

Prevención de la aparición de fibrosis epidural post-laminectomía con el empleo de rapamicina y barrera colágeno. Estudio experimental en conejos.

Prevention of post-laminectomy peridural fibrosis with sirolimus and barrier collagen. An experimental rabbit study.

Díaz-Martín, A.A. (a)

Guerrero-Moyano, N. (b)

Salinas-Sánchez, P. (c)

García de Quevedo-Puerta, D. (a)

Morales-Buljan, L. (a)

(a) Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Regional Universitario. Málaga.

(b) Departamento de Fisioterapia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga.

(c) Departamento de Anatomía Humana y Embriología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

aureliodiazm@yahoo.es

PREMIO INVESTIGACIÓN CLÍNICA SATO

Rev. S. And. Traum. y Ort., 2014; 32 (1/2): 37-45

Recepción: 11/02/2015. Aceptación: 02/04/2015

Resumen

Objetivo: La fibrosis epidural resulta una complicación de aparición frecuente tras practicar laminectomía. No disponemos en la actualidad de mecanismos que eviten su formación. Rapamicina posee la capacidad de inhibir la respuesta inflamatoria y fibroblástica, así como el colágeno presenta propiedad hemostática. Este trabajo, pretende valorar la capacidad de ambos agentes utilizados de forma conjunta, en evitar la aparición de fibrosis epidural tras laminectomía.

Material y método: Practicamos laminectomía del espacio intervertebral L4-L5 en 32 conejos, distribuidos en 4 grupos, que se sacrificaron a las 8 semanas. En el espacio epidural creado tras laminectomía en el grupo de casos se instiló 5 ml de rapamicina y se posicionó membrana de colágeno,

Abstract

Purpose: Epidural fibrosis is a common complication for the patients who underwent laminectomy. No mechanical procedure is known that can prevent its appearance. Sirolimus has been shown to exert its anti-inflammatory, antifibrotic, and antiproliferative multifaceted properties and collagen has hemostatic properties. The object of this study was to investigate the effects of sirolimus and collagen-barrier on the prevention of postlaminectomy epidural fibrosis formation in laminectomy rabbits.

Material and methods: We performed a laminectomy in the L4-L5 space in 32 rabbits, distributed into 4 groups, which were put down at 8 weeks. The study group received a 5 ml dose of sirolimus and collagen-barrier, second group a collagen-barrier, third group 5 ml of sirolimus and rabbits

en el segundo grupo se posiciono membrana de colágeno, el tercer grupo recibio instilacion de 5 ml de rapamicina y en el grupo de control lavado con 5 ml de suero fisiologico tras finalizar laminectomía. Las preparaciones histológicas fueron estudiadas mediante microscopía óptica. Se cuantificaron las poblaciones celulares presentes en la reacción inflamatoria, el grosor de la membrana fibrosa y grado de adherencia dural.

Resultados: La medida de la superficie fibrosa, el grado de adherencia dural y la celularidad inflamatoria fue siempre menor en los conejos del grupo tratado con rapamicina y membrana de colágeno que el resto ($p < 0.05$).

Conclusiones: Rapamicina en presencia de colágeno reduce la formación fibrosis y la extensión de adherencia peridural, disminuye la presencia de células inflamatorias y fibroblásticas.

Palabras clave: Fibrosis peridural, laminectomía, rapamicina.

in the control groups were injected saline solution. Histologic preparations were studied by means of imaging techniques. The cell populations present in the inflammatory reaction were quantified as well as the thickness of the fibrous membrane and epidural scar adhesion.

Results: *The mean of the fibrous area, epidural scar adhesion and inflammatory cells was always less in the rabbits of the sirolimus and collagen barrier group compared to the other groups ($p < 0.05$).*

Conclusions: *Sirolimus and collagen-barrier is able to prevent epidural scar adhesion, inhibits the presence of inflammatory cells in the fibrous scar and reduces the extent of its adhesiveness and fibroblast proliferation.*

Keywords: *Epidural fibrosis, laminectomy, sirolimus*

Introducción

Es frecuente en la evolución clínica de pacientes intervenidos de patología discal recurrencia o persistencia de dolor lumbar o en extremidades inferiores desarrollando lo que se ha denominado *Failed Back Surgery Síndrome (FBSS) o síndrome de cirugía fallida de columna lumbar*. Existe una relación directa entre la patología presente en la cirugía y el desarrollo de FBSS. Aunque la etiología del síndrome de cirugía fallida resulta multicausal, la fibrosis peridural es una de sus principales causas^{1,2}.

