






Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina  
Departament de Cirurgia

**Fusión vertebral en patología  
degenerativa del raquis con células  
mesenquimales autólogas expandidas "ex  
vivo" inmovilizadas a matriz ósea de  
origen alogénico (XCEL-MT-OSTEO-ALPHA)**

---

*TESIS DOCTORAL 2021*

***Ana García de Frutos***

Directores

---

***Dr. Ferran Pellisé Urquiza***

***Dr. Joan Minguell Moñart***

Tutor

---

***Dr. Ferran Pellisé Urquiza***



**Universitat Autònoma de Barcelona**

DEPARTAMENT DE CIRURGIA



**Ferran Pellise Urquiza**, Profesor Agregado de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

**CERTIFICA:**

Que el trabajo realizado por la licenciada **Ana García de Frutos**, con el título **Fusión vertebral en patología degenerativa del raquis con células mesenquimales autólogas expandidas "ex vivo" inmovilizadas a matriz ósea de origen alogénico (XCEL-MT-OSTEO-ALPHA)** bajo mi supervisión, es el proyecto de tesis para ser presentado ante el Tribunal correspondiente para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ferran Pellisé Urquiza', is written over a light blue grid background.

**Dr. Ferran Pellisé Urquiza**

Barcelona, 24 julio de 2021



A todos los coautores de este estudio: los cirujanos del raquis que colaboraron en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes; a Toni Ribas, que se encargó de toda la valoración radiológica; a los compañeros de la división de terapias avanzadas del BST, especialmente a Ruth y Quim, siempre dispuestos a colaborar y resolver cualquier duda; y en especial a Pilar, sin cuya ayuda no hubiéramos podido acabar este proyecto.

A mis revisores particulares, Marta y Pablo, por su colaboración inestimable y desinteresada.

A mis compañeros de Valle Hebrón: Manolo, ayuda, consejo y apoyo en todo momento; Antonia, ahora ex-compañera pero amiga siempre, junto a la que he crecido personal y profesionalmente; Sleiman y Susana, inestimable soporte en el trabajo diario; con quienes compartimos momentos complicados, pero también muchas satisfacciones.

Al equipo Dexeus: Maite, colaboradora activa en este estudio pero también gran maestra y compañera durante muchos años; Gemma, trabajadora sensata, incansable y organizada; Augusto, siempre optimista, alegre y colaborador; y David y Anna, nuestro apoyo continuo, siempre con ganas de aprender y a quienes he visto crecer y madurar en nuestra profesión.

A los directores, ex-directores, tutores y ex-tutores varios que ha tenido esta tesis a lo largo de todos estos años, Enric Càceres, Joan Bago, Ferran Pellisé i Joan Minguell, por no perder la esperanza en que se acabara esta empresa. A Joan y Ferran por acogerme en mi llegada al hospital, enseñarme, ayudarme y confiar en mí desde el principio.

Al alma y origen de este estudio, el profesor Càceres, “el jefe”, por introducirme en el apasionante mundo de la columna y de la investigación, por ser ejemplo de trabajador incansable, amante del trabajo bien hecho, priorizando al paciente ante todo, y por su especial dedicación durante muchos años a la formación, sobretodo de sus residentes y adjuntos. Para mí, un ejemplo como jefe, como profesional y como persona.

---

A mi padres, Luis y Carmen, que nos educaron en la búsqueda del conocimiento y el amor a la ciencia, además de enseñarnos a ser personas; a mi madre, que me transmitió su pasión por la biología; a mis hermanos, Pablo, nuestro primer doctor, Manuel, Pedro y Gonzalo; a la tía Teresa, primer médico de la saga; y al resto de mi gran familia. Por animarme, acompañarme y apoyarme en este periplo de formación médica y especializada, en mis múltiples cambios de hospital y en mi aventura investigadora.

A Mike, Clara, David y Mar por animarme, apoyarme, cuidarme, aguantarme y hacerme reír durante todo este proyecto que parecía no tener fin.

1. INTRODUCCIÓN .....	19
1.1 Patología lumbar: epidemiología y tratamiento quirúrgico .....	19
1.2 Injertos para obtener la fusión lumbar .....	21
1.2.1 Gold Estándar: Cresta ilíaca autóloga .....	21
1.2.2 Hueso de lecho quirúrgico .....	23
1.2.3 Aloinjerto .....	24
1.2.4 Sintéticos: cerámicas y biovidrios .....	25
1.2.5 Proteínas morfogenéticas óseas .....	27
1.2.6 Terapias celulares: concentrados de sangre periférica y aspirados de médula ósea .....	28
1.3 Propuesta terapéutica alternativa: células mesenquimales cultivadas ....	30
1.3.1 Células mesenquimales .....	31
1.3.2 Uso terapéutico de las MSC: Antecedentes bibliográficos .....	35
1.3.3 Producto a estudio: XCEL-MT-OSTEO-ALPHA .....	36
1.4 Justificación del ensayo y su diseño .....	39
2. HIPÓTESIS .....	41
3. OBJETIVOS.....	43
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	45
4.1 Diseño del estudio .....	45
4.1.1 Tipo de estudio y participantes .....	45
4.1.2 Población de estudio .....	47
4.1.3 Criterios de inclusión, exclusión y retirada.....	48
4.1.4 Tamaño de la muestra .....	49
4.1.5 Variables principales de valoración .....	50
4.1.5.1 Viabilidad .....	50
4.1.5.2 Seguridad .....	50
4.1.6 Variables secundarias de valoración .....	52



---

4.1.6.1 Evaluación radiológica .....	52
4.1.6.2 Evaluación clínica.....	55
4.1.7 Aleatorización de los pacientes .....	56
4.1.8 Protocolo de producción del XCEL-MT-OSTEOALPHA .....	57
4.8.1.1 Obtención de médula ósea .....	57
4.8.1.2 Fabricación del producto de ingeniería tisular .....	59
4.1.9 Protocolo quirúrgico .....	63
4.1.10 Protocolo de visitas: inclusión, basal y seguimiento.....	64
4.2 Aspectos éticos .....	69
4.3 Análisis estadístico .....	69
4.3.1 Tamaño de la muestra .....	69
4.3.2 Poblaciones de análisis.....	70
4.3.3 Métodos de análisis.....	70
4.3.2 Software .....	72
5. RESULTADOS .....	73
5.1 Poblaciones analizadas .....	73
5.2 Datos basales.....	76
5.2.1 Demográficos y antropométricos .....	76
5.2.2 Diagnóstico inicial .....	78
5.2.3 Comorbilidades .....	79
5.3 Objetivos primarios .....	79
5.3.1 Viabilidad .....	80
5.3.2 Seguridad .....	82
5.4 Objetivos secundarios .....	86
5.4.1 Fusión ósea por imagen .....	86
5.4.1.1 Radiología simple .....	86
5.4.1.2 Tomografía Computerizada .....	89
5.4.2 Eficacia clínica .....	92
5.4.2.1 Dolor: EVA lumbar y ciático .....	93
5.4.2.2 Función: Oswestry Disability Index .....	100
5.4.2.3 Calidad de vida: SF-36.....	105

6. DISCUSIÓN .....	121
7. CONCLUSIONES .....	131
8. BIBLIOGRAFÍA .....	133
9. ANEXOS .....	151
Anexo I. Hoja de información al paciente .....	151
Anexo II. Consentimiento informado .....	157
Anexo III. Aprobación CEIC .....	159
Anexo IV. Tablas suplementarias. Eficacia en fusión. Población mFAS .....	161
Anexo V. Tablas suplementarias. Eficacia clínica. Población mFAS .....	165



- Figura 1.** Imagen microscópica de células estromales mesenquimales (MSC) de médula ósea
- Figura 2.** Diagrama de la multipotencialidad de las MSC
- Figura 3.** Generación de hueso y remodelado óseo en modelo animal
- Figura 4.** Rx. Puentes óseos completos intersomáticos, fusión anterior
- Figura 5.** Rx. Puentes óseos completos intertransversos, fusión posterior
- Figura 6.** TC. Fusión intertransversa derecha, puentes completos
- Figura 7.** TC. Fusión intersomática anterior, puentes completos
- Figura 8.** Aspirado de médula ósea
- Figura 9.** Transporte de médula ósea
- Figura 10.** Placas de cultivo celular
- Figura 11.** Evaluación microscópica de la celularidad y viabilidad de la muestra
- Figura 12.** Cultivo celular durante 21 días
- Figura 13.** Reducción de volumen. MSC en el fondo de la bolsa
- Figura 14.** Producto final. XCEL-MT-OSTEO-APHA
- Figura 15.** Esquema de visitas
- Figura 16.** Cronograma del estudio
- Figura 17.** Diagrama de flujo del ensayo clínico
- Figura 18.** Comparación de los parámetros clínicos. EVA lumbar y ciático
- Figura 19.** Comparación de los parámetros clínicos. Oswestry Disability Index
- Figura 20.** Comparación de los parámetros clínicos: SF36 PCS
- Figura 21.** Comparación de los parámetros clínicos: SF36 MCS



<b>Tabla 1.</b>	Datos demográficos
<b>Tabla 2.</b>	Datos antropométricos
<b>Tabla 3.</b>	Diagnóstico inicial
<b>Tabla 4.</b>	Características del aspirado de médula ósea
<b>Tabla 5.</b>	Características del producto final, XCEL-MT-OSTEO-ALPHA
<b>Tabla 6.</b>	Sumario de TEAEs
<b>Tabla 7.</b>	Medicación concomitante
<b>Tabla 8.</b>	Grados de fusión espinal por radiología simple
<b>Tabla 9.</b>	Fusión espinal por radiología simple
<b>Tabla 10.</b>	Evaluación por TC. Fusión posterior y fusión anterior
<b>Tabla 11.</b>	Evaluación por TC. Respuesta completa o parcial al tratamiento
<b>Tabla 12.</b>	EVA lumbar basal, a los 12 días, 3, 6 y 12 meses
<b>Tabla 13.</b>	Cambios en EVA lumbar respecto a valores basales
<b>Tabla 14.</b>	EVA ciático basal, a los 12 días, 3, 6 y 12 meses
<b>Tabla 15.</b>	Cambios en EVA ciático desde valores basales
<b>Tabla 16.</b>	ODI basal y a los 3, 6 y 12 meses
<b>Tabla 17.</b>	Cambios en ODI respecto a valores basales
<b>Tabla 18.</b>	Clasificación ODI basal y a los 3, 6 y 12 meses
<b>Tabla 19.</b>	SF-36. 8 dimensiones basal y a los 3, 6 y 12 meses
<b>Tabla 20.</b>	Cambios en 8 dimensiones del SF-36 respecto a valores basales
<b>Tabla 21.</b>	SF-36. PCS basal y a los 3, 6 y 12 meses
<b>Tabla 22.</b>	Cambios en PCS SF-36 respecto a valores basales.
<b>Tabla 23.</b>	SF-36. MCS basal y a los 3, 6 y 12 meses
<b>Tabla 24.</b>	Cambios en MCS SF-36 respecto a valores basales.

---

## **Tablas Suplementarias. Población mFAS**

- Tabla S1.** Grados de fusión espinal por radiología simple
- Tabla S2.** Fusión espinal por radiología simple
- Tabla S3.** Evaluación por TC. Fusión posterior y fusión anterior
- Tabla S4.** Evaluación por TC. Respuesta completa o parcial al tratamiento
- Tabla S5.** EVA lumbar basal, a los 12 días, 3, 6 y 12 meses
- Tabla S6.** Cambios en EVA lumbar desde valores basales
- Tabla S7.** EVA ciático basal, a los 12 días, 3, 6 y 12 meses
- Tabla S8.** Cambios en EVA ciático desde valores basales
- Tabla S9.** ODI basal y a los 3, 6 y 12 meses
- Tabla S10.** Cambios en ODI respecto a valores basales
- Tabla S11.** Clasificación ODI basal y a los 3, 6 y 12 meses
- Tabla S12.** SF-36. 8 dimensiones basal y a los 3, 6 y 12 meses
- Tabla S13.** Cambios en 8 dimensiones del SF-36 respecto a valores basales
- Tabla S14.** SF-36. PCS basal y a los 3, 6 y 12 meses
- Tabla S15.** Cambios en PCS SF-36 respecto a valores basales.
- Tabla S16.** SF-36. MCS basal y a los 3, 6 y 12 meses
- Tabla S17.** Cambios en MCS SF-36 respecto a valores basales.

