteonecrosis son dos procesos patológicos caracterizados por el desarrollo de tejido de granulación y aposición de tejido óseo. En ambas enfermedades, el tejido óseo se forma sobre trabéculas óseas existentes. Estos procesos se manifiestan por incremento de la densidad ósea. El trazador radioactivo, también se acumula durante este proceso de reparación.

La osteoartritis es consecuencia de un fracaso en la función del cartílago articular, con el consiguiente sufrimiento del tejido óseo subcondral. El trauma originado por las fuerzas que operan en la articulación, origina un tejido de granulación vascularizado, que originándose en la médula, crece en los espacios intratraveculares del espacio subcondral. Entonces las células mesenquimales perivasculares, se diferencian en osteoblastos, que depositan una capa de osteoide en las trabéculas existentes. El aumento del grosor de las trabéculas protege de futuras lesiones. En fases tardías de las

La remodelación ósea: formas

osteoartritis, las trabéculas subcondrales están aumentadas hasta 4 veces su valor normal, rasgo, que en los estudios radiográficos se manifiesta por esclerosis subcondral.

La fase reparativa de las osteonecrosis, también se caracteriza por la formación de hueso reparativo aposicional e incremento en la captación del radiotrazador. Inicialmente el segmento necrótico no capta el radiofármaco. Los elementos celulares están muertos, no hay actividad osteoblástica ni osteoclástica. El flujo sanguíneo está interrumpido. Este fenómeno inicial explica la osteopenia que encontramos en los estudios radiológicos.

El incremento en la captación del radiotrazador, indica la formación de tejido óseo por aposición. Los osteoclastos llegan al sitio necrótico por diferenciación de precursores desde la médula o sangre. Comienzan a reabsorber el hueso necrótico. Después, las cavidades producidas por reabsorción se llenan de tejido óseo viable, en un proceso llamado "reemplazo por deslizamiento". Los osteoblastos depositan osteoide sobre las trabéculas necróticas, aumentando el grosor de éstas y aumentando, por consiguiente, la radiodensidad.

En los infartos asintomáticos de localización medular, el proceso de cicatrización continúa durante muchos años, por lo tanto, infartos óseos antiguos presentan incremento en la captación del radiotrazador en fases tardías.

Los infartos subcondrales evolucionan a un rápido fracaso articular, y, por consiguiente a una artroplastia total de la articulación.

En añadidura, a todas las patologías descritas, la remodelación ósea con formación de tejido óseo reactivo aposicional, se encuentra también en algunos casos de

La remodelación ósea: formas

osteomielitis y desórdenes neoplásicos, particularmente en los carcinomas metastásicos. Todo esto explica el aumento de radiodensidad característico de algunas osteomielitis y el carácter blástico de algunas metastásis, producido por el hueso aposicional formado por estimulación de células neoplásicas.

2.2.3.2.- Formación ósea reactiva zonal.

Es aquella que se produce en respuesta a procesos líticos. El anillo esclerótico que se forma alrededor de una lesión lítica, es atribuido a la formación de tejido óseo reparativo zonal. En algunas lesiones líticas, la destrucción ósea es causada por reabsorción osteoclástica.

Se ha asociado el inicio del proceso de reabsorción en infecciones, neoplasias, procesos reactivos intraóseos, a la secreción de factores de activación de los osteoclastos. Como en otras formas de resorción ósea, la acción osteoclástica está acoplada con la actividad osteoblástica.

En lesiones de rápido crecimiento, la actividad osteoclástica no se puede seguir de la réplica osteoblástica. En contraste con lesiones de bajo crecimiento, que manifiestan una intensa actividad osteoblástica. Estas lesiones de bajo grado, en la radiología manifiestan una radiolucencia bien definida, a veces con anillo esclerótico localizado en la periferia de las lesiones. Este hueso reparativo está dispuesto en capas irregulares, con hueso maduro en la periferia de las lesiones.

El patrón zonal de distribución ósea reactiva es también característico de muchos procesos reactivos extraóseos, tales como, la miositis osificante y la periostitis reactiva.

2.2.4.- FORMACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO NEOPLÁSICO.

Es la última forma de osificación. Tumores óseos primarios, tanto, benignos como malignos, producen osteoide. Por ejemplo, el osteosarcoma, forma una variedad de osteoide atípico. En estos tumores, la radiodensidad y la intensidad del acúmulo del radiotrazador equivalen a la producción de osteoide. En neoplasias que presentan marcada actividad osteoblástica, acumulan con gran avidez el radiotrazador. En contraste, el osteosarcoma telangiectásico, lesión caracterizada por su intensa radiolucencia, fija el radiofármaco con menos intensidad que otras neoplasias primarias de carácter maligno. Estos tumores también producen tejido óseo reactivo. En el osteosarcoma, el triángulo de Codman, está causado por una reacción perióstica con extensión a tejidos blandos.

En ocasiones, la acumulación del radiotrazador es mayor en el hueso reactivo que en la neoplasia primaria.

En conclusión, la acumulación del radiotrazador está asociada a cambios histológicos específicos. El conocimiento de estos cambios, permite una mejor interpretación de las gammagrafías óseas positivas (hipercaptantes), especialmente cuando lo correlacionamos con la radiología.

El incremento de la captación en la fase más precoz, tras la inmediata inyección del radiofármaco, corresponde a un espacio vascular bien diferenciado.

En la fase de "pool", el acúmulo del radiotrazador está causado por neo vascularización, rasgo distintivo del tejido de granulación o de la angiogénesis neoplásica⁴¹.

La remodelación ósea: formas

En la fase tardía, el acumulo del radiotrazador está asociado a la producción de osteoide³⁸.

Con la correlación radiológica, más el conocimiento del tipo de remodelación ósea (endocondral, reactiva o neoplásica), puede aproximamos a un diagnóstico correcto.

2.3.- LEY DE WOLFF SOBRE LA REMODELACIÓN ÓSEA.⁶⁵

2.3.1.- CONCEPTO.

El esqueleto humano es capaz de percibir, a través de un mecanismo desconocido, la localización y orientación de las fuerzas tensionales a las que está sometido, teniendo como respuesta una producción adecuada de mineral y colágeno, con el fin de soportarlas. Por lo tanto, el tejido óseo que está sometido a estrés de menor intensidad, presenta un recambio más lento.

En niños jóvenes, en periodo de crecimiento y que presentan algún hueso sometido a deformidades angulares, son capaces de remodelar el tejido óseo, adquiriendo éste una configuración normal.

De igual modo, cuando un cirujano injerta tejido óseo en una fractura o en un defecto, el hueso que es intervenido es capaz de remodelarse, de tal manera, que el mineral formado, presenta una correcta orientación para resistir las fuerzas tensionales.

2.3.2.- EFECTO DE LAS FUERZAS TENSIONALES Y DE LA SECCIÓN ABIERTA.

Los defectos que conllevan una pérdida de mineral en segmentos óseos de huesos largos, suponen un incremento del estrés de las trabéculas con relación a las fuerzas tensionales, a las que habitual mente están sometidas, aumentando el riesgo de fractura patológica.

Definimos como sección abierta, el defecto geométrico en un cilindro óseo que excede 3/4 partes del grosor de mismo. Cuando ocurre esto, la resistencia torsional del hueso, se reduce en un 90 %.

La remodelación ósea: formas

En las diáfisis y en áreas diafiso-metafisarias de los huesos largos, el tejido cortical juega un mayor papel en la estabilidad estructural ósea; mientras que, el tejido trabecular en las diáfisis de los huesos largos interviene en menor grado en esta función.

En la metafisis, las trabéculas son densas y soportan bajo la superficie articular, fuertes fuerzas compresivas. La distribución del hueso trabecular, en esta última zona descrita, permite una distribución óptima de las fuerzas bajo el cartílago articular.

Los tumores malignos primarios óseos (osteosarcoma, condrosarcoma), destruyen más lentamente la cortical que el tejido óseo trabecular. Ante el crecimiento intraóseo de un tumor, la respuesta habitual es la reabsorción del endostio cortical y reemplazo de la superficie perióstica por tejido nuevo. Las fracturas sólo se producen en un 5% de los tumores óseos primarios malignos. En carcinomas metastásicos, como el pulmonar y el renal, que producen con alta incidencia metástasis líticas, la ocurrencia de fracturas patológicas es mayor.

En general, cuando existe una pérdida o destrucción ósea comprendida entre 50%-75%, el riesgo de fractura se incrementa, por lo que en estos casos se recomienda la fijación interna profiláctica²⁶.

2.3.3.- APLICACIÓN A INJERTOS ÓSEOS NO PEDICULADOS.

Durante las tres primeras semanas, el injerto óseo resulta más proclive a las fracturas, debido a la desvitalización que experimenta y a la mineralización parcial del osteoide. Después se produce una mineralización completa. El mineral y el colágeno se depositan en función de las fuerzas tensionales a las que está sometido, hasta completar una sección eficaz que impida la fractura del mismo⁶⁵.

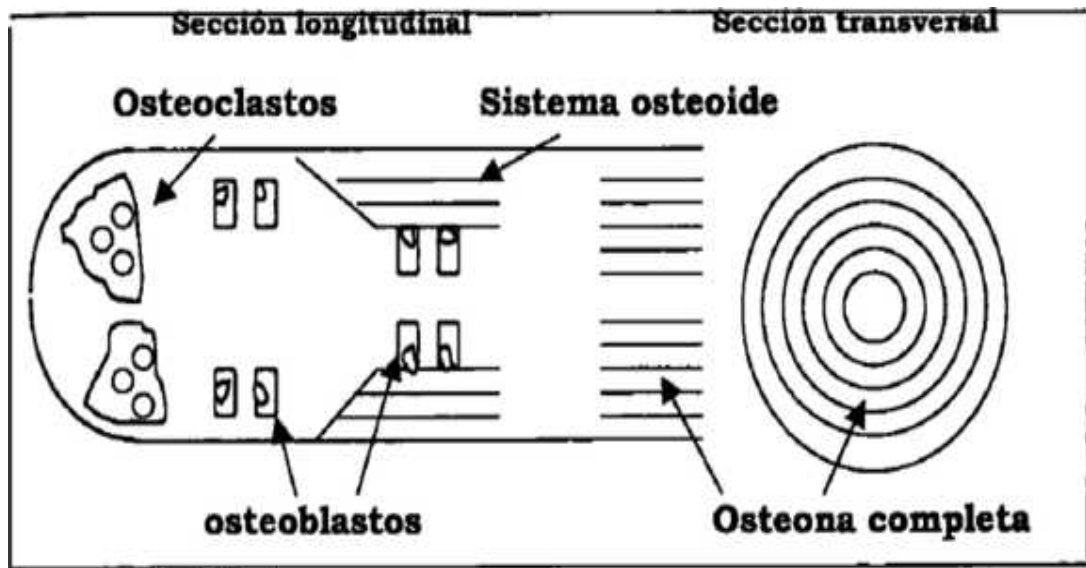


Diagrama de la "cuña de tallado osteoclástica". Los osteoclastos reabsorben el hueso, su acción está acoplada con la función de los osteoblastos, que depositan osteoide. En aproximadamente 21 días, el sistema osteoide estará mineralizado (Chao EYS y Aro HT)²⁶.

CAPITULO 3º

FISIOLOGÍA DE LA GH

3.1.- LA ACCIÓN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA REMODELACIÓN ÓSEA.

Se ha demostrado tanto “en vivo” como “in vitro”, que dosis bajas de hormona de crecimiento, induce una estimulación sostenida de la función de los osteoblastos^{7,23}.

La concentración de hormona de crecimiento decrece con la edad¹¹.

La respuesta de la GH a los factores de liberación, está influenciada por varias hormonas, entre las que se encuentran las hormonas sexuales¹.

Estos aspectos influyen en la composición corporal, el sistema inmune y la densidad ósea⁵. Se ha achacado el declinaje de la función de los esteroides sexuales, como responsable de la osteoporosis^{2,3}.

La GH es el mejor regulador del cartílago de crecimiento²⁹. Estimula la producción de IGFs en el hígado, siendo este factor el que actúa como intermediario de la acción de la GH^{29,76}. Su acción primaria, es a nivel de la línea de células germinales y proliferativas⁷. La GH induce la diferenciación de esas células y la síntesis local de IGF-I, el cual produce la proliferación dentro de la columna de condrocitos^{36,37,53,54,62}.

La regulación de la mineralización ósea después de la pubertad, no está aclarada^{50,51,52}. La GH influye en la absorción intestinal de Calcio¹² y estimula la actividad de la enzima renal (1-hidroxilasa), convirtiendo la 25 hidroxivitamin D3 en 1,25 dihidroxivitamin D3. No se ha demostrado la acción de la GH en otros factores reguladores del Calcio, tales como la hormona paratiroidea (PTH). Se ha intentado

detectar la relación causal entre la elevación de marcadores de función osteoblástica (osteocalcina) y la elevación de la GH, que ocurren durante la noche^{31,51,57}.

Estudios en perros adultos, han demostrado que la administración de la GH induce la activación del “turnover” óseo: formación de hueso nuevo a nivel de endostio y periostio, con descenso de la reabsorción endóstica e intracortical^{47,50}.

3.2.-EFECTOS DEL EXCESO Y DEFICIENCIA PE GH EW EL METABOLISMO ÓSEO.

Estudios realizados en acromegálicos, mostraban que la remodelación ósea está incrementada, y, por consiguiente, la medida de parámetros bioquímicos de actividad osteoblástica, estaba aumentados³¹.

Fosfatasa alcalina³⁴.

Proteína ósea Gla^{34 31}.

Esta elevación del “turnover” óseo conlleva un aumento de la masa ósea principalmente cortical y también en las trabéculas óseas^{47,50}.

Los estudios histológicos de biopsias de cresta ilíacas, muestran un incremento de la masa ósea cortical (185%) y trabecular (130%), relacionado con un incremento de la actividad de osteoblastos, con el resultado de una mayor mineralización. Este efecto se ha relacionado con los niveles de GH. La apariencia morfológica agrandada de los osteoblastos encontrada en acromegálicos, juntos con los anteriores hallazgos, hacen suponer un efecto directo de la GH en la activación celular de los osteoblastos²¹.

En adultos con deficiencia de GH, se han encontrado una disminución de la densidad ósea^{17, 40}.

En niños con panhipopituitarismo, se ha encontrado una densidad ósea cortical disminuida^{17, 67}.

En el síndrome de Turner, las niñas presentan una resistencia relativa a la acción de la GH, presentando un fallo en el crecimiento y una disminución en la densidad ósea, por lo tanto, presentan una mayor incidencias de fracturas¹⁶.

En mujeres de Ecuador que presentan enanismo tipo Laron, se ha demostrado un defecto funcional en los receptores de GH, presentando niveles de IGF-I bajos, con concentraciones de esteroides sexuales normales y maduración sexual normal^{24, 29}. La densidad ósea en estas mujeres está disminuida, presentando a edad temprana fracturas osteoporóticas³³.

3.3.- LA EDAD Y LA HORMONA DE CRECIMIENTO.

Las concentraciones de GH descienden a partir de la adolescencia, y, a partir de aquí, durante toda la vida^{11, 14}. Los picos nocturnos de GH, representan la 3/4 partes de la producción diaria de la misma. Se ha encontrado una correlación negativa entre la altura de estos picos y la edad, presentando un descenso parcial o total a partir de los 65 años²⁸.

Aunque el contenido hipofisario de GH no cambia con la edad, la secreción de GH y estimulación por la GH-RH, o estimuladores de la secreción de GH (insulina, arginina, hipoglucemia, ejercicio y L-Dopa) disminuyen¹⁷. Esta pérdida de sensibilidad

de las células somatotrópicas, puede ser ocasionada: por la edad de las estructuras hipofisarias, por el descenso de hormonas sexuales con la edad, o por un incremento de la producción hipotalámica de somatostatina³⁰.

Es incierto, que existan cambios en la proteína sérica transportadora de GH. Esta proteína se ha reconocido como una fracción soluble del receptor hepático de la GH, y, presumiblemente refleja el número de receptores^{7,8,49}. Daaughaday, Trivedi y Andrews, (1987)²⁹ encontraron un descenso en la concentración de esta proteína en sujetos ancianos, mientras que Baumann, Shaw y Ambum, (1989)¹⁰ no han detectado ningún cambio en su función con la edad.

Según varios grupos^{11,13,14}, la disminución de la función de la GH con la edad, se ve reflejado por un descenso en la concentración sérica de IGF-I.

3.4.- LA HORMONA DE CRECIMIENTO Y LOS ESTEROIDES SEXUALES.

La osteoporosis postmenopáusica tipo I se ha relacionado con un descenso en las concentraciones de los esteroides sexuales femeninos, después del cese de la función ovárica³⁰. Aunque se ha descrito una acción directa de la GH, en células óseas de cultivos a través de receptores estrogénicos, no está totalmente aclarado como ejercen su acción a nivel del esqueleto. Una pequeña parte de su efecto, puede ser indirecto a través de factores intermediarios o hormonas^{51,73,76}.

Se ha propuesto un papel funcional de la GH y el IGF-I a este respecto^{30,33,37,71,76}. Algunos autores han administrado ethinyl-estradiol a mujeres postmenopáusicas, y, han

encontrado, que las hormonas reguladoras del Calcio, tales como la PTH y vitamina D3 no se modifican por este tratamiento. Hallan un incremento en la concentración sérica de GH y un descenso de los niveles de IGF-I^{30,43}. En contraste con otros estudios, que demuestran que el uso transdermal del 17 β -estradiol provoca un descenso de la respuesta de la GH a la GH-RH y no inducen cambios en la concentración sérica de IGF-I^{13,14}. Otros autores, utilizando la misma vía de administración de 17 β -estradiol, han encontrado un incremento en el nivel de IGF-I y no han observado modificaciones en la GH^{14,30}. Este conflicto sobre las diferentes vías de administración de la terapia con estradiol, puede ser explicado por el hecho de que la administración transdermal evita el efecto negativo del etinilestradiol en el hígado, lo que produce un descenso en la producción de IGF-I y una disminución del efecto “feedback” negativo de la IGF-I en la hipófisis¹⁴.

Una correlación positiva parece existir entre la edad de las mujeres, niveles de 17 β -estradiol y la amplitud de picos secretorios de GH (“concentración sérica integrada en 24 horas”)^{44,51,52}. No se ha demostrado correlación entre la testosterona y estos parámetros. Durante la menopausia la respuesta de la GH a la GH-RH desciende^{1,13,14,43}.

Esto se puede relacionar con un incremento en la producción hipotalámica de somatostatina. En estudios experimentales, este déficit de función somatotrópica, se ha podido restaurar parcialmente con el empleo diario de GH-RH, durante 7 días, en mujeres postmenopausicas^{1,2,3}.

3.5.- EFECTOS DE LA GH EN LA COMPOSICION CORPORAL.

En los niños con deficiencia de GH, la composición corporal está alterada con respecto a controles normales: la masa grasa está incrementada, hay un estrechamiento proporcional de la cadera, la masa y fuerza muscular están disminuidas⁵⁴. En estos niños, con el tratamiento sustitutivo con GH, se ha conseguido un cambio parcial en la composición corporal¹¹.

La deficiencia de hormona de crecimiento en sujetos adultos, se relaciona con reducción a la mitad de la masa y fuerza muscular, con respecto a valores normales. La grasa corporal es proporcionalmente doblada^{28,42}.

El descenso de la GH durante la edad, sugiere una posible relación causal entre estos cambios y el declinaje de la función somatotrópica. Se ha encontrado una correlación negativa entre hombres de diferentes edades, niveles de IGF-I (índice de secreción de GH) y los niveles de adiposidad^{14,16}.

Si todas estas suposiciones, resultasen verdad, la administración de GH, en personas mayores, podría contribuir a disminuir el riesgo de fracturas^{6,49,52,53}.

3.6.- LA GH Y EL SISTEMA INMUNE.

La acción estimuladora de la GH en el sistema inmune, se ha sugerido como una de las causas responsables del descenso funcional del mismo en la longevidad^{9,52}.

Se han demostrado receptores de somatotropina en los linfocitos⁵⁷, y, que la actividad de diversos tipos celulares del sistema inmune, incluido las células “ T ” y las “natural killer”, son estimuladas tanto “in vitro” como “in vivo” por la GH^{9,55}. Los

cambios con la edad en la secreción hipofisaria de GH y prolactina, pueden asociarse a la involución de la glándula tímica^{40,43,56}. Además, la GH es un estimulador de la fagocitosis en macrófagos, neutrófilos y posiblemente tenga influencia en la hematopoyesis⁵². No está claro, que la prolactina y la GH compartan propiedades inmunomoduladoras. La prolactina y GH, muestran una fuerte analogía en su estructura proteica, sus receptores pertenecen a la misma familia⁵², por consiguiente, hay una superposición en sus acciones.

La disminución del sistema inmune (hipoplasia tímica) en la senilidad, parece característica en los pacientes con deficiencia de GH⁵². El descenso funcional inmune afecta a la salud general de la persona e indirectamente a la movilidad de la persona (factor importante para prevenir la pérdida de masa ósea). Además, es conocido, que la fisiología celular ósea presenta una relación estrecha con el sistema inmune; no sólo en el ámbito de precursores de los osteoclastos ("stem cell"), sino a través de la acción variada de citokinas como TNF α , y las interleukinas. La acción inmune de la GH, tanto directa como indirecta, no ha sido investigada⁵⁷.

3.7.-EFECTOS DIRECTOS DE LA GH EN LOS TEJIDOS: INDUCCIÓN CITOGÉNÉTICA.

Slootweg MC, Hoogerbrugge CM, de Poorter TL (1990)⁷⁶ describieron el efecto directo de la GH en el tejido óseo, el cual no se explica por la inducción de IGFs en el hígado. Ellos encuentran que el marcador de la estimulación ósea, es el incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina y la producción de IGF-I en los cultivos celulares.

Los efectos rápidos de la GH sobre los osteoblastos, incluyen la inducción de los llamados “oncogenes rápidos”: c-fos, c-myc, c-jun y c-jun-B^{70,72}. Una proteína cinasa C de configuración química indeterminada, se implica en la expresión de estos genes, y la transcripción nuclear del factor AP, vía phorbol-ester en la transregulación de la actividad genética de la GH en los osteoblastos^{70,72}. Esto indica que la GH, por sí misma, es capaz de iniciar una activación genética, con el resultado de largos períodos en la respuesta celular.

El papel de la acción autocrina y paracrina de la IGFs en estas acciones, no está todavía aclarado⁷⁴. Una fracción IgG del antisuero anti IGF, puede bloquear la inducción mitogénica de la GH³⁶. Después del tratamiento, la concentración de IGF-I en los medios de cultivos celulares no se incrementa. Es posible que existan cambios en la proteína tipo 3 de unión a la IGF, producida en los osteoblastos, que se incrementan por acción de la GH (efecto positivo de la GH), la cual estimula la inducción mitogénica de la IGF-I³⁷.

3.7.1.- ACCIÓN SISTÉMICA Y LOCAL DE LA IGF-s.

La producción hepática de IGF-s inducida por la GH, tiene una acción local en la producción esquelética, que está regulada por varios factores:

- 1.- 17 β estradiol (Ernst y Rodan, 1991)³⁷.
- 2.- PTH (Canalis, Centrella y cols, 1991)²⁴.
- 3.- 1,25 vitamina D3 (Avioli L., Raisz L.G. y cols, 1980)⁵.

Fisiología de la GH

La membrana de los osteoblastos, presentan una alta afinidad de receptores tipo I y II⁷⁵. Éstos ejercen un efecto mitogénico significativo en cultivos celulares de osteoblastos, incluso más pronunciado que otros factores de crecimiento⁷⁴. Los pre-osteoblastos son los más sensibles en la respuesta a factores de crecimiento⁵³.

El IGFs, también tiene influencia en la diferenciación funcional de los osteoblastos: estimulación de la fosfatasa alcalina y síntesis de osteocalcina, las cuales son unos indicadores indirectos del incremento de la expresión genética de la osteonectina⁷³. Recientemente, se ha demostrado, que el IGF-I participa en procesos de reabsorción ósea: estimula la liberación de 45-Ca y la producción de IL-6 en cultivos celulares de hueso largo de ratón, previamente marcados con 45-Ca, y, también la generación de osteoclastos^{71,75 76}.

3.7.2.- EFECTOS DE LA GH EN LA MASA ÓSEA.

Aloia, Vaswani, Kapoor y cols. (1985)² y Aloia, Vaswani, Meunier, y cols. (1987)¹ usaron una terapia combinada de calcitonina y GH en un grupo de mujeres que padecían osteoporosis postmenopáusica, después demostraron que la GH sola no presentaba ningún efecto. Así, de esta manera, la eficacia del tratamiento con GH permanece poco convincente, hasta que la reciente disponibilidad de GH recombinante derivada de DNA, permita realizar más estudios en humanos.

3.7.3.- ESTUDIO BRIXEN'S.

Brixen, Nielsen, Mosekilde y cois. (1990)²³, administraron GH durante cortos periodos de tiempo (7 días), a voluntarios normales jóvenes. En éstos, la elevación de

los niveles séricos de IGF ocurría, tal como se esperaba, declinando tras la retirada de GH.

Los parámetros séricos indicadores de actividad osteoblástica, tales como la osteocalcina y la fosfatasa alcalina estaban incrementados. La osteocalcina, y en menor medida, los niveles de fosfatasa alcalina, permanecen elevados los 6 meses siguientes al tratamiento con GH. Además, la GH, causa descenso en la retención nitrogenada y de sodio, mientras que las cifras de calcio urinario permanecían incrementadas. Por lo tanto, la GH causa un desacoplamiento en la excreción de sodio y calcio, como el que se describe con los diuréticos tiazídicos.

Otro parámetro, indicador de la reabsorción ósea, como la hidroxiprolina estaban elevados, pero se normalizaba más pronto (2-4 semanas, como el calcio urinario). La actividad osteoblástica y osteoclástica parecen ser estimuladas por la GH, pero el incremento de la actividad osteoblástica parece ser más prolongado si la comparamos con la osteoclástica.

3.7.4.- DESACOPLAMIENTO ENTRE LA FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEA (ESTUDIO FRANCHIMONT 1989)⁴⁴.

3.7.4.1.- PARÁMETROS DE ACTIVIDAD OSTEOBLÁSTICA Y OSTEOCLÁSTICA:

En mujeres postmenopáusicas tratadas durante 7 días con análogos de la GHRH, se han encontrados unos niveles de GH y IGF-I elevados. A diferencia de los estudios

que emplearon terapia sustitutiva con GH, en los que, nos encontramos con una elevación de la cifra de osteocalcina, pero no se encuentra un incremento temprano de los parámetros indicadores de reabsorción osteoclástica. Similares observaciones, sobre el efecto de la GH sobre parámetros de "turnover" óseo, fueron descritos por Christiansen y Jorgensen (1990)²⁸, los cuales demostraron que en adultos con deficiencia de GH, la osteocalcina se elevaba (4-5x) durante un periodo de tratamiento de varios meses, al igual que el péptido pro-colágeno-III (otra medida de actividad osteoblástica)¹⁶.

En este estudio, las cifras urinarias de hidroxiprolina y calcio, permanecían elevadas durante la terapia sustitutiva con GH, también como otros marcadores de reabsorción ósea, como la piridinolina y deoxipiridinolina, indicando una activación global de la remodelación ósea.

Se ha demostrado la estimulación del "turnover" óseo por la GH, en niñas que padecían el síndrome de Turner; en las cuales, las cifras de IGF-I, osteocalcina y procolágeno III, estaban incrementadas después de la administración de la hormona de crecimiento. Estas pacientes fueron tratadas por período de un año, así fue posible encontrar cambios en la densidad ósea: se encontró que el contenido mineral del radio se incrementaba en un 10 % y el espinal en un 17 %. No hay que extrapolar por completo los resultados encontrados en pacientes con síndrome de Turner y los deficitarios de GH a adultos normales, porque los estudios realizados sobre éstos son escasos¹⁶.

Christiansen J.S., Jorgensen J.O.L. y cols. (1991)²⁸, trataron con GH durante 6 meses a veintiún hombres mayores de edad, que presentaban niveles séricos bajos de

IGF-I, contrastándolos con un grupo placebo-control. Durante el tratamiento con GH en rangos fisiológicos (administrada subcutáneamente), se encontró una elevación de los valores de IGF-I similares a los encontrados en adultos jóvenes. No se encontraron durante este tiempo cambios estadísticamente significativos en la densidad ósea corporal (1,6 % a nivel espinal), frente al incremento en la masa corporal a expensa del tejido graso (14%).

Beshyah S.A., Thomas E. y cols. (1994)¹⁷, encontraron un incremento en la densidad ósea en adultos con hipopituitarismo tratados con GH. Otro de los efectos descritos con la terapia con GH, es la completa inhibición de los efectos negativos de la prednisona en el metabolismo proteico²⁸. En adultos voluntarios sanos, se ha encontrado un incremento en el músculo de la cadena pesada de miosina y mRNA⁴².

3.7.5.- DISCUSIÓN.

La revisión de los estudios, aporta la idea, de que la GH, podría prevenir tanto directa, como indirectamente las fracturas en los ancianos⁶. Se ha visto que directamente interviene en la formación ósea⁷. Indirectamente, parece tener una influencia positiva en la masa y fuerza muscular, lo que conllevaría un aumento de la movilidad y flexibilidad.

Lo primero a considerar, es el buen uso clínico de la GH, lo cual implica el conocimiento en la fisiología ósea²⁸:

- ¿Participa en la diferenciación de la línea osteoblástica?.
- ¿Tiene influencia en la formación y función de los osteoclastos?.

Fisiología de la GH

El segundo aspecto a considerar, es determinar la vía de administración de la GH, el tiempo y la dosis, teniendo en cuenta la farmacocinética de la GH con la edad²⁸. El desacoplamiento entre los parámetros de formación y reabsorción ósea, plantea la posibilidad de un uso combinado con otros agentes inhibidores de la reabsorción ósea, tales como la calcitonina o posiblemente los esteroides sexuales. Una línea a considerar, sería la idea de Franchimont (1989)⁴⁴, de una terapia de curso corto con GHRH, la cual no mostraba activación de la reabsorción ósea. Este razonamiento está por demostrar, ya que la administración de GHRH, causa un aumento en la liberación pulsátil de GH en la hipófisis.

3.8.- RIESGOS DERIVADOS DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LA GH²⁸.

- 1.- Cambios en el metabolismo de la glucosa, por desarrollar resistencia insulínica.
- 2.- Modificaciones en la homeostasis corporal: hipertensión, aterosclerosis, cardiomiopatía y enfermedad coronaria.
- 3.- También se ha reconocido la posibilidad de carcinogénesis. Los pacientes acromegálicos presentan más riesgos de tumores malignos. Los niños tratados con GH presentan más riesgos de leucemia.

3.8.1.- OPTIMIZACIÓN DEL USO DE LA GH.

De todo esto se deduce que la dosis de GH a administrar no debe exceder de los niveles encontrados en adultos jóvenes, con lo cual, no se consigue efectos

suprafisiológicos. Estos aspectos, junto con el coste de la GH, hacen necesario, que se utilice el mínimo tiempo razonable para conseguir el efecto deseado.

CAPÍTULO 4º

EL PROTOCOLO GAMMAGRÁFICO

4.1.- INTRODUCCIÓN.

En el ámbito experimental, algunos autores (Berggren, Weiland, Ostrup, 1982)¹⁵ han puesto de manifiesto que la captación precoz de 99 mTc-difosfonado, en injertos óseos vascularizados, se asocia a existencia de anastomosis microvasculares (suplencia arterial). Este hallazgo también puede ser estudiado con la angiografía convencional y la RMN, pero no expresan necesariamente viabilidad del injerto a nivel celular^{27,52, 56,59,67}.

El depósito del radiotrazador se ha relacionado con la progresiva sustitución de la superficie ósea muerta por tejido óseo de nueva formación⁷⁸.