La fibrosis epidural es una respuesta que ocurre fuera de la duramadre y es consecuencia natural tras realizar laminectomía. La aparición de este tejido produce adherencias de la duramadre y raíces nerviosas a los músculos paravertebrales de la columna, así como a los discos y cuerpos vertebrales. Este tejido cicatricial de una parte produce estenosis en foramen y en el canal medular, provocando compresión sobre elementos neurales y de otra, limitación en la movilidad de la raíz nerviosa haciéndola más vulnerable a la recidiva de la protusión discal y a la estenosis del canal raquídeo.

Fueron LaRocca y MacNab³ los primeros autores que estudian la fibrosis peridural tras laminectomía

y publican la teoría etiopatogénica más avalada a lo largo de la historia. Proponen que la formación de este tejido fibroso, procede de la superficie profunda sangrante de los músculos paravertebrales. Describieron que el proceso desarrolla una respuesta inflamatoria, creándose un hematoma organizado, que favorece la quimiotaxis de células inflamatorias y la posterior migración de fibroblastos desde la capa muscular profunda con la posterior aparición de tejido cicatricial. Esta formación cicatricial rellenaría el espacio creado, con el objetivo de reconstituir la lámina reseca, fue lo que denominaron “la membrana de la laminectomía”.

Esta teoría continúa en la actualidad vigente. Los intentos de minimizar la aparición de fibrosis, se dirigen en las diferentes líneas de investigación precisamente, a disminuir la respuesta inflamatoria y el hematoma de la zona con agentes farmacológicos o utilizando barreras mecánicas de diversos materiales o barreras químicas que interpuestas entre el plano muscular y neural eviten la formación de fibrosis⁴.

No obstante, pese a la mejora y depuración de la técnica quirúrgica, la aparición de nuevos fármacos, barreras de interposición entre la musculatura y la duramadre tanto físicas como químicas, aún se continúa formando este tejido, causando sintomatología

entre el 15 y 30% de pacientes intervenidos según las series², siendo una de las causas con más prevalencia de síndrome fallido tras cirugía de raquis lumbar.

Desde entonces hasta la actualidad se ha consensuado que la mejor manera de evitar la aparición de este tejido es prevenir su aparición.

Los inmunosupresores presentan eficacia en frenar el ciclo celular y disminuyen la respuesta inflamatoria. El colágeno como barrera física actúa como agente hemostático y separa el espacio epidural del tejido muscular lumbar.

Nuestro objetivo es estudiar si la combinación simultánea en el foco de laminectomía de barrera mecánica de colágeno junto a instilación de inmunosupresor (rapamicina), resulta eficaz en inhibir la proliferación fibroblástica.

Material y método

La experimentación animal se practicó siguiendo las normas del Real Decreto 223/1988 sobre protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos, la Orden de 13 de octubre de 1989 y la Directiva del Consejo de Europa de 24 de noviembre de 1986 (86/609/CEE).

Treinta y dos conejos machos de raza blanca neozelandesa formaron el experimento, dispuestos en cuatro grupos de ocho animales cada uno, que fueron sacrificados a las ocho semanas. Todos fueron anestesiados con anestesia general mediante intubación orotraqueal con visión endoscópica previa premedicación con una inyección intramuscular de ketamina (35 mg/kg), xilacina (5 mg/kg) y acepromacina (1 mg/kg). La profilaxis antibiótica se realizó con cefazolina (50 mg/kg por vía intramuscular), en una dosis preoperatoria. El efecto analgésico lo conseguimos administrando 0.5 mgr de fentanilo intravenoso previa a incisión quirúrgica y paracetamol 100 mgr/kg de peso vía intramuscular repitiendo dosis de este último cada 6 horas durante tres días. Se practicó incisión en la línea media posterior entre las apofisis espinosas de L2 y L5. La disección de fascia lumbar expone las apofisis espinosas, la musculatura paravertebral lumbar fue disecada subperióticamente de las espinosas y laminas, retraída con separador autoestático. La laminectomía consistió en la resección del ligamento amarillo y de la lámina de vértebra L4, logrando una exposición de la duramadre, de 10 x 8 mm. Los conejos fueron sacrificados a la octava semana tras cirugía. Al pri-

mer grupo solo se le practicó laminectomía descompresiva, en el segundo fue posicionada en el espacio epidural una membrana de colágeno (Duragen®), el tercer grupo tras practicar laminectomía se aplicó en el espacio epidural una solución de 5 ml de rapamicina y al cuarto grupo se practicó laminectomía y se aplicó de membrana de colágeno (Duragen®), junto a solución de 5 ml de rapamicina.