---

<b>BMA</b>	“Bone Marrow Aspirate”, Aspirado de Médula Ósea
<b>BMC</b>	“Bone Marrow Concentrate”, Concentrado de Médula Ósea
<b>BMP</b>	“Bone Morphogenetic Proteins”, Proteínas Morfogenéticas Óseas
<b>BST</b>	Banc de Sang i Teixits
<b>cc</b>	centímetros cúbicos
<b>CEIC</b>	Comité de Ética de Investigación Clínica
<b>CN</b>	Células Nucleadas
<b>CRD</b>	Cuaderno de Recogida de Datos
<b>DBM</b>	“Demineralized Bone Matrix”, Matriz Ósea Desmineralizada
<b>EA</b>	Efectos Adversos
<b>EVA</b>	Escala Visual Analógica
<b>FBS</b>	“Fetal Bovine Serum”, Suero Fetal Bovino
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GMP</b>	“Good Manufacturing Practices”, Normas de Correcta Fabricación
<b>HA</b>	Hidroxiapatita
<b>ICBG</b>	“Iliac Crest Bone Graft”, Injerto de Cresta Iliaca
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonitation
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>ISCT</b>	International Society for Cellular Therapy
<b>LB</b>	“Local Bone”, Hueso Local
<b>MCS</b>	“Mental Component Summary”, Resumen Componente Mental
<b>mFAS</b>	“modified Full Analysis Set”, Conjunto de Análisis Completo modificado
<b>ml</b>	mililitros
<b>MO</b>	Médula Ósea
<b>MSC</b>	“Mesenquimal Stromal Cells”, Células Estromales Mesenquimales
<b>ODI</b>	“Oswestry disability Index”, Índice de Discapacidad de Oswestry
<b>PBS</b>	“Phosphate Buffered Saline”, Solución Salina Tamponada con Fosfato
<b>PCS</b>	“Physical Component Summary”, Resumen Componente Físico
<b>PRP</b>	Plasma Rico en Plaquetas



---

<b>rhBMP</b>	“human recombinant Bone Morphogenetic Protein”, Proteína Morfogenética Ósea recombinante humana
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>SF-36</b>	Short Form 36
<b>SH</b>	Suero Humano
<b>TC</b>	Tomografía Computerizada
<b>TEAE</b>	“Treatment Emergent Adverse Effects”, Efectos Adversos tras Iniciar el Tratamiento
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	“Transforming Growing Factors $\beta$ ”, Factores de Crecimiento Transformantes $\beta$
<b>TLIF</b>	“Transforaminal Lumbar Interbody Fusion”, Fusión Intersomática Lumbar Transforaminal.
<b>TSF</b>	Trial From Support

**Introducción:** Aunque el injerto óseo autógeno de la cresta ilíaca (ICBG) se considera el injerto de referencia para la fusión espinal, se están desarrollando nuevos sustitutos óseos para evitar las complicaciones y desventajas asociadas al uso del mismo, entre las que se incluyen la morbilidad asociada a su obtención, la falta de suficiente volumen de injerto o la falta de fusión en un porcentaje no despreciable de pacientes. Mediante la combinación de células estromales mesenquimales (MSC) de médula ósea autóloga expandidas “ex vivo” con injerto óseo esponjoso alogénico, obtenemos un producto de ingeniería tisular que es osteoconductor y potencialmente más osteogénico y osteoinductor que el ICBG, debido a la mayor concentración de MSC, el XCEL-MT-OSTEO-ALPHA.

**Justificación científica:** Conseguir un sustituto del patrón-oro actual en la fusión espinal, el ICBG, que consiga evitar las complicaciones secundarias a su obtención y permita obtener los volúmenes deseados con mejor calidad del injerto y mayores porcentajes de fusión, nos permite mejorar los resultados en la cirugía de artrodesis del raquis y reducir las complicaciones secundarias a la falta de unión ósea o pseudoartrosis. Además se podría ampliar su uso a varios campos de la medicina como el tratamiento de las fracturas, la cirugía protésica, maxilofacial, plástica u odontológica entre otros.

**Hipótesis y objetivos:** La hipótesis es que el XCEL-MT-OSTEO-ALPHA es un producto de ingeniería tisular viable y seguro, y que la tasa de fusión ósea y resultados clínicos son iguales o superiores a los conseguidos con el ICBG. El objetivo principal del estudio es evaluar la viabilidad y seguridad de la implantación de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA en la cirugía de artrodesis vertebral para tratamiento de la patología degenerativa del raquis. Los objetivos secundarios son evaluar su eficacia para conseguir la fusión ósea por imagen, mediante radiología simple y tomografía computerizada, y evaluar su eficacia clínica mediante escalas de salud percibida (EVA del dolor lumbar y radicular, índice de discapacidad de Oswestry y cuestionario SF-36).

**Diseño del estudio:** Es un estudio multicéntrico, experimental de fase I-II, prospectivo, abierto, aleatorizado, paralelo y de dosis-única. La población de estudio incluye pacientes afectos de espondilolistesis degenerativa L4-L5 grado I-II de Meyerding y/o discopatía degenerativa L4-L5, de 18 a 85 años de edad, que requieran fusión vertebral mediante TLIF (“transforaminal

---

lumbar interbody fusion”) de L4-L5. El cálculo del tamaño de la muestra ( $n= 62$ ;  $\alpha= 0.05$ ;  $\beta= 0.20$ ) se ha estimado para encontrar una diferencia relevante en la escala de fusión de Molinari para la radiología convencional de columna y pérdidas del 10%. El ensayo clínico XCEL-MT-10-02 está registrado en EudraCT (2010-02399912) y ClinicalTrials.gov (NCT01552707).

**Resultados:** En este estudio se aleatorizaron 73 pacientes, 36 del grupo XCEL-MT-OSTEO-ALPHA y 37 del grupo ICBG. De éstos, 65 fueron tratados quirúrgicamente (31 grupo A, 34 grupo B). Los datos demográficos y de comorbilidad no mostraron diferencias entre los grupos. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de espondilolistesis degenerativa grado I. El XCEL-MT-OSTEO-ALPHA se implantó con éxito en el 86,1% de los pacientes aleatorizados del grupo A. La mayoría de los pacientes sufrieron efectos adversos tras el tratamiento durante el estudio (88,2% en el grupo A y 97,1% en el grupo B), ninguno relacionado con el tratamiento experimental. Las tasas de fusión espinal posterior basadas en la radiografía fueron significativamente mayores para el grupo experimental a los 6 meses ( $p=0.012$ ) y a los 12 meses ( $p=0.0003$ ). Las tasas de fusión posterior basadas en la TC fueron significativamente mayores para XCEL-MT-OSTEO-ALPHA a los 6 meses (92,3% frente a 45,7%;  $p=0.0001$ ) y mayores, pero no significativamente, a los 12 meses (76,5% frente a 65,7%;  $p=0.073$ ). La respuesta completa basada en la TC (definida como la presencia de fusión intertransversa posterior y de fusión intersomática anterior) fue significativamente mayor a los 6 meses en el grupo A en comparación con el grupo B (70,6% frente a 40%;  $p=0.0038$ ), y siguió siéndolo a los 12 meses (70,6% frente a 51,4%;  $p=0.023$ ). Los resultados clínicos mejoraron significativamente después de la cirugía en todos los controles, aunque no hubo diferencias entre los grupos.

**Conclusiones:** El uso de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA es una técnica factible y eficaz para conseguir la fusión espinal y en nuestro estudio no se encontraron efectos adversos relacionados con el producto. El perfil de seguridad de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA fue similar al del tratamiento estándar. La aspiración de médula ósea no aumentó los efectos adversos del procedimiento. En comparación con el patrón-oro actual, el injerto de cresta ilíaca, nuestro tratamiento experimental logró una mayor tasa de fusión espinal y respuesta completa al tratamiento a los 6 y 12 meses de la cirugía. Además, el tratamiento mejoró claramente la calidad de vida del paciente y disminuyó el dolor y la discapacidad en tasas similares a las del grupo de control.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Patología lumbar: epidemiología y tratamiento quirúrgico

Las enfermedades de la columna vertebral incluyen un extenso rango de patologías con amplia prevalencia en la población mundial, siendo causa común de incapacidad y disminución de la calidad de vida, provocando un elevado consumo de recursos sanitarios (1). Estas enfermedades incluyen procesos degenerativos, deformidades de columna, malformaciones congénitas, fracturas, tumores o infecciones. Dentro de las patologías de columna, la más prevalente con diferencia es la patología degenerativa lumbar. La lumbalgia y el dolor de las extremidades inferiores causados por una enfermedad degenerativa lumbar son problemas muy comunes que muchas personas experimentan en algún momento de su vida (2). Se calcula que cada año se diagnostica de patología degenerativa lumbar al 3.63% de la población mundial, siendo más frecuente en la población europea (5.7%) y menos en África (2.4%) (1). Los procesos degenerativos de la columna vertebral engloban una serie de patologías caracterizadas principalmente por la presencia de dolor de espalda y ocasionalmente por la aparición de dolor radicular o claudicación neurógena en extremidades inferiores. Entre las patologías degenerativas más comunes se encuentran la estenosis de canal, la espondilolistesis y las discopatías. Suelen aparecer como consecuencia de la edad y se tratan inicialmente de forma conservadora en la mayoría de los casos (medicación, fisioterapia, bloqueos facetarios, infiltraciones epidurales, etc). Cuando el tratamiento conservador fracasa, en algunos casos se precisará de cirugía.

---

Los objetivos fundamentales del tratamiento quirúrgico en la patología del raquis son la liberación de los elementos neurales y la estabilización de la columna, ya sea para mantener la reducción de una deformidad o evitar su progresión, estabilizar la columna tras una resección ósea por tumor o infección, o eliminar la movilidad de un segmento inestable o doloroso por patología degenerativa. Esta estabilización quirúrgica se realiza en la mayoría de los casos mediante la fusión ósea o artrodesis de los segmentos vertebrales.

La artrodesis vertebral es una intervención quirúrgica que consiste en la unión permanente de dos o varios segmentos vertebrales adyacentes mediante un proceso de osteogénesis y que impide el movimiento entre ellos. Dicho proceso tiene lugar gracias a la implantación de injertos de tejido óseo o de sustitutos óseos entre las vértebras a fusionar (3). Durante la intervención el cirujano generalmente asocia una instrumentación vertebral (tornillos, barras, placas y/o cajas) para estabilizar la zona a tratar y, a continuación, se añaden fragmentos de hueso procedente de donaciones (injerto de origen alogénico) o de la cresta iliaca del propio paciente (injerto de origen autólogo), considerándose esta última fuente de tejido como el patrón-oro de los injertos (4, 5). Dicha consideración se debe a que al emplear hueso autólogo no hay riesgo de que se produzca rechazo, ni existe riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Por otro lado, este injerto posee propiedades biomecánicas, osteogénicas, osteoconductoras y osteoinductoras adecuadas y efectivas para conseguir la fusión o artrodesis (6, 7).

Esta técnica quirúrgica proporciona, por lo tanto, solución a una gran cantidad de problemas de salud, que afectan de forma grave a la calidad de vida de multitud de personas. Se estima que en EE.UU. se realizaron 2.1 millones de cirugías de fusión lumbar electivas entre 2004 y 2015 (8). En España el 0,93% de los ingresos totales hospitalarios entre 2000 y 2015 fueron por patología de columna, con tendencia a incrementarse en los últimos años (de 23.097 ingresos en 2000 a 50.307 ingresos en 2015) Pero mientras el número de ingresos para realizar técnicas descompresivas, discectomías y laminectomías, se ha doblado (de 12.987 a 24.879), el número de

procedimientos que incluyen fusión espinal se ha multiplicado por 6 en estos años, de 6.770 en el año 2000 a 42.197 en el año 2015 (9). Se trata, por lo tanto, de una técnica de la que se beneficia un amplio grupo de pacientes pero con un coste muy elevado para el Sistema Nacional de Salud.

## **1.2 Injertos para obtener la fusión lumbar**

### **1.2.1 Patrón-oro: Cresta iliaca autóloga**

El injerto autólogo de cresta ilíaca o “iliac crest bone graft” (ICBG) es considerado el patrón de referencia en la fusión ósea ya que es hueso del propio paciente, sin riesgo de transmisión de enfermedades o reacción inmunitaria de rechazo, es asequible, barato y con las propiedades que se buscan en un injerto: osteogénico, osteoconductor, osteoinductor y puede aportar estabilidad mecánica si se usan injertos tricorticales (10). Sin embargo, su uso no está exento de complicaciones e inconvenientes.