Otros autores atribuyen que la captación del difosfonado, puede estar artefactada por la hiperemia postoperatoria⁵⁸ y por la formación de tejido heterotópico en el lugar de la intervención⁷⁸.

La angiografía ha sido asociada con la gammagrafía ósea en un intento de mejorar el diagnóstico^{66,81}.

Los hallazgos gammagráficos tempranos en injertos vascularizados, realizados con MDP 99mTc, no se correspondían con los tardíos (valorados en la 1^ª y 8^a semana)⁴⁶, mientras que los realizados con coloides, presentan una concordancia entre ambas fases del 84 %²⁷. Estos estudios con coloides, indicarían la existencia de tejido eritropoyético viable en el injerto, además de, indicar la existencia de flujo sanguíneo supletorio⁷⁹.

4.2.- MATERIAL Y MÉTODO:

ANIMAL: Conejo Albino de Nueva Zelanda, con pesos comprendidos entre 3,5 y 4,5 Kg (se especifica este punto en la sección de recursos utilizados).

TÉCNICA QUIRÚRGICA: Artrodesis posterolateral L5-L6, con injerto autólogo de cresta ilíaca derecha.

RADIOFÁRMACO: MDP marcado con ^{99m}Tc .

.- DOSIS: 0.5 mCi/Kg. en un volumen de 0.5 ml.

.- PREPARACIÓN: Se anestesiaron, mediante una inyección intramuscular, con la siguiente fórmula: Atropina 0,2 cc., Ketamina 0,7 ml/Kg y Rompun 0,2 ml/Kg. Después se sondó a cada animal, antes de realizar la exploración.

GAMMACÁMARA: Empleamos una gammacámara Elscint Apex SP 6 HR (se especifica el número de exploraciones realizadas en la sección de recursos utilizados).

.- COLIMADOR: Bajas energías y ultralta-resolución.

.- ADQUISICIÓN: Utilizamos una matriz de 256 x 256, con un conteo por imagen de 500.000 cuentas.

TÉCNICA: Realizamos una imagen precoz (fase de "pool"), a los 5 min. de la inyección del radiotrazador y una imagen tardía (fase de distribución metabólica), a la hora y media^{59,60,61,78}.

4.3.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN:

La importancia de realizar éstos índices, radica en la posibilidad de mostrar cuantitativamente en el postoperatorio temprano, las diferentes respuestas de los injertos al tratamiento.

4.3.1.- Tipos de índices⁸⁰:

4.3.1.1.- índice de distribución en el espacio intersticial (SMO-f) :

Calculado en la fase de "pool". Se dibujaron áreas de interés en la zona teórica del injerto, obteniendo un contaje que dividiremos por su área correspondiente; el resultado del cociente es un parámetro que expresaremos en unidades (cuentas/pixel). Con el fin de conseguir que los valores sean reproducibles, se dividió el resultado anterior, por el valor de un "standard", obtenido al calcular las cuentas correspondientes a la unidad del área de una vértebra lumbar no manipulada quirúrgicamente (L3).

En esta fase del estudio, podemos obtener una valoración funcional de los tejidos blandos, tanto en lo que respecta a cambios tisulares post-angiogénesis, como a la presencia de fenómenos inflamatorios debidos a un postoperatorio temprano o secundarios a una infección⁶¹.

La realización de las imágenes gammagráficas, nos permitió valorar la respuesta fisiológica del injerto y la acción que tiene la GH sobre el mismo⁶⁰.

En el postoperatorio tardío, el principal interés radica, en descartar la presencia de osteomielitis.

4.3.12.- índice de remodelación ósea (SMO-r):

Para su cálculo se realizará el mismo procedimiento que el descrito en el punto anterior. Su resultado, hipercaptación en el postoperatorio temprano, en los dos puntos de unión del injerto a las apófisis transversas, nos dará información sobre la producción de matriz ósea, y, por consiguiente, predecir la viabilidad del injerto^{58,64,67}.

La hipo o isocaptación en el injerto, será interpretado como no-viabilidad del mismo.

En el postoperatorio tardío, la presencia de isocaptación respecto al tejido vertebral no manipulado, será interpretada como finalización del proceso de cicatrización ósea^{45,46}.

4.4.- INTERPRETACIÓN:

4.4.1 Injerto viable: Consideramos indicativo del mismo, la presencia en las primeras semanas del postoperatorio, de hipercaptación homogénea en los puntos de unión (apófisis transversas) e injerto.

4.4.2.- Injerto no viable: Ausencia de hipercaptación en algunos de los puntos de unión e injerto, en las primeras semanas del postoperatorio (ambos valorados en fase metabólica).

4.4.3.- Consolidación del injerto: Captación homogénea y bien definida (en los puntos de unión e injerto) en un postoperatorio tardío, cuando presumiblemente deba haber desaparecido la hipercaptación (en fase metabólica). Además, debe desaparecer la

El protocolo gammagráfico

hipercaptación en la fase de distribución intersticial (precoz o “pool”), presentando ambos índices un valor próximo a la unidad.

4.4.4.- Falta de consolidación (“no-uniión”): Ausencia de captación en algún punto de unión e injerto, cuando se presume que se debería haber alcanzado la normocaptación. También se interpretará como “no-uniión” la hipercaptación en el “pool”, indicando la posible aparición de complicaciones tardías (osteomielitis, celulitis, pseudoartrosis).

En este trabajo, nos basaremos fundamentalmente en los hallazgos encontrados en la gammagrafía ósea en un postoperatorio temprano, es decir, cuando predomina la hipercaptación ósea secundaria a activación de los fenómenos de remodelación ósea.

4.4.5.- ESCALA DE VALORACIÓN (“SCORE”) DEL LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN DEL RADIOTRAZADOR, EN LOS ESTUDIOS GAMMAGRÁFICOS ÓSEOS:

.- “SCORE” 2: cuando exista hipercaptación en las apófisis transversas (2) e injerto del lado correspondiente.

.- “SCORE” 1: en el caso de que exista hipercaptación en tan sólo un punto de unión (1 apófisis transversa) e/o injerto.

.- “SCORE” 0: cuando no exista hipercaptación en apófisis transversas e injerto.

Con todo esto, se puede establecer las siguientes hipótesis preliminares:

1.- Injerto viable (alta probabilidad gammagráfica de que se produzca la consolidación): “SCORE” igual a 2.

2.- Injerto no viable: "SCORE" igual a 1 o 0.

4.5.- HIPÓTESIS PRELIMINAR.

4.5.1.- RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL ESTUDIO FUNCIONAL GAMMAGRÁFICO:

Postoperatorio temprano:

- * Diagnóstico de injerto viable/no viable.
- * Determinar qué injertos responden a la GH y cuáles no.

Postoperatorio tardío:

- * Diagnóstico de fusión/no fusión.
- * Evaluar posibles complicaciones que puedan aparecer en el injerto (infección ósea, celulitis).

La pseudoartrosis es la complicación más frecuente en la artrodesis intertransversa posterolateral, de ahí la necesidad de encontrar un método de diagnóstico precoz, que pronostique la evolución del injerto. En este sentido, tiene valor, tanto la valoración del injerto, como la artrodesis realizada (dos injertos).

4.5.2.-OBJETIVOS GENERALES:

1.- ¿Qué aportan la gammagrafía ósea y la radiología, al diagnóstico de la principal complicación que presenta la implantación de injertos óseos no pediculados?.

2 - ¿Tiene alguna utilidad la valoración conjunta de los estudios radiológicos y gammagráficos?.

El protocolo gammagráfico

3.- ¿Es útil la realización de índices de semicuantificación? ¿Qué aportan la valoración conjunta de los índices y del lugar de hipercaptación?

4.- ¿Puede existir algún valor de índice, que nos permita sospechar viabilidad en el injerto?

5.- ¿Podemos sospechar a partir de cierto valor de índice, la existencia de complicación del mismo?

6.- ¿Existen hallazgos gammagráficos y/o radiológicos que nos permitan sospechar alguna incidencia?

7.- ¿Existen diferencias en cuanto a la presentación de complicaciones en los distintos grupos?

4.6.- CORRELACIÓN DE LA GAMMAORAFÍA ÓSEA CON OTRAS TÉCNICAS.

No sólo vamos a realizar un análisis exhaustivo, describiendo las diferencias encontradas entre los distintos grupos, sino que vamos a correlacionar la gammagrafía con el estudio radiológico PA de la pieza quirúrgica, y, después compararemos estos hallazgos, con los encontrados en el estudio realizado en la pieza (post-necropsia).

4.6.1.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA Se realizó tras estudio gammagráfico, en la segunda o cuarta semana, previo sacrificio del animal.

4.6.1.1.- ESCALA ("SCORE"! RADIOLÓGICA:

1.- "SCORE" 2: Siempre que se presente radiolucencia/esclerosis en las dos apófisis transversas (puntos de unión) e injerto.

El protocolo gammagráfico

2.- “SCORE” VISUAL I: Radiolucencia/esclerosis en un punto de unión e injerto.

3 - “SCORE” VISUAL 0: Sin radiolucencia/esclerosis en puntos de unión e injerto.

4.6.2.- VALORACIÓN ANATÓMICA DEL INJERTO POST-NECROPSIA:

Una vez sacrificado el animal, comprobaremos la existencia de formación de hueso compacto en los puntos de unión (apófisis transversas), y, una lámina ósea continua en el injerto. Este punto es importante, porque nos servirá de “gold standard”/control de las técnicas de diagnóstico por imagen.

4.6.2.1.- ESCALA ANATÓMICA (“SCORE”):

.- “SCORE” 2: Formación de hueso compacto en los puntos de unión (apófisis transversas) y una lámina ósea continua en el injerto.

.-“SCORE” 1: Hueso compacto en un sólo punto de unión e injerto.

.-“SCORE” 0: Injerto suelto.

4.6.3.- FINALIDAD DE LA REALIZACIÓN DE OTROS ESTUDIOS:

a) Demostrar el grado de correlación que existe entre éstos y la utilidad de la valoración conjunta.

b) Encontrar, desde el punto de vista gammagráfico, radiológico y en los hallazgos anatómicos post-necropsia, alguna diferencia entre los grupos

4.7. -RECURSOS UTILIZADOS:

4.7.1.- NÚMERO DE ANIMALES/DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS:

Se han empleado un total de 37 animales, de los cuales, 8 fueron incluidos en el grupo control (placebo), 17 en el grupo GH s.c. y 12 en el grupo GH local. Los animales dentro de un mismo lote, fueron seleccionados al azar.

En el grupo placebo, se administró suero fisiológico, 2 cc. cada 12 horas. En el grupo GH s.c., se empleó 4 UI de GH liofilizada (cada 12 horas). En el tercer grupo se administró una dosis GH liofilizada de 4 UI, en el propio acto quirúrgico (a cada injerto que componía la artrodesis).

4.7.2.- NÚMERO DE ARTRODESIS E INJERTOS:

Se realizaron 74 injertos autólogos de cresta ilíaca derecha, para completar 34 artrodesis (L5-L6).

4.7.3.- TIEMPO DE SACRIFICIO:

Se sacrificaron 15 animales en la segunda semana, de los cuales 3 pertenecían al grupo control, 8 al grupo en el que se administró el fármaco vía subcutánea y 4 en los que se administró en la propia intervención.

En la cuarta semana, 22 animales fueron sacrificados, 5 pertenecientes al grupo control, 9 correspondían al grupo GH s.c. y 8 pertenecían al grupo en el que se administró el fármaco en el acto quirúrgico.

4.7.4.- PORCENTAJES DE ESTUDIOS REALIZADOS:

Gammagrafias realizadas en la Iª semana postoperatoria:

.- En fase de "Pool" (distribución intersticial): 15.

Grupo-placebo: 3.

Grupo GH s.c.: 8.

Grupo GH local: 4.

.- En fase de fijación metabólica: 15. Con idéntica distribución.

Gammagrafias realizadas en la 2ª semana postoperatoria:

.- En fase de "Pool": 36.

Grupo-placebo: 7.

Grupo GH s.c.: 17.

Grupo GH local: 12.

.- Con igual número y distribución en fase metabólica (36).

Gammagrafias realizadas en la 4ª semana postoperatoria:

.- En fase de "Pool": 23.

Grupo-placebo: 6.

Grupo GH s.c.: 10.

Grupo GH local: 7.

.- Idéntica distribución numérica, en los estudios realizados en fase de distribución metabólica (23).

El protocolo gammagráfico

Se realizaron un total de 148 estudios gammagráficos, en los cuales, se calcularon 296 índices de semicuantificación, por estar constituida cada artrodesis por 2 injertos, cuyas áreas de interés fueron fácilmente diferenciables. Se realizaron 74 injertos (nº de casos).

El protocolo gammagráfico

INJERTOS REALIZADOS POR GRUPOS (I):

Nº DE CASO:	Nº DE ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN:	GRUPO:	FECHA DE LA INTERVENCIÓN:	SEMANA DEL SACRIFICIO:
1	200	Placebo	22/10/98	2ª
2	200	Placebo	22/10/98	2ª
3	127	Placebo	25/02/98	4ª
4	127	Placebo	25/10/98	4ª
5	116	Placebo	23/01/98	2ª
6	116	Placebo	23/01/98	2ª
7	35	GH s.c.	4/08/97	2ª
8	35	GH s.c.	4/08/97	2ª
9	41	GH s.c.	4/08/97	2ª
10	41	GH s.c.	4/08/97	2ª
11	33	GH s.c.	4/08/97	2ª
12	33	GH s.c.	4/08/97	2ª
13	26	GH s.c.	4/08/97	2ª
14	26	GH s.c.	4/08/97	2ª
15	40	GH s.c.	4/08/97	2ª
16	40	GH s.c.	4/08/97	2ª
17	132	GH s.c.	12/03/98	2ª
18	132	GH s.c.	12/03/98	2ª
19	134	GH s.c.	18/03/98	4ª
20	134	GH s.c.	18/03/98	4ª
21	188	GH s.c.	2/08/98	2ª
22	188	GH s.c.	2/08/98	2ª
23	30	GH local.	12/06/97	2ª
24	30	GH local.	12/06/97	2ª
25	29	GH local.	12/06/97	2ª
26	29	GH local.	12/06/97	2ª
27	28	GH local.	12/06/97	2ª
28	28	GH local.	12/06/97	2ª
29	31	GH local.	13/06/97	2ª
30	31	GH local.	13/06/97	2ª
31	128	Placebo	25/02/98	4ª
32	128	Placebo	25/02/98	4ª
33	129	Placebo	25/02/98	4ª
34	129	Placebo	25/02/98	4ª
35	189	Placebo	27/07/98	4ª
36	189	Placebo	27/07/98	4ª
37	192	Placebo	27/07/98	4ª

El protocolo gammagráfico

38	192	Placebo	27/07/98	4 ^a
39	190	Placebo	27/07/98	4 ^a
40	190	Placebo	27/07/98	4 ^a
41	136	GH s.c.	20/04/98	4 ^a
42	136	GH s.c.	20/04/98	4 ^a
43	138	GH s.c.	20/04/98	4 ^a
44	138	GH s.c.	20/04/98	4 ^a
45	137	GH s.c.	20/04/98	4 ^a
46	137	GH s.c.	20/04/98	4 ^a
47	197	GH s.c.	19/08/98	2 ^a
48	197	GH s.c.	19/08/98	2 ^a
49	198	GH s.c.	20/08/98	4 ^a
50	198	GH s.c.	20/08/98	4 ^a
51	199	GH s.c.	20/08/98	4 ^a
52	199	GH s.c.	20/08/98	4 ^a
53	193	GH local	5/08/98	4 ^a
54	193	GH local	5/08/98	4 ^a
55	195	GH local	5/08/98	4 ^a
56	195	GH local	5/08/98	4 ^a
57	194	GH local	5/08/98	4 ^a
58	194	GH local	5/08/98	4 ^a
59	126	GH s.c.	25/02/98	4 ^a
60	126	GH s.c.	25/02/98	4 ^a
61	142	GH s.c.	20/04/98	4 ^a
62	142	GH s.c.	20/04/98	4 ^a
63	196	GH s.c.	20/08/98	4 ^a
64	196	GH s.c.	20/08/98	4 ^a
65	183	GH local	2/06/98	4 ^a
66	183	GH local	2/06/98	4 ^a
67	181	GH local	20/06/98	4 ^a
68	181	GH local	20/06/98	4 ^a
69	184	GH local	28/05/98	4 ^a
70	184	GH local	28/05/98	4 ^a
71	185	GH local	27/05/98	4 ^a
72	185	GH local	27/05/89	4 ^a
73	186	GH local	27/05/98	4 ^a
74	186	GH local	27/05/98	4 ^a

CAÍTULO 5 °

RESULTADOS

5.1.- VALORES OBTENIDOS EN LA PRIMERA SEMANA EN LOS ESTUDIOS**GAMMAGRÁFICOS (MDP-99mTc).****5.1.1.- GRUPO CONTROL.****5.1.1.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN**

Nº de orden:	Nº del animal de experimentación	Nº de caso:	Fase intersticial	Fase metabólica.
1	200	1	1,039	1,236
2	200	2	1,045	1,163
1	127	3	1,186	1,058
2	127	4	1,200	1,078
1	116	5	1,098	1,187
2	116	6	1,099	1,197

nº de orden 1 = injerto colocado en el espacio interapofisario derecho (transversas L5-L6).

nº de orden 2 = injerto colocado en el espacio interapofisario izquierdo (transversas L5-L6).

5.1.- VALORES OBTENIDOS EN LA PRIMERA SEMANA EN LOS ESTUDIOS**GAMMAGRÁFICOS (MDP-99mTc):****5.1.1.-GRUPO CONTROL.****5.1.1.2.- ESCALA VISUAL (“SCORE”):**

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación.	Nº de caso:	Puntuación.
1	200	1	2
2	200	2	2
1	127	3	0
2	127	4	0
1	116	5	1
2	116	6	1

* Valoración cualitativa: 0 (no hipercaptación), 1 (hipercaptación en un punto de unión ó hipocaptación en el injerto) 2 (hipercaptación en el injerto y en los dos puntos de unión).

Resultados

5.1.- VALORES OBTENIDOS EN LA PRIMERA SEMANA EN LOS ESTUDIOS**GAMMAGRÁFICOS (MDP-99mTc):****5.1.2.- GRUPO GH S.C.****5.1.2.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN**

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación:	Nº de caso:	Fase intersticial.	Fase metabólica.
1	35	7	1,456	1,730
2	35	8	1,401	1,589
1	41	9	1,273	1,180
2	41	10	1,215	1,186
1	33	11	0,956	0,923
2	33	12	1,009	1,022
1	26	13	1,367	1,435
2	26	14	1,304	1,348
1	40	15	1,270	1,339
2	40	16	1,262	1,321
1	132	17	1,138	1,261
2	132	18	1,021	1,112
1	134	19	1,184	1,180
2	134	20	1,190	1,265
1	188	21	1,155	1,309
2	188	22	1,232	1,201

**5.1.- VALORES OBTENIDOS EN LOS ESTUDIOS GAMMAGRÁFICOS EN LA
PRIMERA SEMANA (MDP-99mTc):**

5.1.2.- GRUPO GH S.C.

5.1.2.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE").

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación:	Nº de caso:	Puntuación
1	35	7	2
2	35	8	2
1	41	9	2
2	41	10	2
1	33	11	2
2	33	12	2
1	26	13	2
2	26	14	2
1	40	15	2
2	40	16	2
1	132	17	1
2	132	18	1
1	134	19	0
2	134	20	0
1	188	21	2
2	188	22	2

5.1.- VALORES OBTENIDOS EN LA PRIMERA SEMANA EN LOS ESTUDIOS**GAMMAGRÁFICOS (MDP-99mTc):****5.1.3.- GRUPO G.H. LOCAL.****5.1.3.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN**

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación:	Nº de caso:	Fase intersticial	Fase metabólica.
1	30	23	1,294	1,544
2	30	24	1,287	1,484
1	29	25	1,403	1,160
2	29	26	1,453	1,229
1	28	27	1,355	1,309
2	28	28	1,234	1,091
1	31	29	1,351	1,664
2	31	30	1,311	1,437

5.1.- VALORES OBTENIDOS EN LA PRIMERA SEMANA EN LOS ESTUDIOS**GAMMAGRÁFICOS (MDP-99mTc):****5.1.3.- GRUPO G.H. LOCAL.****5.1.3.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE"):**

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación:	Nº de caso:	Puntuación.
1	30	23	2
2	30	24	2
1	29	25	2
2	29	26	2
1	28	27	0
2	28	28	0
1	31	29	2
2	31	30	1

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA MDP-99mTc:****5.2.1.- GRUPO CONTROL.****5.2.1.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN.**

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación.	Nº de caso:	Fase intersticial	Fase metabólica.
1	200	1	1,377	1,767
2	200	2	1,400	1,670
1	128	31	1,483	1,650
2	128	32	1,343	1,579
1	129	33	1,351	1,472
2	129	34	1,211	1,437
1	189	35	1,934	2,169
2	189	36	1,727	1,715
1	192	37	1,833	2,282
2	192	38	1,647	2,147
1	190	39	1,569	1,518
2	190	40	1,681	1,667
1	116	5	1,425	1,932
2	116	6	1,415	1,761

nº de orden 1 = injerto colocado en el espacio interapofisario derecho (transversas L5-L6).

nº de orden 2 = injerto colocado en el espacio interapofisario izquierdo (transversas L5-L6).

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA:**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.2.1.- GRUPO CONTROL.****5.2.1.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE").**

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación.	Nº de caso:	Puntuación.
1	200	1	2
2	200	2	2
1	128	31	2
2	128	32	2
1	129	33	2
2	129	34	2
1	189	35	2
2	189	36	2
1	192	37	2
2	192	38	2
1	190	39	2
2	190	40	2
1	116	5	2
2	116	6	2

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA MDP-99mTc:****5.2.2.- GRUPO G.H. S.C.****5.2.2.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN.**

TABLA Nº 1

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación	Nº de caso:	Fase Intercial	Fase metabólica.
1	197	47	1,499	2,053
2	197	48	1,413	1,780
1	198	49	1,501	2,186
2	198	50	1,526	2,124
1	199	51	1,308	1,751
2	199	52	1,287	1,692
1	188	21	1,347	1,693
2	188	22	1,265	1,536
1	138	43	1,590	1,657
2	138	44	1,693	1,865
1	137	45	1,549	1,563
2	137	46	1,596	1,766
1	136	41	1,505	1,419
2	136	42	1,371	1,391

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA MDP-99mTc:****5.2.2.- GRUPO G.H. S.C.****5.2.2.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN****TABLA N° 2**

N° de orden:	N° de animal de experimentación	N° de injerto:	Fase intersticial.	Fase metabólica.
1	35	7	1,741	1,958
2	35	8	1,596	2,054
1	41	9	1,351	1,448
2	41	10	1,316	1,309
1	33	11	1,270	1,507
2	33	12	1,209	1,496
1	26	13	1,507	1,631
2	26	14	1,334	1,426
1	40	15	1,507	1,969
2	40	16	1,334	1,853
1	196	63	1,565	1,886
2	196	64	1,439	1,764

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.2.2.- GRUPO G.H. S.C.****5.2.2.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN**

TABLA Nº 3

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación:	Nº de caso:	Fase intersticial.	Fase metabólica.
1	132	17	1,202	1,223
2	132	18	1,146	1,329
1	134	19	1,252	1,386
2	134	20	1,243	1,398
1	188	21	1,318	1,626
2	188	22	1,320	1,570
1	126	59	1,587	1,623
2	126	60	1,565	1,631
1	142	61	1,757	1,977
2	142	62	1,734	2,083

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc;****5.2.2.- GRUPO G.H. S.C.****5.2.2.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE")**

TABLA Nº 1

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación	Nº de caso:	Puntuación.
1	197	47	2
2	197	48	2
1	198	49	2
2	198	50	2
1	199	51	2
2	199	52	2
1	188	21	2
2	188	22	2
1	136	41	2
2	136	42	2
1	138	43	2
2	138	44	2
1	137	45	2
2	137	46	2

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc.****5.2.2.- GRUPO G.H. S.C.****5.2.2.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE")****TABLA N° 2**

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	Puntuación.
1	35	7	2
2	35	8	2
1	41	9	2
2	41	10	2
1	33	11	2
2	33	12	2
1	26	13	2
2	26	14	2
1	40	15	2
2	40	16	2
1	196	63	2
2	196	64	2

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.2.2.- GRUPO G.H. S.C.****5.2.2.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE")**

TABLA N° 3.

N° de orden:	N° de animal de experimentación.	N° de caso:	Puntuación.
1	132	17	2
2	132	18	2
1	134	19	2
2	134	20	2
1	188	21	2
2	188	22	2
1	126	59	2
2	126	60	2
1	142	61	1
2	142	62	2

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.2.3.- GRUPO G.H LOCAL.****5.2.3.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN****TABLA N° 1**

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	Fase intersticial.	Fase metabólica.
1	186	73	1,760	2,022
2	186	74	1,630	1,756
1	195	55	1,579	1,273
2	195	56	1,454	1,666
1	194	57	1,355	1,449
1	194	58	1,382	1,491
1	193	53	1,825	1,832
2	193	54	1,797	1,939
1	181	67	1,812	1,889
2	181	68	1,840	1,952
1	185	71	1,619	1,718
2	185	72	1,627	1,815
1	184	69	1,673	1,841
2	184	70	1,612	1,823

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.2.3.- GRUPO G.H. LOCAL.****5.2.3.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN****TABLA N° 2**

N° de orden:	N° de animal de experimentación	N° de caso:	Fase intersticial.	Fase metabólica.
1	30	23	1,507	1,537
2	30	24	1,554	1,555
1	29	25	1,673	2,178
2	29	26	1,753	2,223
1	28	27	1,414	1,582
2	28	28	1,228	1,150
1	31	29	1,536	1,563
2	31	30	1,338	1,383
1	183	65	1,248	1,498
2	183	66	1,319	1,490

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:**

5.2.3.- GRUPO G.H. LOCAL

5.2.3.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE")

TABLA N° 1

N° de orden:	N° de animal de experimentación.	N° de caso:	Puntuación.
1	186	73	2
2	186	74	2
1	195	55	2
2	195	56	2
1	194	57	2
2	194	58	2
1	193	53	2
2	193	54	2
1	181	67	2
2	181	68	2
1	185	71	2
2	185	72	2
1	184	69	2
2	184	70	2

5.2.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA SEGUNDA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.2.3.- GRUPO G.H. LOCAL.****5.2.3.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE")**

TABLA N° 2

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	Puntuación.
1	30	23	2
2	30	24	2
1	29	25	2
2	29	26	2
1	28	27	2
2	28	28	1
1	31	29	2
2	31	30	2
1	183	65	2
2	183	60	2

5.3.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA CUARTA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.3.1.- GRUPO CONTROL.****5.3.1.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN**

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación:	Nº de caso:	Fase intersticial.	Fase metabólica.
1	128	31	1,679	2,383
2	128	32	1,561	1,999
1	129	33	1,396	1,547
2	129	34	1,419	1,913
1	189	35	2,169	1,987
2	189	36	1,715	1,982
1	192	37	1,929	2,469
2	192	38	1,774	2,206
1	190	39	1,625	2,013
2	190	40	1,775	2,126
1	127	3	1,675	2,274
2	127	4	1,574	2,122

nº de orden 1 = injerto colocado en el espacio interapofisario derecho (transversas L5-L6).

nº de orden 2 = injerto colocado en el espacio interapofisario izquierdo (transversas L5-L6).

5.3.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA CUARTA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:**

5.3.1.- GRUPO CONTROL.

5.3.1.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE")

Nº de orden:	Nº de Animal de experimentación:	Nº de caso:	Puntuación.
1	128	31	2
2	128	32	2
1	129	33	2
2	129	34	2
1	189	35	2
2	189	36	2
1	192	37	2
2	192	38	2
1	190	39	2
2	190	40	2
1	127	3	2
2	127	4	2

5.3.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA CUARTA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.3.2.- GRUPO G.H. S.C.****5.3.2.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN.**

N° de orden.	N° de animal de experimentación:	Injertos	Fase intersticial.	Fase metabólica.
1	198	49	1,603	1,994
2	198	50	1,502	1,798
1	199	51	1,620	2,169
2	199	52	1,617	2,258
1	138	43	1,657	1,868
2	138	44	1,865	2,120
1	137	45	1,241	1,322
2	137	46	1,381	1,771
1	136	41	1,505	1,477
2	136	42	1,371	1,510
1	142	61	1,646	1,977
2	142	62	1,613	2,083
1	126	59	1,623	2,023
2	126	60	1,631	2,051
1	196	63	1,742	2,246
2	196	64	1,708	2,172
1	134	19	1,298	1,505
2	134	20	1,443	1,907

**5.3.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA CUARTA SEMANA.
GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:**

5.3.2.- GRUPO G.H. S.C.

5.3.2.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE")

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación:	Nº de caso:	Puntuación.
1	198	49	2
2	198	50	2
1	199	51	2
2	199	52	2
1	138	43	2
2	138	44	2
1	137	45	2
2	137	46	2
1	136	41	2
2	136	42	2
1	142	61	2
2	142	62	2
1	126	59	2
2	126	60	2
1	196	63	2
2	196	64	2
1	134	19	2
2	134	20	2

5.3.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA CUARTA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.3.3.- GRUPO G.H. LOCAL.****5.3.3.1.- ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN**

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	Fase intersticial.	Fase metabólica.
1	186	73	1,490	1,892
2	186	74	1,322	1,695
1	194	57	1,720	1,777
2	194	58	1,684	2,030
1	193	53	1,512	1,965
2	193	54	1,576	2,231
1	181	67	1,429	1,752
2	181	68	1,354	1,674
1	185	71	1,500	1,828
2	185	72	1,336	1,552
1	184	69	1,568	2,093
2	184	70	1,623	2,129
1	195	55	1,365	1,923
2	195	56	1,409	1,780

5.3.- ESTUDIOS EFECTUADOS EN LA CUARTA SEMANA.**GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc:****5.3.3.- GRUPO G.H. LOCAL.****5.3.3.2.- VALORACIÓN VISUAL ("SCORE").**

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación:	Nº de caso:	Puntuación.
1	186	73	2
2	186	74	2
1	194	57	2
2	194	58	2
1	193	53	2
2	193	54	2
1	181	67	2
2	181	68	2
1	184	69	2
2	184	70	2
1	185	71	2
2	185	72	2
1	195	55	2
2	195	56	1

5.4.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA SEGUNDA SEMANA.**5.4.1.- GRUPO CONTROL.**

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"score" Rx.
1	200	1	0
2	200	2	0
1	128	31	*
2	128	32	*
1	129	33	*
2	129	34	*
1	189	35	*
2	189	36	*
1	192	37	*
2	192	38	*
1	190	39	*
2	190	40	*
1	116	5	*
2	116	6	*

- *Se valora en la 4ª semana.
n° de orden 1 = injerto colocado en el espacio interapofisario derecho (transversas L5-L6).
n° de orden 2 = injerto colocado en el espacio interapofisario izquierdo (transversas L5-L6).

5.4.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA SEGUNDA SEMANA.**5.4.2.- GRUPO GH S.C.**TABLA N^o 1

N ^o de orden:	N ^o de animal de experimentación:	N ^o de caso:	"score" Rx:
1	197	47	2
2	197	48	2
1	198	49	*
2	198	50	*
1	199	51	*
2	199	52	*
1	188	21	2
2	188	22	2
1	138	43	*
2	138	44	*
1	137	45	*
2	137	46	*
1	136	41	*
2	136	42	*

- *Se valora en la 4^a semana.

5.4.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA SEGUNDA SEMANA.**5.4.2.- GRUPO GH S.C.**

TABLA N° 2

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"score" Rx:
1	35	7	2
2	35	8	2
1	41	9	1
2	41	10	1
1	33	11	2
2	33	12	2
1	26	13	2
2	26	14	2
1	40	15	2
2	40	16	2
1	196	63	*
2	196	64	*

* Valoración radiológica en la 4ª semana.