Este diseño experimental nos va a permitir evaluar un modelo experimental de prevención de aparición de fibrosis epidural utilizando una barrera física y un fármaco inmunosupresor tras finalizar un proceso de cicatrización del espacio dural sometido a laminectomía.

Los animales fueron sacrificados a las 8 semanas postcirugía, mediante una sobredosis de pentobarbital (60 mg/kg) por una vía intraperitoneal. Se extrajo la columna entre las vértebras L3 y L5, para realizar el estudio histológico. Se fijó con formol al 10% durante 24 horas y se decalcificó en ácido fórmico durante 3 semanas. Se practicaron secciones axiales de 1 mm e inclusión en parafina. Las preparaciones fueron teñidas con hematoxilina-eosina, que permitió la cuantificación de la celularidad y con tricrómico de Masson, que facilita la medición y valoración de la fibrosis peridural. Las siguientes mediciones fueron determinadas en cada una de las ocho secciones histológicas obtenidas de cada animal: superficie de la membrana fibrosa en mm², densidad de células inflamatorias por mm², grado de adherencia a la duramadre, siguiendo la clasificación de He⁵: grado 0 (Duramadre se encuentra libre de tejido fibroso), grado 1 (Solo delgadas bandas fibrosas son observadas entre el tejido fibroso y la duramadre), grado 2 (Adherencia fibrosa de forma continua es observada en menos de dos tercios del defecto óseo), grado 3 (La adherencia del tejido fibroso resulta de gran longitud interesando más de dos tercios del defecto óseo resecaado o bien el tejido fibroso envuelve al tejido nervioso).

El área de fibrosis fue determinada en función de las intensidades del color verde de la tinción de tricrómico de Masson, mediante selección con lápiz óptico, donde se señalaron las áreas de fibrosis que presentaban una tonalidad de color verde cuantificando el área de fibrosis en mm². Utilizamos un programa específico para el análisis de imágenes, el software Visiolog y sistema de análisis de imagen Sun, el cual cuenta con una estación de trabajo Sun Sparc Station-20.

Resultaron evaluadas las células inflamatorias (linfocitos, PMN y macrófagos) tras teñir las pre-

paraciones histológicas con hematoxilina – eosina siguiendo la clasificación de Hinton y Warejka⁶: Grado I: 100 ó menos células por campo a 400 aumentos, grado II: 100 -150 células visualizadas en cada campo a 400 aumentos y grado III: 150 ó más células por campo a 400 aumentos.

En las variables área cicatricial y densidad celular inflamatoria para el análisis estadístico se empleó la media de las muestras, mientras en la retracción de la médula espinal, reacción a cuerpos extraños, regeneración ósea y grado de adherencia dural se valoraron de forma individual cada una de las muestras.

Para la comparación pareada de las combinaciones de los 4 tratamientos valorados se utilizó la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, para las variables cuantitativas, y el test de la Chi-Cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad o el estadístico exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada era inferior a 5 en alguno de los registros de la tabla de contingencia, para las variables cualitativas.

Complementariamente a los estadísticos previos, se representó gráficamente los valores cuantitativos de área cicatricial densidad celular inflamatoria, según tratamiento mediante los diagramas de caja (box-plot).

Resultados

La sutura fue retirada al décimo día postoperatorio sin apreciar alteraciones relevantes de la misma y ausencia de signos infecciosos en todos los especímenes.

El valor mediana del área cicatricial en el grupo control fue de 8,83 mm² (RI₇₅₋₂₅ 1,39), un valor mediana de 5,54 (RI₇₅₋₂₅ 1,12) para el grupo barrera colágeno, de 6,92 para el grupo rapamicina (RI₇₅₋₂₅ 0,80), y de 0,98 (RI₇₅₋₂₅ 0,64) para el grupo barrera colágeno + rapamicina. Hubo diferencias estadísticamente significativas en todos los contrastes valorados. (Tabla 1 y Fig. 1)

Los valores mediana de la densidad celular inflamatoria para el tratamiento control fue de 185,75 (RI₇₅₋₂₅ 16,31), de 158,88 (RI₇₅₋₂₅ 20,38) para los tratados con barrera colágeno, mediana de 157,88 (RI₇₅₋₂₅ 32,94) para los tratados con rapamicina, y de 74,5 (RI₇₅₋₂₅ 17) en el grupo experimental tratado con barrera colágeno + rapamicina. Todos los valores del tratamiento control tuvieron una densidad celular inflamatoria superior a 150, el 87,5% en grupo barrera colágeno, el 62,5% en grupo rapamicina,

y ninguno para barrera colágeno + rapamicina. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de comparación, excepto entre el tratamiento barrera colágeno frente a rapamicina. (Tablas 2, 3 y Fig. 2)