El primer punto a tener en cuenta son las complicaciones derivadas de su obtención. La recogida del injerto se ha asociado a complicaciones agudas y crónicas como infecciones, daños arteriales, hernias pélvicas, dolor crónico, fracturas e inestabilidad pélvica (11, 12, 13, 14), aunque algunos autores han llegado a la conclusión de que la incidencia y la gravedad de las complicaciones relacionadas con la recogida de ICBG están sobreestimadas y que la obtención de hueso autólogo de cresta no incrementa de manera significativa las complicaciones ni empeora los resultados clínicos (15). Sin embargo, la obtención del injerto sí que se asocia con un aumento del sangrado y del tiempo quirúrgico (15, 16) que repercute directamente en los costes de la cirugía y podría tener cierta influencia sobre las complicaciones sistémicas (17, 18).

---

La segunda consideración es que la disponibilidad de tejido autólogo es limitada. En el caso de requerirse cantidades de tejido elevadas para conseguir fusiones amplias, la cantidad de hueso autólogo puede ser insuficiente y condicionar el éxito de la cirugía. La disponibilidad del injerto también será un problema en pacientes reintervenidos en los que ya se haya realizado una extracción de injerto autólogo, en pacientes que precisan una fijación pélvica con tornillos anclados a los huesos ilíacos o en pacientes con alteraciones anatómicas de la pelvis que dificulten la obtención adecuada del injerto.

El tercer inconveniente del uso de la cresta ilíaca autóloga es que su calidad depende de la edad y biología de cada paciente (11, 19). Teniendo en cuenta que la mayoría de las cirugías de raquis se hacen en pacientes de edad avanzada, una cresta de peor calidad puede condicionar el resultado final de la cirugía.

Por último, la tasa de fracaso de la fusión con esta técnica no es despreciable, ya que la falta de fusión o pseudoartrosis oscila entre el 4% y el 25% (19). En ocasiones la falta de fusión ósea sólida no se asocia a un peor resultado o empeoramiento clínico, pero en muchos casos obliga a realizar reintervenciones y revisión de las instrumentaciones hasta conseguir la unión ósea y estabilización de la columna. Aunque conseguir una fusión sólida no garantiza el éxito clínico, mejorar las tasas de fusión consigue mejorar las tasas de éxito de la cirugía (20).

Todos estos inconvenientes del uso de la cresta ilíaca que se dan en los pacientes con patología de raquis, se hacen más evidentes en la cirugía de deformidad del adulto. En esta cirugía se corrige la deformidad en pacientes de edad avanzada cuyo injerto de cresta es de peor calidad, que precisan fijaciones muy largas, que en muchas ocasiones se han sometido a intervenciones previas y extracción de injerto esponjoso con anterioridad, y que además tienen mayores tasas de fracaso mecánico de las fusiones y mayor tasa de pseudoartrosis (21, 22). Estos pacientes precisan de cantidades importantes de injerto que consiga una fusión sólida y precoz para evitar

reintervenciones y complicaciones que aumentan los costes y empeoran sus resultados clínicos y de calidad de vida al final del seguimiento (22, 23, 24).

Todas estas consideraciones apoyan la necesidad de encontrar sustitutos efectivos al patrón-oro actual para la cirugía de columna en general, pero muy especialmente para ese grupo de pacientes frágiles, que precisan cirugías complejas con altas tasas de pseudoartrosis y fallos mecánicos. En los últimos años se han desarrollado nuevos sustitutos óseos que se han puesto a disposición del público y que presentan ventajas teóricas. No obstante, todavía es demasiado pronto para establecer claramente su eficacia debido a la escasa evidencia disponible (25).

### **1.2.2 Hueso de lecho quirúrgico**

El hueso de lecho o “local bone” (LB) es el hueso autólogo que se obtiene durante la cirugía mediante las técnicas de descompresión, como la laminectomía, o de corrección de deformidad, como las osteotomías o corpectomías.

Las ventajas son similares a las del ICBG ya que es hueso del mismo paciente, que evita el riesgo de transmisión de enfermedades, tiene propiedades osteogénicas, osteoconductoras y osteoinductoras y evita la morbilidad asociada a la obtención de cresta, sin aumentar el tiempo quirúrgico ni el sangrado de la intervención. Sus inconvenientes son que el volumen obtenido es limitado por ser sólo el hueso necesario para la descompresión, y que el hueso que se obtiene de la descompresión por laminectomía es un hueso más corticalizado que el de la cresta ilíaca.

Según Sengupta las fusiones de un nivel con LB muestran tasas de fusión similares al injerto de cresta, aproximadamente el 80%, pero en caso de dos niveles o más la fusión es mucho menor (20% vs 66%), aunque mejora la morbilidad debida a la obtención del injerto (26). Sin embargo Park publica unas tasas de fusión con LB en 1



---

nivel de 57.4%, mucho menores los valores publicados hasta la fecha con ICBG, que alcanzan aproximadamente un 75% (27).

### 1.2.3 Aloinjerto

El aloinjerto es el hueso heterólogo que se obtiene de un donante. Generalmente se procesa por congelación o liofilización (deshidratado y empaquetado al vacío). El aloinjerto es osteoconductor y tiene algún potencial osteoinductor. No es osteogénico ya que las células se eliminan durante el procesamiento (10, 28) y tiene riesgo potencial de transmisión de enfermedades al ser hueso de donante.

En la cirugía de columna se utilizan generalmente fragmentos de hueso esponjoso para la fusión posterolateral o para fusiones anteriores asociado a implantes que dan soporte estructural (cajas o mallas) También pueden usarse injertos cortico-esponjosos en las fusiones intersomáticas o en las corpectomías para conseguir el soporte estructural con el injerto.

Mientras que Jorgenson et al. publican tasas de fusión claramente menores con aloinjerto vs ICBG (29), Tuchman en un artículo de revisión concluye que no hay diferencias significativas en los datos de fusión publicados (19). Putzier et al. en un ensayo randomizado en artrodesis anterior de 1 nivel por espondilolistesis istmica, encuentran tasas de fusión similares al año, 80% con aloinjerto y del 85% con ICBG, pero con diferencias significativas a los 6 meses, 15 vs 50%, sugiriendo una consolidación más retardada con el aloinjerto (30).

Otro producto ampliamente utilizado es la matriz ósea desmineralizada o **DBM** ("Demineralized Bone Matrix"). Para obtenerlo se procesa el aloinjerto de donante con ácido clorhídrico que elimina el componente mineral del hueso, dejando la matriz de colágeno y otras proteínas como BMP y otros factores de crecimiento. Se obtiene un injerto básicamente con propiedades osteoinductores (31, 32). Para mejorar la

osteoconductividad del producto se puede procesar formando fibras (DBF o “Demineralized Bone Fibers”) que mantienen las propiedades osteoinductivas y mejoran las osteoconductivas (32). El DBM o DBF se presenta en forma de polvo, gránulos, gel, pasta o tiras (31).

Kang et al. comparan DBM + LB con ICBG, obteniendo tasas de fusión similares, 86% DBM y 92% en ICBG (33) y Cammisa compara DBM + ICBG vs. ICBG solo, encontrando también tasas similares de fusión, 52 vs 54% (34). En un tercer estudio, Zhao compara cajas de hueso desmineralizado con LB frente al ICBG en fusiones intersomáticas de 1 nivel, con tasas de fusión también similares, 87.7% vs 92%, aunque con menor sangrado y menor duración de la intervención en los pacientes con hueso desmineralizado (16).

En general se recomienda el uso del DBM para aumentar el volumen del injerto necesario para conseguir la fusión, asociado a hueso autólogo, aloinjerto, injertos sintéticos o cajas intersomáticas, evitando el uso del DBM aislado (10, 31, 34).

#### 1.2.4 Sintéticos: cerámicas y biovidrios

Los injertos óseos sintéticos incluyen una gran heterogenicidad de productos como la hidroxiapatita,  $\beta$ -fosfato tricálcico, sulfato de calcio, vidrios bioactivos y otros. Son materiales osteoconductivos que idealmente no inducen respuesta inflamatoria o inmunológica en el receptor (25), pero no tienen capacidad osteogénica u osteoinductora. Por ello, en la gran mayoría de los estudios publicados se asocian a injerto local o aspirados de médula ósea (35).

Korovessis et al. (36) comparan en un ensayo randomizado el uso de **hidroxiapatita** (HA) combinada con hueso local y aspirado de médula ósea con la cresta ilíaca autóloga, con peores tasas de fusión intertransversa con HA, pero igual fusión en

---

facetas o interlaminar. Hsu también combina HA con hueso local consiguiendo sólo tasas de fusión del 58% respecto al 90% de fusión con autoinjerto de cresta (37).

En otro ensayo clínico randomizado, Dai et al. (38) comparan el **beta-fosfatotricálcico** combinado con hueso local con el injerto de cresta, encontrando fusiones del 100% en los dos grupos. Yamada et al. (39) describen también mejores resultados con beta-fosfatotricálcico combinado con BMA respecto al injerto local (LB) con diferencias significativas a los 6 meses (68% vs 49.2%) y fusión similar a los 2 años (93.5% vs 89.1%).

El **sulfato de calcio** se combina con hueso local en un estudio de Jenis et al. (40) consiguiendo tasas de fusión del 88%. Sin embargo, Niu et al. lo combinan con aspirado de médula consiguiendo sólo una fusión del 41%, mientras que, con el autoinjerto de cresta, combinado con el aspirado también, consiguen fusiones del 91% (41).

Las cerámicas son compuestos biológicamente inertes, fáciles de esterilizar y baratos, pero precisarán siempre la combinación con material osteoinductivo, preferentemente hueso local autólogo (35).

En cuanto a los **vidrios bioactivos** también incluyen gran diversidad de composiciones químicas con resultados de fusión muy heterogéneos, desde el 5% de fusión utilizando vidrio bioactivo solo (42) al 80% usando otro tipo de vidrio combinado con autoinjerto local (43).

En global los injertos sintéticos suelen tener peores tasas de fusión que el ICBG, aunque los resultados clínicos no son significativamente diferentes (44). Generalmente se recomiendan para aumentar el volumen de injerto cuando el injerto local y/o el de cresta no son suficientes para la cirugía (45).

### 1.2.5 Proteínas morfogénicas óseas

Las proteínas morfogénicas óseas o BMP (“Bone Morphogenetic Proteins”) pertenecen al grupo de los Factores de Crecimiento Transformante beta o TGF- $\beta$  (“Transforming Growth Factor beta”), proteínas del grupo de las citoquinas. Generalmente se utiliza BMP2 o BMP7 recombinante humana (rhBMP) implantada en una esponja de colágeno absorbible. Esto se combina con autoinjerto de lecho o cresta, aloinjerto o injertos sintéticos para tener material osteoconductor (46).

Los estudios con BMPs muestran que éstas tienen mejores resultados de fusión que el ICBG (89.7% frente a 78.4%) y menores tasas de reintervención (7.2% frente a 13.1%), aunque hay una serie de complicaciones asociadas y los costes del tratamiento son elevados (47, 48, 49). En un meta-análisis reciente en que se revisan 20 ensayos clínicos randomizados se concluye que la BMP2 demuestra mayor eficacia en fusión que el injerto autólogo de cresta, mejores resultados funcionales en ODI y menos tasa de reintervenciones. Sin embargo, desaconsejan el uso de la BMP7 al no encontrar diferencias significativas en ninguno de estos aspectos (50).

La controversia se encuentra fundamentalmente en los efectos adversos y el elevado coste del producto (51). La FDA notificó en 2008 efectos adversos graves en el uso de BMP en fusiones anteriores cervicales por aparición hematomas o inflamación que comprometían la vía aérea (52). También se han publicado casos de osteolisis, osificaciones heterotópicas en psoas o musculatura paravertebral y eyaculación retrógrada, asociados al uso de BMP (53, 54, 55, 56). Esmail et al. (52), revisando la base de datos de Medicare entre 2005 y 2011 sí que encuentran una diferencia significativa con más complicaciones entre pacientes en los que se usó BMP2 respecto a los pacientes con fusiones posteriores sin BMP2, aunque hay un sesgo claro en los resultados debido a que la tendencia de los cirujanos es usar BMP2 en pacientes con más riesgo de no unión, como fumadores, osteoporóticos o pacientes con

---

pseudoartrosis previa. Liu et al. (50), en el último meta-análisis no encuentra diferencias significativas en efectos adversos entre los 2 grupos. Un tema especialmente sensible es el riesgo de cáncer tras el uso de BMP. Un meta-análisis encuentra que el riesgo relativo de cáncer está aumentado sin llegar a una diferencia estadísticamente significativa (57), y Carragee et al. (58) encuentran diferencias significativas en la aparición de cáncer a los 2 años de seguimiento en fusiones con dosis altas de BMP2. Sin embargo, Cahill et al. (48) revisan varios meta-análisis y bases de datos de sistemas de salud llegando a la conclusión de que no hay evidencias concluyentes de que el uso de BMP2 en la cirugía espinal aumente el riesgo de cáncer.