5.4.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA SEGUNDA SEMANA.**5.4.2.- GRUPO GH S.C.**

TABLA N° 3

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"score" RX:
1	132	17	1
2	132	18	1
1	134	19	*
2	134	20	*
1	142	61	*
2	142	62	*
1	126	59	*
2	126	60	*
1	188	21	2
2	188	22	2

5.4.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA SEGUNDA SEMANA.**5.4.3.- GRUPO GH LOCAL:****TABLA N°1**

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"score" RX:
1	186	73	*
2	186	74	*
1	195	55	*
2	105	56	*
1	194	57	*
2	194	58	*
1	193	53	*
2	193	54	*
1	181	67	*
2	181	68	*
1	185	71	*
2	185	72	*
1	184	68	*
2	184	70	*

* Se valora en la 4ª semana.

5.4.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA SEGUNDA SEMANA.**5.4.3.- GRUPO GH LOCAL:**

TABLA N° 2

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"score" Rx.
1	30	23	2
2	30	24	1
1	29	25	2
2	29	26	2
1	28	27	2
2	28	28	1
1	31	29	1
2	31	30	1
1	195	55	*
2	195	56	*
1	183	65	2
2	183	66	1

- * Se valora en la 4ª semana.

5.5.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA CUARTA SEMANA.**5.5.1.- GRUPO CONTROL:**

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"score2 Rx:
1	128	31	2
2	128	32	2
1	129	33	2
2	129	34	2
1	189	35	2
2	189	36	1
1	192	37	2
2	192	38	2
1	190	39	2
2	190	40	2
1	127	3	2
2	127	4	2

5.5.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA CUARTA SEMANA.**5.5.2.- GRUPO GH S.C.**TABLA N^o 1

N ^o de orden:	N ^o de animal de experimentación:	N ^o de caso:	"score" Rx:
1	198	49	2
2	198	50	2
1	198	51	2
2	198	52	2
1	188	21	2
2	188	22	2
1	138	43	2
2	138	44	2
1	137	45	1
2	137	46	2
1	136	41	1
2	136	42	2

5.5.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA CUARTA SEMANA.**5.5.2.- GRUPO GH S.C.:**

TABLA N° 2

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"score" Rx:
1	142	61	2
2	142	62	2
1	126	59	2
2	126	60	2
1	196	63	1
2	196	64	2
1	134	19	2
2	134	20	2

5.5.- VALORACIÓN RADIOLÓGICA EN LA CUARTA SEMANA.**5.5.3.- GRUPO GH LOCAL.**

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"score" Rx:
1	186	73	2
2	186	74	2
1	194	57	2
2	194	58	1
1	193	53	2
2	193	54	2
1	181	67	2
2	181	68	1
1	185	71	2
2	185	72	2
1	184	69	1
2	184	70	2
1	195	55	2
2	195	56	0

Resultados

100

"Valor de la gammagrafía secuencial ósea con MDP-99mTc en el seguimiento de la evolución de los injertos óseos tratados con GH"

5.6.- VALORACIÓN ANATÓMICA DE LA PIEZA POSTNECROPSIA.**5.6.1.- GRUPO CONTROL:**

N° de orden:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"score" 2° S.	"score" 4° S.
1	200	1	0	***
2	200	2	0	***
1	128	31	*****	2
2	128	32	*****	2
1	129	33	*****	2
2	129	34	*****	2
1	189	35	*****	2
2	189	36	*****	0
1	192	37	*****	2
2	192	38	*****	2
1	190	39	*****	2
2	190	40	*****	2
1	116	5	*****	2
2	116	6	*****	2

***** Se sacrificaron en la 4ª semana.

*** Se sacrificaron en la 2ª semana.

nº de orden 1 = injerto colocado en el espacio interapofisario derecho (transversas L5-L6).

nº de orden 2 = injerto colocado en el espacio interapofisario izquierdo (transversas L5-L6).

Resultados

5.6.- VALORACIÓN ANATÓMICA DE LA PIEZA POSTNECROPSIA**5.6.2.- GRUPO GH S.C.**TABLA N^o 1

N ^o de orden:	N ^o de animal de experimentación:	N ^o de caso:	"SCORE" 2 ^a S.	"SCORE" 4 ^a S.
1	199	51	*****	2
2	199	52	*****	2
1	198	49	*****	1
2	198	50	*****	1
1	197	47	1	***
2	197	48	1	***
1	188	21	1	***
2	188	22	1	***
1	138	43	*****	2
2	138	44	*****	2
1	137	45	*****	1
2	137	46	*****	2
1	136	41	*****	2
2	136	42	*****	2

***** Se sacrificaron en la 4^a semana.

*** Se sacrificaron en la 2^a semana.

Resultados

5.6.- VALORACIÓN ANATÓMICA DE LA PIEZA POSTNECROPSIA.**5.6.2.- GRUPO GH S.C.:**TABLA N^o 2

N ^o de orden:	N ^o de animal de experimentación:	N ^o de caso:	"SCORE" 2 ^a	"SCORE" 4 ^a S.
1	35	7	2	***
2	35	8	2	***
1	41	9	1	***
2	41	10	1	***
1	33	11	2	***
2	33	12	2	***
1	26	13	2	***
2	26	14	2	***
1	40	15	2	***
2	40	16	2	***
1	196	63	2	***
2	196	64	2	***

*** Se sacrificaron en la 2^a semana.

Resultados

5.6.- VALORACIÓN ANATÓMICA DE LA PIEZA POSTNECROPSIA.**5.6.2.- GRUPO GH S.C.**

TABLA N°3

N° de Caso:	N° de animal de experimentación:	N° de caso:	"SCORE" 2° S.	"SCORE" 4° S.
1	132	17	0	***
2	132	18	0	***
1	132	19	*****	2
2	132	20	*****	2
1	126	59	*****	2
2	126	60	*****	2
1	142	61	*****	2
2	142	62	*****	2
1	188	21	1	***
2	188	22	1	***

***** Se sacrificaron en la 4ª semana.

*** Se sacrificaron en la 2ª semana.

Resultados

5.6.- VALORACIÓN ANATÓMICA DE LA PIEZA POSTNECROPSIA.**5.6.3.- GRUPO GH LOCAL.**

TABLA Nº 1

Nº de orden:	Nº de animal de experimentación:	Nº de caso:	"SCORE" 2º S.	"SCORE" 4º S.
1	186	73	*****	2
2	186	74	*****	2
1	195	55	*****	2
2	195	56	*****	1
1	194	57	*****	2
2	194	58	*****	2
1	193	53	*****	2
2	193	54	*****	2
1	181	67	*****	2
2	181	68	*****	2
1	184	69	*****	2
2	184	70	*****	2
1	185	71	*****	2
2	185	72	*****	2

***** Se sacrificaron en la 4ª semana.

Resultados

5.6.- VALORACIÓN ANATÓMICA DE LA PIEZA POSTNECROSIA.**5.6.3.- GRUPO GH LOCAL.**

TABLA N°2

N° de orden:	N° de animal de experimentación	N° de caso:	"SCORE" 2° S.	"SCORE" 4° S.
1	30	23	0	***
2	30	24	0	***
1	29	25	2	***
2	29	26	2	***
1	28	27	1	***
2	28	28	1	***
1	31	29	2	***
2	31	30	2	***
1	195	55	2	***
2	195	56	1	***
1	183	65	2	***
2	183	66	2	***

*** Se sacrificaron en la 2ª semana.

n° de orden 1 = injerto colocado en el espacio interapofisario derecho (transversas L5-L6).

n° de orden 2 = injerto colocado en el espacio interapofisario izquierdo (transversas L5-L6).

Resultados

5.7.- INCIDENCIAS.
EVOLUCIÓN PONDERAL.

5.7.1.- GRUPO CONTROL.

Nº de animal de experimentación:		Pesos/Kg.	Semana del sacrificio.	Incidencias
200	Inicio	4,260	2ª S.	Ninguna
	Sacrificio	4,000		Ninguna
128	Inicio	3,900	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,560		Ninguna
129	Inicio	4,900	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	4,440		Ninguna
189	Inicio	4,650	4ª S.	<i>Infección superficial y ósea.</i>
	Sacrificio	3,771		
192	Inicio	3,900	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,774		Ninguna
190	Inicio	4,700	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,555		Ninguna
116	Inicio	3,560	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,600		Ninguna

Resultados

5.7.- INCIDENCIAS.
EVOLUCIÓN PONDERAL.

5.7.2.- GRUPO GH S.C.

TABLA N° 1

N° de animal de experimentación:		Peso/Kg.	Semana del sacrificio	Incidencias
199	Inicio	3,500	4ª S.	Infección superficial
	Sacrificio	3,206		
198	Inicio	3,450	4ª S.	Infección superficial
	Sacrificio	3,697		
197	Inicio	3,300	2ª S.	<i>Muere tras realizar gammagrafía 2ª S.</i>
	Sacrificio	3,566		
188	Inicio	4,400	2ª S.	Ninguna
	Sacrificio	4,166		Ninguna
138	Inicio	3,600	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,170		Ninguna
137	Inicio	3,600	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,698		Ninguna
136	Inicio	3,500	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,560		Ninguna

**5.7.- INCIDENCIAS.
EVOLUCIÓN PONDERAL.**

5.7.2.- GRUPO GH S.C.

TABLA N° 2

N° de animal de experimentación:		Peso/Kg.	Semana del sacrificio	Incidencias
35	Inicio	3,600	2ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,900		Ninguna
41	Inicio	3,650	2ª S.	Ninguna
	Sacrificio	4,000		Ninguna
33	Inicio	3,550	2ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,650		Ninguna
26	Inicio	3,600	2ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,800		Ninguna
40	Inicio	3,550	2ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,600		Ninguna
196	Inicio	4,600	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,728		Ninguna

**5.7.- INCIDENCIAS.
EVOLUCIÓN PONDERAL.**

5.7.2.- GRUPO GH S.C.

TABLA N°3

N° de animal de experimentación:		Peso/Kg.	Semana del sacrificio	Incidencias
134	Inicio	4,900	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	4,000		Ninguna
132	Inicio	3,550	2ª S.	Muerte por pseudoartrosis
	Sacrificio	3,500		
142	Inicio	3,780	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,822		Ninguna
126	Inicio	4,200	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,516		Ninguna
188	Inicio	4,400	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	4,166		Ninguna

5.7.- INCIDENCIAS.
EVOLUCIÓN PONDERAL.

5.7.3.- GRUPO GH LOCAL.

Nº de animal de experimentación:		Peso/Kg.	Semana del sacrificio	Incidencias
186	Inicio	3,640	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,520		Ninguna
195	Inicio	5,200	4ª S.	Infección ósea.
	Sacrificio	4,710		
194	Inicio	5,200	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	5,084		Ninguna
193	Inicio	5,100	4ª S.	Infección superficial
	Sacrificio	5,000		
181	Inicio	3,630	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,640		Ninguna
185	Inicio	3,610	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,700		Ninguna
184	Inicio	3,520	4ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,500		Ninguna

5.7.- INCIDENCIAS.
EVOLUCIÓN PONDERAL.

5.7.3.- GRUPO GH LOCAL.

TABLA N°2

N° de animal de experimentación:		Peso/Kg.	Semana del sacrificio	Incidencias
30	Inicio	3,600	2ª S.	Pseudoartrosis
	Sacrificio	3,750		
29	Inicio	3,600	2ª S.	Infección superficial
	Sacrificio	3,800		
28	Inicio	3,550	2ª S.	Ninguna
	Sacrificio	3,650		Ninguna
31	Inicio	3,600	2ª S.	Infección superficial
	Sacrificio	3,800		
195	Inicio	5,200	4ª S.	Infección ósea.
	Sacrificio	4,710		
183	Inicio	3,530	2ª S.	Muere tras realizar gammagrafía 2ªS.
	Sacrificio	3,500		

CAPÍTULO 6 °

EL DISEÑO ESTADÍSTICO

6.- EL DISEÑO ESTADÍSTICO.

6.1.- INTRODUCCIÓN.

En primer lugar, voy a desarrollar el capítulo descriptivo, donde realizaré una síntesis de los datos. Incluiré las medidas de localización/posición de los mismos. En segundo lugar, calcularé las medidas de dispersión, expresadas por la desviación típica y la varianza. Además, se calculará si los datos adoptan alguna distribución conocida. Posteriormente, sobre estos datos, realizaré el estudio inferencial.

6.2.- EL MUESTREO.

Se trata de obtener la muestra más representativa, en lo posible de la población. El proceso de selección fue aleatorio. En cuanto al procedimiento, se realizó por conglomerados, es decir, la población muestral se encontró repartida en unidades homogéneas (lotes de animales de 1997 y 1998) entre sí. En el proceso de selección, se fueron incluyendo los animales en los distintos grupos, según fueron suministrados.

Cada vez que seleccionemos un animal, posteriormente lo estudiaremos con todas las técnicas de imagen, entre las cuales realizaremos gammagrafías óseas con MDP-99mTc (en la 1ª y/o 2ª y/o 4ª semanas) y estudios radiológicos (en la 2ª y/o 4ª semanas). También realizaremos estudio anatómico postnecropsia.

6.3.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL Y EL CONTRASTE DE HIPÓTESIS.

Muchas investigaciones biológicas, se basan en estudios comparativos. Por ejemplo: comparación de los efectos de dos tratamientos, o de un tratamiento y un placebo, o del comportamiento de cierta variable en dos poblaciones.

Para evaluar las diferencias obtenidas en los estudios comparativos y estudiar la probabilidad de que se deban a factores distintos del azar, se emplean las pruebas de significación estadística o test de contrastes de hipótesis.

Los pasos que se tendrían que dar para realizar estas pruebas, serían los siguientes:

- 1.- Definir la hipótesis nula a contrastar, H_0 , y la hipótesis alternativa (H_1).
- 2.- Elaborar un estadístico (por ejemplo, Chi-cuadrado).
- 3.- Dicho estadístico sigue una distribución teórica determinada cuando H_0 es cierta, por lo que podemos calcular un valor concreto del mismo, para un nivel de significación determinado.
- 4.- Comparar el valor del estadístico muestral con este valor teórico y tomar una decisión estadística.

Elementos:

H_0 = Hipótesis nula. Generalmente, se asigna a que no existen diferencias entre los términos comparados (ej.: el efecto de un tratamiento y el placebo).

H_1 = Hipótesis alternativa. Es la que se acepta si H_0 resulta rechazada, es decir, se admite que existen diferencias.

Error tipo I = Es aquel que se comete cuando rechazamos H_0 siendo cierta. Denominamos a α la probabilidad de cometer el error tipo I.

Error tipo II = Aceptar H_0 siendo falsa, siendo β la probabilidad de cometer el error tipo II.

p = Es el nivel de significación del estudio. Es el valor de α que nosotros predeterminamos, es decir, la probabilidad con la que admitimos equivocarnos, al rechazar H_0 como consecuencia de nuestro estudio.

Potencia del contraste: Es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es falsa. También se define como la probabilidad de detectar las hipótesis alternativas correctas.

Procedimiento:

- 1.- Se diseña un estudio (ejemplo: contrastar un grupo tratado farmacológicamente con un grupo placebo, o las distintas técnicas de imagen con los hallazgos anatómicos postnecropsia).
- 2.- Se designa el valor de p .
- 3.- Se calcula el tamaño muestral "n" (interviene p).
- 4.- Se elige la prueba de significación adecuada, según el tipo de variables y la estructura del estudio.

La prueba de significación elegida, define una función de probabilidad, a la que obedecen los valores que adquiere un estadístico determinado (Chi-cuadrado, etc.). Se calcula a partir de los resultados del experimento y bajo el supuesto de que H_0 es verdadera, si repitiéramos el experimento infinitas veces.

En conclusión: Rechazaremos H_0 y aceptamos H_1 con un nivel de significación $< 0,05$.

Interpretación: Si no fuese cierta, la probabilidad de que ocurriesen al azar los resultados en nuestro experimento (debido a la variación del muestreo), es menor de 0,05. Por lo tanto, las diferencias observadas, son significativas con un nivel de significación $< 0,05$.

Aplicación: En este estudio, contrastamos variables cuantitativas discretas ("scores" gammagráficos, radiológicos y postnecróticos) entre sí y con variables cuantitativas continuas.

Se usa para la comparación de variables distribuidas entre clases excluyentes. Se basa en contrastar los cuadrados de las frecuencias esperadas y las frecuencias observadas.

Condición de validez: Ninguna frecuencia esperada debe ser menor de 1 y no más del 20 % de ellas inferior o igual a 5. Cuando el número de clases es inferior a 4, se precisa una corrección por continuidad.

Para el mismo tipo de estudios, pero con tamaños muy pequeños, se usa la Prueba Exacta de Fisher.

6.3.2.- COMPARACIONES DE MEDIAS:

Cuando lo que nos interesa es estudiar el comportamiento de una variable cuantitativa en dos o más grupos, compararemos las medias de esa variable en cada uno de los grupos. Para el caso de dos grupos, se empleará la T de Student, cuando tengamos más de dos, se procederá con un análisis de la varianza (por ejemplo, al estudiar el efecto de la GH, consideramos tres grupos, placebo, el tratado s.c. y aquel en el que se administró en el acto quirúrgico).

En el caso de que no se cumpla la hipótesis de partida, para aplicar alguno de los procedimientos estadísticos anteriores (normalidad o igualdad de varianzas), es decir, cuando las variables no se adaptan a ninguna distribución conocida, en ese caso, utilizaremos las pruebas no paramétricas:

1.- Test de Kruskal-Wallis (por ejemplo, en el estudio de la influencia de la GH en la evolución ponderal).

2.- ANOVA.

6.4.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.**6.4.1.- DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS EN LOS DISTINTOS GRUPOS.**

GRUPOS	Frecuencia de animales	Frecuencia de injertos	Porcentaje estudiado	Porcentaje acumulado
Placebo	8	16	21,6%	21,6%
Fármaco s.c.	17	34	45,9%	67,6%
Fármaco Local	12	24	32,4%	100,0%
Total	37	74	100,0%	

6.4.2.- TIEMPO DE SACRIFICIO (TMPSA).

TIEMPO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
2ª semana	13	35,1%	36,1%
4ª semana	23	62,2%	100,0%
Total	36	97,3%	
Perdidos	1	2,7%	
Total	37	100,0%	

El animal perdido, estaba programado para sacrificarlo en la 4 semana, pero la pseudoartrosis que presentaba, le produjo la muerte por paraplejia. Fue incluido en los que se estudiaron en la 2ª semana.

6.4.2.1- TABLA DE CONTINGENCIA TMPSA*GRUPO

TIEMPO DE SACRIFICIO (TMPSA).	GRUPO			Total
	Placebo	Fármaco s.c.	Fármaco Local	
2ª SEMANA				
Recuento	2	7	4	13
% de TMPSA	15,4%	53,8%	30,8%	100,0%
% de GRUPO	25,0%	43,8%	33,3%	36,1%
% del total	5,6%	19,4%	11,1%	36,1%
4ª SEMANA				
Recuento	6	9	8	23
% de TMPSA	26,1%	39,1%	34,8%	100,0%
% de GRUPO	75,0%	56,3%	66,7%	63,9%
% del total	16,7%	25,0%	22,2%	63,9%
TOTAL				
Recuento	8	16	12	36
% de TMPSA	22,2%	44,4%	33,3%	100,0%
% de GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	22,2%	44,4%	33,3%	100,0%

6.4.2.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,873 ^a	2	0,646
Razón de verosimilitud	0,888	2	0,641
Asociación lineal por lineal	0,067	1	0,796
Nº de casos válidos	36		

a. 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. la frecuencia mínima esperada es 2,89. El tiempo de sacrificio, no tiene ninguna influencia, estadísticamente significativa, sobre el factor grupo.

6.5.- DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS EN LOS DISTINTOS TIPOS DE ÍNDICES.

6.5.1.- POOL 1ª SEMANA (GLOBAL).

N Válidos	29
No estudiados	45
Media	1,23559
Desviación tip.	0,12687
Percentiles 25	1,14650
50	1,23400
75	1,33100

6.5.1.1.- POOL 1ª SEMANA (I. "UNIÓN").

Injertos "unión"	76,3%
Media	1,261
Desviación tip.	0,141
Percentiles 25	1,185
50	1,270
75	1,384

6.5.1.2.- POOL 1ª SEMANA (I. "NO- UNIÓN").

Injertos "no-unión"	23,6%
Media	1,220
Desviación tip.	0,095
Percentiles 25	1,151
50	1,233
75	1,289

6.5.- DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS.**6.5.2.- POOL 2ª SEMANA (GLOBAL).**

N	Válidos	72
	No estudiados	2
	Media	1,500
	Desviación tip.	0,190
Percentiles	25	1,340
	50	1,510
	75	1,630

6.5.2.1.- POOL 2ª SEMANA (I. "UNIÓN").

	Injertos "unión"	76,3%
	Media	1,532
	Desviación tip.	0,194
Percentiles	25	1,347
	50	1,565
	75	1,677

6.5.2.2.- POOL 2ª SEMANA (I. "NO- UNIÓN").

	Injertos "no-unión"	23,6%
	Media	1,413
	Desviación tip.	0,149
Percentiles	25	1,317
	50	1,414
	75	1,517

6.5.- DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS.**6.5.3.- POOL 4ª SEMANA (GLOBAL).**

N	Válidos	44
	No estudiados	30
	Media	1,570
	Desviación tip.	0,180
	Percentiles 25	1,420
	50	1,590
	75	1,680

6.5.3.1.- POOL 4ª SEMANA (I. "UNIÓN").

	Injertos "unión"	76,3%
	Media	1,584
	Desviación tip.	0,182
	Percentiles 25	1,429
	50	1,613
	75	1,679

6.5.3.2.- POOL 4ª SEMANA (I. "NO- UNIÓN").

	Injertos "no-unión"	23,6%
	Media	1,494
	Desviación tip.	0,182
	Percentiles 25	1,325
	50	1,502
	75	1,659

6.5.- DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS.**6.5.4.- ÍNDICE METABÓLICO-1ª SEMANA (GLOBAL).**

N	Válidos	29
	No estudiados	45
	Media	1,290
	Desviación tip.	0,180
	Percentiles 25	1,170
	50	1,240
	75	1,390

6.5.4.1.- ÍNDICE METABÓLICO-1ª SEMANA (I. "UNIÓN").

	Injertos "unión"	76,3%
	Media	1,309
	Desviación tip.	0,208
	Percentiles 25	1,162
	50	1,265
	75	1,436

6.5.4.2.- ÍNDICE METABÓLICO-1ª SEMANA (I. "NO- UNIÓN").

	Injertos "no-unión"	23,6%
	Media	1,268
	Desviación tip.	0,149
	Percentiles 25	1,163
	50	1,231
	75	1,353

6.5.- DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS.**6.5.5.- ÍNDICE METABÓLICO-2ª SEMANA (GLOBAL).**

N	Válidos	72
	No estudiados	2
	Media	1,710
	Desviación tip.	0,260
Percentiles	25	1,500
	50	1,670
	75	1,890

6.5.5.1.- ÍNDICE METABÓLICO-2ª SEMANA (I. "UNIÓN").

	Injertos "unión"	76,3%
	Media	1,730
	Desviación tip.	0,253
Percentiles	25	1,497
	50	1,718
	75	1,914

6.5.5.2.- ÍNDICE METABÓLICO-2ª SEMANA (I. "NO- UNIÓN).

	Injertos "no-unión"	23,6%
	Media	1,613
	Desviación tip.	0,296
Percentiles	25	1,389
	50	1,570
	75	1,748

6.5.- DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS.**6.5.6.- ÍNDICE METABÓLICO-4ª SEMANA (GLOBAL).**

N	Válidos	44
	No estudiados	30
	Media	1,950
	Desviación tip.	0,260
Percentiles	25	1,780
	50	1,980
	75	2,130

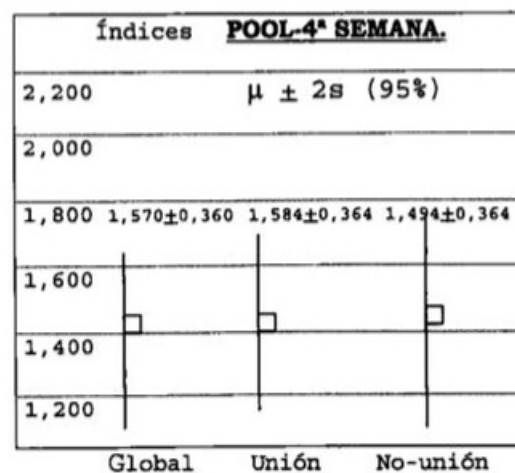
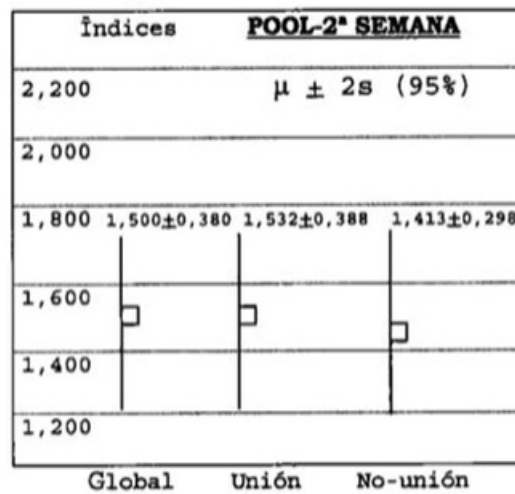
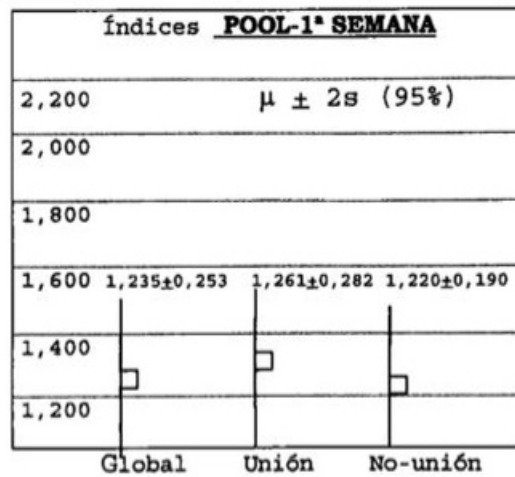
6.5.6.1.- ÍNDICE METABÓLICO-4ª SEMANA (I. "UNIÓN").

Injertos "unión"	76,3%	
Media	1,730	
Desviación tip.	0,253	
Percentiles	25	1,497
	50	1,718
	75	1,914

6.5.6.2.- ÍNDICE METABÓLICO-4ª SEMANA (I. "NO- UNIÓN").

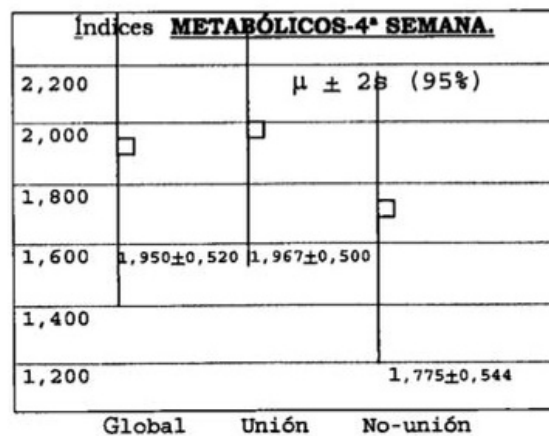
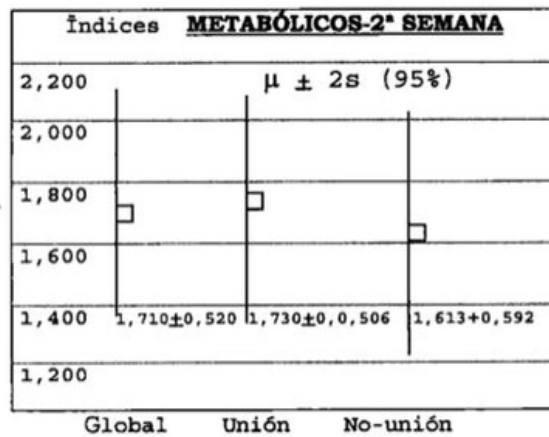
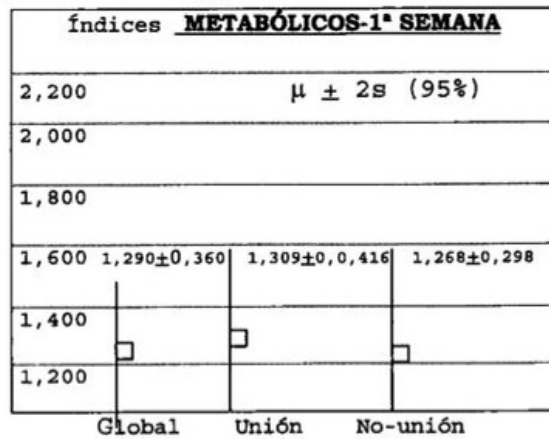
Injertos "no-unión"	23,6%	
Media	1,775	
Desviación tip.	0,272	
Percentiles	25	1,551
	50	1,798
	75	1,988

6.5.7.- DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS (GRÁFICOS).



En general, los índices de semicuantificación (en fase de "pool"), presentan medias inferiores en los injertos que no unieron, pero su dispersión (desviación típica), hacen que se superpongan muchos valores.

6.5.8.- DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS (GRÁFICOS).



Los índices de semicuantificación (en fase metabólica), presentaron medias inferiores en los injertos que no unieron. Estas diferencias parecen superiores a las encontradas en fase de "pool", pero la dispersión de los valores es algo mayor.

El diseño estadístico

6.6.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.**6.6.1.- LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN (1ª SEMANA)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acu mulado
Ningún punto	6	20%	20,0%
1 punto	5	16,6%	36,6%
2 puntos (todo el injerto)	19	25,7%	100,0%
Estudiados	30	63,3%	
No estudiados	44	59,4%	
Total	74	100,0%	

6.6.2.- LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN (2ª SEMANA)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acu mulado
Ningún punto	0	0%	0%
1 punto	2	2,8%	2,8%
2 puntos (todo el injerto)	70	97,2%	100,0%
Estudiados	72	97,2%	
No estudiados	2	2,7%	
Total	74	100,0%	

El diseño
estadístico

6.6.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

6.6.3.- LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN (4ª SEMANA)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acu mulado
Ningún punto	0	0%	0%
1 punto	1	2,2%	1,3%
2 puntos (todo el injerto)	43	97,7%	100%
Estudiados	44	59,4%	
No estudiados	30	40,5%%	
Total	74	100,0%	

El diseño estadístico

6.7.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA EN LOS ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

6.7.1.- RADIOLOGÍA (2ª SEMANA)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acu mulado
Ningún punto	2	6,6%	6,6%
1 punto	9	30%	36,6%
2 puntos (todo el injerto)	19	63,3%	100,0%
Estudiados	30	40,5%	
No estudiados	44	59,4%	
Total	74	100,0%	

6.7.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

6.7.2.- RADIOLOGÍA (4ª SEMANA)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acu mulado
Ningún punto	1	2,2%	2,2%
1 punto	7	15,9%	18,1%
2 puntos (todo el injerto)	36	81,8%	100,0%
Estudiados	44	59,4%	
No estudiados	30	40,5%	
Total	74	100,0%	

El diseño estadístico

6.8.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA EN LOS HALLAZGOS ANATÓMICOS POSTNECROPSIA .