Hubo retracción de la médula espinal en el 68,8% de las muestras evaluadas, en el 40,6% de las tratadas con barrera colágeno, en el 56,6% con rapamicina, y en el 9,4% de los tratadas con barrera colágeno + rapamicina. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con barrera colágeno + rapamicina y el resto de tratamientos evaluados. (Tabla 4)

No se encontró reacción a cuerpos extraños en las muestras tratadas en el grupo control ni en las tratadas con rapamicina, encontrándose positivos en las muestras tratadas con barrera colágeno (34,4%) y en los tratadas con barrera colágeno + rapamicina (15,6%). Se encontró diferencias estadísticamente significativas en la comparación de grupos control frente a barrera colágeno y entre el grupo de barrera colágeno frente a rapamicina. (Tabla 5)

Se halló regeneración ósea en el 100% de las muestras tratadas con el grupo control, en el 78,1% de las tratadas con barrera colágeno, en el 62,5% de las tratadas con rapamicina, y en ninguna de las muestras con barrera colágeno + rapamicina. Se encontró diferencias estadísticamente significativas en la comparación de grupos control frente a rapamicina, y entre el grupo de barrera colágeno + rapamicina frente a los otros tres tratamientos valorados. (Tabla 6)

El grado de adherencia dural en las muestras valorados con el tratamiento en el grupo control, fue de menos de dos tercios del defecto de la laminectomía en el 50% de las mismas, y en un 50% tuvieron más de dos tercios del defecto. Para las muestras evaluadas con el tratamiento barrera colágeno tuvieron una delgada banda fibrosa el 59,4% y un 21,9% tuvieron menos de dos tercios del defecto de la laminectomía. El 43,8% de las muestras pertenecientes a tratados con rapamicina tuvieron menos de dos tercios del defecto de la laminectomía, y un 31,3% una delgada banda fibrosa. Finalmente, en las muestras pertenecientes a sujetos tratados con barrera colágeno + rapamicina, respecto al grado de adherencia dural, en el 50% no se adherió, y el 46,9% se halló una delgada banda fibrosa. Se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre todos los subgrupos de comparación, exceptuando el par barrera colágeno frente a rapamicina. (Tabla 7, Fig. 3)

Área Cicatricial - Histología							
Tratamiento	Mediana	RI ₇₅₋₂₅	Mínimo	Máximo	p (control)	p (barrera)	p (rapam.)
Control	8,83	1,39	7,93	9,77			
Barrera	5,54	1,12	4,61	6,52	0,0008		
Rapamicina	6,92	0,80	6,65	7,75	0,0008	0,0008	
Barrera + Rapamicina	0,98	0,64	0,78	2,16	0,0008	0,0008	0,0008

Tabla 1. Valores descriptivos y contraste de hipótesis del área cicatricial valorado mediante histología según grupos de tratamiento.

Densidad Celular Inflamatoria							
Tratamiento	Mediana	RI ₇₅₋₂₅	Mínimo	Máximo	p (control)	p (barrera)	p (rapam.)
Control	185,75	16,31	161,80	211,20			
Barrera	158,88	20,38	111,50	180,80	0,0063		
Rapamicina	157,88	32,94	128,30	183,30	0,0087	1,0000	
Barrera + Rapamicina	74,50	17,00	63,80	102,80	0,0008	0,0008	0,0008

Tabla 2. Valores descriptivos y contraste de hipótesis del área de la Densidad Celular Inlamatoria según tratamiento.

Densidad Celular Inflamatoria						
Tratamiento	<100		100-150		>150	
	n	%	n	%	n	%
Control	0	0,0	0	0,0	8	100,0
Barrera	0	0,0	1	12,5	7	87,5
Rapamicina	0	0,0	3	37,5	5	62,5
Barrera + Rapamicina	7	87,5	1	12,5	0	0,0

Tabla 3. Valores descriptivos y contraste de hipótesis del área de la Densidad Celular Inflamatoria agrupados en tres categorías según tratamiento.