### 1.2.6 Terapias celulares: concentrados de sangre y aspirados de médula ósea

La necesidad de encontrar un injerto que, además de ser osteoconductor tenga propiedades osteoinductoras y/o osteogénicas, ha impulsado la investigación en el uso de terapias celulares para conseguir la fusión espinal. Las células progenitoras osteogénicas o células estromales mesenquimales (MSC, “Mesenchymal Stromal Cells”) juegan un papel crucial en la formación y remodelación ósea. Estas células pueden obtenerse a partir de la sangre periférica por punción venosa, mediante aspirados de médula ósea, generalmente de la cresta ilíaca, o directamente mediante la extracción quirúrgica de un tejido (59, 60).

La sangre periférica puede concentrarse de forma relativamente simple mediante centrifugado para obtener **plasma rico en plaquetas (PRP)**. Este plasma contiene numerosos factores de crecimiento, como los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF beta) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que favorecen la activación y diferenciación de las MSC del tejido donde se aplican. A pesar de que teóricamente se pueden encontrar MSC en sangre periférica, la presencia real de éstas en condiciones normales es mucho

menor que en el aspirado de médula ósea, aunque las características de las células mesenquimales son las mismas (61). El uso del PRP, muy extendido en el tratamiento de la patología articular, esta menos estudiado en relación con las cirugías de fusión espinal. Rezende et al. (62), comparan el uso de PRP+LB vs LB solo en fusiones lumbares, sin encontrar diferencias significativas de fusión en tomografía computerizada (TC) a los 6 meses (30% vs 27.5%). Sin embargo Kubota et al. (63), en un ensayo randomizado con dos grupos similares, sí que encuentra diferencias significativas en tasas de fusión a los 2 años (93.7% en el grupo PRP + LB y 74.2% en el grupo de LB solo) y con fusión más precoz en el grupo con PRP. Actualmente hay muy poca evidencia con este tipo de tratamiento en la artrodesis lumbar.

El **aspirado de médula ósea**, contiene células progenitoras óseas y factores de crecimiento que favorecen la osteogénesis (64), pero no sólo incluye las células estromales sino una gran variedad de diferentes tipos de células mononucleares, sobretudo linfocitos y fibroblastos (65). Además, se sabe que las MSC constituyen entre el 0,001 y el 0,01% de la población total de células nucleadas en el aspirado de médula ósea (66) y este porcentaje se relaciona con la edad y comorbilidades del paciente (64).

Los estudios publicados en humanos en los que se utilizan aspirados de médula ósea sin manipular (BMA, "Bone Marrow Aspirate") o tras su manipulación mediante concentrado (BMC, "Bone Marrow Concentrate") con diferentes combinaciones de estabilizadores o portadores como colágeno, hueso liofilizado o hueso humano congelado, presentan resultados inconsistentes (67). Taghavi et al. (68) reportan peores resultados de fusión usando BMA + aloinjerto (78%) comparado con BMP2 (100%) o autoinjerto (100%) en cirugía de revisión. Sin embargo, Ploumis et al. (69), que comparan en un ensayo randomizado el aspirado con autoinjerto local vs aloinjerto con autoinjerto local, reportan resultados de fusión similares, 92% vs 94%, aunque con fusión más tardía en el grupo del aspirado. Odri et al. (70) comparan el uso de hueso autólogo + gránulos de fosfato de calcio combinados con BMA o con BMC, sin encontrar diferencias significativas en fusión en uno u otro producto. Hart et al.

---

(71), en un ensayo clínico en el que comparan concentrado de BMA + aloinjerto con aloinjerto solo, sí que encuentran diferencias claramente significativas a favor del aspirado con aloinjerto, con fusión en TC del 80% vs 40% a los 2 años. Chotivichit et al. (72), sin embargo, obtienen peores resultados de fusión en pacientes con fusión posterolateral L4-L5 usando injerto óseo local con BMC en comparación con el mismo tipo de injerto sin BMC. Niu et al. (41) presentan resultados de fusión similares comparando injerto local + BMA con ICBG (85.7 vs 90.5%) mientras que si compara BMA + pellets de sulfato de calcio con ICBG los resultados son mucho peores (45.5% vs 90.9%). Finalmente, Johnson et al. (73) comparan alograft + BMC frente a ICBG, sin encontrar diferencias significativas en fusión, pero con tendencia a mejorar los resultados radiológicos cuanto mayor es la celularidad del concentrado utilizado.

La heterogeneidad entre la fuente del aspirado, las combinaciones de distintos injertos con el aspirado de médula ósea, si es concentrado o no, como se prepara este concentrado, el volumen utilizado y las características de las poblaciones en estudio, dificultan la obtención de conclusiones comparables en las publicaciones (64).

### **1.3 Propuesta terapéutica alternativa: Células mesenquimales cultivadas ex vivo.**

Dado que uno de los problemas fundamentales con los aspirados de médula ósea es la baja concentración de MSC, una de las soluciones para obtener una mayor concentración celular es el cultivo de MSC ex vivo (66, 74, 75).

### 1.3.1 Células mesenquimales

Las células estromales mesenquimales adultas o MSC son una población heterogénea de células indiferenciadas, derivadas del mesodermo, capaces de diferenciarse en células osteogénicas, condrogénicas, adipogénicas y también miogénicas, tenogénicas o estromáticas del tejido hemoatopoyético (18, 59, 76, 77, 78, 79). Fueron descritas por primera vez en 1970 por el equipo de Friedenstein que descubrieron una población de células con morfología de fibroblasto y capacidad de formar colonias sobre las placas de cultivo (80). Inicialmente se denominaron unidades formadoras de colonias de morfología fibroblástica (CFU-F) pero posteriormente han tenido varios nombres como células estromales de la médula, células precursoras estromales o células madre mesenquimales creando confusión en la denominación, ya que las células estromales mesenquimales no tienen las características de las células madre (stem cells). Para clarificar su nomenclatura la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) propuso aplicar el acrónimo MSC (“Mesenchymal Stromal Cells”) para referirse a ellas (81) (Figura 1).

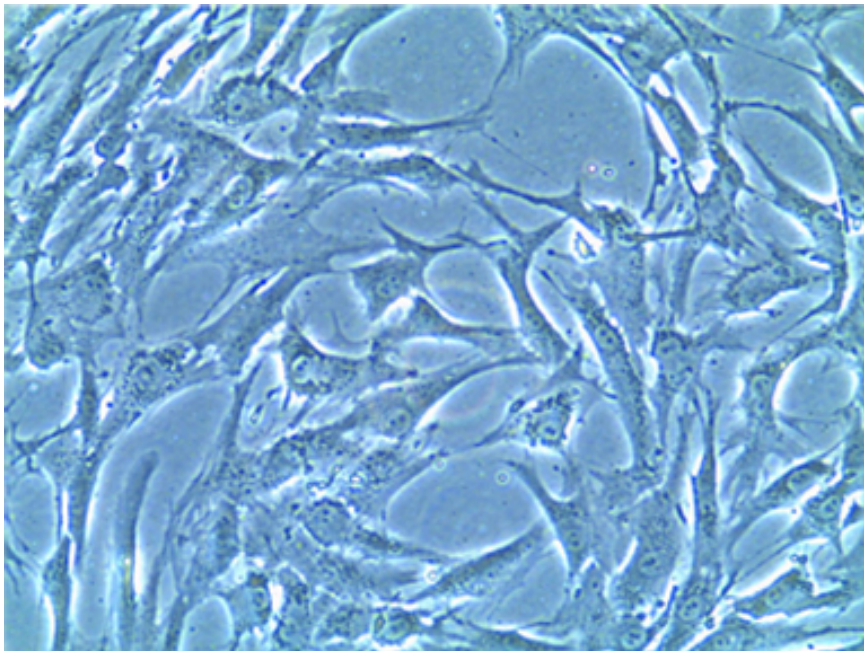


Figura 1. Imagen microscópica de células estromales mesenquimales (MSC) de médula ósea

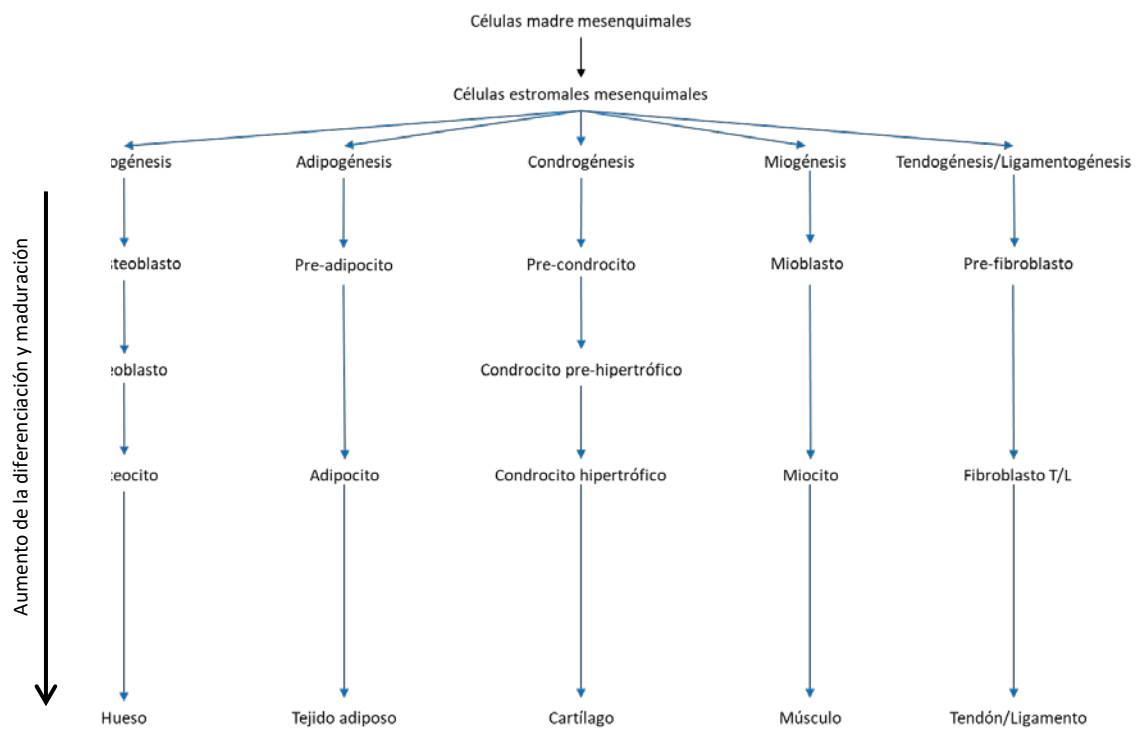


---

**Características:** Las MSC no es una población celular uniforme, es una mezcla heterogénea de poblaciones y no existe un único marcador de superficie para su identificación positiva entre los otros tipos celulares de la médula ósea, como son los precursores hematopoyéticos. Por esta razón la ISCT definió en 2006 los requisitos que las células aisladas de médula ósea humanas debían cumplir para poder ser denominadas MSC (76):

1. Capacidad de adherencia al plástico del material de cultivo estándar.
2. Expresión de determinados marcadores de superficie: más de un 95% de las células en cultivo deben mostrar en su superficie las moléculas CD105, CD73 y CD90 y menos de un 2% de las mismas deben ser positivas en la detección de CD34 (marcador de células precursoras de células hematopoyéticas), CD45 (antígeno común de leucocitos), CD14 ó CD11b y CD79 $\alpha$  ó CD19 ó HLA-DR.
3. Multipotencialidad de diferenciación a osteoblasto, adipocito y condrocito “in vitro”.