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Ningún punto	5	6,9%	6,9%
1 punto	12	16,6%	23,5%
2 puntos	55	76,3%	100,0%
(todo el injerto)			
Estudiados	72	97,2%	
No estudiados	2	2,7%	
Total	74	100,0%	

El diseño estadístico

6.9.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL.**ESTUDIO DE LA RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LAS INCIDENCIAS
Y LA PERTENENCIA A GRUPO.****6.9.1.- TABLA DE CONTINGENCIA (Incidencias*GRUPO)**

Incidencias.		GRUPO			Total
		Placebo	Fármaco S.C.	Fármaco Local	
No	Recuento	14	24	12	50
	% de incidencias	28,0%	48,0%	24,0%	100,0%
	% de GRUPO	87,5%	70,6%	50,0%	67,6%
	% del total	18,9%	32,4%	16,2%	67,6%
Infección sup.	Recuento		6	6	12
	% de incidencias		50,0%	50,0%	100,0%
	% de GRUPO		17,6%	25,0%	16,2%
	% del total		8,1%	8,1%	16,2%
Infección ósea.	Recuento	2		2	4
	% de incidencias	50,0%		50,0%	100,0%
	% de GRUPO	12,5%		8,3%	5,4%
	% del total	2,7%		2,7%	5,4%
Pseudoartrosis.	Recuento		2	2	4
	% de incidencias		50,0%	50,0%	100,0%
	% de GRUPO		5,9%	8,3%	5,4%
	% del total		2,7%	2,7%	5,4%
Muerte.	Recuento		2	2	4
	% de incidencias		50,0%	50,0%	100,0%
	% de GRUPO		5,9%	8,3%	5,4%
	% del total		2,7%	2,7%	5,4%
Total.	Recuento	16	34	24	74
	% de incidencias	21,6%	45,9%	32,4%	100,0%
	% de GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	21,6%	45,9%	32,4%	100,0%

El diseño estadístico

6.9.2.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,090 ^a	8	0,147
Razón de verosimilitud	17,544	8	0,025
Asociación lineal por lineal	4,224	1	0,040
N de casos válidos	74		

- a. 11 casillas (73,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,86.

Las incidencias fueron menos frecuentes en el grupo placebo, frente al grupo en el que se administró el fármaco en el acto quirúrgico, el cual presentó más complicaciones. No se produjo ninguna infección ósea en el grupo GH s.c.. La celulitis fue más frecuente en los grupos tratados farmacológicamente, al igual que la pseudoartrosis y la muerte.

El diseño estadístico

**6.10.- RELACIÓN EXISTENTE ENTRE EL LUGAR DE
HIPERCAPTACIÓN Y EL GRUPO.**

6.10.1- TABLA DE CONTINGENCIA (LUG-1ª SEMANA*GRUPO)

Lugar de hipercaptación (LUG-1ª S).	GRUPO			Total
	Placebo	Fármaco s. c.	Fármaco Local	
Ningún punto				
Recuento	2	2	2	6
% de LUG (1ª semana)	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
% de GRUPO	33,3%	12,5%	25,0%	20,0%
% del total	6,7%	6,7%	6,7%	20,0%
1 Punto				
Recuento	2	2	1	5
% de LUG (1ª semana)	40,0%	40,0%	20,0%	100,0%
% de GRUPO	33,3%	12,5%	12,4%	16,7%
% del total	6,7%	6,7%	3,3%	16,7%
2 Puntos (e injerto)				
Recuento	2	12	5	19
% de LUG(1ª semana)	10,5%	63,2%	26,3%	100,0%
% de GRUPO	33,3%	75,0%	62,5%	63,3%
% del total	6,7%	40,0%	16,7%	63,3%
Total				
Recuento	6	16	8	30
% de LUG(1ª semana)	20,0%	53,3%	26,7%	100,0%
% de GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	20,0%	53,3%	26,7%	100,0%

El diseño estadístico

6.10.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,531 ^a	4	0,473
Razón de verosimilitud	3,460	4	0,484
Asociación lineal por lineal	0,491	1	0,483
N de casos válidos	30		

a. 7 casillas (77,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,00.

6.10.2.- RELACIÓN ENTRE EL LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN Y EL GRUPO.

6.10.2.- TABLA DE CONTINGENCIA (LUG-2ª SEMANA*GRUPO)

Lugar de hipercaptación (LUG-2ª S).	GRUPO			Total
	Placebo	Fármaco s.c.	Fármaco Local	
1 Punto				
Recuento		1	1	2
% de LUG (2ª semana)		50,0%	50,0%	100,0%
% de GRUPO		2,9%	4,2%	2,8%
% del total		1,4%	1,4%	2,8%
2 Puntos (e injerto)				
Recuento	14	33	23	70
% de LUG(2ª semana)	20,0%	47,1%	32,9%	100,0%
% de GRUPO	100,0%	97,1%	95,8%	97,2%
% del total	19,4%	45,8%	31,9%	97,2%
Total				
Recuento	14	34	24	72
% de LUG(2ª semana)	19,4%	47,2%	33,3%	100,0%
% de GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	19,4%	47,2%	33,3%	100,0%

6.10.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,575 ^a	2	0,750
Razón de verosimilitud	0,941	2	0,625
Asociación lineal por lineal	0,520	1	0,471
N de casos válidos	72		

- a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,39.

El diseño estadístico

6.10.- RELACIÓN ENTRE EL LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN Y EL GRUPO.

6.10.3.- TABLA DE CONTINGENCIA (LUG-4*SEMANA*GRUPO).

Lugar de hipercaptación (LUG-4ª S).	GRUPO			Total
	Placebo	Fármaco S.C.	Fármaco Local	
1 Punto				
Recuento			1	1
% de LUG (4ª semana)			100,0%	100,0%
% de GRUPO			7,1%	2,3%
% del total			2,3%	2,3%
2 Puntos (e injerto)				
Recuento	12	18	13	43
% de LUG(4ª semana)	27,9%	41,9%	30,2%	100,0%
% de GRUPO	100,0%	100,0%	92,9%	97,7%
% del total	27,3%	40,9%	29,5%	97,7%
Total				
Recuento	12	18	14	44
% de LUG(4ª semana)	27,3%	40,9%	31,8%	100,0%
% de GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	27,3%	40,9%	31,8%	100,0%

6.10.3.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,193	2	0,334
Razón de verosimilitud	2,341	2	0,310
Asociación lineal por lineal	1,547	1	0,214
N de casos válidos	44		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,27.

**6.11.- RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS
RADIOLÓGICOS Y LA PERTENENCIA A UN GRUPO DETERMINADO.**

**6.11.1.- TABLA DE CONTINGENCIA (RADIOLOGÍA-2ª
SEMANA*GRUPO).**

RADIOLOGÍA (2ª S). RADIOLUCENCIA/ESCLEROSIS	GRUPO			Total
	Placebo	Fármaco s.c.	Fármaco Local	
Ningún Punto Recuento	2			2
% de RADIO (2ª semana)	100,0%			100,0%
% de GRUPO	50,0%			6,7%
% del total	6,7%			6,7%
1 Punto Recuento		4	5	9
% de RADIO(2ª semana)		44,4%	55,6%	100,0%
% de GRUPO		25,0%	50,0%	30,0%
% del total		13,3%	16,7%	30,0%
2 Puntos Recuento	2	12	5	19
% de RADIO(2ª semana)	10,5%	63,2%	26,3%	100,0%
% de GRUPO	50,0%	75,0%	50,0%	63,3%
% del total	6,7%	40,0%	16,7%	63,3%
Total Recuento				
% de RADIO(2ª semana)	4	16	10	30
% de GRUPO	13,3%	53,3%	33,3%	100,0%
% del total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	13,3%	53,3%	33,3%	100,0%

El diseño estadístico

6.11.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,404 ^a	4	0,003
Razón de verosimilitud	12,458	4	0,014
Asociación lineal por lineal	0,510	1	0,475
N de casos válidos	30		

a. 7 casillas (77,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,27.

**6.11.- RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS
RADIOLÓGICOS Y LA PERTENENCIA A UN GRUPO DETERMINADO.**

**6.11.2.- TABLA DE CONTINGENCIA (RADIOLOGÍA-4ª
SEMANA*GRUPO).**

RADIOLOGÍA (4ª S). RADIOLUCENCIA/ESCLEROSIS	GRUPO			Total
	Placebo	Fármaco S.C.	Fármaco Local	
Ningún Punto Recuento			1	1
% de RADIO (4ª semana)			100,0%	100,0%
% de GRUPO			7,1%	2,3%
% del total			2,3%	2,3%
1 Punto Recuento	1	3	3	7
% de RADIO(4ª semana)	14,3%	42,9%	42,9%	100,0%
% de GRUPO	8,3%	16,7%	21,4%	15,9%
% del total	8,3%	6,8%	6,8%	15,9%
2 Puntos Recuento	11	15	10	36
% de RADIO(4ª semana)	30,6%	41,7%	27,8%	100,0%
% de GRUPO	91,7%	83,3%	71,4%	81,8%
% del total	25,0%	34,1%	22,7%	81,8%
Total Recuento	12	18	14	44
% RADIO(4ª semana)	27,3%	40,9%	31,8%	100,0%
% de GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	27,3%	40,9%	31,8%	100,0%

El diseño estadístico

6.11.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,182 ^a	4	0,528
Razón de verosimilitud	3,398	4	0,494
Asociación lineal por lineal	2,337	1	0,126
N de casos válidos	44		

a. 6 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,27.

6.12.- RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS POSTNECROPSIA Y LA PERTENENCIA A UN GRUPO DETERMINADO.

6.12.1.- TABLA DE CONTINGENCIA (NECROPSIA*GRUPO).

NECROPSIA. UNIÓN/HUESO COMPACTO	GRUPO			Total
	Placebo	Fármaco S.C.	Fármaco Local	
Injerto suelto Recuento	1	2	2	5
% de NECROPSIA	20,0%	40,0%	40,0%	100,0%
% de GRUPO	7,1%	5,9%	8,3%	6,9%
% del total	1,4%	2,8%	2,8%	6,9%
1 Punto Recuento		9	3	12
% de NECROPSIA		75,0%	25,0%	100,0%
% de GRUPO		26,5%	12,5%	16,7%
% del total		12,5%	4,2%	16,7%
2 Puntos Recuento	13	23	19	55
% de NECROPSIA	23,6%	41,8%	34,5%	100,0%
% de GRUPO	92,9%	67,6%	79,2%	76,4%
% del total	18,1%	31,9%	26,4%	76,4%
Total Recuento	14	34	24	72
% NECROPSIA	19,4%	47,2%	33,3%	100,0%
% de GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	19,4%	47,2%	33,3%	100,0%

Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,528 ^a	4	0,237
Razón de verosimilitud	7,565	4	0,109
Asociación lineal por lineal	0,290	1	0,590
N de casos válidos	72		

a. 5 casillas (55,6%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,97.

El diseño estadístico

**6.13.- PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS.
ÍNDICES DE SEMICUANTIFICACIÓN.**

6.13.1.- Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

	POOL-1S.	INDMET-1S.	POOL-2S.	INDMET-2S.	POOL-4S.	INDMET-4S.
N	29	29	72	72	44	44
Parámetros normales ^{ab}						
Media	1,23559	1,29	1,50	1,171	1,57	1,95
Desviación típica	0,12687	0,18	0,19	0,26	0,18	0,26
Diferencias más extremas						
Absoluta	0,071	0,134	0,086	0,68	0,074	0,099
Positiva	0,071	0,134	0,086	0,068	0,074	0,074
Negativa	-0,066	-0,072	-0,052	-0,044	-0,064	-0,099
Z de Kolmogorov-Srminov	0,385	0,721	0,733	0,580	0,492	0,655
Sig. asintót. (bilateral).	0,998	0,676	0,656	0,890	0,969	0,784

- a. La distribución de contraste es la Normal.
b. Se han calculado a partir de los datos.

6.13.2.- Prueba de homogeneidad de varianzas.

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
POOL1	1,514	2	26	0,239
Índice metabólico (1ª semana)	2,130	2	26	0,139
POOL2	0,537	2	26	0,587
Índice metabólico (2ª semana)	0,054	2	26	0,948
POOL4	0,662	2	26	0,521
Índice metabólico (4ª semana)	1,110	2	26	0,339

6.13.3.- ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
POOL1	Inter-grupos	0,174	2	8,688E-02	8,158	0,002
	Intragrupos	0,277	26	1,065e-02		
	Total	0,451	28			
INDMET1	Inter-grupos	0,158	2	7,891E-02	2,692	0,087
	Intragrupos	0,762	26	2,931E-02		
	Total	0,920	28			
POOL2	Inter-grupos	0,212	2	0,106	3,176	0,048
	Intragrupos	2,394	69	3,339E-02		
	Total	2,516	71			
INDMET2	Inter-grupos	7,072E-02	2	3,536E-02	0,498	0,610
	Intragrupos	4,900	69	7,102E-02		
	Total	4,971	71			
POOL4	Inter-grupos	0,262	2	0,131	4,639	0,015
	Intragrupos	1,158	41	2,825e-02		
	Total	1,420	43			
INDMET4	Inter-grupos	0,327	2	0,163	2,671	0,081
	Intragrupos	2,506	41	6,111E-02		
	Total	2,832	43			

No existe homogeneidad en la varianza de los distintos grupos. Aplicamos el test no paramétrico de KRUSKAL-WALLIS. Según este test, existen diferencias significativas entre los distintos grupos, en los estudios efectuados en fase de “pool” (en todas las semanas).

El diseño
estadístico

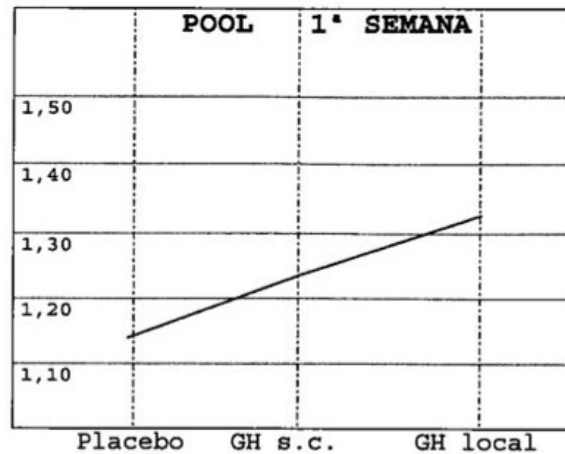
**6.14.- COMPARACIONES MÚLTIPLES DE LOS DIVERSOS TIPOS DE
ÍNDICES EN LOS DISTINTOS GRUPOS (I).**

Variable dep.	Grupo(1)	Grupo(2)	Diferencias de media (1-2)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inf.	Límitesup
P	Placebo	Fárm.s.c.	-0,1206	0,050	0,023	-0,2231	-0,1817
		Fárm.local	-0,2248	0,056	0,000	-0,3394	-0,1102
O	Fárm.s.c.	Placebo	0,1206	0,050	0,023	0,0181	0,2231
		Fárm.local	-0,1042	0,045	0,029	-0,1970	-0,0113
1	Fárm.local	Placebo	0,2248	0,056	0,000	0,1102	0,3394
		Fárm.s.c.	0,1042	0,045	0,029	0,0113	0,1970
I	Placebo	Fárm.s.c.	-0,15	0,083	0,091	-0,32	0,02
		Fárm.local	-0,21	0,092	0,031	-0,40	-0,02
D	Fárm.s.c.	Placebo	0,15	0,083	0,091	-0,02	0,32
		Fárm.local	-0,07	0,075	0,385	-0,22	0,09
E	Fárm.local	Placebo	0,21	0,092	0,031	0,02	0,40
		Fárm.s.c.	0,07	0,075	0,385	-0,09	0,22
P	Placebo	Fárm.s.c.	0,08	0,058	0,156	-0,03	0,20
		Fárm.local	-0,04	0,061	0,563	-0,16	0,09
O	Fárm.s.c.	Placebo	-0,08	0,058	0,156	-0,20	0,03
		Fárm.local	-0,12	0,049	0,017	-0,22	-0,02
2	Fárm.local	Placebo	0,04	0,061	0,563	-0,09	0,16
		Fárm.s.c.	0,12	0,049	0,017	0,02	0,22
I	Placebo	Fárm.s.c.	-0,15	0,083	0,091	-0,32	0,02
		Fárm.local	-0,21	0,092	0,031	-0,40	-0,02
D	Fárm.s.c.	Placebo	0,15	0,083	0,091	-0,02	0,32
		Fárm.local	-0,07	0,075	0,385	-0,22	0,09
E	Fárm.local	Placebo	0,21	0,092	0,031	0,02	0,40
		Fárm.s.c.	0,07	0,075	0,385	-0,09	0,22
T1	Placebo	Fárm.s.c.	-0,15	0,083	0,091	-0,32	0,02
		Fárm.local	-0,21	0,092	0,031	-0,40	-0,02
D	Fárm.s.c.	Placebo	0,15	0,083	0,091	-0,02	0,32
		Fárm.local	-0,07	0,075	0,385	-0,22	0,09
E	Fárm.local	Placebo	0,21	0,092	0,031	0,02	0,40
		Fárm.s.c.	0,07	0,075	0,385	-0,09	0,22
T2	Placebo	Fárm.s.c.	-0,15	0,083	0,091	-0,32	0,02
		Fárm.local	-0,21	0,092	0,031	-0,40	-0,02
D	Fárm.s.c.	Placebo	0,15	0,083	0,091	-0,02	0,32
		Fárm.local	-0,07	0,075	0,385	-0,22	0,09
E	Fárm.local	Placebo	0,21	0,092	0,031	0,02	0,40
		Fárm.s.c.	0,07	0,075	0,385	-0,09	0,22

**6.14.- COMPARACIONES MÚLTIPLES DE LOS DIVERSOS TIPOS DE
ÍNDICES EN LOS DISTINTOS GRUPOS (II).**

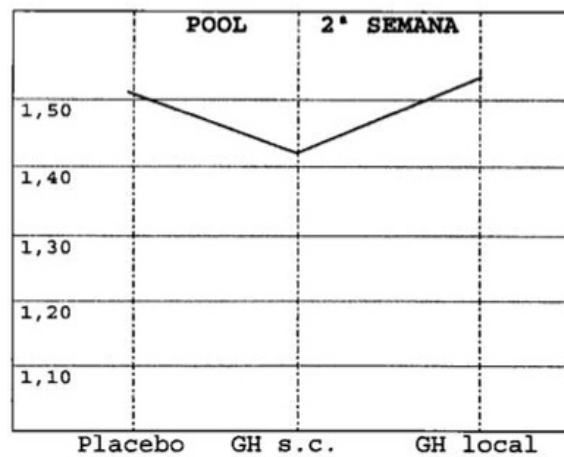
Variable dep.	Grupo(1)	Grupo(2)	Diferencias de media (1-2)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inf.	Límitesup
P	Placebo	Fárm.s.c.	0,13	0,063	0,042	0,01	0,26
		Fárm.local	0,20	0,066	0,004	0,07	0,33
O	Fárm.s.c.	Placebo	-0,13	0,063	0,042	-0,26	-0,01
		Fárm.local	0,07	0,060	0,268	-0,05	0,19
4	Fárm.local	Placebo	-0,20	0,066	0,004	-0,33	-0,07
		Fárm.s.c.	-0,07	0,060	0,268	-0,19	0,05
I	Placebo	Fárm.s.c.	0,18	0,092	0,055	0,00	0,37
		Fárm.local	0,21	0,097	0,041	0,01	0,40
D	Fárm.s.c.	Placebo	-0,18	0,092	0,055	-0,37	0,00
		Fárm.local	0,02	0,088	0,797	-0,16	0,20
E	Fárm.local	Placebo	-0,21	0,097	0,041	-0,40	-0,01
		Fárm.s.c.	-0,02	0,088	0,797	-0,20	0,16

6.14.1.- COMPARACIONES MÚLTIPLES. GRÁFICOS (I).



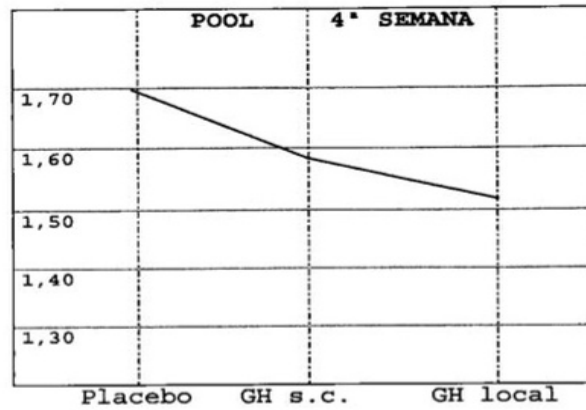
Existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (ver tabla de comparaciones múltiples).

6.14.2.- COMPARACIONES MÚLTIPLES. GRÁFICOS (II).



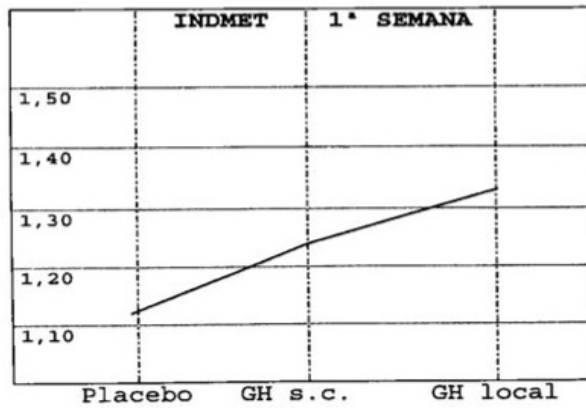
Existen diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo en el que el fármaco se administró en el lecho quirúrgico y el administrado subcutáneamente. No existen diferencias entre el grupo placebo y los tratados con GH (ver tabla de comparaciones múltiples).

6.14.3.- COMPARACIONES MÚLTIPLES. GRÁFICOS (III).



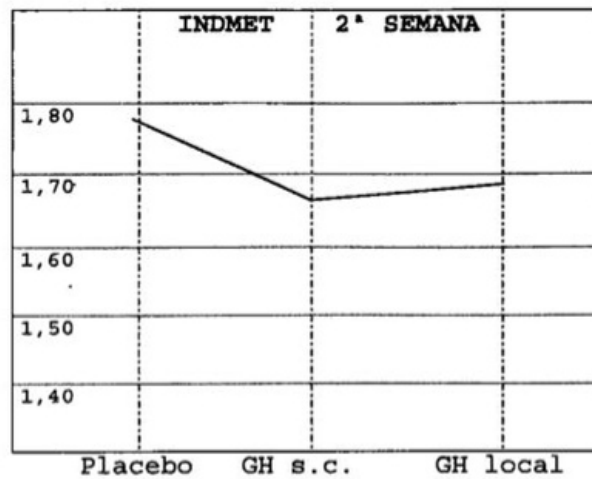
Existen diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo placebo y los dos tratados con GH (ver tabla de comparaciones múltiples).

6.14.4.- COMPARACIONES MÚLTIPLES. GRÁFICOS (IV).



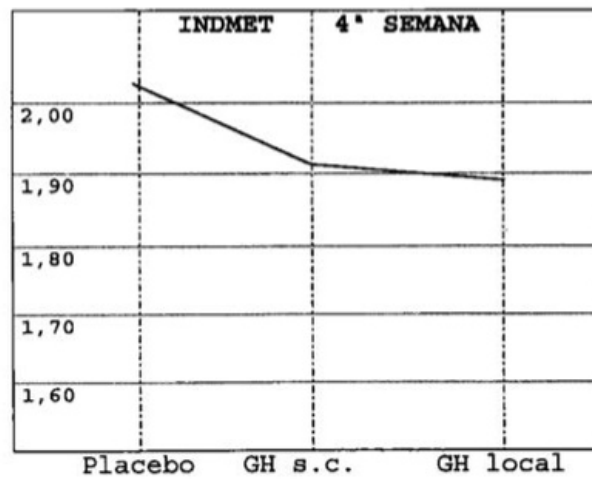
No existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (ver tabla de comparaciones múltiples).

6.14.5.- COMPARACIONES MÚLTIPLES. GRÁFICOS (V).



No existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

6.14.6.- COMPARACIONES MÚLTIPLES. GRÁFICOS (VI).



Existe diferencias estadísticamente significativa entre el grupo placebo y el tratado en el acto quirúrgico.

En resumen, se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, en el estudio del espacio intersticial (“pool”) efectuado en la primera semana; y, entre los dos grupos tratados (en la misma fase del estudio), en la 2ª semana. En la 4ª semana, existen diferencias en el “pool” entre el grupo placebo y el tratado subcutáneamente, y, también, pero más significativa entre el grupo control y el tratado localmente.

En cuanto a los estudios efectuados en fase metabólica, sólo se encuentran diferencias entre el grupo placebo y el tratado localmente en la 4ª semana.

A raíz de estos resultados, podríamos inferir, que la acción primaria de GH podría ser, la activación de factores locales que induzcan la diferenciación y organización de las células endoteliales en capilares tubulares (neovascularización), aunque esta acción no se acompañe según este estudio de mayor porcentajes de uniones. Con todo lo dicho hasta ahora, se podría diferenciar, por un lado, el concepto de “celeridad en la remodelación ósea”, y, otro distinto, el de “unión de los injertos óseos”.

6.15.- COMPARACIONES MÚLTIPLES.**RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LAS INCIDENCIAS Y LOS HALLAZGOS ANATÓMICOS ENCONTRADOS EN LA NECROPSIA.**

INCIDENCIAS		NECROPSIA			TOTAL
		Injerto suelto	1 punto	2 punto	
Ninguna	Recuento		5	43	48
	% de incidencias		10,4%	89,6%	100,0%
	% de NECROPSIA		41,7%	78,2%	66,7%
	% del total		6,9%	59,7%	66,7%
Infección sup.	Recuento		4	8	12
	% de incidencias		33,3%	66,7%	100,0%
	% de NECROPSIA		33,3%	14,5%	16,7%
	% del total		5,6%	11,1%	16,7%
Infección ósea.	Recuento	1	1	2	4
	% de incidencias	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
	% de NECROPSIA	20,0%	8,3%	3,6%	5,6%
	% del total	1,4%	1,4%	3,6%	5,6%
Pseudoartrosis.	Recuento	4			4
	% de incidencias	100,0%			100,0%
	% de NECROPSIA	80,0%			5,6%
	% del total	5,6%			5,6%
Muerte.	Recuento		2	2	4
	% de incidencias		50,0%	50,0%	100,0%
	% de NECROPSIA		16,7%	3,6%	5,6%
	% del total		2,8%	2,8%	5,6%
Total.	Recuento	5	12	55	72
	% de incidencias	6,9%	16,7%	76,4%	100,0%
	% de NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	6,9%	16,7%	76,4%	100,0%

6.15.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral).
Chi-cuadrado de Pearson	67,852 ^a	8	0,000
Razón de verosimilitud	38,084	8	0,000
Asociación lineal por lineal	21,859	1	0,000
N de casos válidos	72		

- a) 12 casillas (80 %) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,28.
- b) El 66,7% del total de injertos (48/72), presentaron incidencias. Los que presentaron celulitis (infección superficial), se encontraron tanto injertos unidos (2 puntos), como unidos en un sólo punto. La infección ósea se presentó tanto en injertos unidos como sueltos. En todos los casos de pseudoartrosis, se presentó el injerto suelto.

6.16.- COMPARACIONES MÚLTIPLES.**RELACIÓN ENTRE EL LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN Y LOS HALLAZGOS ANATÓMICOS ENCONTRADOS EN LA NECROPSIA.****6.16.1.- tabla de contingencia (LUG-1ª semana*necropsia).**

LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN (1ª SEMANA)	NECROPSIA			TOTAL
	Injerto suelto	1 punto	2 puntos	
Ningún punto				
Recuento		2	4	6
% de Lugar de hipercaptación (1ª semana).		33,3%	100,0%	100,0%
% de NECROPSIA		33,3%	22,2%	21,4%
% del total		7,1%	14,3%	21,4%
1 punto				
Recuento	2		1	3
% de Lugar de hipercaptación (1ª semana).	66,7%		33,3%	100,0%
% de NECROPSIA	50,0%		5,6%	10,7%
% del total	7,1%		3,6%	10,7%
2 puntos				
Recuento	2	4	13	19
% de Lugar de hipercaptación (1ª semana).	10,5%	21,1%	68,4%	100,0%
% de NECROPSIA	50,0%	66,7%	72,2%	67,9%
% del total	7,1%	14,3%	46,4%	67,9%
Total				
Recuento	4	6	18	28
% de Lugar de hipercaptación (1ª semana).	14,3%	21,4%	64,3%	100,0%
% de NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	14,3%	21,4%	64,3%	100,0%

6.16.1.2.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	8,351 ^a	4	0,080
Razón de verosimilitud	7.164	4	0,127
Asociación lineal por lineal	0,024	1	0,878
N de casos válidos	28		

a. 8 casillas (88,9%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,43.

6.16.2.- tabla de contingencia (LUG-2ª semana*necropsia).

LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN (2ª SEMANA)	NECROPSIA			TOTAL
	Injerto suelto	1 punto	2 puntos	
1 punto				
Recuento		1	1	2
% de Lugar de hipercaptación (2ª semana).		50,0%	50,0%	100,0%
% de NECROPSIA		8,3%	1,9%	2,9%
% del total		1,4%	1,4%	2,9%
2 puntos				
Recuento	5	11	52	68
% de Lugar de hipercaptación (2ª semana).	7,4%	16,2%	76,5%	100,0%
% de NECROPSIA	100,0%	91,7%	98,1%	97,1%
% del total	7,1%	15,7%	74,3%	97,1%
Total				
Recuento	5	12	53	70
% de Lugar de hipercaptación (2ª semana).	7,1%	17,1%	75,7%	100,0%
% de NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	7,1%	17,1%	75,7%	100,0%

6.16.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	1,623	2	0,444
Razón de verosimilitud	1,358	2	0,507
Asociación lineal por lineal	0,195	1	0,659
N de casos válidos	70		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,14.

6.16.3.- tabla de contingencia (LUG-4ª semana*necropsia)

LUGAR DE HIPERCAPTACIÓN (4ª SEMANA)	NECROPSIA			TOTAL
	Injerto suelto	1 punto	2 puntos	
1 punto				
Recuento		1		1
% de Lugar de hipercaptación (4ª semana).		100,0%		100,0%
% de NECROPSIA		25,0%		2,3%
% del total		2,3%		2,3%
2 puntos				
Recuento	1	3	39	43
% de Lugar de hipercaptación (4ª semana).	2,3%	7,0%	90,7%	100,0%
% de NECROPSIA	100,0%	75,0%	100,0%	97,7%
% del total	2,3%	6,8%	100,0%	97,7%
Total				
Recuento	1	4	39	44
% de Lugar de hipercaptación (4ª semana).	2,3%	9,1%	88,6%	100,0%
% de NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	2,3%	9,1%	88,6%	100,0%

6.16.3.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	10,233 ^a	2	0,006
Razón de verosimilitud	5,047	2	0,080
Asociación lineal por lineal	4,570	1	0,033
N de casos válidos	44		

a. 5 casillas (83,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,02.

6.17.- COMPARACIONES MÚLTIPLES.
RELACIÓN ENTRE LA RADIOLOGÍA Y LOS HALLAZGOS
ANATÓMICOS EN LA NECROPSIA.

6.17.1.- tabla de contingencia (RADIO-2ª semana*necropsia)

RADIOLOGÍA (2ª SEMANA)	NECROPSIA			TOTAL
	Injerto suelto	1 punto	2 puntos	
Ningún punto				
Recuento			2	2
% RADIOLOGÍA (2ª semana).			100,0%	100,0%
% de NECROPSIA			12,5%	7,1%
% del total			7,1%	7,1%
1 punto				
Recuento	3	2	4	9
% RADIOLOGÍA (2ª semana).	33,3%	22,2%	44,4%	100,0%
% de NECROPSIA	75,0%	25,0%	25,0%	32,1%
% del total	10,7%	7,1%	14,3%	32,1%
2 puntos				
Recuento	1	6	10	17
% RADIOLOGÍA (2ª semana).	5,6%	36,3%	58,8%	100,0%
% de NECROPSIA	25,0%	75,0%	62,5%	60,7%
% del total	3,6%	21,4%	35,7%	60,7%
Total				
Recuento	4	8	16	28
% RADIOLOGÍA (2ª semana).	14,3%	28,6%	57,1%	100,0%
% de NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	14,3%	28,6%	57,1%	100,0%

6.17.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	5,284 ^a	4	0,259
Razón de verosimilitud	5,647	4	0,227
Asociación lineal por lineal	0,054	1	0,816
N de casos válidos	28		

a. 7 casillas (77,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,29.