Retacción Médula Espinal							
Tratamiento	SI		NO		p (control)	p (barrera)	p (rapam.)
	n	%	n	%			
Control	22	68,8	10	31,3			
Barrera	13	40,6	19	59,4	0,0446		
Rapamicina	18	56,6	14	43,8	0,4386	0,3171	
Barrera + Rapamicina	3	9,4	29	90,6	<0,0001	0,0094	0,0002

Tabla 4. Valores descriptivos y contraste de hipótesis del área de la Retracción de la Médula Espinal según tratamiento.

Reacción Cuerpos Extraños							
Tratamiento	SI		NO		p (control)	p (barrera)	p (rapam.)
	n	%	n	%			
Control	0	,0	32	100,0			
Barrera	11	34,4	21	65,6	0,0009		
Rapamicina	0	0,0	32	100,0	1,0000	0,0009	
Barrera + Rapamicina	5	15,6	27	84,4	0,0624	0,0833	0,0624

Tabla 5. Valores descriptivos y contraste de hipótesis del área de la Reacción de Cuerpos Extraños según tratamiento.

Tratamiento	Regeneración Ósea						
	SI		NO		p (control)	p (barrera)	p (rapam.)
	n	%	n	%			
Control	32	100,0	0	0,0			
Barrera	25	78,1	7	21,9	0,0163		
Rapamicina	20	62,5	12	37,5	0,0004	0,2738	
Barrera + Rapamicina	0	0,0	32	100,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Tabla 6. Valores descriptivos y contraste de hipótesis de Regeneración Ósea según tratamiento.

Tratamiento	Grado de Adherencia Dural										
	Ausencia adherencia		Delgada banda fibrosa		Menos de dos tercios del defecto de la laminectomía		Más de dos tercios del defecto de la laminectomía		p (control)	p (barrera)	p (rapam.)
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Control	0	0,0	0	0,0	16	50,0	16	50,0			
Barrera	5	15,6	19	59,4	7	21,9	1	3,1	<0,0001		
Rapamicina	2	6,3	10	31,3	14	43,8	6	18,8	0,0008	0,0187	
Barrera + Rapamicina	16	50,0	15	46,9	1	3,1	0	0,0	<0,0001	0,0084	<0,0001

Tabla 7. Valores descriptivos y contraste de hipótesis del área de Grado de Adherencia Dural según tratamiento.

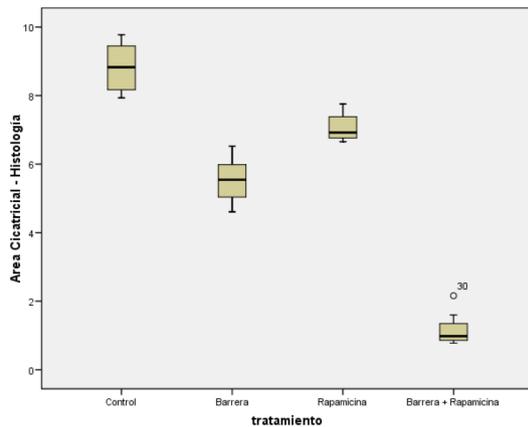


Fig. 1. Diagramas de cajas del Área Cicatricial valorado mediante histología según tratamiento.

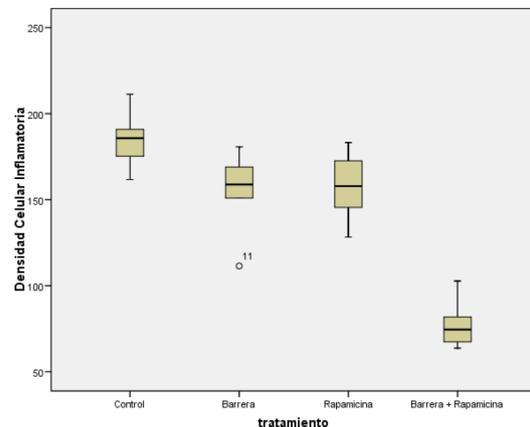


Fig. 2. Diagramas de cajas de la Densidad Celular Inflammatoria según tratamiento.

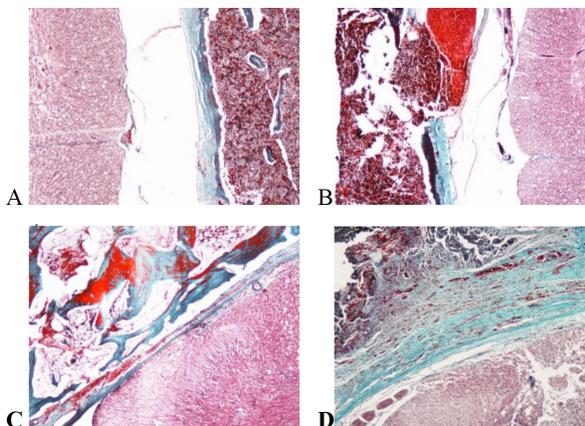


Fig. 3. A: Ausencia adherencia dural, grupo tratado con ambas barreras. B: Delgadas fibras tejido fibroso epineural, grupo tratado barrera mecánica colágeno e. C: Abundante fibrosis y adherencia dural, grupo tratado con instilacion inmunosupresor. D: Extensa fibrosis epidural entre tejido muscular y medula espinal, grupo control.