Los primeros en establecer su multipotencialidad fueron Pittenger et al. en 1999, que expanden las MSC obtenidas de médula ósea bajo diferentes condiciones específicas, obteniendo diferenciación adipogénica, condrogénica u osteogénica según los medios de cultivo utilizados (Figura 2). Sin embargo, con el cultivo de células maduras como los fibroblastos, observa la capacidad de éstas de multiplicarse in vitro pero no de diferenciarse (77). La MSC se caracterizan por una alta capacidad de proliferación aunque esta capacidad es finita y acaban por detener su crecimiento tras largos periodos en cultivos in vitro, a diferencia de las células madre embrionarias y las células pluripotentes, que se pueden expandir sin límite en los cultivos (59, 82, 83, 84).



Modificado de Griffin et al. (79).

Figura 2. Diagrama de la multipotencialidad de las células estromales mesenquimales.

**Mecanismo de acción:** Las MSC se encuentran en los tejidos para reemplazar a las células que mueren de forma natural, pero también son células de reserva que regeneran tejidos adultos dañados, a diferencia de las células madre embrionarias que forman órganos y tejidos del organismo (85). Las MSC, además de la capacidad de autoregeneración y de responder a estímulos para diferenciarse en células maduras, secretan moléculas bioactivas con múltiples objetivos: inhiben la cicatrización y apoptosis del tejido receptor, participan en el proceso de inmunomodulación, son antiinflamatorias, proangiogénicas y estimulan a células cercanas a secretar a su vez agentes activos. Esta secreción de factores estimulantes por parte de las MSC es lo que se denomina actividad trófica y es su mecanismo fundamental de acción (65, 78, 83, 85).

---

**Función inmunomoduladora:** Las MSC también presentan la capacidad de modular la función de distintas células inmunitarias “in vitro”, sobretodo mediante inhibición de la proliferación y activación de las células T y la inhibición de la células dendrocíticas que activan a las células T. También actúan sobre las células B, macrófagos y sobre las células Natural Killers, reduciendo su potencial citotóxico (60, 86, 87, 88). Las MSC se consideran hipoinmunogénicas por la baja expresión de HLA (human leukocyte antigen), MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) y la ausencia de expresión de moléculas coestimuladoras (86). Estudios in vivo demuestran que las MSC evitan las respuestas habituales del receptor a los tejidos alogénicos. Esto apoya la posibilidad de utilizar las MSC tanto autólogas como alogénicas para aplicaciones terapéuticas (86, 89, 90).

**Fuentes de obtención:** Las células mesenquimales (MSC) pueden obtenerse a partir de varios órganos y tejidos como la médula ósea de cresta ilíaca, del esternón o de las vértebras; el tejido adiposo del abdomen, muslo, brazo o incluso de la rodilla. También es posible extraerlas de la placenta, líquido amniótico o cordón umbilical e incluso del colon o de la pulpa dental (59, 65, 83, 86, 91, 92). No obstante, de todas las fuentes mencionadas, la médula ósea representa una de las mejores y más accesibles (93), por lo que es la más empleada en la obtención de MSC, seguida del tejido adiposo (83). El problema es que número de MSC en la médula ósea es muy bajo respecto del total de células nucleadas. Representan sólo entre el 0.001 y el 0,01% del total de las células nucleadas de la médula ósea (94), valor que disminuye a medida que avanza la edad del individuo (76). Para poderlas usar en aplicaciones terapéuticas, es necesario realizar una expansión o cultivo “ex vivo”, sin afectar a su capacidad multipotencial, generalmente en medios enriquecidos con suero fetal bovino (FBS)(77).

### 1.3.2 Uso terapéutico de MSC: Antecedentes bibliográficos

Las MSC han demostrado ser una herramienta básica en la terapia celular debido a su potencial de autorenovación y diferenciación, que permite la obtención de grandes cantidades de células, necesarias para conseguir una aplicación terapéutica efectiva. La plasticidad que presentan a la hora de diferenciarse las hace idóneas para reparar y regenerar tejidos dañados, siendo sobretodo su habilidad de diferenciación a tipos celulares de tejidos conectivos lo que hace que las MSC sean las candidatas ideales para la terapia celular de enfermedades relacionadas con el sistema musculoesquelético. Hay estudios sobre el uso de células mesenquimales para la reparación de defectos en cartílago, osteonecrosis de cadera, artritis, tendinopatías, defectos óseos en huesos largos, pseudoartrosis, quistes óseos, reparación meniscal, discopatía degenerativa, lesiones musculares y también en la artrodesis de la columna (83).

Varias publicaciones describen estudios en modelos animales para evaluar la eficacia del uso de células madre mesenquimales en la fusión espinal (66). Hay pruebas de que las células estromales mesenquimales cultivadas utilizadas para la cirugía de fusión lumbar en ratas y corderos producen resultados histológicos y mecánicos comparables a los de los injertos de cresta ilíaca, con una rigidez similar en ambos casos (95, 96, 97).

En el caso de estudios en humanos, los estudios de fusión con MSC cultivadas ex vivo son escasos. Eder et al. (65), en una revisión sobre el uso de MSC en patología musculoesquelética, describen varios estudios con aspirados de médula, pero sólo una publicación con MSC cultivadas, procedentes del tejido adiposo del propio paciente. En ésta se evalúan 3 pacientes con 4 niveles de fusión. El producto de ingeniería tisular implantado combina DBM con MSC adiposas extraídas del abdomen y cultivadas durante 40 +/- 14 días. Encuentran una fusión completa en 2 niveles y parcial en 2 niveles en TC al año sin complicaciones asociadas al producto. (65, 98).

---

Blanco et al. combinan MSC de médula ósea cultivadas ex vivo durante 18 a 26 días con fosfato tricálcico en 11 pacientes. En RX a los 12 meses el 81% muestran fusión completa radiológica. Tampoco reporta complicaciones atribuibles al producto (99).

Finalmente hay algunos productos comercializados como el Osteocel, Trinity Evolution o Vivigen, que combinan distintas formas de injerto alogénico con MSC alogénicas, mostrando tasas de fusión entre el 90.2% y el 98.7% en lumbar. Pero son publicaciones de un solo centro y solo descriptivas, no comparativas (100). El más estudiado es el Osteocel, que combina aloinjerto esponjoso, DBM y MSC alogénicas. Tohmeh et al. (101) publican tasas de fusión en XLIF del 90.2%, Kerr et al. (102) del 92.3% en fusión intersomática y Ammerman et al. (103) del 91.3% en MIS-TLIF.

Son necesarios estudios comparativos para valorar la efectividad de estos productos con MSC tanto autólogas como heterólogas. Está por determinar la mejor combinación de producto de ingeniería tisular que combine alguno de los tipos de MSC expandidas ex vivo, autólogas, heterólogas, de cresta, de tejido adiposo o de cordón, con algún tipo de injerto, alogénico o sintético para conseguir los mejores resultados clínicos y de fusión posibles, superando al gold estándar actual (83).

### **1.3.3 Producto a estudio: XCEL-MT-OSTEO-ALPHA**

Ante la problemática expuesta y teniendo en cuenta el importante impacto sobre las personas y la sociedad en general, nos planteamos la utilidad de añadir una estrategia basada en la terapia celular autóloga al tratamiento de fusión espinal.

El producto o medicamento en estudio, llamado XCEL-MT-OSTEO-ALPHA, consiste en células mesenquimales de médula ósea autóloga expandidas “ex vivo” y combinadas mediante proceso de colonización a matrices de hueso humano heterólogo. El proceso de fabricación de este producto de Ingeniería Tisular se realiza en la División de

Terapias Avanzadas del Banc de Sang i Teixits (BST), bajo las Normas de Correcta Fabricación (GMP). XCEL-MT-OSTEO-ALPHA posee un primer constituyente del principio activo consistente en células mesenquimales, con las características definitorias de Mesenchymal Stromal Cells (MSC) establecidas por la International Society for Cellular Therapy (ISCT) (76). El proceso de expansión de las MSC “ex vivo” empleado permite generar la cantidad necesaria de forma muy eficiente. Las células realizan un reducido número de duplicaciones en cultivo, hecho que favorece el mantenimiento de la capacidad multipotencial y la estabilidad genética del producto. Se trata, por lo tanto, de una fuente celular bien caracterizada, segura y por otro lado ampliamente utilizada en el ámbito terapéutico. Una de las características definitorias de las MSC es la capacidad de diferenciarse para dar lugar a células de tejido óseo. Diferenciación que está condicionada a que estas células reciban los estímulos bioquímicos adecuados. En este sentido el segundo constituyente, las matrices de hueso esponjoso, aportan propiedades de osteoinducción y osteoconducción bien conocidas. Estas matrices se obtienen del Banco de Tejidos del BST y por lo tanto cumplen todos los requisitos legales vigentes. XCEL-MT-OSTEO-APHA contiene aproximadamente entre  $3 \times 10^5$  y  $1 \times 10^6$  células mesenquimales por centímetro cúbico de hueso (104).

Diversos estudios preclínicos realizados por el grupo XCELIA- División de Terapias Avanzadas del Banc de Sang i Teixits en modelos animales (ovinos), concretamente en osteonecrosis de cabeza femoral y defectos críticos diafisarios, evidencian la seguridad de dichos tratamientos, no habiendo observado en ningún caso efectos adversos atribuibles a la utilización de células mesenquimales inmovilizadas sobre soportes óseos (105). Además, los análisis anatomopatológicos de especímenes obtenidos a partir de animales tratados, ponen de evidencia la generación de hueso y remodelado de la zona a tratar, donde se visualiza la formación de vasos y calcificación de las estructuras óseas neoformadas (Figura 3).

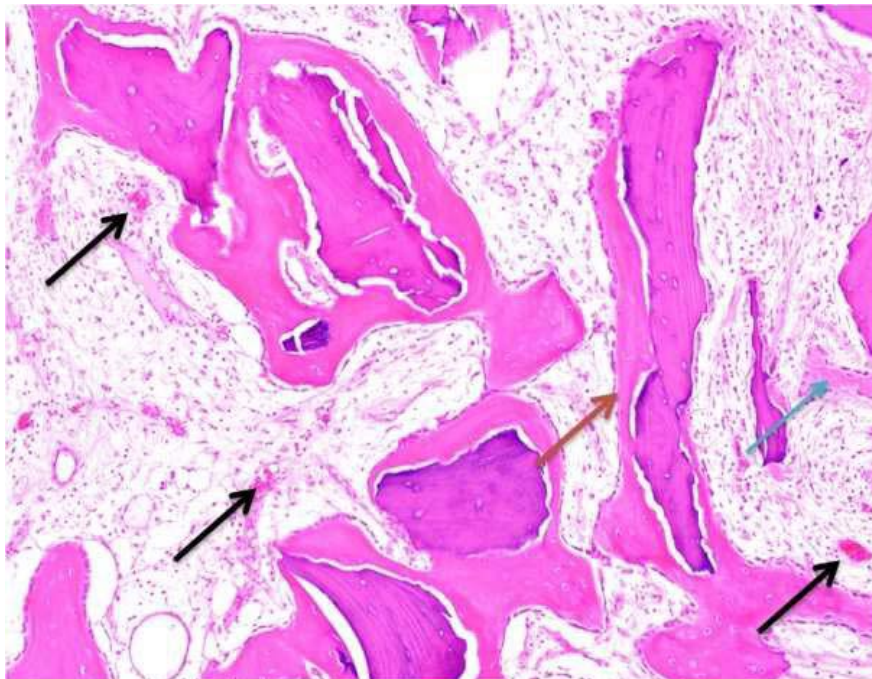


Imagen histológica de estudios preclínicos en animales. Vasos (flechas negras); osteoide con línea de osteoblastos (flecha azul) y tejido fibroso en proceso de calcificación (flecha roja).

Figura 3. Generación de hueso y remodelado óseo en modelo animal.

Se han realizado otros estudios clínicos con el producto a estudio, XCEL-MT-OSTEO-APHA, en casos de pseudoartrosis de huesos largos (106) y osteonecrosis de cabeza femoral (107) sin mostrar complicaciones atribuibles al producto y siendo un procedimiento viable (107).

Combinando las MSC autólogas expandidas ex vivo y el injerto de hueso esponjoso alógeno, podemos obtener un material de injerto con buenas propiedades biomecánicas y osteoconductoras y, potencialmente, mejores propiedades osteogénicas y osteoinductoras que el ICBG, debido a la mayor concentración de MSC. Esto debería permitirnos evitar las complicaciones de la zona donante, obtener el volumen de injerto que sea necesario en cada caso y lograr potencialmente tasas de fusión más altas que con ICBG, el patrón-oro actual.