**6.17.- COMPARACIONES MÚLTIPLES.
RELACIÓN ENTRE LA RADIOLOGÍA Y LOS HALLAZGOS
ANATÓMICOS EN LA NECROPSIA.**

6.17.2.- tabla de contingencia (RADIO-4ª semana* necropsia)

RADIOLOGÍA (4ª SEMANA)	NECROPSIA			TOTAL
	Injerto suelto	1 punto	2 puntos	
Ningún punto				
Recuento		1		1
% RADIOLOGÍA (4ª semana).		100,0%		100,0%
% de NECROPSIA		25,0%		2,3%
% del total		2,3%		2,3%
1 punto				
Recuento	1	1	5	7
% RADIOLOGÍA (4ª semana).	14,3%	14,3%	71,4%	100,0%
% de NECROPSIA	100,0%	25,0%	12,8%	15,9%
% del total	2,3%	2,3%	11,4%	15,9%
2 puntos				
Recuento		2	34	36
% RADIOLOGÍA (4ª semana).		5,6%	94,4%	100,0%
% de NECROPSIA		50,0%	87,2%	81,8%
% del total		4,5%	77,3%	81,8%
Total				
Recuento	1	4	39	44
% RADIOLOGÍA (4ª semana).	2,3%	9,1%	88,6%	100,0%
% de NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	2,3%	9,1%	88,6%	100,0%

6.17.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	16,337 ^a	4	0,003
Razón de verosimilitud	9,564	4	0,048
Asociación lineal por lineal	9,304	1	0,002
N de casos válidos	44		

a. 7 casillas (77,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,02.

6.18.- COMPARACIONES MÚLTIPLES.
RELACIÓN ENTRE EL LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN Y LAS
INCIDENCIAS.

6.18.1.- tabla de contingencia (LUG-1ª semana*incidencias)

LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN (1ª SEMANA)	INCIDENCIAS			TOTAL
	NO	Infección superficial	Pseudoartrosis	
Ningún punto				
Recuento	6			6
% de Lugar de la hipercaptación (1ª semana).	100,0%			100,0%
% de INCIDENCIAS	30,0%			20,0%
% del total	20,0%			20,0%
1 punto				
Recuento	2	1	2	5
% Lugar de la hipercaptación (1ª semana).	40,0%	20,0%	40,0%	100,0%
% de INCIDENCIAS	10,0%	16,7%	50,0%	16,7%
% del total	6,7%	3,3%	6,7%	16,7%
2 puntos				
Recuento	12	5	2	19
% de Lugar de la hipercaptación (1ª semana).	63,2%	26,3%	10,5%	100,0%
% de INCIDENCIAS	60,0%	83,3%	50,0%	63,3%
% del total	40,0%	16,7%	6,7%	63,3%
Total				
Recuento	20	6	4	30
% de Lugar de la hipercaptación (1ª semana).	66,7%	20,0%	13,3%	100,0%
% de INCIDENCIAS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	66,7%	20,0%	13,3%	100,0%

6.18.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	6,726	4	0,151
Razón de verosimilitud	7,718	4	0,102
Asociación lineal por lineal	0,491	1	0,483
N de casos válidos	30		

a. 8 casillas (88,9%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,67. Como dato descriptivo decir, que en la 1ª semana no se encontró hipercaptación (fase metabólica) en los injertos que presentaron infección superficial y pseudoartrosis, apareciendo en el resto del estudio evolutivo (2ª y 4ª semana).

6.18.2.- tabla de contingencia (LUG-2ª semana*incidencias)

LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN (2ª SEMANA)	INCIDENCIAS					TOTAL
	NO	Infección sup.	Infección ósea	Pseudo.	Muerte	
1 puntos						
Recuento	2					2
% Lugar de la hipercaptación (2ª semana).	100%					100,0%
% de INCIDENCIAS	4,2%					2,8%
% del total	2,8%					2,8%
2 puntos						
Recuento	46	12	4	4	4	70
% de Lugar de la hipercaptación (2ª semana).	65,7%	17,1%	5,7%	5,7%	5,7%	100,0%
% de INCIDENCIAS	95,8%	100%	100%	100%	100%	97,2%
% del total	63,9%	16,7%	5,6%	5,6%	5,6%	97,2%
Total						
Recuento	48	12	4	4	4	72
% de Lugar de la hipercaptación (2ª semana).	66,7%	16,7%	5,6%	5,6%	5,6%	100,0%
% de INCIDENCIAS	100%	100%	100%	100%	100%	100,0%
% del total	66,7%	16,7%	5,6%	5,6%	5,6%	100,0%

6.18.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	1,029 ^a	4	0,905
Razón de verosimilitud	1,650	4	0,800
Asociación lineal por lineal	0,676	1	0,411
N de casos válidos	72		

a. 8 casillas (80,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,11.

6.18.3.- tabla de contingencia (LUG-4ª semana*incidencias)

LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN (4ª SEMANA)	INCIDENCIAS			TOTAL
	NO	Infección superficial	Infección ósea	
1 puntos				
Recuento			1	1
% Lugar de la hipercaptación (4ª semana).			100,0%	100,0%
% de INCIDENCIAS			25,0%	2,3%
% del total			2,3%	2,3%
2 puntos				
Recuento	34	6	3	43
% de Lugar de la hipercaptación (4ª semana).	79,1%	14,0%	7,0%	100%
% de INCIDENCIAS	100,0%	100,0%	75,0%	97,7%
% del total	77,3%	13,6%	6,8%	97,7%
Total				
Recuento	34	6	4	44
% de Lugar de la hipercaptación (4ª semana).	77,3%	13,6%	9,1%	100,0%
% de INCIDENCIAS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	77,3%	13,6%	9,1%	100,0%

6.18.3.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	10,233 ^a	2	0,006
Razón de verosimilitud	5,047	2	0,080
Asociación lineal por lineal	7,093	1	0,008
N de casos válidos	44		

a. 8 casillas (80,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,11.

6.19.- COMPARACIONES MÚLTIPLES.**RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS DE LA RADIOLOGÍA Y LA PRESENCIA O NO DE INCIDENCIAS.****6.19.1.- tabla de contingencia (RADIO-2ª semana*incidencias)**

RADIOLOGIA RADIOLUCENCIA (2ª SEMANA)	INCIDENCIAS				TOTAL
	NO	Infección sup.	Pseudo	Muerte	
1 puntos					
Recuento	2				2
% RADIOLOGÍA (2ª semana).	100,0%				100,0%
% de INCIDENCIAS	12,5%				6,7%
% del total	6,7%				6,7%
1 puntos					
Recuento	2	3	3	1	9
% RADIOLOGÍA (2ª semana).	22,2%	33,3%	33,3%	11,1%	100,0%
% de INCIDENCIAS	12,5%	50,0%	75,0%	25,0%	30,0%
% del total	6,7%	10,0%	10,0%	3,3%	30,0%
2 puntos					
Recuento	12	3	1	3	19
% RADIOLOGÍA (2ª semana).	63,2%	15,8%	5,3%	15,8%	100,0%
% de INCIDENCIAS	75,0%	50,0%	25,0%	75,0%	63,3%
% del total	40,0%	10,0%	3,3%	10,0%	63,3%
Total					
Recuento	16	6	4	4	30
% RADIOLOGÍA (2ª semana).	53,3%	20,0%	13,3%	13,3%	100,0%
% de INCIDENCIAS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	53,3%	20,0%	13,3%	13,3%	100,0%

6.19.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	8,443	6	0,207
Razón de verosimilitud	9,006	6	0,173
Asociación lineal por lineal	0,061	1	0,805
N de casos válidos	30		

a. 11 casillas (91,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,27.

6.19.- COMPARACIONES MÚLTIPLES.**RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS DE LA RADIOLOGÍA Y LA PRESENCIA DE INCIDENCIAS.****6.19.2.- tabla de contingencia (RADIO-4ª semana*incidencias)**

RADIOLOGIA RADIOLUCENCIA (4ª SEMANA)	INCIDENCIAS			TOTAL
	NO	Infección superficial	Infección ósea	
1 puntos				
Recuento			1	1
% RADIOLOGIA (4ª semana).			100,0%	100,0%
% de INCIDENCIAS			25,0%	2,3%
% del total			2,3%	2,3%
1 puntos				
Recuento	6		1	7
% RADIOLOGÍA (4ª semana).	85,7%		14,3%	100,0%
% de INCIDENCIAS	17,6%		25,0%	15,9%
% del total	13,6%		2,3%	15,9%
2 puntos				
Recuento	28	6	2	36
% RADIOLOGÍA (4ª semana).	77,8%	16,7%	5,6%	100,0%
% de INCIDENCIAS	82,4%	100,0%	50,0%	81,8%
% del total	63,6%	13,6%	4,5%	81,8%
Total				
Recuento	34	6	4	44
% RADIOLOGÍA (4ª semana).	77,3%	13,6%	9,1%	100,0%
% de INCIDENCIAS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total	77,3%	13,6%	9,1%	100,0%

6.19.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint.
Chi-cuadrado de Pearson	11,965 ^a	4	0,018
Razón de verosimilitud	7,747	4	0,101
Asociación lineal por lineal	2,632	1	0,105
N de casos válidos	44		

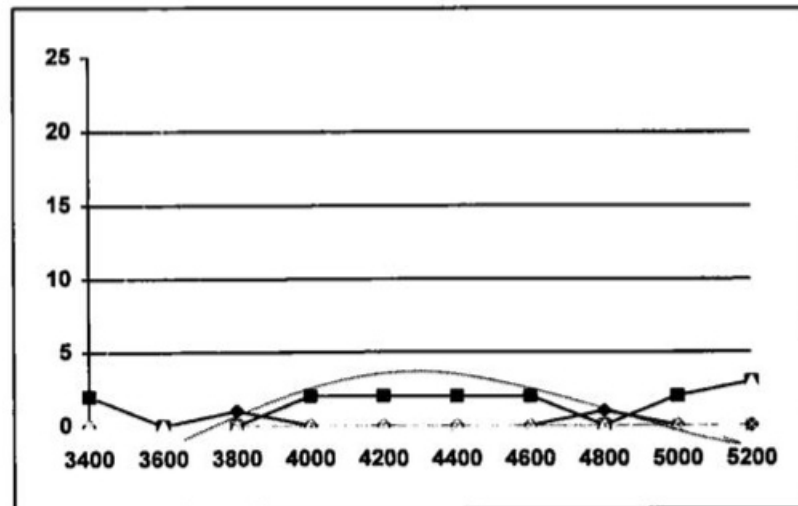
a. 7 casillas (77,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,09.

6.20.- ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA POSIBLE INFLUENCIA DE LA GH EN LA EVOLUCIÓN PONDERAL.

6.20.1.- Peso inicial. Estadísticos.

N Válidos	37
No estudiados	0
Media	3.956,21
Desviación típica	576,77
Varianza	332668,6
Mínimo	3.300,00
Máximo	5.200,00
Percentiles	
25	3.550,00
50	3.610,00
75	4.350,00

6.20.1.1.- Grafico. Peso inicial/frecuencia.

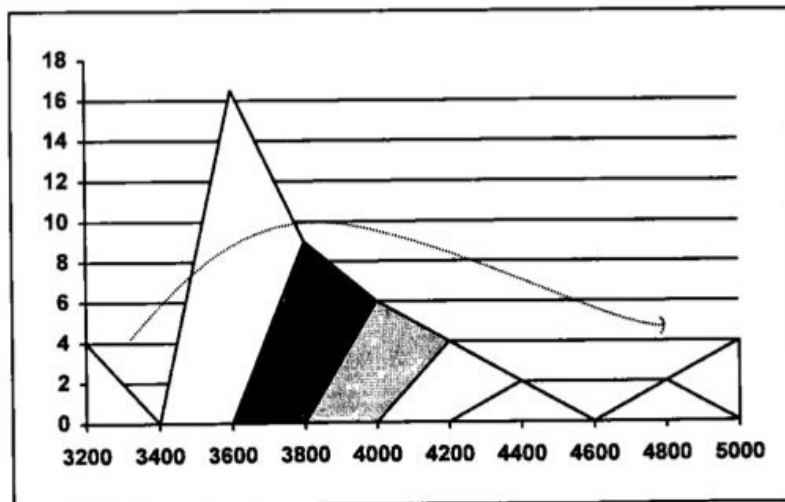


6.20.- ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA POSIBLE INFLUENCIA DE LA GH EN LA EVOLUCIÓN PONDERAL.

6.20.2.- Peso final. Estadísticos.

N Válidos	37
No estudiados	0
Media	3.818,29
Desviación típica	428,11
Varianza	183284,7
Mínimo	3.170,00
Máximo	5.084,00
Percentiles	
25	3.560,00
50	3.700,00
75	3.950,00

6.20.2.1.- Gráfico. Peso final/frecuencia.



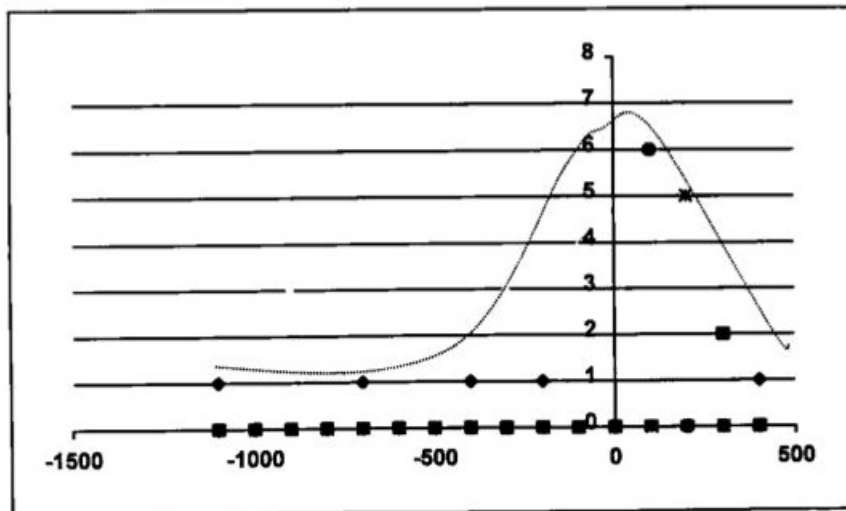
El diseño estadístico

6.20.- ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA POSIBLE INFLUENCIA DE LA GH EN LA EVOLUCIÓN PONDERAL.

6.20.3.- Peso final – Peso inicial . Estadísticos.

N Válidos	37
No estudiados	0
Media	-137,29
Desviación típica	371,77
Varianza	138214,4
Mínimo	-1145,00
Máximo	350,00
Percentiles	
25	-317,00
50	-30,00
75	100,00

6.20.3.1.- Gráfico. Peso final – Peso inicial.



El diseño estadístico

6.20.4.- Pruebas no paramétricas.**6.20.4.1.- Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.**

	Peso Inicial	Peso Final	Peso Final - Inicial
N	37	37	37
Parámetro normales ^{a,b}			
Media	3.956,2	3.818,2	-137,9
Desviación típica	576,77	428,11	371,77
Diferencias más extremas			
Absoluta	0,297	0,226	0,188
Positiva	0,297	0,226	0,095
Negativa	-0,163	-0,175	-0,188
Z de Kolmogorov-Smirnov	1,806	1,376	1,146
Sig. asintót. (bilateral)	0,003	0,045	144

- a. La distribución de contraste es la normal.
b. Se han calculado a partir de los datos.

6.20.4.2.- Estadísticos descriptivos.

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Peso Inicial	37	3.956,21	576,77	3.300	5.200
Peso Final	37	3.818,29	428,11	3.170	5.084
Grupo	37	2,1081	0,7373	1,00	3,00

El diseño estadístico

6.20.4.3.- Prueba de Kruskal-Wallis.

GRUPO	N	Rango promedio
Peso Inicial		
Placebo	8	26,44
Fármaco s.c.	17	15,24
Fármaco Local	12	19,38
Total	37	
Peso Final		
Placebo	8	21,50
Fármaco s.c.	17	16,97
Fármaco Local	12	20,21
Total	37	

6.20.4.4.- Estudio de contraste^{a,b}.

	Peso Inicial	Peso Final
Chi-cuadrado	5,899	1,176
gl	2	2
Sig. asintót.	0,052	0,555

**6.20.4.5.- Prueba de homogeneidad de varianzas
(peso final - peso inicial).**

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
3,730	2	34	0,034

El diseño estadístico

6.20.4.6.- ANOVA (peso final – peso inicial).

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	766245,59	2	383122,7	3,094	0,058
Intra-grupos	4209473,1	34	123808,0		
Total	4975718,76	36			

Los animales pierden peso al final de este estudio, pero este efecto no se puede achacar como efecto secundario de la GH. Los animales dentro de un mismo lote, presentan gran dispersión en lo que a estos valores respecta. La distribución no cumple los criterios de normalidad. Se aplican test no paramétricos y las diferencias no resultan significativas.

**6.21.- CONTRASTES MULTIVARIADOS.
ESTUDIOS EVOLUTIVOS DE LOS ÍNDICES DE
SEMICUANTIFICACIÓN.**

**6.21.1.- DIFERENCIA EN LOS ESTUDIOS EN FASE DE "POOL"
REALIZADOS EN LA 1ª Y 2ª SEMANA.**

6.21.1.1.- Contrastes multivariados

Efecto	Valor	F ^a	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.
POOL 12					
Traza de Pillai	0,830	117,168	1,000	24,000	0,000
Lambda de Wilks	0,170	117,168	1,000	24,000	0,000
Traza de Hotelling	4,882	117,168	1,000	24,000	0,000
Raíz mayor de Roy	4,882	117,168	1,000	24,000	0,000
POOL 12*GRUPO					
Traza de Pillai	0,429	9,011	2,000	24,000	0,001
Lambda de Wilks	0,571	9,011	2,000	24,000	0,001
Traza de Hotelling	0,751	9,011	2,000	24,000	0,001
Raíz mayor de Roy	0,751	9,011	2,000	24,000	0,001

a. Estadístico exacto.

6.21.1.1.- Prueba de contrastes intra-sujetos

Fuente	POOL 12	Suma de cuadrado tipo III	gl	Media cuadrática	F.	Sig
POOL 12	Lineal	0,442	1	0,442	117,168	0,000
POOL 12*GRUPO	Lineal	6,802E-02	2	3,401E-02	9,011	0,001
Error (POOL 12)	Lineal	9,057E-02	24	3,774E-03		

El diseño estadístico

6.21.1.2.- Pruebas de efectos intra-sujetos.

Fuente	Suma de cuadrados	gl	media cuadrática	F	Sig.
POOL 12					
Esfericidad asumida	0,442	1	0.442	117,168	0,000
Greenhouse-Geisser	0,442	1.000	0.442	117,168	0,000
Huynh-Feldt	0,442	1.000	0.442	117,168	0,000
Límite inferior	0,442	1.000	0.442	117,168	0,000
POOL 12*GRUPO					
Esfericidad asumida	6,802E-02	2	3,401E-02	9,011	0,001
Greenhouse-Geisser	6,802E-02	2.000	3,401E-02	9,011	0,001
Huynh-Feldt	6,802E-02	2.000	3,401E-02	9,011	0,001
Límite inferior	6,902E-02	2.000	3,401E-02	9,011	0,001
Error (POOL 12)					
Esfericidad asumida	9,057E-02	24	3,774E-03		
Greenhouse-Geisser	9,057E-02	24.000	3,774E-03		
Huynh-Feldt	9,057E-02	24.000	3,774E-03		
Límite inferior	9,057E-02	24.000	3,774E-03		

6.21.1.3.- Pruebas de los efectos inter-sujetos

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intercep	70,672	1	70,672	2282,967	0,000
GRUPO	0,227	2	0,114	3,669	0,041
Error	0,743	24	3,096E-02		

En los estudios efectuados en fase de "pool" (1^a-2^a semana), se encuentran diferencias estadísticamente significativas globales y en los distintos grupos.

**6.21.- CONTRASTES MULTIVARIADOS.
ESTUDIOS EVOLUTIVOS DE LOS ÍNDICES DE
SEMICUANTIFICACIÓN.**

**6.21.2.- DIFERENCIA EN LOS ESTUDIOS EN FASE DE "POOL"
REALIZADOS EN LA 2ª y 4ª SEMANA.**

6.21.2.1.- Contrastes multivariados

Efecto	Valor	F*	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.
POOL 24					
Traza de Pillai	0,004	0,142	1.000	39,000	0,709
Lambda de Wilks	0,996	0,142	1.000	39,000	0,709
Traza de Hotelling	0,004	0,142	1.000	39,000	0,709
Raíz mayor de Roy	0,004	0,142	1.000	39,000	0,709
POOL 24*GRUPO					
Traza de Pillai	0,279	7,535	2.000	39,000	0,002
Lambda de Wilks	0,721	7,535	2.000	39,000	0,002
Traza de Hotelling	0,386	7,535	2.000	39,000	0,002
Raíz mayor de Roy	0,386	7,535	2.000	39,000	0,002

b. Estadístico exacto.

6.21.2.2.- Prueba de contrastes intra-sujetos.

Fuente	POOL 24	Suma de cuadrado tipo III	gl	Media cuadrática	F.	Sig.
POOL 24	Lineal	2.455E-02	1	2,455E-03	0,142	0,709
POOL 24*GRUPO	Lineal	0,261	2	0,131	7,535	0,002
Error (POOL 24)	Lineal	0,676	39	1,733E-02		

El diseño estadístico

6.21.2.3.- Pruebas de efectos intra-sujetos.

Fuente	Suma de cuadrados	gl	media cuadrática	F	Sig.
POOL 24					
Esfericidad asumida	2,455E-03	1	2,455E-03	0,142	0,709
Greenhouse-Geisser	2,455E-03	1.000	2,455E-03	0,142	0,709
Huynh-Feldt	2,455E-03	1.000	2,455E-03	0,142	0,709
Límite inferior	2,455E-03	1.000	2,455E-03	0,142	0,709
POOL 24*GRUPO					
Esfericidad asumida	0,261	2	0,131	7,535	0,002
Greenhouse-Geisser	0,261	2.000	0,131	7,535	0,002
Huynh-Feldt	0,261	2.000	0,131	7,535	0,002
Límite inferior	0,261	2.000	0,131	7,535	0,002
Error (POOL 24)					
Esfericidad asumida	0,676	39	1,733E-02		
Greenhouse-Geisser	0,676	39.000	1,733E-02		
Huynh-Feldt	0,676	39.000	1,733E-02		
Límite inferior	0,676	39.000	1,733E-02		

6.21.2.4.- Pruebas de contrastes inter-sujetos

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intercep	197,860	1	197,860	4532,224	0,000
GRUPO	0,155	2	7,734E-02	1,771	0,183
Error	1,703	39	4,366E-02		

En los estudios efectuados en fase de "pool" (2ª-4ª semana), se encuentra diferencias estadísticamente significativas globales, pero no en los distintos grupos.

El diseño estadístico

**6.21.- CONTRASTES MULTIVARIADOS.
ESTUDIOS EVOLUTIVOS DE LOS ÍNDICES DE
SEMICUANTIFICACIÓN.**

**6.21.3.- DIFERENCIA EN LOS ESTUDIOS EN FASE METABÓLICA
REALIZADOS EN LA 1ª Y 2ª SEMANA.**

6.21.3.1.- Contrastes multivariados

Efecto	Valor	F ^a	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.
INDMET 12					
Traza de Pillai	0,599	35,898	1,000	24,000	0,000
Lambda de Wilks	0,401	35,898	1,000	24,000	0,000
Traza de Hotelling	1,496	35,898	1,000	24,000	0,000
Raíz mayor de Roy	1,496	35,898	1,000	24,000	0,000
INDMET 12*GRUPO					
Traza de Pillai	0,138	1,922	2,000	24,000	0,168
Lambda de Wilks	0,862	1,922	2,000	24,000	0,168
Traza de Hotelling	0,160	1,922	2,000	24,000	0,168
Raíz mayor de Roy	0,160	1,922	2,000	24,000	0,168

c. Estadístico exacto.

6.21.3.2.- Prueba de contrastes intra-sujetos

Fuente	INDMET 12	Suma de cuadrado tipo III	gl	Media cuadrática	F.	Sig.
INDMET 12	Lineal	1,493	1	1,493	35,898	0,000
INDMET 12*GRUPO	Lineal	0,160	2	7,991E-02	1,922	0,168
Error (INDMET 12)	Lineal	0,998	24	4,158E-02		

El diseño estadístico

6.21.3.3.- Pruebas de efectos intra-sujetos.

Fuente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
INDMET 12					
Esfericidad asumida	1,493	1	1,493	35,898	0,000
Greenhouse-Geisser	1,493	1.000	1,493	35,898	0,000
Huynh-Feldt	1,493	1.000	1,493	35,898	0,000
Límite inferior	1,493	1.000	1,493	35,898	0,000
INDMET 12*GRUPO					
Esfericidad asumida	0,160	2	7,991E-02	1,922	0,168
Greenhouse-Geisser	0,160	2.000	7,991E-02	1,922	0,168
Huynh-Feldt	0,160	2.000	7,991E-02	1,922	0,168
Límite inferior	0,160	2.000	7,991E-02	1,922	0,168
Error (INDMET 12)					
Esfericidad asumida	0,998	24	4,158E-02		
Greenhouse-Geisser	0,998	24.000	4,158E-02		
Huynh-Feldt	0,998	24.000	4,158E-02		
Límite inferior	0,998	24.000	4,158E-02		

6.21.3.4.- Pruebas de contrastes inter-sujetos

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intercep	88,994	1	88,994	1240	0,000
GRUPO	5,206E-02	2	2,603E-02	0,363	0,699
Error	1,721	24	7,172E-02		

En los estudios efectuados en fase metabólica (1ª-2ª semana), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, ni globales ni entre los distintos grupos.

El diseño estadístico

**6.21.- CONTRASTES MULTIVARIADOS.
ESTUDIOS EVOLUTIVOS DE LOS ÍNDICES DE
SEMICUANTIFICACIÓN.**

**6.21.4.- DIFERENCIA EN LOS ESTUDIOS EN FASE METABÓLICA
REALIZADOS EN LA 2ª Y 4ª SEMANA.**

6.21.4.1- Contrastes multivariados.

Efecto	Valor	F ^a	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.
INDMET 24					
Traza de Pillai	0,356	21,574	1,000	39,000	0,000
Lambda de Wilks	0,644	21,574	1,000	39,000	0,000
Traza de Hotelling	0,553	21,574	1,000	39,000	0,000
Raíz mayor de Roy	0,553	21,574	1,000	39,000	0,000
INDMET 24*GRUPO					
Traza de Pillai	0,056	1,151	2,000	39,000	0,327
Lambda de Wilks	0,944	1,151	2,000	39,000	0,327
Traza de Hotelling	0,059	1,151	2,000	39,000	0,327
Raíz mayor de Roy	0,059	1,151	2,000	39,000	0,327

d. Estadístico exacto.

6.21.4.2.- Prueba de contrastes intra-sujetos

Fuente	INDMET 24	Suma de cuadrado tipo III	gl	Media cuadrática	F.	Sig.
INDMET 24	Lineal	0,801	1	0,801	21,574	0,000
INDMET 24*GRUPO	Lineal	8,546E-02	2	4,273E-02	1,151	0,327
Error (INDMET 24)	Lineal	1,448	39	3,713E-02		

El diseño estadístico

6.21.4.3.- Pruebas de efectos intra-sujetos.

Fuente	Suma de cuadrados	gl	media cuadrática	F	Sig.
INDMET 24					
Esfericidad asumida	0,801	1	0,801	21,574	0,000
Greenhouse-Geisser	0,801	1.000	0,801	21,574	0,000
Huynh-Feldt	0,801	1.000	0,801	21,574	0,000
Límite inferior	0,801	1.000	0,801	21,574	0,000
INDMET 24*GRUPO					
Esfericidad asumida	8,546E-02	2	4,273E-02	1,151	0,327
Greenhouse-Geisser	8,546E-02	2.000	4,273E-02	1,151	0,327
Huynh-Feldt	8,546E-02	2.000	4,273E-02	1,151	0,327
Límite inferior	8,546E-02	2.000	4,273E-02	1,151	0,327
Error (INDMET 24)					
Esfericidad asumida	1,448	39	3,713E-02		
Greenhouse-Geisser	1,448	39.000	3,713E-02		
Huynh-Feldt	1,448	39.000	3,713E-02		
Límite inferior	1,448	39.000	3,713E-02		

6.21.4.4.- Pruebas de contrastes inter-sujetos.

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intercep	270,810	1	270,810	2946,640	0,000
GRUPO	0,145	2	7,240E-02	0,788	0,462
Error	3,584	39	9,190E-02		

En los estudios efectuados en fase metabólica (2ª-4ª semana), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, ni globales ni entre los distintos grupos.

El diseño estadístico

**6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DE
DIAGNÓSTICO PARA "NO-UNIÓN".**

6.22.1.- LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN

6.22.1.1.- 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
L	+ Recuento	1	1	2
U	% LUG2	50,0%	50,0%	100,0%
G	%	5,9%	1,9%	2,9%
.	% del total	1,4%	1,4%	2,9%
2	- Recuento	16	52	68
	% LUG2	23,5%	76,5%	100,0%
	% NECROPSIA	94,1%	98,1%	97,1%
	% del total	22,9%	74,3%	97,1%
TOTAL Recuento		17	53	70
	% LUG2	24,3%	75,7%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,05	100,0%
	% del total	24,3%	75,7%	100,0%

S.: 5,9 %

E.: 98,1 %

6.22.1.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. Exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	0,740	1	0,390		
Corrección de continuidad	0,001	1	0,981		
Razón de verosimilitud	0,639	1	0,425		
Estadístico exacto de Fisher				0,429	0,429
Asociación lineal por lineal	0,730	1	0,333		
Nº de casos válidos	70				

- a. 2 casillas (50.0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0.49. Valor global del test: 75,7%.

El diseño estadístico

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.**6.22.1.- LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN****6.22.1.2.- 4ª SEMANA.**

		NECROPSIA		Total
		+	-	
L	+ Recuento	1	0	1
U	% LUG4	100,0%		100,0%
G	% NECROPSIA	20,0%		2,3%
.	% del total	2,3%		2,3%
4	- Recuento	4	39	43
	% LUG4	9,3%	90,7%	100,0%
	% NECROPSIA	80,0%	100,0%	97,7%
	% del total	9,1%	88,6%	97,7%
TOTAL	Recuento	5	39	44
	% LUG4	11,4%	88,6%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	11,4%	88,6%	100,0%

S.: 20 % E.: 100%

6.22.1.2.1- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	7,981*	1	0,005		
Corrección de continuidad	1,517	1	0,218		
Razón de verosimilitud	4,541	1	0,033		
Estadístico exacto de Fisher				0,114	0,114
Asociación lineal por lineal	7,800	1	0,005		
Nº de casos válidos	44				

- a. 3 casillas (75.0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0.11. Valor global del test diagnóstico: 90,9%.

El diseño estadístico

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.**6.22.2.- NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN A****(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,250)**

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras, se consideran como probables candidatos a “no-uniión”

6.22.2.1.- POOL-A 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
P	+ Recuento	3	4	7
O	% POOLA2	42,9%	57,1%	100,0%
O	% NECROPSIA	17,6%	7,5%	10,0%
L	% del total	4,3%	5,7%	10,0%
A2	- Recuento	14	49	63
	% POOLA2	22,2%	77,8%	100,0%
	% NECROPSIA	82,4%	92,5%	90,0%
	% del total	20,0%	70,0%	90,0%
TOTAL	Recuento	17	53	70
	% POOLA2	24,3%	75,7%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	24,3%	75,7%	100,05

S.: 17,6 % E.: 92,5%

El diseño estadístico

6.22.2.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	1459 ^a	1	0,227		
Corrección de continuidad	0,552	1	0,457		
Razón de verosimilitud	1,305	1	0,253		
Estadístico exacto de Fisher	1,438			0,349	0,220
Asociación lineal por lineal		1	0,230		
Nº de casos válidos	70				

a. 2 casillas (50,0 %) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.70. Valor global del test: 74,2%.