Discusión

Los primeros estudios realizados sobre la fisiopatología de aparición de fibrosis epidural corresponden a La Rocca y MacNab³ comunicando que este tejido se formaba a partir del hematoma que se organizaba tras practicar laminectomía.

Se han venido utilizando a lo largo de la historia una serie de barreras físicas interpuestas entre la duramadre y musculatura, con el objetivo de evitar la migración de fibroblastos desde musculatura paravertebral al tejido neural, así como barreras químicas que favorecen la disminución de la respuesta inflamatoria y evitan la adherencia y formación de este tejido cicatricial.

La grasa interpuesta entre la duramadre y la musculatura facilita la movilidad del saco dural y lo protege de la aparición de adherencias, el papel hemostático de la grasa previene la formación y organización de un hematoma^{7,8} y la posterior aparición de fibrosis.

La utilización de grasa libre no se encuentra libre de complicaciones, así Cabezudo⁹ comunica la aparición de compresión del injerto sobre la raíz, reabsorción, atrofia y necrosis grasa desaconsejando su uso.

La utilización de esponjas hemostáticas tampoco están exentas de complicaciones, describiéndose aparición de parálisis motora y compresión radicular¹⁰ tras su utilización al aparecer un hematoma intracanal debido a la ineffectividad de la misma.

Estos malos resultados de las barreras físicas hace que se empleen barreras mecánicas moldeables o que tengan consistencia de gel para evitar complicaciones debidas a la compresión de agentes físicos sobre tejido noble neural.

Adcon-L, al comportarse como gel bioreabsorbible, evita complicaciones como la aparición de compresión radicular, comunicándose la aparición de hipersensibilidad. Se ha dejado de utilizar debido a que en cirugía de revisión se ha documentado la dificultad de identificar los planos anatómicos^{11,12}. Por ello se están utilizando otros agentes como el ácido hialurónico de elevado peso molecular al igual que Adcon-L se presenta como gel y no presenta potencial alergénico, actúa como barrera física de interposición, dificultando que los fibroblastos y células inflamatorias migren desde la capa de tejido muscular hasta el tejido neural al formar un sustrato gelificado o barrera física.

Debido a los malos resultados con el uso de ba-

rreras físicas se han intentado utilizar barreras químicas como son los corticoides, los activadores del plasminógeno tisular, la urocinasa, la elastasa, los antiinflamatorios no esteroideos e inmunosupresores.

Los corticoides son excelentes antiinflamatorios pero poseen importantes efectos secundarios. Urokinasa, elastasa y activadores del plasminógeno^{13,14} disminuyen el tamaño del hematoma resultando poco efectiva su utilización ya que la pequeña biodisponibilidad del fármaco hace ineffectiva su utilidad y actualmente su uso está abandonado.

Los antiinflamatorios inhiben la presencia de células inflamatorias en estadios precoces pero que no consiguen evitar la formación experimental de la fibrosis peridural.

Mitomomicina C ha demostrado su efectividad en la prevención de la aparición de fibrosis dural¹⁵.

Rapamicina es un antibiótico macrólido producido por el hongo *Streptomyces hygroscopicus* y fue aislado por primera vez de una muestra de arena de las playas del Este de la Isla de Pascua presenta propiedades antibióticas, antifúngicas e inmunosupresoras¹⁶, posee la capacidad de inhibir el ciclo celular al bloquear la transición de la fase G1 a fase S, reduce la capacidad proliferativa de las células musculares debida a su acción sobre la p27, una ciclina moduladora del ciclo celular de manera que su activación inhibe el ciclo celular¹⁷. En angioplastia coronaria inhibe la proliferación y engrosamiento de la pared íntima arterial con preservación de la luz. Actualmente es fármaco de elección en el trasplante renal y se utiliza como recubrimiento de liberación prolongada en stent coronarios¹⁸.