## 1.4 Justificación del estudio y su diseño

Conseguir un sustituto para el estándar-oro de la fusión espinal, que es la cresta ilíaca del paciente, tiene varias utilidades en la práctica clínica:

- Se evita la morbilidad de la zona dadora de injerto (cresta ilíaca).
- Se reduce el tiempo quirúrgico, reduciendo los costes asociados y la morbilidad asociada a la prolongación del acto quirúrgico y al aumento del sangrado
- Se consigue un sustituto eficaz para la cresta ilíaca en los casos en que se necesita un volumen de injerto muy elevado o en los casos en que el paciente no dispone de cresta ilíaca viable (por extracción de injerto previa, por fijación lumbo-pélvica instrumentada con tornillos ilíacos o por alteraciones anatómicas pélvicas que no permitan la obtención de cresta).

Conseguir un sustituto que además presentara mejores porcentajes de fusión que el injerto de cresta ilíaca supondría mejorar los resultados clínicos en la cirugía de la patología del raquis, reducir el número de complicaciones y abaratar los costes de las cirugías derivadas de la pseudoartrosis o ausencia de fusión vertebral.

Con este objetivo se diseñó este ensayo clínico, utilizando el aloinjerto de banco de tejidos como osteoconductor y osteoinductor, combinado con células estromales mesenquimales autólogas cultivadas “ex vivo” para tener efecto osteoinductor y osteogénico. Este producto de ingeniería tisular se compara con el patrón-oro hasta la fecha, el autoinjerto de cresta ilíaca.

Se decidió tratar la patología degenerativa que afecta al disco L4-L5, ya sea asociado a discopatía o a espondilolistesis degenerativa, ya que este diagnóstico es uno de los



---

motivos más frecuentes de cirugía de fusión vertebral y nos permite obtener una población homogénea para el estudio.

Nuestro objetivo es obtener material de injerto que logre una fusión mejor y más temprana con menos efectos adversos y menos graves que el estándar oro actual o las alternativas existentes. Esto nos permitirá tratar a pacientes con pseudoartrosis o que hayan sido sometidos a múltiples cirugías de columna previas, así como a aquellos con patología de columna compleja que requieran una fusión temprana, estable y sólida con un injerto biológicamente activo superior al propio hueso del paciente.

En caso de confirmarse la hipótesis de que el producto XCEL-MT-OSTEO-ALPHA es igual o mejor para la fusión ósea que la cresta ilíaca, se abriría un campo importante en la utilización del mismo en otros tipos de cirugía de columna, cirugía del aparato osteoarticular, neurocirugía, cirugía maxilofacial, odontología o cirugía plástica, que hacen uso del autoinjerto óseo para tratar su patología (108, 109, 110).

## 2. HIPÓTESIS

1.- El XCEL-MT-OSTEOALPHA, empleado para conseguir la artrodesis vertebral, es un producto de ingeniería tisular viable y seguro.

2.- El XCEL-MT-OSTEOALPHA presenta una tasa de fusión ósea y resultados clínicos al año de seguimiento superiores o iguales a los conseguidos con la utilización del injerto autólogo de cresta ilíaca, evaluándolo mediante técnicas de imagen y escalas clínicas de salud percibida.



### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo Principal

Evaluar la viabilidad y seguridad de la implantación de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA, empleado en la cirugía de artrodesis vertebral para tratamiento de la patología degenerativa del raquis.

#### Objetivos Secundarios

Evaluar, mediante radiología simple y tomografía computerizada, la eficacia de la implantación de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA en la consecución de la artrodesis vertebral, en el tratamiento de la patología degenerativa del raquis lumbar.

Evaluar, mediante escalas de salud percibida (EVA del dolor lumbar y radicular, índice de discapacidad de Oswestry y cuestionario SF-36), la eficacia de la implantación de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA en el tratamiento mediante artrodesis vertebral de la patología degenerativa del raquis lumbar.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Diseño del estudio

#### 4.1.1 Tipo de estudio y participantes

Estudio multicéntrico de fase I-II, prospectivo, abierto, aleatorizado, paralelo y de dosis-única.

Es un estudio multicéntrico con la participación de los siguientes hospitales:

- **Hospital Universitari de la Vall d'Hebron**, Barcelona
- **Hospital Universitari Germans Trias i Pujol**, Badalona
- **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau**, Barcelona
- **Parc de Salut Mar**, Barcelona
- **Icatme, Hospital Universitari Quiron Dexeus**, Barcelona



---

El ensayo ha tenido como promotor a **XCELIA, división de Terapias Avanzadas del Banc de Sang i Teixits.**



El estudio estadístico, responsable de farmacovigilancia y monitorización del estudio ha sido el **TSF (Trial Form Support).**



Ha sido financiado a través del proyecto MEDAVAN (Advanced Therapy Medicines: Cellular and Tissue Engineering Products, file: IPT-300000-2010-017) co-financiado por el PLAN NACIONAL 2008-2011, 2010 INNPACT Call y ERDF (**European Regional Development Fund**); organizado por el **Ministerio de Ciencia e Innovación** y por el **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.**



El ensayo clínico XCEL-MT-10-02 está registrado en EudraCT (2010-02399912) y ClinicalTrials.gov (NCT01552707).

#### 4.1.2 Población de estudio

La población de estudio engloba a los pacientes afectos de espondilolistesis degenerativa L4-L5 grado I-II de Meyerding y/o discopatía degenerativa L4-L5, de 18 a 85 años de edad y de ambos sexos, que requieran fusión vertebral mediante TLIF (“transforaminal lumbar interbody fusion”) de L4-L5, pudiendo asociarse a fusión en un segmento adyacente (L3-L4 o L5-S1) y que presenten todos los criterios de inclusión del ensayo y ninguno de exclusión.

Los pacientes se evalúan clínicamente y por los estudios previos de imagen, Rx y TC o Resonancia Magnética (RM), realizados en los 12 meses anteriores a la visita de inclusión. Si se consideran elegibles se suministra la información relativa al ensayo clínico y la *Hoja de Información al Paciente*, citándolos para la visita de inclusión.

En la **visita de inclusión**, si el paciente decide participar en el ensayo, se firma el *Documento de Consentimiento Informado* y se solicita analítica básica con coagulación preoperatoria, determinación de HIV, Lúes, antígenos de hepatitis B y C, test de embarazo si se requiere, electrocardiograma y radiografía de tórax. Las pruebas deben estar realizadas en los 3 meses previos al tratamiento quirúrgico.

En la **visita de aleatorización**, se revisa que el paciente cumpla todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, se completan los cuestionarios de escalas funcionales basales (escala visual analógica, escala de Oswestry y SF-36) y se procede a la aleatorización del paciente en uno de los dos grupos de tratamiento.

Los pacientes se asignan aleatoriamente a uno de los 2 grupos de tratamiento según el tipo de producto que se utiliza para la fusión ósea posterior, hasta reclutar un mínimo de 31 pacientes por grupo.



---

### 4.1.3 Criterios de inclusión, exclusión y retirada

#### ***Criterios de inclusión***

1. Espondilolistesis degenerativa L4-L5 grado I-II de Meyerding, aislada o asociada a más de un nivel y/o discopatía degenerativa L4-L5, aislada o asociada a más de un nivel.
2. Pacientes de 18 a 85 años de edad (ambos inclusive).
3. Consentimiento Informado por escrito del paciente.
4. El paciente es capaz de entender la naturaleza del estudio.

#### ***Criterios de exclusión***

1. Cirugía previa de raquis
2. Espondilolistesis ístmica L4
3. Fumador de más de 10 cigarrillos al día.
4. Presencia de proceso séptico local o sistémico.
5. Pacientes que hayan recibido tratamiento con corticoides (orales o sistémicos) en los 3 meses anteriores a la inclusión en el estudio o tratados con bifosfonatos durante un periodo igual o mayor a 10 años.
6. Pacientes que presenten serología positiva frente a HIV 1 y 2, Hepatitis B (HBsAg), Hepatitis C (Anti-HCV-Ab) o Lúes.
7. Mujeres embarazadas o que pretenden estarlo en los siguientes 12 meses a la firma del consentimiento informado y mujeres en periodo de lactancia.
8. Enfermedad neoplásica detectada en los últimos cinco años o sin remisión completa.
9. Estados inmunodepresivos (excepto Diabetes Mellitus. No es exclusión el uso de tratamientos inmunosupresores).
10. Análisis hematológicos y bioquímicos con alteraciones significativas que contraindiquen la intervención.
11. Paciente legalmente dependiente.

12. Participación simultánea en otro ensayo clínico o tratamiento con otro producto en fase de investigación en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio.
13. Otras patologías o circunstancias que puedan comprometer la participación del paciente en el estudio según criterio médico.
14. Negativa del paciente a ser médicamente seguido por un periodo que podría exceder el ensayo clínico en sí.

### ***Criterios de retirada***

Los pacientes pueden ser retirados del estudio por los siguientes motivos, sin que ello represente ningún tipo de perjuicio para el paciente en el control de su enfermedad, en tratamientos posteriores o en el trato a recibir por el médico:

1. Presentan acontecimientos adversos que afectan la participación en el estudio.
2. No desean continuar (retirada del consentimiento) por cualquier motivo.
3. Violación del protocolo con desviación significativa de los procedimientos específicos del estudio.
4. Pérdida de seguimiento.
5. Aparición de una enfermedad intercurrente clínicamente significativa que afecte a la participación en el estudio.
6. El investigador considera que es beneficioso para el paciente retirarlo del estudio.

#### **4.1.4 Tamaño de la muestra**

El cálculo del tamaño de la muestra ( $n= 62$ ) se ha estimado mediante soporte informático Granmo 5,2 con  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.20$ , para encontrar una diferencia relevante en la escala de fusión de Molinari para la radiología convencional de columna y pérdidas del 10%.

---

#### 4.1.5 Variables principales de valoración

Las variables principales que evalúan los objetivos primarios del estudio, son la viabilidad y seguridad del producto.

##### 4.1.5.1 Viabilidad

La evaluación de la viabilidad del tratamiento se efectúa como el porcentaje de pacientes randomizados en los que se realizó la cirugía de fusión en los dos grupos.

Se evalúa también el porcentaje de pacientes en el grupo XCEL-MT-OSTEO-ALPHA en que se realiza la fusión tras la extracción de la médula ósea.

Evaluación de la viabilidad de las técnicas en cada paso del protocolo:

- extracción de la médula ósea, volumen mínimo
- calidad y viabilidad celular de la MO extraída
- viabilidad de la producción y características del producto final
- viabilidad de la implantación del producto

##### 4.1.5.2 Seguridad

La evaluación de la seguridad se realiza mediante recogida de acontecimientos adversos y su posible relación con el producto, siguiendo el criterio del cirujano tratante. La recogida se realiza en la visita basal del estudio y en las visitas de control a los 12 días, 3, 6 y 12 meses postratamiento. Los acontecimientos adversos o efectos adversos (AE) se definen como cualquier problema médico perjudicial que sufre un paciente o sujeto de una investigación clínica tratado con un medicamento o producto de investigación, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho

tratamiento. Cualquier problema médico perjudicial, incluido el dolor, fue notificado como un evento adverso y se recogen desde la firma del consentimiento informado. Se define efecto adverso tras el tratamiento (TEAE, “treatment emergent adverse effect”) como cualquier evento adverso que comienza después de la aspiración de médula ósea en el grupo A o del procedimiento quirúrgico en el grupo B. Un TEAE grave es cualquier TEAE que sea letal o potencialmente letal, que haga necesaria la hospitalización o su prolongación, que produzca una incapacidad permanente o significativa, que conduzca a una anomalía o malformación congénita o que sea un evento médicamente relevante.

La evaluación de la seguridad se efectúa también mediante la revisión de anotaciones en la historia clínica, observaciones clínicas del médico tratante y exploraciones físicas realizadas al paciente durante el periodo de seguimiento. Se registra la medicación concomitante administrada a los pacientes desde el inicio del estudio hasta el final del seguimiento.