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.**6.22.2.- NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN A.****(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,250)**

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uniión”

6.22.2.2.- ÍNDICE METABÓLICO-A 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
I	+ Recuento	2	0	2
N	% INDMET A2	100,0%		100,0%
D	% NECROPSIA	11,8%		2,9%
M	% del total	2,9%		2,9%
E	- Recuento	15	53	68
T	% INDMET A2	22,1%	77,9%	100,0%
A2	% NECROPSIA	88,2%	100,0%	97,1%
	% del total	21,4%	75,7%	97,1%
TOTAL Recuento		17	53	70
	% INDMET A2	24,3%	75,7%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	24,3%	75,7%	100,0%

S.: 11,8 %

E.: 100 %

El diseño estadístico

6.22.2.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. Asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	6,419 ^a	1	0,011		
Corrección de continuidad	2,880	1	0,090		
Razón de verosimilitud	5,849	1	0,016		
Estadístico exacto de Fisher				0,056	0,056
Asociación lineal por lineal	6,327	1	0,012		
Nº de casos válidos	70				

a. 2 casillas (50.0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0.49. Valor global del test diagnóstico: 78,5%.

El diseño
estadístico

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.

6.22.2.- NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN A.

(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,250)

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uniión”

6.22.2.3.- POOL-A 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
P	+ Recuento	1	0	1
O	% POOL A4	100,0%		100,0%
O	% NECROPSIA	20,0%		2,3%
L	% del total	2,3%		2,3%
A4	- Recuento	4	39	43
	% POOL A4	9,3%	90,7%	100,0%
	% NECROPSIA	80,0%	100,0%	97,7%
	% del total	9,1%	88,6%	97,7%
TOTAL	Recuento	5	39	44
	% POOL A4	11,4%	88,6%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	11,4%	88,6%	100,0%

S.: 20 % E.: 100 %

El diseño
estadístico

6.22.2.3.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	7,981 ^a	1	0,005		
Corrección de continuidad	1,517	1	0,218		
Razón de verosimilitud	4,541	1	0,033		
Estadístico exacto de Fisher				0,114	0,114
Asociación lineal por lineal	7,800	1	0,005		
Nº de casos válidos	44				

- a. 3 casillas (75,0 %) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,11. Valor Global del test: 90,9 %. No se calculará el valor del test para el índice metabólico en la 4ª semana, por ser éste una constante.

El diseño estadístico

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.**6.22.3. - NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN B.****(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,500)**

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uni3n”

6.22.3.1.- POOL-B 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
P	+ Recuento	11	21	32
O	% POOL B2	34,4%	65,6%	100,0%
O	% NECROPSIA	64,7%	39,6%	45,7%
L	% del total	15,7%	30,0%	45,7%
B2	- Recuento	6	32	38
	% POOL B2	15,8%	84,2%	100,0%
	% NECROPSIA	35,3%	60,4%	54,3%
	% del total	8,6%	45,7%	54,3%
TOTAL Recuento		17	53	70
% POOL B2		24,3%	75,7%	100,0%
% NECROPSIA		100,0%	100,0%	100,0%
% del total		24,3%	75,7%	100,0%

S.: 64,7 %* E.: 60,4%*

6.22.3.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	3,263 ^a	1	0,071		
Corrección de continuidad	2,331	1	0,127		
Razón de verosimilitud	3,277	1	0,070		
Estadístico exacto de Fisher				0,095	0,063
Asociación lineal por lineal	3,217	1	0,073		
Nº de casos válidos	70				

- a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7.77. Valor global del test diagnóstico: 61,4%. Los resultados no son estadísticamente significativos ($p = 0,063$).

El diseño
estadístico

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.

6.22.3.- NIVELDE HIPERCAPTACIÓN B.

(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,500)

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uni3n”

6.22.3.2.- ÍNDICE METAB3LICO-B 2ª SEMANA.

		NCROPSIA		Total
		+	-	
I	+ Recuento	5	14	19
N	% INDMET B2	26,3%	73,7%	100,0%
D	% NECROPSIA	29,4%	26,4%	27,1%
M	% del total	7,1%	20,0%	27,1%
E	- Recuento	12	39	51
T	% INDMET B2	23,5%	76,5%	100,0%
B2	% NECROPSIA	70,6%	73,6%	72,9%
	% del total	17,1%	55,7%	72,9%
TOTAL Recuento		17	53	70
	% INDMET B2	24,3%	75,7%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	24,3%	75,7%	100,0%

S.: 29,4 % E.: 73,6 %

6.22.3.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	0,058	1	0,809		
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,058	1	0,810		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	0,518
Asociación lineal por lineal	0,058	1	0,810		
Nº de casos válidos	70				

- a. 0 casillas (0,0 %) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.61. Valor global del test diagnóstico: 62,8%. Los resultados no son estadísticamente significativos ($p = 0,518$).

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.**6.22.3.- NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN B.****(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,500)**

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uniión”

6.22.3.3.- POOL-B 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
P	+ Recuento	2	13	15
O	% POOL B4	13,3%	86,7%	100,0%
O	% NECROPSIA	40,0%	33,3%	34,1%
L	% del total	4,5%	29,5%	34,1%
B4	- Recuento	3	26	29
	% POOL B4	10,3%	89,7%	100,0%
	% NECROPSIA	60,0%	66,7%	65,9%
	% del total	6,8%	59,1%	65,9%
TOTAL	Recuento	5	39	44
	% POOL B4	11,4%	88,6%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	11,4%	88,6%	100,0%

S.: 40 %

E.: 66,7%.

*El diseño
estadístico*

6.22.3.3.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	0,088 ^a	1	0,767		
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,086	1	0,770		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	0,563
Asociación lineal por lineal	0,086	1	0,770		
Nº de casos válidos	44				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.70. Valor global del test diagnóstico: 63,6 %.

El diseño
estadístico

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.

6.22.3.- NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN B.

(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,500)

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uniión”

6.22.3.4.- ÍNDICE METABÓLICO-B 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
I	+ Recuento	1	1	2
N	% INDMET B4	50,0%	50,0%	100,0%
D	% NECROPSIA	20,0%	2,6%	4,5%
M	% del total	2,3%	2,3%	4,5%
E	- Recuento	4	38	42
T	% INDMET B4	9,5%	90,5%	100,0%
B4	% NECROPSIA	80,0%	97,4%	95,5%
	% del total	9,1%	86,4%	95,5%
TOTAL Recuento		5	39	44
	% INDMET B4	11,4%	88,6%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	11,4%	88,6%	100,0%

S.: 20 %

E.: 97,4 %

*El diseño
estadístico*

6.22.3.4.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	3,105 ^a	1	0,078		
Corrección de continuidad	0,387	1	0,534		
Razón de verosimilitud	1,967	1	0,161		
Estadístico exacto de Fisher				0,217	0,217
Asociación lineal por lineal	3,065	1	0,082		
Nº de casos válidos	44				

- a. 3 casillas (75.0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0.23. Valor global del test diagnóstico: 88,6%.

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.**6.22.4.- NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN C.****(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,750)**

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uni3n”

6.22.4.1.- POOL-C 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
P	+ Recuento	17	44	61
O	% POOL C2	27,9%	72,1%	100,0%
O	% NECROPSIA	100,0%	83,0%	87,1%
L	% del total	24,3%	62,9%	87,1%
C2	- Recuento	0	9	9
	% POOL C2		100,0%	100,0%
	% NECROPSIA		17,0%	12,9%
	% del total		12,9%	12,9%
TOTAL	Recuento	17	53	70
	% POOL C2	24,3%	75,7%	100,0%
	% H.anatómico	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	24,3%	75,7%	100,0%

S.: 100% E.:17,0%

6.22.4.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	3,313 ^a	1	0,069		
Corrección de continuidad	1,970	1	0,160		
Razón de verosimilitud	5,420	1	0,020		
Estadístico exacto de Fisher				0,101	0,068
Asociación lineal por lineal	3,265	1	0,071		
Nº de casos válidos	70				

a. 1 casilla (25.0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.19. Valor global del test diagnóstico: 37,1%. Los resultados no son estadísticamente significativos ($p = 0,068$).

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.**6.22.4.- NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN C.****ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,750**

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uni3n”

6.22.4.2.- ÍNDICE METAB3LICO-C 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
I	+ Recuento	13	27	40
N	% INDMET C2	32,5%	67,5%	100,0%
D	% NECROPSIA	76,5%	50,9%	57,1%
M	% del total	18,6%	38,6%	57,1%
E	- Recuento	4	26	30
T	% INDMET C2	13,3%	86,7%	100,0%
C2	% NECROPSIA	23,5%	49,1%	42,9%
	% del total	5,7%	37,1%	42,9%
TOTAL Recuento		17	53	70
	% INDMET C2	24,3%	75,7%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	24,3%	75,7%	100,0%

S.: 76,5% E.: 49,1%

El diseño
estadístico

6.22.4.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	3,425 ^a	1	0,064		
Corrección de continuidad	2,462	1	0,117		
Razón de verosimilitud	3,602	1	0,058		
Estadístico exacto de Fisher				0,092	0,056
Asociación lineal por lineal	3,376	1	0,066		
Nº de casos válidos	70				

- a. 1 casilla (25.0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7.29. Valor global del test diagnóstico: 55,7%. Los resultados no son estadísticamente significativos ($p = 0,056$), pero la probabilidad de cometer el error α , es inferior a todos los tests gammagráficos empleados hasta ahora.

El diseño
estadístico

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.

6.22.4.- NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN C.

(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,750)

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uniión”

6.22.4.3.- POOL-C 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
P	+ Recuento	5	34	39
O	% POOL C4	12,8%	87,2%	100,0%
O	% NECROPSIA	100,0%	87,2%	88,6%
L	% del total	11,4%	77,3%	88,6%
C4	- Recuento	0	5	5
	% POOL C4		100,0%	100,0%
	% NECROPSIA		12,8%	11,4%
	% del total		11,4%	11,4%
TOTAL	Recuento	5	39	44
	% POOL C4	11,4%	88,6%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	11,45	88,6%	100,0%

S.: 100 % E.: 12,8%

*El diseño
estadístico*

6.22.4.3.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	0,723 ^a	1	0,395		
Corrección de continuidad	0,010	1	0,919		
Razón de verosimilitud	1,286	1	0,257		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	0,530
Asociación lineal por lineal	0,707	1	0,401		
Nº de casos válidos	44				

a. 1 casilla (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0.57. Valor global del test diagnóstico: 22,7%. Destaca la nula especificidad del test (12,8%).

El diseño
estadístico

6.22.- VALIDEZ DE LA GAMMAGRAFÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.

6.22.4.- NIVEL DE HIPERCAPTACIÓN C.

(ÍNDICES COMPRENDIDOS ENTRE 1.....1,750)

Premisa: Todos los injertos con valores comprendidos entre estas dos cifras se consideran como probables candidatos a “no-uni3n”

6.22.4.4.- ÍNDICE METAB3LICO-C 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
I	+ Recuento	1	7	8
N	% POOL C4	12,5%	87,5%	100,0%
D	% NECROPSIA	20,0%	17,9%	18,2%
M	% del total	2,3%	15,9%	18,2%
E	- Recuento	4	32	36
T	% POOL C4	11,1%	88,9%	100,0%
	% NECROPSIA	80,0%	82,1%	81,8%
C4	% del total	9,1%	72,7%	81,8%
TOTAL Recuento		5	39	44
	% POOL C4	11,4%	88,6%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	11,4%	88,6%	100,0%

S.: 20 %

E.: 82,1 %

6.22.4.4.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. Exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	0,013 ^a	1	0,911		
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,012	1	0,912		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	0,653
Asociación lineal por lineal	0,012	1	0,912		
Nº de casos válidos	44				

- a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0.91. Valor global del test diagnóstico: 75%.

6.23.- VALIDEZ DE LA RADIOLOGÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.**6.23.1.- 2ª SEMANA.**

		NECROPSIA		Total
		+	-	
R	+ Recuento	5	6	11
A	% RAD2	45,5%	54,6%	100,0%
D	% NECROPSIA	41,7%	37,5%	39,3%
I	% del total	17,9%	21,4%	39,3%
O	- Recuento	7	10	17
2	% RAD2	41,2%	58,8%	100,0%
	% NECROPSIA	58,3%	62,5%	60,7%
	% del total	25,0%	35,7%	60,7%
TOTAL	Recuento	12	16	28
	% RAD2	42,9%	57,1%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	42,9%	57,1%	100,0%

S.: 41,7% E.: 62,5%

6.23.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	0,050	1	0,823		
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,050	1	0,823		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	0,565
Asociación lineal por lineal	0,040	1	0,826		
Nº de casos válidos					

a. 0 casillas (0,0 %) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.71. Valor global del test diagnóstico: 53,5%. Los resultados no son estadísticamente significativos ($p = 0,565$).

El diseño
estadístico

6.23.- VALIDEZ DE LA RADIOLOGÍA COMO TEST DIAGNÓSTICO.

6.23.2.- 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
R	+ Recuento	3	5	8
A	% RAD4	37,5%	62,5%	100,0%
D	% NECROPSIA	60,0%	12,8%	18,2%
I	% del total	6,8%	11,4%	18,2%
O	- Recuento	2	34	36
4	% RAD4	5,6%	94,4%	100,0%
	% NECROPSIA	40,0%	87,2%	81,8%
	% del total	4,5%	77,3%	81,8%
TOTAL	Recuento	5	39	44
	% RAD4	11,4%	88,6%	100,0%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	11,4%	88,6%	100,0%

S.: 60% E.: 87,2%

6.23.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. Exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	6,631*	1	0,010		
Corrección de continuidad	3,839	1	0,050		
Razón de verosimilitud	5,123	1	0,024		
Estadístico exacto de Fisher				0,035	0,035
Asociación lineal por lineal	6,481	1	0,011		
Nº de casos válidos	44				

- a. 2 casillas (50.0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0.91. Valor global del test diagnóstico: 84%.

El diseño
estadístico

6.24.- VALIDEZ DE AMBAS TÉCNICAS DE IMAGEN COMO TEST DE DIAGNÓSTICO COMBINADO PARA "NO-UNIÓN".

LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN Y RADIOLOGÍA.

6.24.1.-MODALIDAD A (DE VALORACIÓN CONJUNTA).

6.24.1.1.- 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
M	+ Recuento	1	3	4
E	% LUG2 O RAD2	25,0%	75,0%	100,0%
T	% NECROPSIA	5,9%	5,5%	5,6%
-	% del total	1,4%	4,2%	5,6%
A2	- Recuento	16	52	68
	% LUG2 O RAD2	23,5%	76,5%	100,0%
	% NECROPSIA	94,1%	94,5%	94,4%
	% del total	22,2%	72,2%	94,4%
TOTAL Recuento		17	55	72
	% LUG2 O RAD2	23,6%	76,4%	100%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100%
	% del total	23,6%	76,4%	100%

S.: 5,9% E.: 94,5%

6.24.1.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. Asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. Exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	0,005 ^a	1	0,946		
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,004	1	0,947		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	0,668
Asociación lineal por lineal	0,004	1	0,947		
Nº de casos válidos	72				

- a. 2 casillas (50.0%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0.94. Valor global del test diagnóstico: 73,6%. Se especifica esta modalidad en la página nº 218.

6.24.- VALIDEZ DE AMBAS TÉCNICAS DE IMAGEN COMO TEST DE DIAGNÓSTICO COMBINADO PARA “NO-UNIÓN”.

LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN Y RADIOLOGÍA.

6.24.1.- MODALIDAD A (DE VALORACIÓN CONJUNTA).

6.24.1.2.- 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
M	+ Recuento	13	16	29
E	% LUG4 O RAD4	44,8%	55,2%	100%
T	% NECROPSIA	76,5%	29,1%	40,3%
-	% del total	18,1%	22,2%	40,3%
A4	- Recuento	4	39	43
	% LUG4 O RAD4	9,3%	90,7%	100%
	% NECROPSIA	23,5%	70,9%	59,7%
	% del total	5,6%	54,2%	59,7%
TOTAL Recuento		17	55	72
	% LUG4 O RAD4	23,6%	76,4%	100%
	% NECROPSIA	100,0%	100,0%	100%
	% del total	23,6%	76,4%	100%

S.: 76,5 %

E.: 70,9 %

6.24.1.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. Asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. Exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	12,119 ^a	1	0,000		
Corrección de continuidad	10,229	1	0,001		
Razón de verosimilitud	12,197	1	0,000		
Estadístico exacto de Fisher				0,001	0,001*
Asociación lineal por lineal	11,951	1	0,001		
Nº de casos válidos	72				

a. 1 casilla (25,0 %) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,85. Valor global del test diagnóstico: 72,2%. Los resultados son estadísticamente significativos (P = 0,001)*. Por primera vez, nos encontramos ante un método diagnóstico donde es muy poco probable cometer el error α .

El diseño estadístico

6.24.- VALIDEZ DE AMBAS TÉCNICAS DE IMAGEN COMO TEST DE DIAGNÓSTICO COMBINADO PARA "NO-UNIÓN".

LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN Y RADIOLOGÍA.

6.24.2.- MODALIDAD B (DE VALORACIÓN CONJUNTA).

6.24.2.1.- 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
M	+ Recuento	10	45	55
E	% LUG2 Y RAD2	18,2%	81,8%	100%
T	% NECROPSIA	58,8%	81,8%	76,4%
-	% del total	13,9%	62,5%	76,4%
B2	- Recuento	7	10	17
	% LUG2 Y RAD2	41,2%	58,8%	100%
	% NECROPSIA	41,2%	18,2%	23,6%
	% del total	9,7%	13,9%	23,6%
TOTAL Recuento		17	55	72
% LUG2 Y RAD2		23,6%	76,4%	100%
% NECROPSIA		100,0%	100,0%	100%
% del total		23,6%	76,4%	100%

S.: 58,8 %

E.: 18,2 %.

6.24.2.1.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. Asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	3,807	1	0,051		
Corrección de continuidad	2,639	1	0,104		
Razón de verosimilitud	3,514	1	0,061		
Estadístico exacto de Fisher				0,098	0,056
Asociación lineal por lineal	3,754	1	0,053		
Nº de casos válidos					

- a. 0 casillas (0,0 %) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,01. Valor global del test diagnóstico: 27,7%. Los resultados no son estadísticamente significativos. Se especifica esta modalidad en la página nº 220.

El diseño
estadístico

6.24.- VALIDEZ DE AMBAS TÉCNICAS DE IMAGEN COMO TEST DE DIAGNÓSTICO COMBINADO PARA "NO-UNIÓN".

LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN Y RADIOLOGÍA.

6.24.2.- MODALIDAD B (DE VALORACIÓN CONJUNTA).

6.24.2.2.- 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
M	+ Recuento	15	21	36
E	% LUG4 Y RAD4	41,7%	58,3%	100%
T	% NECROPSIA	88,2%	38,2%	50%
-	% del total	20,8%	29,2%	50%
B4	- Recuento	2	34	36
	% LUG4 Y RAD4	5,6%	94,4%	100%
	% NECROPSIA	11,8%	61,8%	50%
	% del total	2,8%	47,2%	50%
TOTAL Recuento		17	55	72
% LUG4 Y RAD4		23,6%	76,4%	100%
% NECROPSIA		100,0%	100,0%	100%
% del total		23,6%	76,4%	100%

S.: 88,2 %

E.: 61,8 %

6.24.2.2.1.- Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilat.)	Sig. exacta (bilat.)	Sig. Exacta (bilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	13,014 ^a 11,089	1	0,000		
Corrección de continuidad	14,354	1	0,001		
Razón de verosimilitud		1	0,000		
Estadístico exacto de Fisher				0,001	0,000*
Asociación lineal por lineal	12,833	1	0,000		
Nº de casos válidos	72				

a. 1 casillas (25,0 %) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,50. Valor global del test diagnóstico: 68%. Los resultados son estadísticamente significativos ($p < 0,001$)*. Al igual que el anterior método de diagnóstico combinado (A), la máxima rentabilidad se le saca en la 4ª semana.

6.25.- VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.**6.25.1.- SENSIBILIDAD (S)/ESPECIFICIDAD (E) DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON MDP-99mTc, COMO TEST DIAGNÓSTICO DE “NO-UNIÓN” DE INJERTOS ÓSEOS.****6.25.1.1.- EN CUANTO AL LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN (2ª S.).**

		NECROPSIA		Total
		+	-	
G A M M A L2	+	VP 1	FP 1 1,4%	2
	-	FN 16 22,8%	VN 52	68
Total		17	53	70

S.: 5,9 %.

E.: 98,1 %.

Validez global del test: 75,7%.

El diseño
estadístico

6.25.1.2.- EN CUANTO AL LUGAR DE LA HIPERCAPTACIÓN (4ª S.).

		NECROPSIA		Total
		+	-	
G A M M A L4	+	VP 1	FP 0 0%	1
	-	FN 4 9,1%	VN 39	43
Total		5	39	44

S.: 20 % E.: 100 %.

Valor global del test: 90,9%.

El diseño
estadístico

**6.25.2.- SENSIBILIDAD (S)/ESPECIFICIDAD (E) DE LA RADIOLOGÍA
COMO TEST DE DIAGNÓSTICO PARA “NO-UNIÓN” DE INJERTOS
ÓSEOS.**

6.25.2.1.- 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
R A D I O 2	+	VP 5	FP 6 21,4%	11
	-	FN 7 25%	VN 10	17
Total		12	16	28

S.: 41,7% E.: 62,5%

Valor global del test: 53,5%. Los resultados no son estadísticamente significativos ($p = 0,565$)(χ^2).

6.25.2.2.- 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
R A D I O 4	+	VP 3	FP 5 11,4%	8
	-	FN 2 4,5%	VN 34	36
Total		5	39	28

S.: 60% E.: 87,2%

Validez global del test: 84%.

El diseño
estadístico

6.25.3.- SENSIBILIDAD (S)/ESPECIFICIDAD DE LA GAMMAGRAFÍA Y RADIOLOGÍA COMO TEST DE DIAGNÓSTICO COMBINADO PARA “NO-UNIÓN”.

6.25.3.1.- MODALIDAD A.

Injerto candidato a “no-uni3n”		
En gammagrafía:	0	En radiología:
a) No existe hipercaptaci3n en el injerto, ni en ning3n punto de uni3n (a. transversas). b) Hipercaptaci3n en un punto.		a) No existe radiolucencia en el injerto, ni en ning3n punto. b) Radiolucencia en un punto.

MODALIDAD A.

6.25.3.2.- 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
M E T · A2	+	VP 1	FP 3 4,2%	4
	-	FN 16 22,2%	VN 52	68
Total		17	55	72

S.: 5,9 % E.: 94,5 %

Valor global del test: 73,6%.

El diseño
estadístico

MODALIDAD A.
6.25.3.3.- 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
M E T . A4	+	VP 13	FP 16 22,2%	29
	-	FN 4 5,6%	VN 39	43
Total		17	55	72

S.: 76,5 % E.: 70,9%.

Valor global del test: 72,2 %. Los resultados son estadísticamente significativos ($p = 0,001$)(χ^2).

El diseño estadístico

6.25.4.- SENSIBILIDAD (S)/ESPECIFICIDAD (E) DE LA GAMMAGRAFÍA Y RADIOLOGÍA COMO TEST DE DIAGNÓSTICO COMBINADO PARA “NO UNIÓN”.

6.25.4.1.- MODALIDAD B.

Injerto candidato a “no-uni3n”		
En gammagrafía:	y	En radiología:
a) No existe hipercaptaci3n en el injerto, ni en ning3n punto de uni3n (a. transversas). b) Hipercaptaci3n en un punto.		a) No existe radiolucencia en el injerto, ni en ning3n punto. b) Radiolucencia en un punto.

MODALIDAD B

6.25.4.2.- 2ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
M E T · B2	+	VP 10	FP 45 62,5%	55
	-	FN 7 9,7%	VN 10	17
Total		17	55	72

S.: 58,8%. E.: 18 %

Valor global del test: 27,7%. Los resultados no son estadisticamente significativos ($p = 0,056$)(χ^2).

El diseño
estadístico

MODALIDAD B
6.25.4.3.- 4ª SEMANA.

		NECROPSIA		Total
		+	-	
M E T · B4	+	VP 15	FP 21 29,2%	36
	-	FN 2 2,8%	VN 34	36
Total		17	55	72

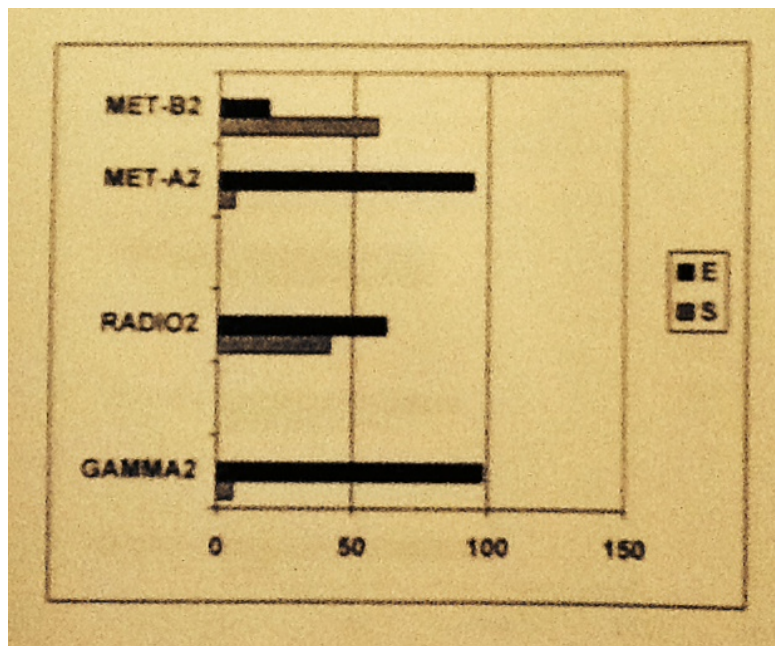
S.: 88,2 %. **E.: 61,8%**

Valor global del test: 68 %. Los resultados son estadísticamente significativos ($p < 0,001$)(χ^2).

6.25.5.- GRÁFICOS.

VALIDEZ DE LOS TEST DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.

6.25.5.1.- 2ª SEMANA



GAMMA2 (no se alcanza la frecuencia mínima esperada en el estadístico de la χ^2).

RADIO2 ($p = 0,565$).

MET-A2 (RADIO + GAMMA) (no se obtiene la frecuencia mínima esperada en el estadístico

de la χ^2).

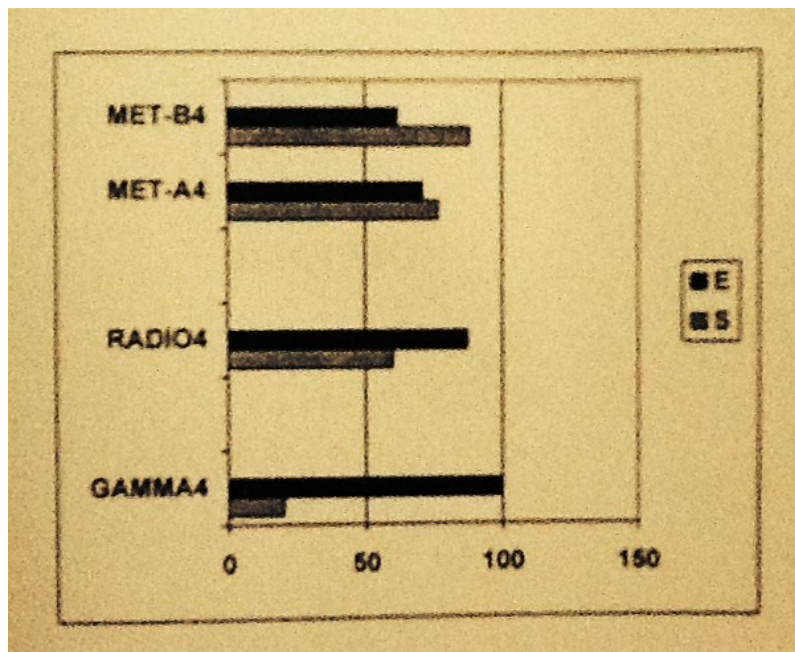
MET-B2 (RADIO + GAMMA) ($p = 0,056$).

El diseño estadístico

6.25.5.- GRÁFICOS.

VALIDEZ DE LOS TEST DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.

6.25.5.2.- 4ª SEMANA



GAMMA4 (no se alcanza la frecuencia mínima esperada en el estadístico de la χ^2).

RADIO4 (no se alcanza la frecuencia mínima esperada en el estadístico de la χ^2).

MET-A4 (RADIO + GAMMA) ($p = 0,001^*$).

MET-B4 (RADIO + GAMMA) ($p < 0,001^*$).

CAPÍTULO 7 °

DISCUSIÓN

7.- DISCUSIÓN

Se realizaron un total de 74 injertos, para completar 37 artrodesis. En 55 injertos (74,3 %), se confirmó en los hallazgos anatómicos postnecropsia, la existencia de unión; frente a 19, en los cuales no se confirmó (25,6 %).

La gammagrafía ósea con MDP-99mTc (lugar de hipercaptación, LUG), realizada en la 2ª semana, presenta una sensibilidad (S) muy baja (5,9 %), frente a una especificidad (E) del 98,1 %, para el diagnóstico de "no-unión".

Sin embargo, si se realiza en la 4ª semana, la sensibilidad se incrementa hasta un 20%, presentando una especificidad del 100 %. En ambos casos no se alcanzó la frecuencia mínima esperada en el estadístico de la χ^2 .

El empleo en los estados activados de remodelación ósea (hiperfijación), del criterio de hipofijación del radiotrazador, como criterio diagnóstico de "no-viabilidad/no-unión", no presentó ningún falso positivo.

Los estudios radiológicos, presentan en la 2ª semana, mayor sensibilidad diagnóstica que los estudios isotópicos (41,7%), presentando sin embargo menor especificidad (62,5 %) (p 0,565).

En la 4ª semana, al igual que en los estudios isotópicos, conseguimos incrementar la sensibilidad diagnóstica hasta un 60 % y la especificidad hasta un 87 % .

Ante estos resultados cabe preguntarse, si la realización de índices de

semicuantificación, aporta algo en la detección de la “no-uniión” de un injerto óseo

Discusión

(mejorar la sensibilidad). Se realizaron tres niveles de corte, y se valoró la probabilidad de “no-uniión”, tanto para los índices realizados en la fase de “pool”, como en los calculados en fase metabòlica (intervalos: nivel A = 1- 1,250, nivel B = 1-1,500, nivel C= 1-1,750)

En ocasiones, la pseudoartrosis presenta un patrón de hiperfijación indistinguible de los injertos viables. Para solventar esta limitación, el empleo de los índices de semicuantificación y la utilización de niveles de hipercaptación, puede ayudar a la gammagrafía a incrementar su sensibilidad diagnòstica, a consta de un detrimento en la especificidad.

Los mejores resultados se obtuvieron en la segunda semana, de tal forma que si consideramos injertos que presenta alta probabilidad de “no-uniión”, aquellos que en la segunda semana, presentaban un índice de semicuantificación en fase metabòlica inferior a 1,750 (INDMET2C); conseguimos con este criterio, una sensibilidad del 76,5 % y una especificidad del 49,1 % ($p = 0,056$).