La rapamicina no se ha empleado en la actualidad en prevención de fibrosis epidural en modelo experimental. Si se ha utilizado otros fármacos inmunosupresores como pimecrolimus y tacrolimus con resultados alentadores^{19,20,21}, por este motivo decidimos utilizar esta molécula.

El empleo de una barrera que actuase como lámina de interposición entre el tejido dural y la musculatura paravertebral debía de poseer una serie de propiedades tales como biocompatibilidad, capacidad hemostática, experiencia y utilidad contrastada, baja capacidad inmunógena, reabsorbible, propiedad de actuar como sustrato transportador de agente químico y además de fácil comercialización. Partiendo de las premisas anteriores debíamos utilizar una barrera sólida de bajo perfil para que el manto de interposición entre la musculatura y el espacio dural fuese mínimo. Esta barrera colágena tipo IV obteni-

da de animal bovino (duragen®) cumplía todas las características previamente expuestas.

El colágeno tipo IV tiene entre sus características la de promover y favorecer la agregación plaquetaria facilitando la hemostasia del medio interno, esta propiedad resulta fundamental a la hora de evitar la aparición de una fibrosis extensa, a menor hematoma, menor inflamación con la consiguiente reducción del tamaño cicatricial, además presenta capacidad de reabsorción por lo que se minimiza la aparición de cuerpo extraño y la aparición de clínica secundaria a compresión de raíces nerviosas que si se han descrito con otras barreras mecánicas empleadas que carecen de capacidad de reabsorción como la grasa autóloga^{22,23}

Coincidimos en los resultados con un trabajo similar al realizado por Cekidmen²⁴ que utiliza una barrera colágena impregnada en corticoides en un modelo murino, con la misma premisa que nuestra hipótesis experimental, favorecer la permanencia del fármaco inmunosupresor en el foco inflamatorio y comunica que esta situación experimental favorece la apoptosis de fibroblastos disminuyendo la cuantía y la calidad de la fibrosis residual.

En los trabajos donde solo se utiliza fármaco como barrera química y se llega a la conclusión que esta instilación de fármacos inmunosupresores disminuye el foco inflamatorio y la formación de fibrosis y adherencias dures no coincidimos con los

obtenidos en nuestra serie, donde apoyamos la teoría que es preciso un medio o sustrato transportador que favorezca la permanencia del fármaco a nivel local para realizar su efecto de freno del ciclo y función celular. No estamos de acuerdo que con una instilación del fármaco puntual se consigan grandes reducciones del tamaño cicatricial, puesto que el fármaco difunde a través de los tejidos circundantes que en un ambiente inflamatorio postcirugía, al concurrir un estado fisiopatológico de vasodilatación favoreciendo la pérdida del fármaco en el lugar de aplicación.

Aportamos tras este estudio que el método barrera actúa además como sustrato o transportador del agente químico farmacológico evitando la dilución del mismo y facilitando su permanencia en el foco inflamatorio para poder ejercer y actuar a nivel local.

En nuestra experiencia la combinación de un método de barrera disminuye el grado de adherencia dural y la aplicación de rapamicina manifiesta su efectividad en disminuir la calidad y el tamaño del tejido cicatricial. Pensamos que la líneas de investigación en la prevención de la aparición de fibrosis epidural debería ir en este sentido de combinar barreras físicas y químicas que actúen de forma conjunta y eviten este eventual efecto adverso al igual que los avances clínicos en cardiología respecto a la aplicación de métodos barrera y fármacos inmunosupresores de liberación retardada.