Finalmente se evalúan datos de laboratorio, alteraciones y relación con el tratamiento realizado. Las analíticas se realizan el día 12 y a los 3, 6 y 12 meses postcirugía. Los criterios para determinar si un resultado anormal de laboratorio debe recogerse como AE son los siguientes (basta con uno):

- El resultado de la prueba se asocia a síntomas acompañantes
- Requiere pruebas diagnósticas adicionales o intervención médica o quirúrgica
- Obliga a modificar la posología del fármaco del estudio o a suspenderlo
- Obliga a administrar un tratamiento farmacológico concomitante adicional u otro tratamiento
- Cuando lo consideren el investigador o el promotor

---

#### 4.1.6 Variables secundarias de valoración

Las variables secundarias que evalúan los objetivos secundarios de eficacia del tratamiento, son variables de fusión por imagen mediante radiología simple (Rx) y tomografía computerizada (TC), y variables clínicas mediante escalas de dolor, discapacidad y calidad de vida.

##### 4.1.6.1 Evaluación radiológica

###### ***Radiografía simple***

Se realiza la proyección radiográfica anteroposterior y lateral en bipedestación. Se valora la fusión anterior y posterior mediante la escala de fusión de Molinari et al. (108) mediante 4 grados que van desde el Grado I, que indica fusión completa y remodelación con presencia de trabéculas, al Grado IV con ausencia de fusión. Se evalúan de forma independiente la fusión posterolateral y la intersomática, para poder valorar de eficacia la fusión posterior, ya que es en esta zona donde se aplican las células mesenquimales. La evaluación se realiza a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. La interpretación se realiza por un radiólogo independiente que desconoce la técnica empleada.

###### Fusión anterior

- Grado 1: Fusión con remodelación y puentes óseos presentes y continuos (puentes completos)
- Grado 2: Injerto presente pero no totalmente remodelado e incorporado (puentes parciales)
- Grado 3: Áreas radiolucetas alrededor de la caja con o sin puentes parciales
- Grado 4: Reabsorción total del injerto

Se considera fusión anterior el grado 1 (Figura 4) y no fusión los grados 2,3 y 4.

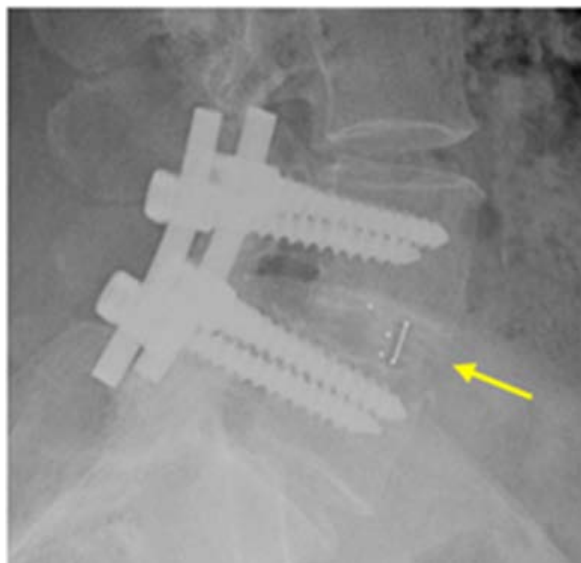


Figura 4. Rx. Puentes óseos completos intersomáticos, fusión anterior

Fusión posterior

- Grado 1: Fusión intertransversaria bilateral completa (puentes óseos completos)
- Grado 2: Fusión intertransversaria unilateral completa con ausencia de fusión o puentes parciales de la contralateral
- Grado 3: Áreas radiolucidas o discontinuidad (puentes parciales) en los injertos bilaterales
- Grado 4: Reabsorción del injerto bilateral

Se considera fusión posterior los grados 1 y 2 (Figura 5) y no fusión los grados 3 y 4.

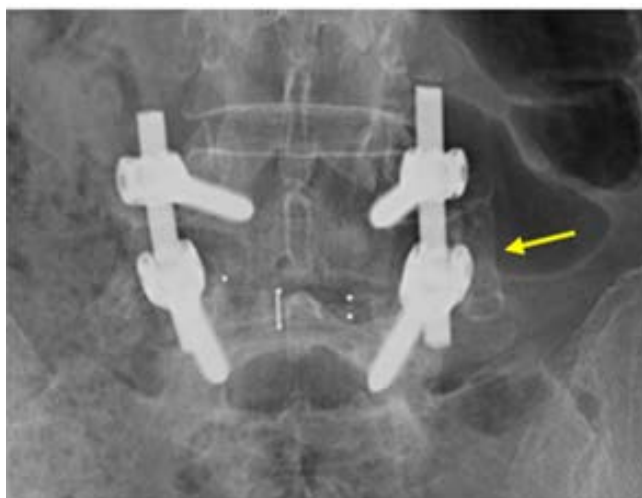


Figura 5. RX. Puentes óseos completos intertransversos, fusión posterior

---

### ***TC helicoidal***

Se realiza un TC helicoidal multicorte, con resolución estándar, ventana de hueso, grosor de corte 2mm e incremento 1mm, que abarca toda la estructura vertebral incluyendo transversas y tejidos blandos paravertebrales, mediante reconstrucción multiplanar coronal y sagital para evaluar la presencia de puentes que garanticen la fusión espinal (Figuras 6 y 7). El TC se realiza a los 6 y 12 meses de la cirugía. Un radiólogo independiente que desconoce la técnica empleada realiza la valoración de las imágenes.

Los datos que se recogen de la valoración del TC son los siguientes:

- |   |    |    |
|---|----|----|
| - Fusión intertransversa derecha (puentes completos)              | Sí | No |
| - Fusión intertransversa izquierda (puentes completos)            | Sí | No |
| - Fusión facetas derechas (puentes óseos articulares completos)   | Sí | No |
| - Fusión facetas izquierdas (puentes óseos articulares completos) | Sí | No |
| - Fusión intersomática de la caja o injerto (puentes completos)   | Sí | No |
| - Fusión intersomática injerto anterior de la caja                | Sí | No |

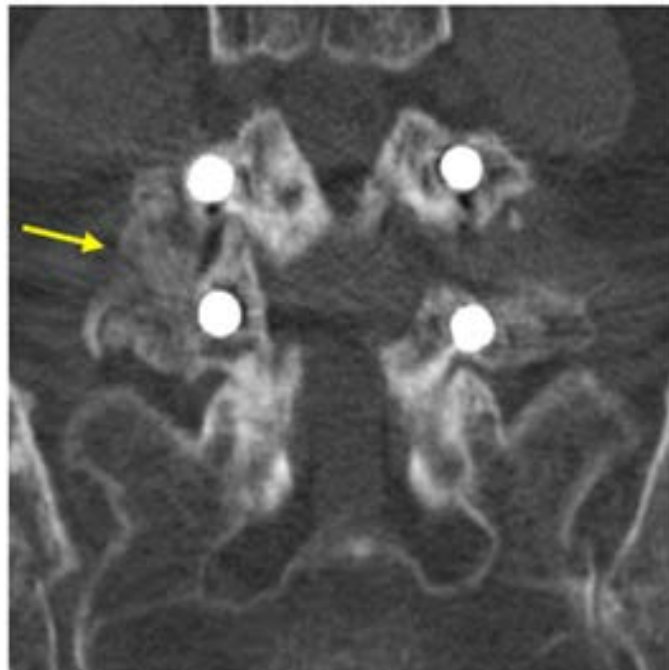


Figura 6. TC. Fusión intertransversa derecha, puentes completos



Figura 7. TC. Fusión intersomática anterior, puentes completos

#### 4.1.6.2 Evaluación clínica

Los resultados de eficacia clínica se evalúan mediante escalas de salud percibida: la escala visual analógica para el dolor lumbar y ciático, el Índice de discapacidad de Oswestry y el cuestionario SF-36 de calidad de vida, recogidos en la visita basal y a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento. La escala EVA se recoge también en la visita postoperatoria inmediata, a los 12 días.

#### **Escala Visual Analógica (EVA)**

La escala visual analógica es un instrumento que permite cuantificar numéricamente la intensidad de dolor que describe el paciente. Consiste en una línea de 10 centímetros, en la cual el extremo izquierdo significa nada de dolor y el extremo derecho el peor dolor imaginable. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la



---

intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros (109).

### **Índice de Discapacidad de Oswestry (ODI)**

El test de Oswestry mide la influencia del dolor lumbar en diferentes aspectos de la vida diaria: utilidad de los analgésicos, tolerancia a la bipedestación, capacidad para el cuidado personal, capacidad para poder dormir, capacidad para levantar pesos, actividad sexual, capacidad para caminar, vida social y capacidad para estar sentado (113).

### **Evaluación de la calidad de vida: Short Form 36 (SF-36)**

El cuestionario SF-36 es un cuestionario para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Las publicaciones anglosajonas resaltan sus propiedades para evaluación de la calidad de vida en ortopedia en general y más específicamente en el marco de la artrosis de cadera o rodilla, operada o no (114). Se considera muy sensible para la detección de cambios mínimos (115, 116). Los 36 ítems del instrumento valoran función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Estas 8 escalas se resumen en dos: el componente físico (PCS) y el componente mental (MCS) del SF-36.

#### **4.1.7 Aleatorización de los pacientes**

Para asegurar la homogeneidad de los dos grupos de pacientes, los encargados de la monitorización del estudio, TFS, crean una lista de aleatorización para los 62 pacientes del estudio en bloques de cuatro y otra tabla para 20 pacientes adicionales que representan los potenciales reemplazos hasta completar los 31 pacientes por grupo. La

aleatorización no es estratificada. Una vez que el paciente se haya incluido en el estudio se procede a la asignación del tratamiento: grupo A (tratamiento en estudio) o grupo B (tratamiento quirúrgico habitual). Para ello, cuando el investigador o persona delegada por el investigador principal comprueba que el paciente cumple todos los criterios de inclusión/exclusión del estudio, contacta por teléfono con TFS que le informa del tratamiento asignado al paciente según el orden de asignación de las tablas arriba descritas. El reclutamiento competitivo de pacientes termina una vez que se haya administrado el tratamiento a los 31 pacientes previstos en cada grupo.

En el caso de que por alguna causa no se pudiera realizar la cirugía de artrodesis a un paciente incluido y programado para dicho tratamiento, se deberá incluir otro paciente hasta conseguir los 31 pacientes tratados en cada grupo. El reemplazo de pacientes incluidos no tratados se producirá tras la inclusión de los 62 pacientes inicialmente previstos, hasta conseguir los 31 pacientes tratados por grupo.

#### **4.1.8 Protocolo de producción del XCEL-MT-OSTEOALPHA**

##### **4.1.8.1 Obtención de médula ósea**

La obtención de médula ósea (MO) se realiza mediante técnica de punción-aspiración en quirófano en régimen de cirugía ambulatoria.

El paciente se coloca en decúbito prono, acomodado con almohadas, y se realiza sedación suave. Seguidamente, se prepara el campo quirúrgico delimitando con campos estériles ambas crestas ilíacas posteriores.

Tras anestesia local, con trocar de 11 G, se realizan diversas punciones localizadas bajo la espina ilíaca postero-superior en dirección a la articulación sacroilíaca, que es la zona del ilíaco con mayor densidad trabecular (Figura 8). La técnica implica la

---

perforación cortical y aspiración súbita de 1ml de médula ósea aproximadamente, para evitar en lo posible el aspirado de sangre periférica. El material obtenido se inyecta en la bolsa suministrada para el transporte que previamente ha sido heparinizada. Las sucesivas aspiraciones se realizan rotando 90° en sentido de las agujas del reloj el trocar biselado. El mismo orificio de punción permite profundizar 1-2 mm unas dos veces, repitiendo la misma metodología de aspiración de 1 ml, cambio de jeringa, rotación del bisel 90° y nueva aspiración. Luego el trocar puede retirarse ligeramente y deslizándolo unos pocos milímetros sobre la cortical de la pelvis puede repetirse la punción, continuando en ambos lados de la pelvis hasta conseguir un volumen mínimo de 120 ml.



Figura 8. Aspirado de médula ósea

Siguiendo los requisitos establecidos por la legislación, el material aspirado se transporta a XCELIA - División de Terapias Avanzadas del BST, en condiciones reglamentadas y temperatura ambiente (15 a 25 °C) en un máximo de 4 h (Figura 9).



Figura 9. Transporte de médula ósea

#### 4.1.8.2 Fabricación del producto de ingeniería tisular

Tras comprobar el perfecto estado del envío y comprobar la documentación que lo acompaña, se lleva a cabo el procesado celular.

El procesado y multiplicación de las células recolectadas de MO usando el procedimiento de XCELIA - División Terapias Avanzadas del BST dura 21 días, desde la obtención de la MO hasta la obtención del producto de ingeniería tisular XCEL-MT-OSTEO-ALPHA (104, 117). Las células mononucleadas se separan mediante gradiente de densidad con Ficoll (Figura 10). Posteriormente y de forma previa a la siembra se lleva a cabo un estudio de viabilidad celular (Figura 11).