Sin embargo, si consideramos injertos probablemente candidatos a “no- uniión”, a aquellos que presentaron índices de semicuantificación en fase de “pool” (en la segunda semana) inferior a 1,5 (POOL2B), la sensibilidad del test diagnòstico alcanza el 64,7 % y la especificidad aumenta al 60,4 % ($p = 0,063$).

Los resultados en cuanto a los índices de semicuantificación, no mejoraron en la 4ª semana.

Discusión

En la 2ª y 4ª semana, se realizaron los mismos métodos de valoración conjunta (con ambas técnicas de imagen), para el diagnóstico de “no-uni3n”. En la 2ª semana se obtuvieron unos pobres resultados, resultando en la 4ª semana muy prometedores.

Realizamos una valoración conjunta con gammagrafía y radiología, según las siguientes modalidades:

MODALIDAD A: Se considera injerto candidato a la “no-uni3n”, a aquellos que presentan criterios gammagráficos (ninguno o un punto de hipercapci3n) o criterios radiol3gicos (ninguno o un punto de radiolucencia).

MODALIDAD B: Consideramos este test diagn3stico, positivo para “no-uni3n” en el injerto, cuando reunía los criterios gammagráficos y radiol3gicos anteriormente descritos.

En la 2ª semana, obtuvimos en la modalidad A, una sensibilidad diagn3stica del 14 % (no se alcanz3 la frecuencia m3nima esperada en el estadístico de la χ^2), incrementándose en la 4ª semana hasta un 76 % (S), con una especificidad del 70 % (p = 0,001).

En la modalidad de valoración conjunta B, en la 2ª semana, se consigui3 una mayor sensibilidad (58,8%), pero con nula especificidad (18,2 %) (p = 0,056). En la 4ª semana, al igual que con la otra variedad de diagn3stico conjunto, obtuvimos mejores

resultados, con una sensibilidad del 88,2 %, con una especificidad del 61,8 % ($p < 0,001$).

Discusión

En cuanto al efecto de la hormona de crecimiento sobre las fusiones experimentales, decir, en primer lugar, que de los injertos que presentaron unión (55), 23 correspondían al grupo GH s.c. (65,7%), 19 al grupo GH local (79,1%), frente a 13 (92,8 %), del grupo que servía de control. No se ha podido descartar, que los hallazgos encontrados por gammagrafía, radiología y en la necropsia, en cuanto a los porcentajes de unión, se deban al azar.

En los índices de semicuantificación, decir, que se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y los dos tratados farmacológicamente, sobre todo en el "pool" en todas las semanas del estudio, y, en la 4ª semana en los estudios efectuados en fase de fijación metabólica, entre el grupo I (placebo) y el grupo III (GH local). Esto quizás se pueda explicar, aún a falta de estudios por microrradiología y morfometría de las distintas poblaciones óseas, por un efecto de las GH sobre la angiogénesis, y sobre la diferenciación de las células endoteliales y organización en capilares. Este paso, podría ser previo a la inducción citogénética sobre los osteoblastos. Respecto a este último punto decir, que la GH podría aumentar la celeridad de los procesos de remodelación ósea, y que, ésto no tiene por que implicar un aumento en los porcentajes de unión entre el injerto y el tejido óseo huésped. La gammagrafía ósea con MDP-99mTc, junto con otras técnicas diagnósticas, puede resultar un procedimiento descriptivo útil, sobre la acción que pueda tener en los injertos, ciertos factores moduladores del crecimiento y diferenciación celular.

CAPÍTULO 8º

CONCLUSIÓN

8.- CONCLUSIÓN.

El objetivo principal de este trabajo, es el diagnóstico precoz de la “no-uniión” de los injertos óseos, basado en un modelo experimental de artrodesis realizado en conejos. En clínica, el dilema habitual con el que se encuentra un traumatólogo, es descartar la presencia de pseudoartrosis, en un paciente en el que se ha realizado una fusión vertebral y que presenta dolor lumbar. También, hemos realizado en este trabajo, tratamiento farmacológico de los injertos, con el fin de mejorar los resultados.

Según este trabajo, los estudios gammagráficos con MDP-99mTc (lugar de hipercaptación, LUG), respecto a los radiológicos, muestran mayor especificidad y menor sensibilidad. En un postoperatorio temprano, la realización de índices de semicuantificación consigue detectar mayor número de injertos candidatos a la “no-uniión” (S entre 76,5 % y 64,7 %), pero a consta de un detrimento de la especificidad (E entre 49,1 % y 60,4 %). Por lo tanto, podrían resultar útiles su realización, aunque hay que decir, que los resultados no alcanzan la significación estadística, presentando al igual que en la valoración del lugar de hipercaptación, alta probabilidad de cometer el error tipo α .

La radiología en la 4ª semana, como método de diagnóstico aislado, probablemente sea más eficaz que la gammagrafía, con o sin índices de semicuantificación, en la detección de la lesión (60 % S, 87,2 % E) (no se alcanzó la frecuencia mínima esperada en el estadístico de la χ^2).

Conclusión

Sin embargo, los mejores resultados en cuanto a la detección de la “no-uniión” de injertos óseos, se obtiene con una valoración conjunta (gammagrafía y radiología), sobre todo realizada en la 4ª semana, alcanzándose una sensibilidad (S), que osciló entre el 76,5 % (MET-A4) ($p = 0,001$) y el 88,2 % (MET-B4) ($p < 0,001$), frente a una especificidad (E) detectada en la misma semana, que osciló entre el 70,9 % (MET-A4) y el 61,8% (MET-B4). Estos resultados resultan prometedores, y en parte, se pueden explicar, porque en esa semana del postoperatorio, ya se debe haber mineralizado el osteoide, manifestándose por consiguiente radiolucencia, y también, por la menor interferencia de los cambios inflamatorios en el postoperatorio (menor probabilidad de que la hipercaptación esté artefactada).

Y para concluir este trabajo, quiero destacar, que los estudios gammagráficos y radiológicos son complementarios y no competitivos. La valoración conjunta, puede resultar útil, en el diagnóstico de “no-uniión” de fusiones vertebrales experimentales, en las que se han utilizados injertos óseos autólogos de cresta ilíaca.

Conclusión

8.1.- Utilidad, según este modelo experimental, de los estudios de diagnóstico por imagen, en la detección precoz de “no viabilidad/no-unión” de injertos óseos no pediculados (I).

	GAMMAGRAFÍA	RADIOLOGÍA
VENTAJAS	<p>1.- Presenta una E alta (100 %) (4ª semana), siendo en los estados activados de remodelación ósea, la hipocaptación en el injerto, característica de “no viabilidad”.</p> <p>2.- El empleo de niveles de hipercaptación, podría aumentar la S diagnóstica, a consta de un moderado detrimento en la E. Sin embargo, según este estudio, los resultados no alcanzaron la frecuencia mínima esperada, según el estadístico de la χ^2, por tanto, no se pudo definir para los LUG (lugar de hipercaptación), el grado de significación exigida.</p> <p>3.- La principal utilidad de la gammagrafía ósea con MDP-99mTc, puede radicar en el diagnóstico complementario, junto con la radiología, sobre todo a partir de la 4ª semana; fecha en la que debe haber mineralizado el osteoide, y, donde interfieren menos los fenómenos inflamatorios secundarios a la cirugía.</p>	<p>1.- Como método de diagnóstico aislado, resulta más eficaz que la gammagrafía en el diagnóstico de “no-unión”, sobre todo a partir de la 4ª semana.</p> <p>2.- Tiene S diagnóstica mayor que la gammagrafía (60 %) (4ª s.).</p> <p>3.- Tiene una alta E (87 %) (4ª s.).</p>

Conclusión

8.1.- Utilidad, según este estudio experimental, de los estudios de diagnóstico por imagen, en la detección precoz de "no viabilidad/no-uni6n de injertos 6seos no pediculados (II).

	GAMMAGRAFÍA	RADIOLOGÍA
INCONVENIENTES	<p>1.- Según este estudio, realizado en estados activos de remodelación ósea ("hipercaptación"), la gammagrafía presenta una baja sensibilidad diagnóstica (20 %) (4ª semana).</p> <p>2.- Aún empleando los índices de semicuantificación, la probabilidad de cometer el error tipo α es alto.</p> <p>3.- No existe ningún patrón gammagráfico específico de infección.</p>	<p>1.- Ningún patrón radiológico se ha demostrado significativo de la existencia de complicación sobreañadida (infección superficial, infección ósea en el injerto).</p> <p>2.- Los buenos resultados obtenidos en la 4ª semana, se ven superados por los métodos de diagnóstico combinados (A y B), realizados en la misma semana.</p>

	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO COMBINADO (A y B).
VENTAJAS	<p>1.- Incrementa hasta entre el 76,5 % (MET-A4) y el 88,2 % (MET-B4) la S diagnóstica (se consigue detectar más lesiones).</p> <p>2.- La probabilidad de cometer el error tipo α es mínimo, incluso muy inferior a los estudios radiológicos efectuados en la 4ª semana (correspondiendo un grado de significación estadístico de $p = 0,001$, para MET-A4 y $p < 0,001$, para Met-B4).</p>
INCONVENIENTES.	<p>1.- Discreto detrimento en la E diagnóstica, oscilando entre el 61,8 % (MET-B4) y el 70 % (MET-A4).</p> <p>2.- No es útil la realización de un diagnóstico combinado antes de la 4ª semana del postoperatorio.</p> <p>3.- No existe ningún patrón, que haga predecir la existencia de infección (superficial o profunda).</p>

Conclusión

8.2.- Planteamiento del problema en el seguimiento con las técnicas de imagen, de injertos óseos no pediculados tratados con factores moduladores del crecimiento (GH).

VENTAJAS	1.- Se demuestra tan sólo, que existen diferencias estadísticamente significativas, en la fase de "pool", entre el grupo placebo y los dos tratados farmacológicamente. Los hallazgos son más significativos en el grupo en el que el fármaco se administró en el acto quirúrgico. Inicialmente en la 1ª semana, los índices de "pool", son más altos en el grupo III (GH local), que en los otros dos grupos, para terminar siendo más bajos en la 4ª semana. Este hallazgo podría inducir a pensar, que los cambios más iniciales de la GH podrían estar, en el estímulo para la diferenciación de células endoteliales en capilares tubulares ("angiogénesis postnecrosis del injerto"), antes que los que pudiera tener sobre la inducción citogenética de diferenciación sobre los preosteoblastos.
INCONVENIENTES.	1.- De los injertos que presentaron unión (55), 23 correspondían al grupo GH s.c. (65,7 %), 19 al grupo GH local (79,1 %) y 13 al grupo control-placebo (92,8 %). 2.- No se pudo descartar, que las diferencias encontradas, se deban al azar, por no alcanzarse la frecuencia mínima esperada en el estadístico de la χ^2 .
CONCEPTOS A CONSIDERAR	A raíz de estos hallazgos, debería ser considerado en estudios posteriores, el concepto de "celeridad" ("diferenciación citogenética"), en el proceso de remodelación ósea de un injerto, inducida por factores moduladores del crecimiento, y por otro lado, el concepto de "fusión", como términos hasta cierto punto relacionados, pero independientes.

Iconografía

CAPÍTULO 9º

ICONOGRAFÍA

Iconografía

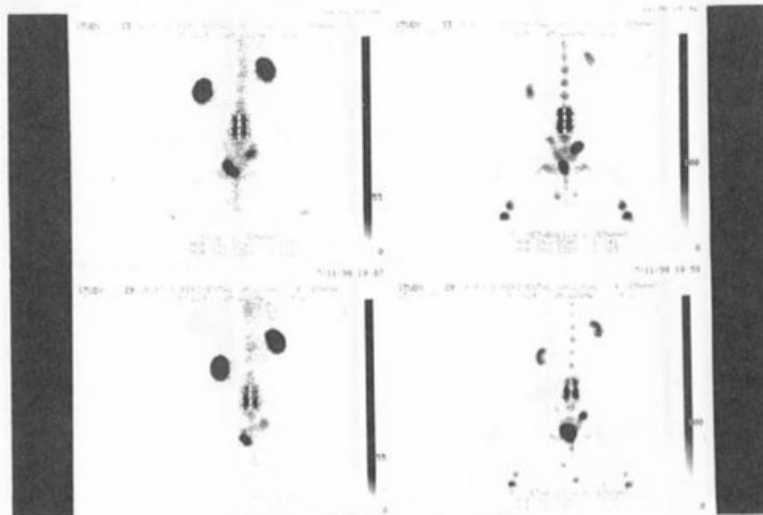


Figura nº 1 (gammagrafía)



Figura nº 2 (radiología)

Iconografía

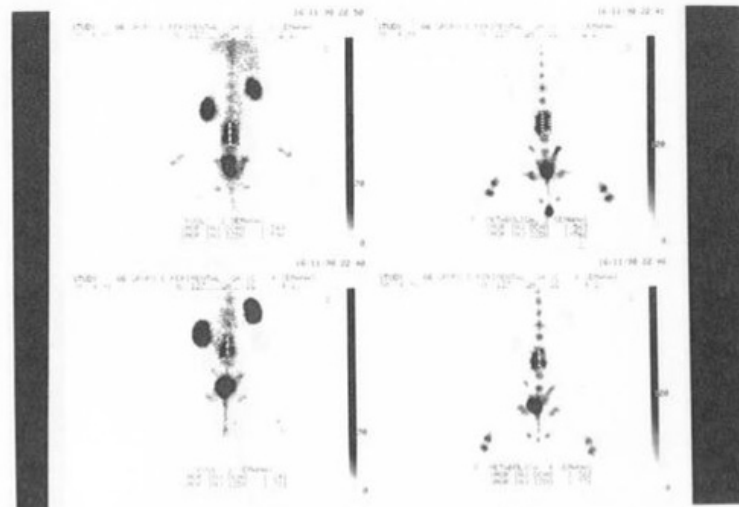


Figura nº 3 (gammagrafía)



Figura nº 4 (radiología)

Iconografía

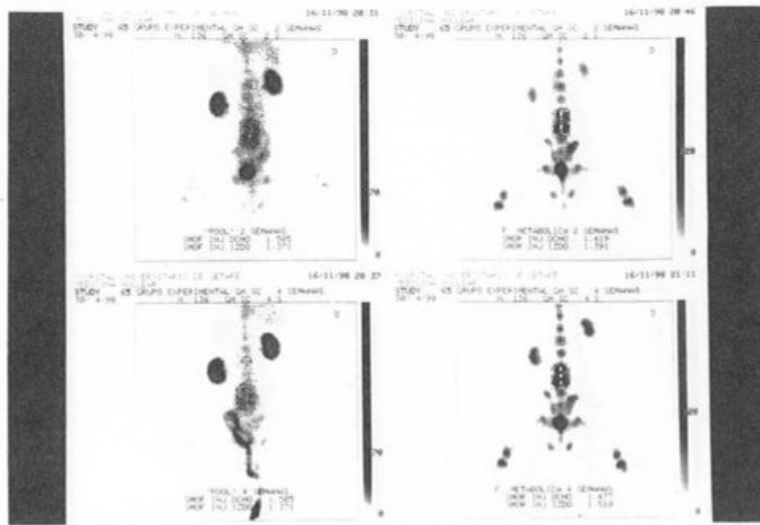


Figura nº 5 (gammagrafía)



Figura nº 6 (radiología)

Iconografía

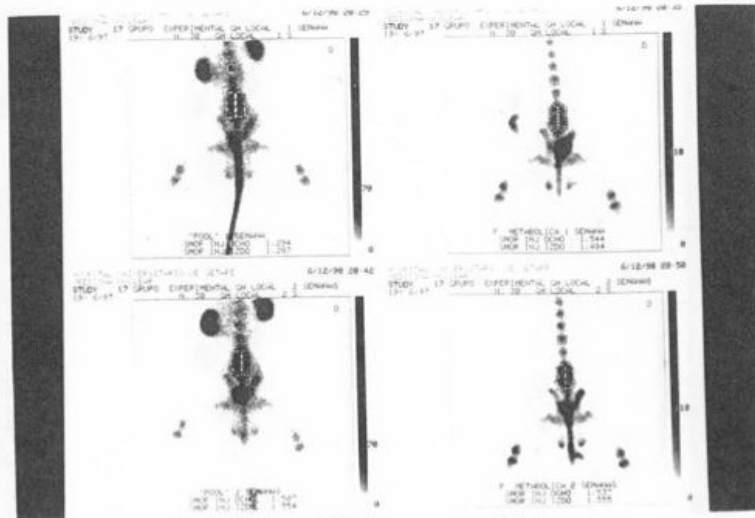


Figura nº 7 (gammagrafía)



Figura nº 8 (radiología)

Iconografía

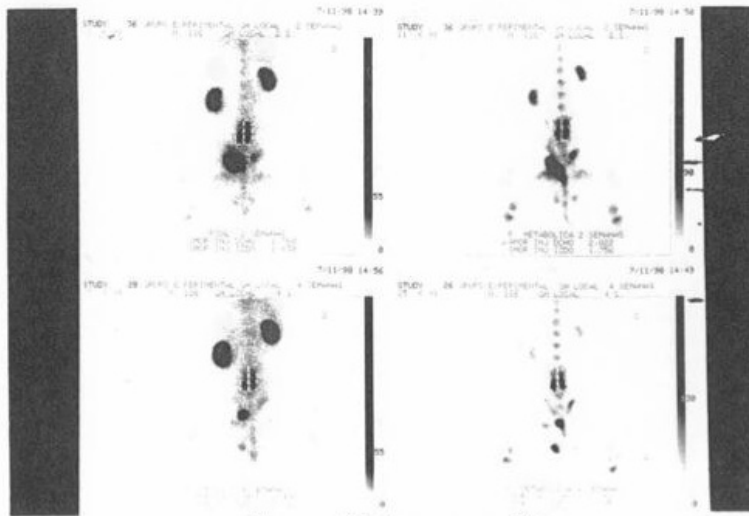


Figura nº 9 (gammagrafía)

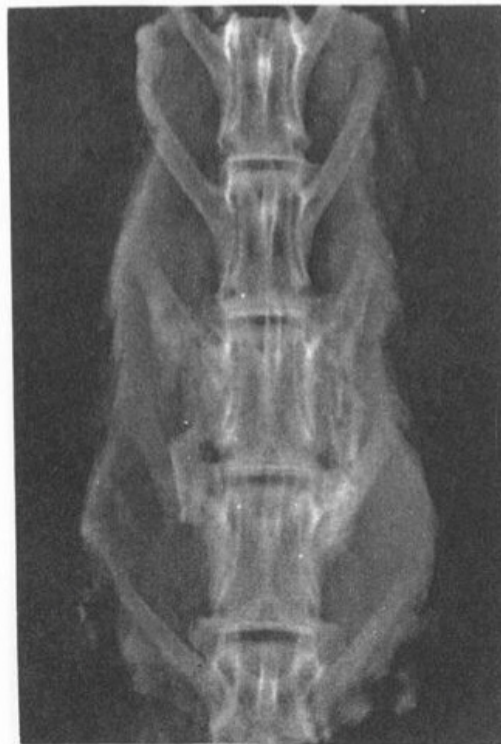


Figura nº 10 (radiología)

Iconografía

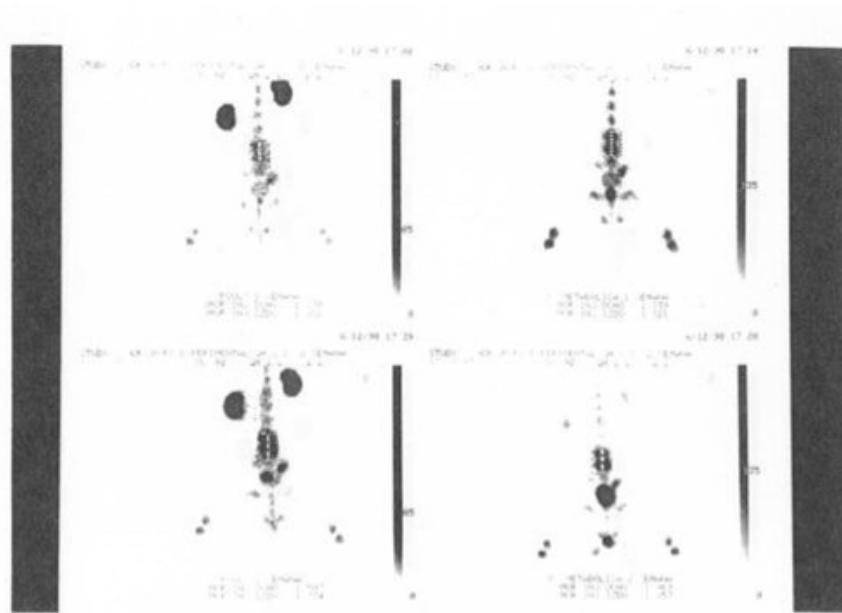


Figura nº 11 (gammagrafía)



Figura nº 12 (radiología)

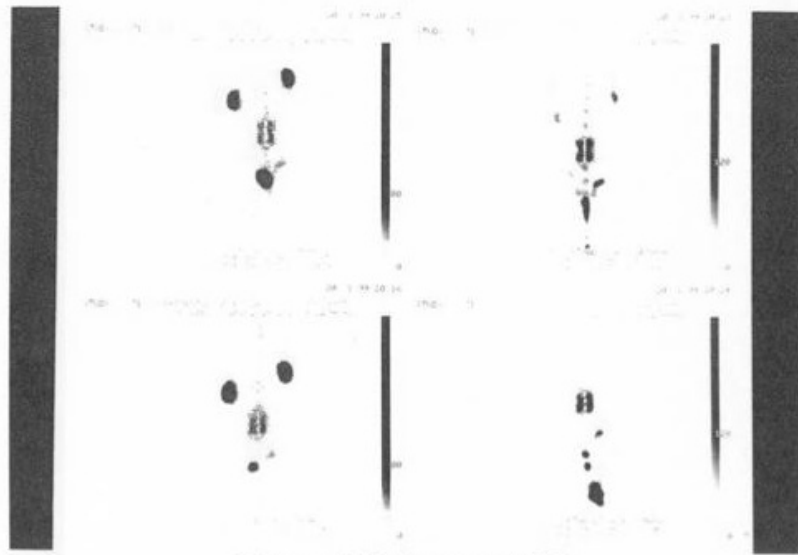


Figura nº 13 (gammagrafía)

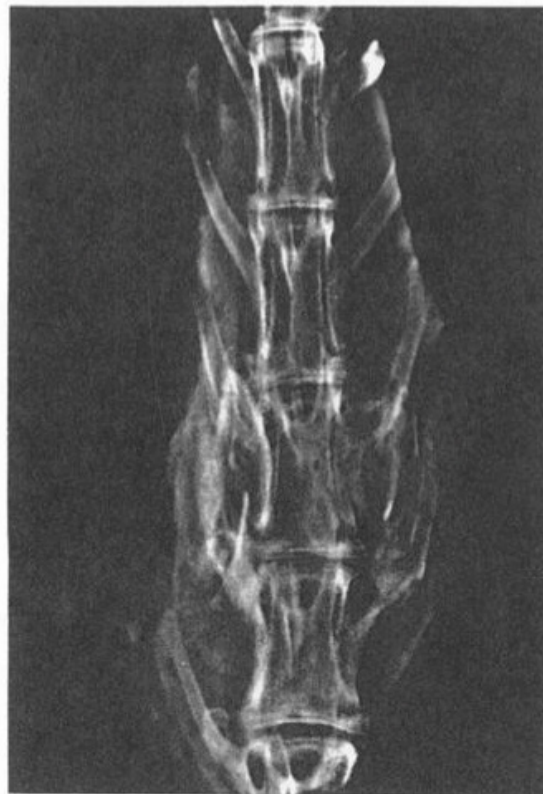


Figura nº 14 (radiología)

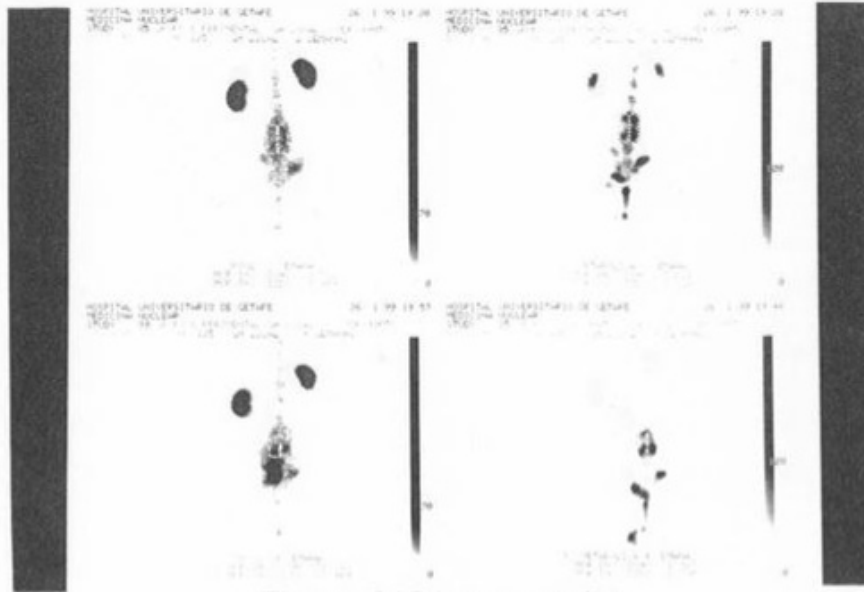


Figura nº 15 (gammagrafía)

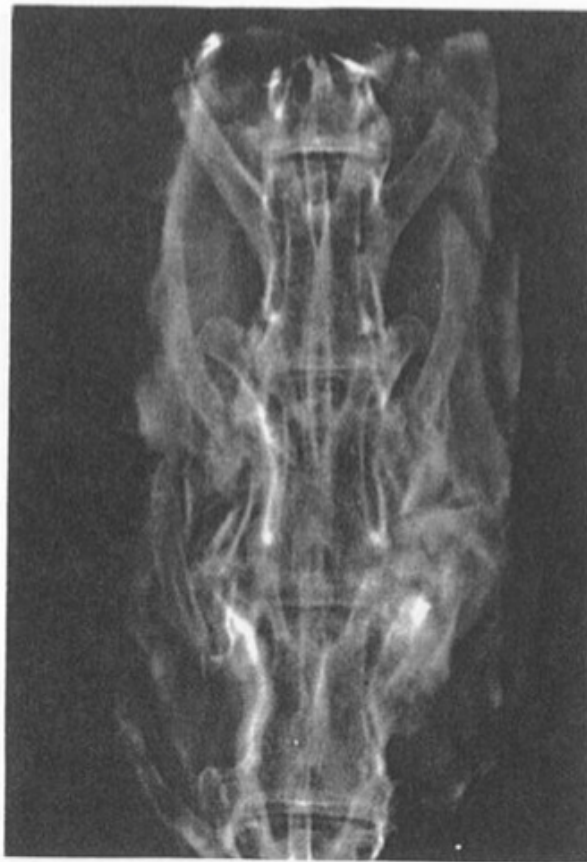


Figura nº 16 (radiología)

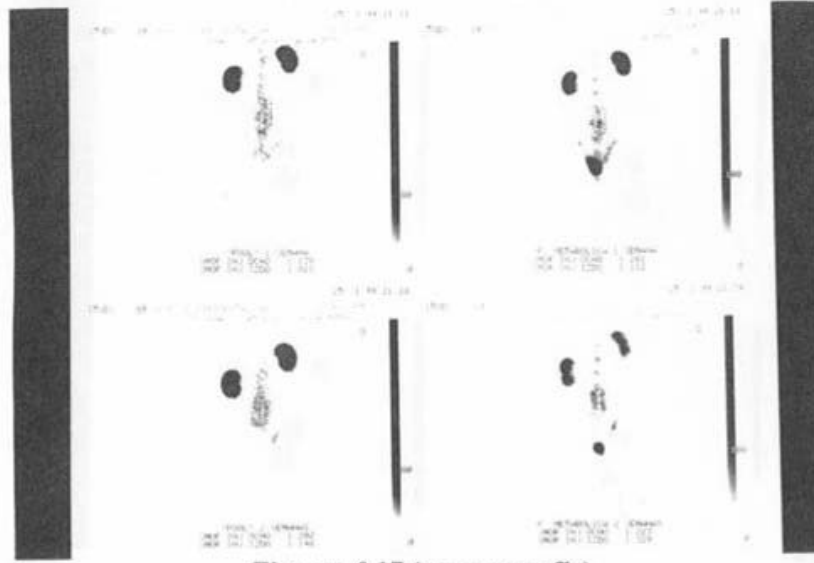


Figura nº 17 (gammagrafía)



Figura nº 18 (radiología)



Figura nº 19 (gammagrafía)



Figura nº 20 (radiología)

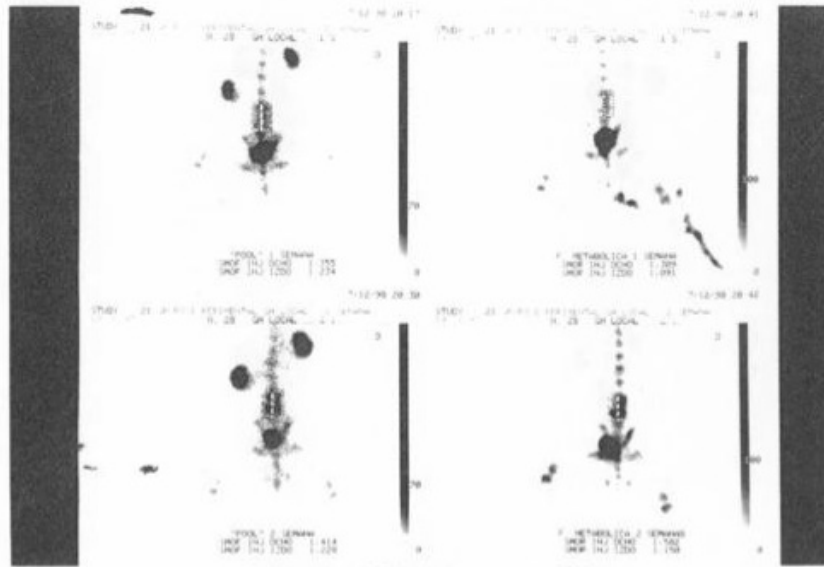


Figura nº 21 (gammagrafía)

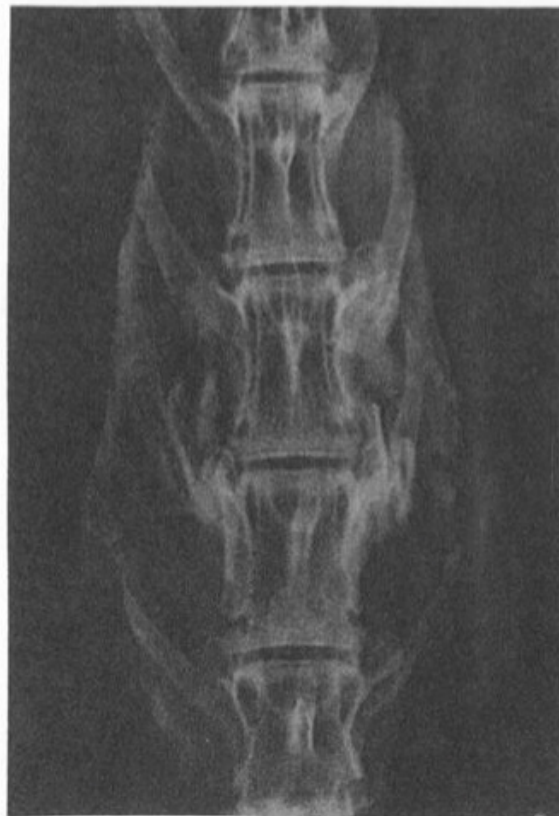


Figura nº 22 (radiología)