Bibliografía

1. Escribá Roca I. Tratamiento de las secuelas postquirúrgicas en cirugía lumbosacra. En: Herrera Rodríguez A, director. Actualizaciones SECOT 1. Barcelona: Masson; 2000. p. 285-95.
2. Hernández Vaquero D, Rubio González A, Romo Contreras I, Amigo Fernández A, Domínguez Gil I. La fibrosis peridural como complicación de la discectomía quirúrgica. *Rev Ortop Traumatol.* 1990;34 IB:372-6.
3. LaRocca H, MacNab I. The laminectomy membrane. *J Bone Joint Surg Br.* 1974;56B:545-50.
4. Liu J, Ni B, Zhu L, Yang J, Cao X, Zhou W. Mitomycin C-polyethylene glycol controlled-release film inhibits collagen secretion and induces apoptosis of fibroblasts in the early wound of a postlaminectomy rat model. *Spine J.* 2010 May;10(5):441-7.
5. He Y, Revel M, Loty B. A quantitative model of post-laminectomy scar formation. *Spine.* 1995;20:557-63.
6. Hinton JL, Warejcka DJ, Mei Y, McLendon RE; Laurencin C, Lucas PA, Robinson JS. Inhibition of epidural scar formation after lumbar laminectomy in the rat. *Spine.* 1995 Mar 1;20(5):564-70.
7. Beaujeux R, Wolfram-Gabel R, Kehrlí P, Fabre M, Dietemann JL, Maitrot D, et al. Posterior lumbar epidural fat as a functional structure? *Spine.* 1997;22:1264-8.
8. Xu J, Chen Y, Yue Y, Sun J, Cui L. Reconstruction of epidural fat with engineered adipose tissue from adipose derived stem cells and PLGA in the rabbit dorsal laminectomy model. *Biomaterials.* 2012 Oct;33(29):6965-73.
9. Cabezudo JM, López A, Bacci F. Symptomatic root compression by a free fat transplant after hemilaminectomy. *J Neurosurg.* 1985;63:633-5.
10. DiFazio FA, Nichols JB, Pope MH, Frymoyer JW. The use of expanded polytetrafluoroethylene as an interpositional membrane after lumbar laminectomy. *Spine.* 1995;20:986-91.
11. Einhaus SL, Robertson JT, Dohan FC, Wujek JR, Ahmad S. Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel (ADCON-L). *Spine.* 1997;22:1440-6.
12. De Tribolet N, Porchet F, Lutz TW, Gratzl O, Brotchi J, Van Alphen A, et al. Clinical assessment of a novel antiadhesion barrier gel: prospective, randomized, multicenter, clinical trial of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms after lumbar discectomy. *Am J Orthop.* 1998;27:111-20.
13. Ceviz A, Arslan A, Ak HE, Inalöz S. The effect of urokinase in preventing the formation of epidural fibrosis and/or leptomeningeal arachnoiditis. *Surg Neurol.* 1997;47:124-7.
14. Henderson R, Weir B, Davis L, Mielke B, Grace M. Attempted experimental modification of the postlaminectomy membrane by local instillation of recombinant tissue-plasminogen activator gel. *Spine.* 1993;18:1268-72.
15. Liu L, Sui T, Hong X, Wu X, Cao X. Inhibition of epidural fibrosis after microendoscopic discectomy with topical application of mitomycin C: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Neurosurg Spine.* 2013 May;18(5):421-7.
16. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin, a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot* 1975 Oct;28(10):721-6.
17. Milany BY, Milani FY, Park DW, Namavari A, Shah J, Amirjamshidi H, Ying H, Djalilian AR. Rapamycin inhibits the production of myofibroblast and reduces corneal Scarring photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Nov 13;54(12):7424-30.
18. Palhais N, Arroyo D, Lehmann S, Togni M, Kaufmann U, Puricel Sg, stauffer JCGoy JJ, Cook S. Ten-year clinical follow-up after sirolimus eluting stent implantation. *Am Heart J.* 2014 Jun ;167(6) :893-9.
19. Yan L, Li X, Wang J, Sun Y, Wang D, Gu J, He J, Hu H, Chen G, Wang Q, Feng X. Immunomodulatory effectiveness of tacrolimus in preventing epidural scar adhesion after laminectomy in rat model. *Eur J Pharmacol.* 2013 Jan 15;699(1-3):194-9.
20. Cemil B, Tun K, Kaptanoglu E, Kaymaz F, Cevirgen B, Comert A, Tekdemir I. Use of pimecrolimus to prevent epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model. *J Neurosurg Spine.* 2009 Dec;11(6):758-63.
21. Wang Z, Wang Y, Xie P, Liu W, Zhang S. Calcium channel blockers in reduction of epidural fibrosis and dural adhesions in laminectomy rats. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014 Jul;24 Suppl 1:S293-8.
22. Robertson JT, Meric AL, Dohan FC, Schweitzer JB, Wujek JR, Ahmad S. The reduction of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits by a carbohydrate polymer. *J Neurosurg.* 1993;79:89-95.
23. MacKay MA, Fischgrund JS, Herkowitz HN, Kurz LT, Hecht B, Schwartz M. The effect of interposition membrane on the outcome of lumbar laminectomy and discectomy. *Spine.* 1995;20:1793-6.
24. Cekinmez M, Sen O, Atalay B, Erdogan B, Babek M, Caner H, Ozen O, Altinors N. Effects of methyl prednisolone acetate, fibrin glue and combination of methyl prednisolone acetate and fibrin glue in prevention of epidural fibrosis in a rat model. *Neurol Res.* 2010 Sep;32(7):700-5.