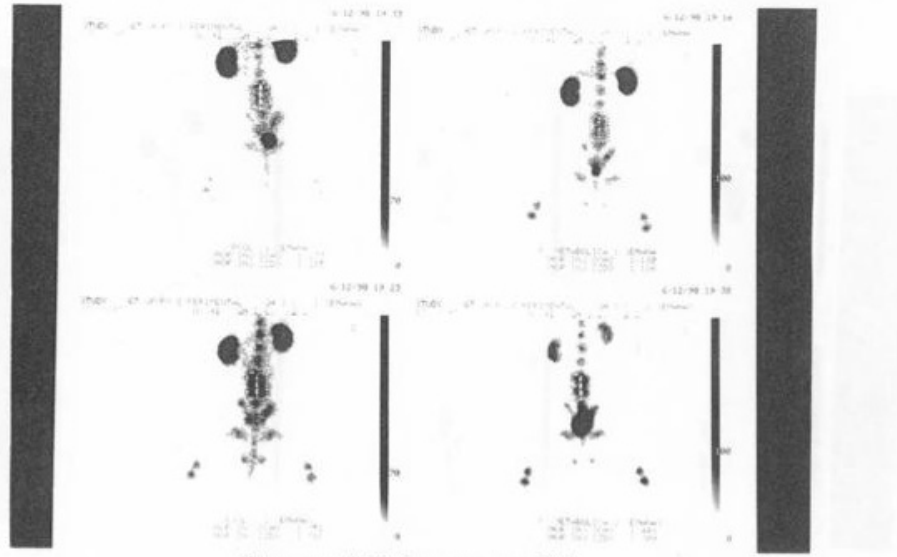


Figura nº 23 (gammagrafía)

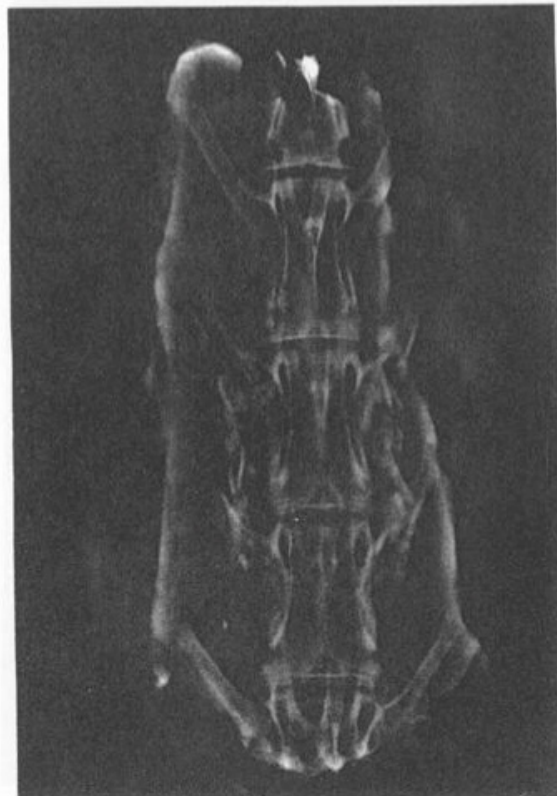


Figura nº 24 (radiología)

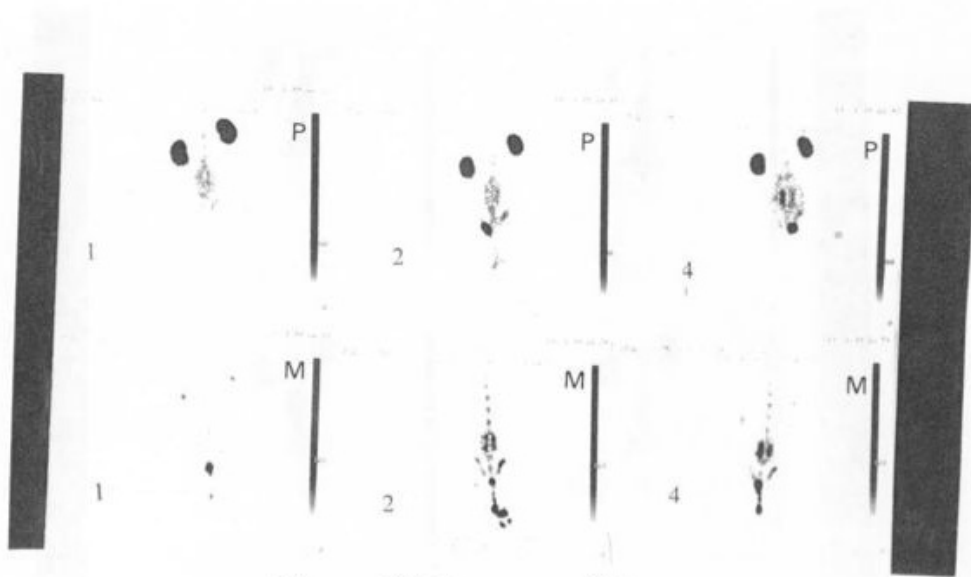


Figura nº 25 (gammagrafía)

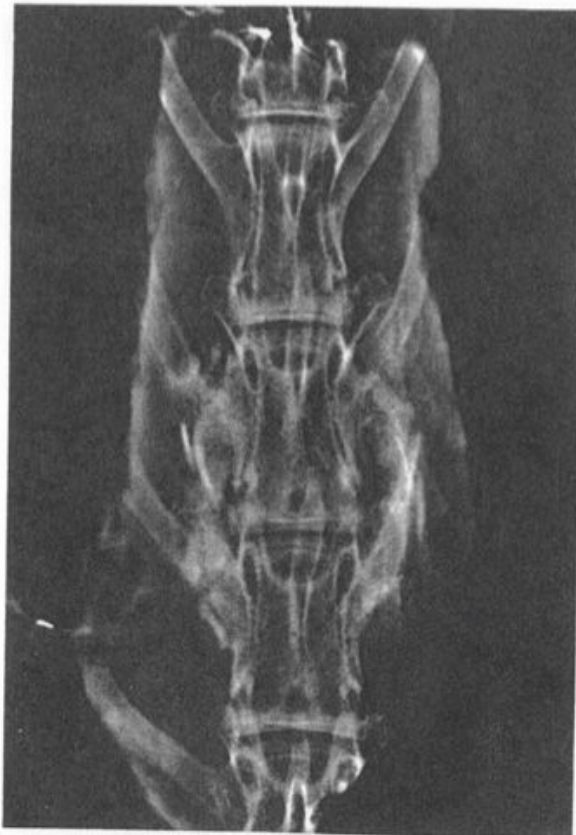


Figura nº 26 (radiología)

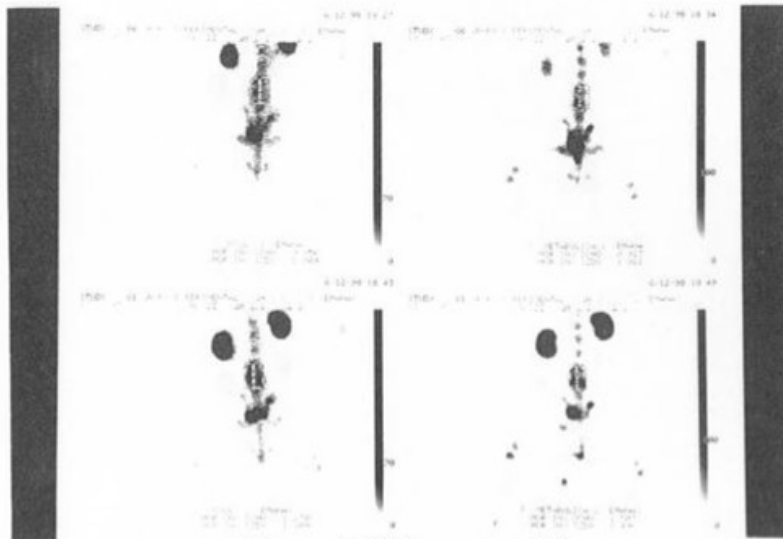


Figura nº 27 (gammagrafía)

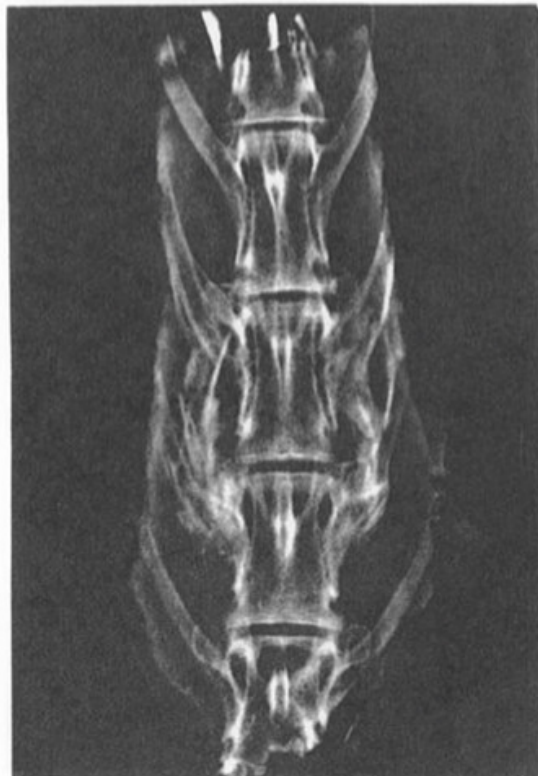


Figura nº 28 (radiología)

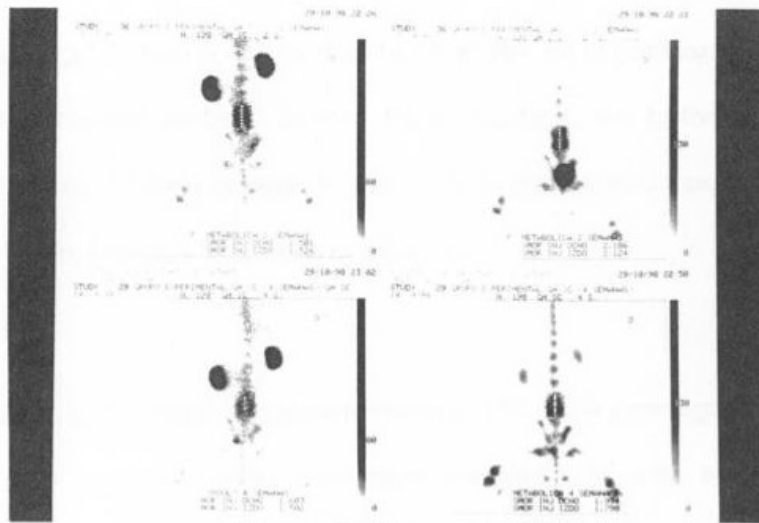


Figura nº 29 (gammagrafía)

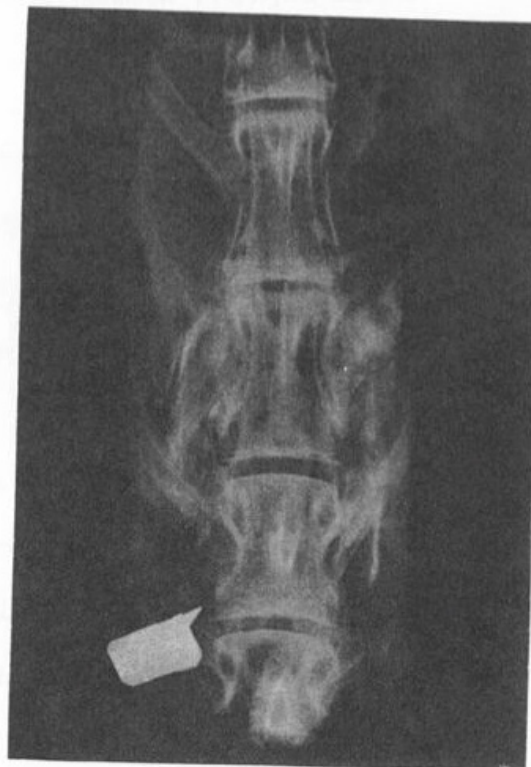


Figura nº 30 (radiología)

Figuras nº 1 y nº 2. Animal de experimentación nº 184. En la gammagrafía se aprecia hipercaptación global en los 2 injertos. En la radiología, se objetiva una falta de radiolucencia en el injerto derecho. El análisis de la pieza postnecropsia, confirmó la unión de los dos injertos y la ausencia de infección.

Figuras nº 3 y nº 4. Animal de experimentación nº 137. En la gammagrafía se observa hipercaptación en ambos injertos y sus respectivos puntos de unión, sin embargo, el derecho presenta un índice de semicuantificación en fase de “pool”, bajo (SMOF). En la radiología existe una falta de radiolucencia en el derecho. El análisis postnecropsia, confirmó la presencia de “no-unión” en el injerto derecho.

Figuras nº 5 y nº 6. Animal de experimentación nº 136. En el estudio isotópico se aprecia hiperfijación global del radiotrazador. En la radiología se observa una deficiencia en la radiolucencia del injerto derecho. En la pieza postnecropsia, se confirmó la unión de los dos injertos.

Figuras nº 7 y nº 8. Animal de experimentación nº 30. Ejemplo de pseudoartrosis. La gammagrafía presenta un patrón de hipercaptación global en los dos injertos. En la radiología, se aprecia falta de radiolucencia en el injerto izquierdo, con línea de probable fractura en el derecho, hallazgos que fueron confirmados con la necropsia.

Figuras nº 9 y nº 10. Animal de experimentación nº 186. Se aprecia concordancia entre los hallazgos de la gammagrafía (hipercaptación) y radiología (esclerosis). Fueron confirmados en la pieza, tras realizar la necropsia.

Figuras nº 11 y nº 12. Animal de experimentación nº 40. Concordancia en cuanto al diagnóstico de unión entre las dos técnicas diagnósticas. Estos hallazgos se confirmaron tras extraer la pieza.

Figuras nº 13 y nº 14. Animal de experimentación nº 196. Ejemplo en el que la gammagrafía revela hipercaptación global en los dos injertos. En la radiología se aprecia falta de radiolucencia en el injerto derecho. Tras extraer la pieza se confirmó la unión de los dos injertos.

Figuras nº 15 y nº 16. Animal de experimentación nº 195. Tanto en la gammagrafía efectuada en la 2ª y 4ª semana, como en la radiología, se aprecia falta de hipercaptación remodeladora y radiolucencia/esclerosis en el injerto izquierdo. Estos hallazgos se confirmaron en el estudio anatómico efectuado en la necropsia.

Figuras nº 17 y nº 18. Animal de experimentación nº 132. Ejemplo gammagráfico de hipercaptación global y “no-unión”. En la segunda semana, se aprecia para ambos injertos (en ambas fases del estudio), índices de semicuantificación bajos. En la

radiología, tan sólo existía radiolucencia en un punto de unión (en los dos injertos). Tras la extracción de la pieza, no se observó ningún punto de unión en los injertos.

Figuras nº 19 y nº 20. Animal de experimentación nº 190. Concordancia entre los hallazgos gammagráficos, radiológicos y el estudio anatómico (necropsia). Se confirmó la unión de los injertos.

Figuras nº 21 y nº 22. Animal de experimentación nº 28. Estudio gammagráfico, donde destacan los bajos índices de captación, sobre todo en el injerto izquierdo. En la radiología, existe una falta de radiolucencia en el injerto izquierdo. Tras extraer la pieza, se objetivó ausencia de unión en los dos injertos.

Figuras nº 23 y nº 24. Animal de experimentación nº 41. Concordancia entre los bajos índices de captación gammagráficos, con la falta de radiolucencia (en un punto, para ambos injertos), en la radiología. Tras extraer la pieza, se confirmó la “no-unión” de los injertos.

Figuras nº 25 v nº 26. Animal de experimentación nº 134. Concordancia para el diagnóstico de unión, entre los estudios gammagráficos, radiológicos y anatómicos (necropsia).

Figuras nº 27 y nº 28. Animal de experimentación nº 33. Concordancia entre los estudios de diagnóstico por imagen, con los hallazgos anatómicos en la necropsia, para el diagnóstico de unión.

Figuras nº 29 y nº 30. Animal de experimentación nº 198. Falso negativo de la gammagrafía y radiología para el diagnóstico de unión. Se aprecia hipercaptación y radiolucencia en los puntos de unión de ambos injertos. En la necropsia, se confirmó que ambos injertos estaban sueltos.

Addenda bibliográfica
Addenda bibliográfica

CAPÍTULO 10 °

ADDENDA BIBILIOGRÁFICA

Addenda bibliográfica

264

“Valor de la gammagrafía secuencial ósea con MDP-99mTc en el seguimiento de la evolución de los injertos óseos tratados con GH”

10.- ADDENDA BIBLIOGRAFICA.

- 1.- Aloia JF, Vaswani A, Meunier PJ et al. Coherence treatment of postmenopausal osteoporosis with growth hormone and calcitonin. *Calc Tiss Int* 1987; 40: 253-259.
- 2.- Aloia JF, Vaswani A, Kapoor A, Yeh JK, Cohn SH. Treatment of osteoporosis with calcitonin, with and without growth hormone. *Metabolism* 1985; 34: 124-129.
- 3.- Aloia JF, Zanzi Y, Ellis K, Jowesey J et al. Effects of growth hormone in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:992-999.
- 4.- Aspenberg P, Wang JS, Choong P, Thomgren KG. No effect of growth hormone on bone graft incorporation. Titanium chamber study in the normal rat. Department of Orthopedics, University Hospital, Lund, Sweden. *Acta Orthop Scand* 1994 Aug.; 65 (4): 456-461.
- 5.- Avioli LV, Raisz LG. Bone metabolism and disease. In: Metabolic control and disease. Eds Bondy, P and Rosenberg L, WB Saunders Co, Philadelphia, 1980.
- 6.- Bak B, Andreassen T. The effect of growth hormone on fracture healing in old rats. *Bone* 1991; 12: 151-154.
- 7.- Barnard R, Martin TJ, Waters M.J. Growth hormone (GH) receptors in clonal osteoblast-like cells mediate a mitogenic response to GH. *Endocrinology* 1991; 128: 1459-1464.
- 8.- Barnard R, Haynes KM, Werther GA, Water MJ. The ontogeny of growth hormone receptors in the rabbit tibia. *Endocrinology* 1988; 122:2562-2569.
- 9.- Baron R, Vignery A, Horowitz M. Lymphocytes, macrophages and the regulation of bone remodelling. *Bone and Mineral Research* 1983; 2:175-243.
- 10.- Baumann G, Shaw MA, Amburn K. Regulation of plasma growth hormone binding proteins in health and disease. *Metabolism* 1989; 38: 683-689.

Addenda bibliográfica

- 11.- Bazarre TI, Johanson JA, Huseman CA, Varma MM, Blizzard RA. Human growth hormone changes with age (International Congress). *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1979; 381:261-270.
- 12.- Beck JC, Me Gany EE, Dyrenforth D, Venning EH. Metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. *Science* 1957; 125: 884-885.
- 13.- Bellantoni MF, Harman SM, Cho DE, Blackman MR. Effects of progestin-opposed transdermal estrogen administration on growth hormone and insulin-like growth factor-1 in postmenopausal women of different ages. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 172-178.
- 14.- Bennett AE, Wahner HW, Riggs BL, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II: aging and bone density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:701-704.
- 15.- Berggren A, Weiland AJ, Ostrup LT. Bone scintigraphy in evaluating the viability of composite bone grafts revascularized by microvascular anastomoses, conventional autogenous bone grafts and free non revascularized periosteal grafts, *J Bone Joint Surg* 1982; 64 A: 799-809.
- 16.- Bergmann PJ, Valsamis J, Van Perborgh J, De Schepper J, Van Vliet G. Comparative study of the changes in insulin-like growth factor-I, procollagen III N-terminal extension peptide, bone Gla-protein, and bone mineral content in children with Turner's syndrome treated with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1461-1467.
- 17.- Beshyah SA, Thomas E, Kyd P, Sharp P, Faimery A, Johnston DG. The effect of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on calcium and bone metabolism. Unit of Metabolic Medicine, St. Mary's Hospital and Medical School, London, UK. *Clin Endocrinol Oxf* 1994 Mar.; 40(3): 383-91.
- 18.- Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC. An experimental lumbar intertransverse process spinal fusion model: radiographic, histologic, and biomechanical healing characteristics. *Spine* 1995; 20:412-420.
- 19.- Boden SD, Summer R. Biologic factor affecting spinal fusion and bone regeneration. *Spine* 1995; 20:102-112.

Addenda bibliográfica

- 20.- Bos KE. Bone scintigraphy of experimental composite bone grafts revascularized by microvascular anastomoses. *Plast and Reconstr Surg* 1979; 64: 353-360.
- 21.- Brennan MD, Jackson IT, Keller EE, Laws ER, Sather AH. Multidisciplinary management of acromegaly and its deformities. *JAMA* 1985 Feb.; 253 (5): 682-3.
- 22.- Bright RW, Nelson FR, Steveson JS, Strash AM. Polyphosphate 99m Tc Scans: A quantitative method for evaluating clinical bone formation rates. *Surg Forum* 1973; 24: 475-477.
- 23.- Brixen K, Nielsen HK, Mosekilde L, Flyvberg, A. A short course of recombinant human growth hormone treatment stimulates osteoblast and activates bone remodelling in normal human volunteers. *J Bone Min Res* 1990; 5: 609-618.
- 24.- Canalis E, Centrella M, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Inv* 1989; 83: 60-65.
- 25.- Castillo JA, Sancho MA, Gracia J. Tratamiento de las fracturas de fémur con hormona de crecimiento humana recombinante. Estudio experimental en ratas. *Endocrin* 1995: 42-80.
- 26.- Chao EYS, Aro HT. Biomechanics of fracture fixation. *Basic Orthopaedic Biomechanics* 1991: 293-336.
- 27.- Cheung HS, Stewart ET, Ho K et al.: Vascularized iliac crest grafts: Evaluation of viability status with marrow scintigraphy. *Radiology* 1993; 186: 241-245.
- 28.- Christiansen JS, Jorgensen JOL. Beneficial effects of GH replacement therapy in adults. *Acta Endocrinol* 1991; 125:7-13.
- 29.- Daughaday WH. Growth hormone: normal synthesis, secretion, control and mechanism of action in. *Endocrinology* 1989; 1.

Addenda bibliográfica

- 30.-Dawson-Hughes B, Stem D, Goldman J, Reichlin S. Regulation of growth hormone and somatomedin-C secretion in postmenopausal women. Effect of physiological estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:424-432.
- 31.-De la Piedra C, Carbo E, Larrafiaga J, Castro N ET AL. Correlation among plasma osteocalcin, growth hormone, and somatomedin C in acromegaly. *Calc Tiss Int* 1988; 43:44-45.
- 32.-De Palma AF, Rothman RH. The nature of pseudoarthrosis. *Clin Orthop* 1992; 284: 80-90.
- 33.-Dequeker J, Bursens A, Bouillon R. Dynamics of growth hormone secretion in patients with osteoporosis and in patients with osteoarthritis. *Horm Res* 1982; 16: 353-356.
- 34.- Duda R, O'Brien JF, Katemann JA, Peterson JM, Mann KG, Riggs BL. Concurrent assays of circulating bone Gla protein and bone alkaline phosphate: effects of sex, age, and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 951-957.
- 35.- Eriksen EF, Brixen K, Mosekilde L. Growth hormone and bone. *J Ped Endoc* 1992; 5:91-93.
- 36.-Ernst ME, Froesch R. Growth hormone dependent stimulation of osteoblast-like cells in serum free cultures via local synthesis of insulin-like growth factor-I. *Biochem Biophys Res Comm* 1988; 151: 142-147.
- 37.-Ernst M, Rodan G.A. Increased activity of insulin-like growth factor (IGF) osteoblastic cells in the presence of growth hormone (GH): positive correlation with the presence of the GH-induced IGF binding protein BP-3. *Endocrinology* 1990; 127: 807-814.
- 38.-Edward F Me Carthy: Histopathologic correlates of a positive bone scan. *Seminars in Nuclear Medicine* (Vol XXVII, N° 4) 1997: 309-320.
- 39.- Feiertag MA, Boden SD. A rabbit model for non union of lumbar intertransverse process spine arthrodesis. *Spine* 1996; 21: 27-30.

Addenda bibliográfica

- 40.-Finkelstein JW, Rolfwarg HP, Boyar RM, Kream J, Heltman L. Age-related changes in the twenty-four hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 665-670.
- 41.-Folkman J: Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985,43: 175-203.
- 42.-Fong Y, Rosenbaum M, Tracey KJ et al. Recombinant human growth hormone enhances muscle myosin heavy-chain mRNA accumulation and amino acid accrual in humans. *Proc Natl Acad Sci* 1989,86: 3371-3374.
- 43.-Fontaine MA. Etude de la secretion de l'hormone de croissance chez la femme après la ménopause, de son rôle dans la pathogenie de l'ostéoporose et des implications thérapeutiques éventuelles. *Thesis, Liège*, 1991.
- 44.-Franchimont P. Effects of repetitive administration of growth hormone releasing hormone on growth hormone secretion, insulin-like growth factor I and bone metabolism in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1989; 120: 121-128.
- 45.- Greenberg BM, Jupiter JB, McKusick K, May JW. Correlation of postoperative bone scintigraphy with healing of vascularized fibular transfer: a clinical study (Abstract). *Ann Plast Surg* 1989; 23 (2): 147-154.
- 46.-Han C, Wood MB, Bishop AT. Vascularized bone transfer. *J Bone Joint. Surg* 1992; 74-A: 1441-1449.
- 47.-Harris EH, Heany RP, Jowsey J et al. Growth hormone: the effect of skeletal renewal in the adult dog. Morphometric studies. *Calc Tis Res* 1972; 10:1-13.
- 48.-Harvey Turner J, Fremantle FR. Post-traumatic necrosis of the femoral head predicted by preoperative technetium-99m Antimony-colloid Scan. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1983; vol. 65-A, n° 6, July: 786-796.
- 49.-Hattori N, Kurahachi H, Ikekubo K et al. Effects of sex and age on serum GH binding protein levels in normal adults. *Clin Endocrinol* 1991; 35:295-297.

Addenda bibliográfica

- 50.- Heaney RP, Harris WH, Cockin J, Weinberg EH. Growth hormone: The effect of skeletal renewal in the adult dog. II. Mineral Kinetic Studies. *Calc Tiss Res* 1971; 10: 14-22.
- 51.- Ho KY, Evans WS, Blizzard RM. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:51-59.
- 52.- Ho KY. Secretory patterns of growth hormone according to sex and age. *Horm Res* 1990; 33 (suppl 4): 7-11.
- 53.- Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *J Endocrinol* 1988; 122:254-260.
- 54.- Isaksson OGP, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J. Gause: Growth hormone, stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev* 1987; 4:26-438.
- 55.- Kelly JF, Cagle JD, Stevenson JS, Adler G J. Technetium-99m radionuclide bone imaging for evaluating mandibular osseous allografts. *J Oral Surg* 1975; 33:11-17.
- 56.- Kelly PA, Dijane J, Postel-Vinay M, Edery M. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocrinol Rev* 1991; 12:235-251.
- 57.- Lang I, Schemthaler G, Pietschmann P, Kurz R, Stephenson JM, Tempi H. Effects of sex and age on growth hormone response to growth hormone in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 535-540.
- 58.- Lau RSF, Leung PC. Bone graft viability in vascularized bone graft transfer. *Radiology* 1982; 55: 325-329.
- 59.- Lipson RA, Diet H, Greyson ND. Bone scanning in assessing viability of vascularized skeletal tissue transplant. *Clin Orthop* 1981; 160: 279-289.
- 60.- Luskash FN, Tenebaum NS, Moskovitz G. Long-term fate of the revascularized iliac crest bone graft for mandibular reconstruction. *Am J Surg* 1990; 160:399-401.

Addenda bibliográfica

- 61.-Mamaster BJ, Coleman DA, Bell DA. Pre-and post-operative imaging of vascularized fibular grafts. *Radiology* 1990; 176:161-166.
- 62.-Maor G, Hochberg Z, Von der Mark K, Heinegard D, Silberman, MM. Human growth hormone enhances chondrogenesis and osteogenesis in a tissue culture system chondro-progenitor cells. *Endocrinology* 1989; 125:1239-1245.
- 63.-Misol S, Samaan N, Ponseti IV. Growth hormone in delayed fracture union. *Clin Orthop* 1971; 74: 206-208.
- 64.- Moskowitz GW, Lukash F. Evaluation of bone graft viability. *Sem Nucl Med* 1988; 18: 246-254.
- 65.-Nordin M, Frankel VH (eds.): Biomechanics of whole bones and bone tissue: Basic Biomechanics of the Skeletal System. *Philadelphia, PA, Lea & Febiger*. 1980:15-60.
- 66.-Papanastasiou VW, Lalonde DH, Williams HB. Role of bone scintigraphy in the postoperative evaluation of microvascularized rib grafts. *Surg Forum* 1983; 34:613-614.
- 67.- Ramsay SC, Yeates MG, Ho LC. Bone scanning in the early assesment of nasal bone graft viability. *J Nucl Med* 1991; 32: 33-36.
- 68.- Rubin CT, Langon LE: Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calc Tissue Int* 1985; 37:411-417.
- 69.-Silcox DH, Daftari T, Boden SD. The effect of nicotine on spine fusion. *Spine* 1995; 20: 1549-53.
- 70.-Slotweg MC, Groot RP, Herrmann-Erlee, PM, Koom-neef Y, Kruijer W, Kramer YM. Growth hormone induces expression of c-jun and jun-B oncogenes and employs a protein kinase C signal transduction pathway for the induction of c-fos oncogene expression. *J Mol Endocrinol* 1991; 6:179-188.

- 71.-Slootweg MC, Most WW, van Beek E, Schot PC, Papapoulos SE, Lfiwik CWGM. Osteoclast formation together with interleukin-6 production in mouse long bones is increased by insulin-liked growth factor I. *J Endocrinol* 1992; 132:433-438.
- 72.-Slootweg MC, van Genesen ST, Otte AT, Duursma W, Kruijer W. Activation of mouse osteoblast growth hormone receptor: c-fos oncogene expression independent of phosphoinositide break-down and cyclic AMP. *J Mol Endocrinol* 1990a; 4:265-274.
- 73.-Slootweg MC, van Buul-Offer SC, Henmann-Erlee MPM, Duursma SA. Direct stimulatory effect of growth hormone on DNA synthesis of fetal chicken osteoblasts in culture. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 1988a; 118: 294-300.
- 74.-Slootweg MC, van Buul-Offer SC, Hoogerbrugge CM et al. Characterization of growth factor activity produced by fetal mouse osteoblasts. *J Endocrinol* 1990b; 124: 301-309.
- 75.- Slootweg MC, van Buul-Offer SC, Henmann-Erlee JM, van der Meer JM, Duursma SA. Growth hormone is mitogenic of fetal mouse osteoblasts but not for undifferentiated bone cells. *J Endocrinol* 1988b; 116: R11-R13.
- 76.- Slootweg MC, Hoogerbrugge CM, de Poorter TL, Duursma SA, van Buul-Offers SC. The presence of classical insulin-like growth factor (IGF) type-I and -II receptors on mouse osteoblasts: autocrine/paracrine growth effects of IGFs? *J Endocrinol* 1990c; 125: 271-277.
- 77.- Steinmann JC, Herkowitz HN. Pseudoarthrosis of the spine. *Clin Orthop* 1992; 284: 80-90.
- 78.- Stevenson JS, Bright RW, Dunson GL, Vieras F. Technetium-99m Phosphate bone imaging. A method for assessing bone grafts healing. *Radiology* 1974; 110: 391-394.
- 79.- Stewart IET, Hoke, Leung PC; Metreweli C. Tin colloid: the only way to demonstrate viable vascular grafts. *Nucl Med Commun* 1988; 9: 213-215.
- 80.- Triplett RG, Kelly JF, Mendenhall KG, Vieras F. Quantitative radionuclide imaging for evaluating mandibular osseus allografts. *J Oral Surg* 1975; 33:11-17.

Addenda bibliográfica

81.- Vogler JBIII, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology* 1988; 168:679-693.