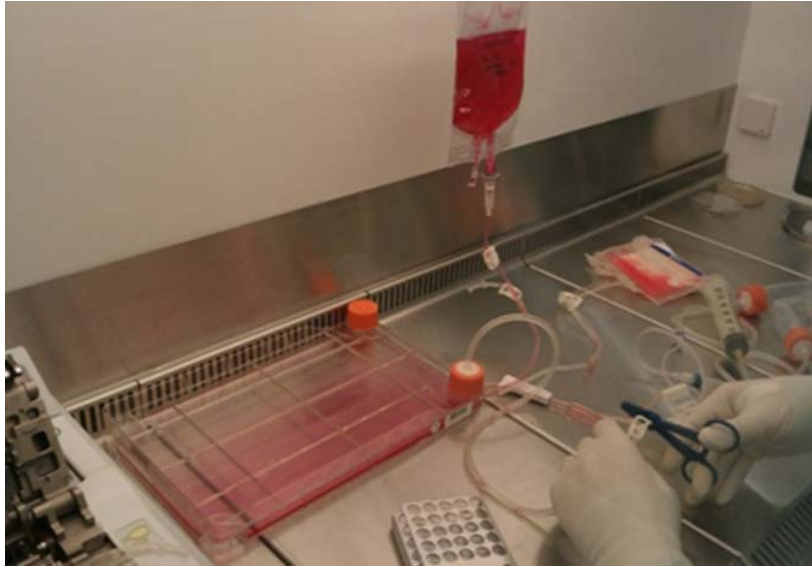


Figura 10. Placas de cultivo celular

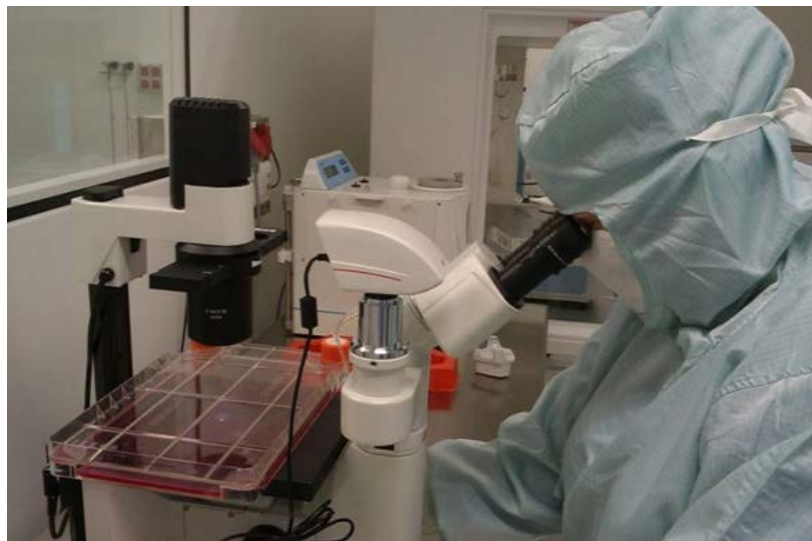


Figura 11. Evaluación microscópica de la celularidad y viabilidad de la muestra

Comprobado el buen estado de las células, éstas se siembran en frascos de cultivo en medio DMEM suplementado con 10% de suero humano (SH). Durante el cultivo se efectúan 2 procesos de tripsinización o pases, que tienen como objetivo el multiplicar y purificar la estirpe celular (Figuras 12 y 13). Al finalizar la etapa de cultivo se realiza la caracterización de las células obtenidas mediante estudios inmunofenotípicos por citometría de flujo, utilizándose para ello los marcadores establecidos para este tipo de

células debiendo resultar un fenotipo celular positivo para las células mesenquimales (76).



Figura 12. Cultivo celular durante 21 días



Figura 13. Reducción de volumen. MSC en el fondo de la bolsa



---

Tras la caracterización de las MSC se procede a colonizar las partículas de hueso esponjoso. Para realizar este proceso se adiciona la cantidad requerida de MSC a una bolsa de cultivo que contiene el hueso esponjoso sumergido en el medio Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) suplementado con 10% de SH. Tras el cultivo se elimina dicho medio y se lava exhaustivamente la bolsa con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Finalmente se acondiciona el producto con PBS y albúmina humana.

Para la liberación en condiciones de seguridad del lote se realiza un test de endotoxinas, un test microbiológico y se determina el éxito del proceso de inmovilización de las células.

XCEL-MT-OSTEO-APHA contiene aproximadamente entre  $3 \times 10^5$  y  $1 \times 10^6$  células mesenquimales por centímetro cúbico de hueso. Es estable a temperatura ambiente y se transporta mediante contenedor isotérmico.



Figura 14. Producto final. XCEL-MT-OSTEO-APHA

Las condiciones de esterilidad, limpieza y control de calidad de la unidad de producción celular se mantienen siguiendo los pasos definidos en los Procedimientos Normalizados de Trabajo que establecen las normas GMP de XCELIA - División Terapias Avanzadas del BST (118).

#### 4.1.9 Protocolo quirúrgico

La técnica quirúrgica de artrodesis lumbar se realiza en quirófano de cirugía programada del Área de Traumatología y Cirugía Ortopédica de cada hospital participante.

Bajo anestesia general se coloca al paciente en decúbito prono y se procede al abordaje de la zona por vía posterior. Bajo control amplificador de imágenes se colocan los cuatro tornillos pediculares L4-L5.

Posteriormente se procede a la obtención del injerto de cresta ilíaca generalmente derecha, mediante técnica subfascial:

**Grupo XCEL-MT-OSTEO-ALPHA:** Se obtienen 10 cc de autoinjerto de cresta ilíaca (ICBG).

**Grupo control:** Se obtienen 20cc de autoinjerto de cresta ilíaca.

El abordaje tipo TLIF (transforaminal lumbar interbody fusión) es derecho o izquierdo según la sintomatología del paciente y necesidad de liberación radicular. Se realiza una discectomía amplia con curetaje exhaustivo del espacio intersomático, colocando una caja de Peek y aproximadamente 10cc de autoinjerto de cresta ilíaca del paciente extraídos previamente, dentro del dispositivo intersomático y anterior al mismo.

Finalmente se realiza cruentación de las apófisis transversas y facetas articulares L4-L5, cierre de barras de artrodesis y aporte del injerto intertransverso posterior:



---

**Grupo XCEL-MT-OSTEO-ALPHA:** Los 10 cc del producto XCEL-MT-OSTEO-ALPHA se colocan en el espacio intertransverso del lado contrario al abordaje TLIF.

**Grupo control:** se colocan 10cc de autoinjerto de cresta ilíaca en el espacio intertransverso del lado contrario al abordaje TLIF.

En todos los pacientes se coloca el injerto de lecho obtenido de la artrectomía y laminectomía en el lado del abordaje del TLIF. Se realiza un cierre del abordaje quirúrgico mediante técnica habitual.

#### 4.1.10 Protocolo de visitas: inclusión, basal y seguimiento

##### ***Visita de inclusión***

Se informa detalladamente al paciente sobre el estudio y la posibilidad de inclusión en él. Se le entrega la “Hoja de Información al Paciente” (Anexo I) y “Consentimiento Informado” (Anexo II). Si el paciente confirma su participación en el estudio se le pide que firme y feche el consentimiento informado. Durante esta visita el investigador verifica el diagnóstico de la enfermedad a partir de una RX de raquis y una RM o TAC que debe tener el paciente previamente a la inclusión. Estas pruebas se consideran válidas si se han realizado durante los 12 meses previos a la visita de inclusión y se dispone de los resultados. En la visita de inclusión se realiza una exploración física y se revisa el historial médico del paciente.

##### ***Visita basal***

Se realizan las siguientes pruebas: electrocardiograma, radiografía anteroposterior de tórax, analítica básica con pruebas de coagulación y determinación de HIV, Lúes y antígenos de hepatitis B y C, test de embarazo si se requiere y RX de raquis. Estas determinaciones se deben realizar durante los tres meses anteriores a la cirugía. El paciente debe completar también los cuestionarios clínicos basales sobre los que se

compararán los posibles cambios a lo largo del estudio. Se comprueban los de los criterios de inclusión y exclusión así como de datos referentes a la patología en estudio y pruebas solicitadas (analíticas y pruebas de imagen). Se procede a la aleatorización y a la programación de quirófano según el brazo de tratamiento asignado:

Tratamiento A: XCEL-MT-OSTEO-ALPHA

- **Visita MO** (-21 d): Aspirado de MO
- **Visita 1** (día 0): Fusión espinal mediante implantación de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA en el día 21 del aspirado de MO.

Tratamiento B: Tratamiento estándar

- **Visita 1** (día 0): Fusión espinal con hueso de cresta ilíaca autóloga.

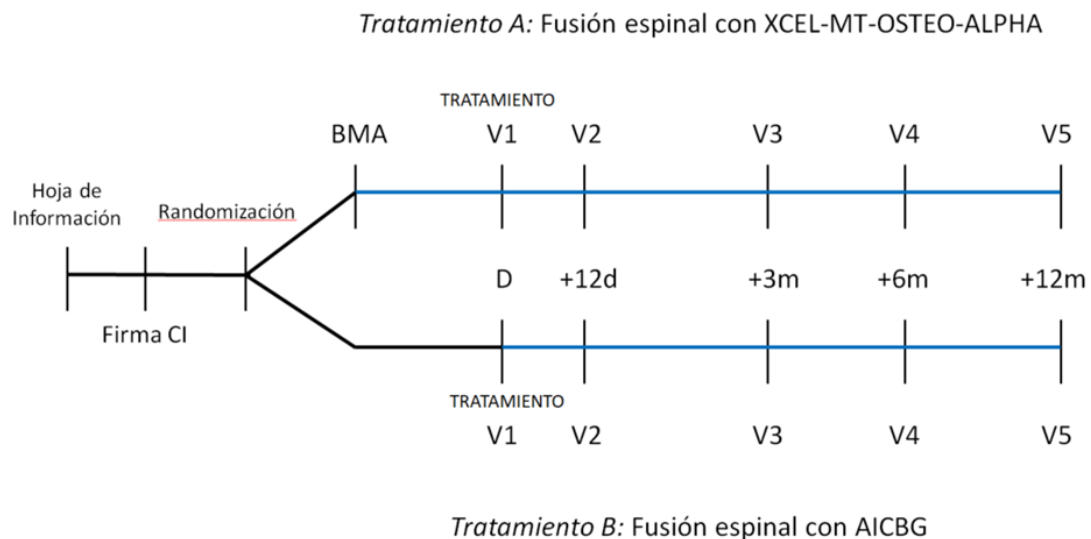


Figura 15: Esquema de visitas

---

### ***Visitas de seguimiento***

Las visitas durante el seguimiento son comunes en los dos grupos de tratamiento.

- **Visita 2** (+12 días de la implantación,  $\pm 3$  días): Evaluación de seguridad, cuestionario EVA y analítica de control. Dicha analítica se permitirá que se realice 5 días post cirugía, justo antes de dar de alta la paciente del centro hospitalario.

- **Visita 3** (+3 meses de la implantación,  $\pm 10$  días): Evaluación de seguridad, evaluación radiológica (Rx), cuestionarios SF-36, Oswestry, EVA y analítica de control.

- **Visita 4** (+6 meses de la implantación,  $\pm 15$  días): Evaluación de seguridad, evaluación radiológica (Rx, TC), cuestionarios SF-36, Oswestry, EVA y analítica de control.

- **Visita 5** (+12 meses de la implantación,  $\pm 3$  semanas): Evaluación de seguridad, evaluación radiológica (Rx, TC), cuestionarios SF-36, Oswestry, EVA y analítica de control.



---

bifosfonatos. La pauta del tratamiento del dolor postoperatorio se administra a todos los pacientes de acuerdo con el protocolo previo de este tipo de cirugía.

A los pacientes que presentan acontecimientos adversos (independientemente de si han abandonado o se les ha retirado del estudio) se les hace seguimiento hasta que el acontecimiento adverso se haya resuelto o estabilizado a un nivel aceptable tanto para el investigador como para el promotor del estudio.

Todos los pacientes incluidos en el estudio que hayan recibido la terapia celular (incluso los que hayan abandonado voluntariamente el estudio o se les retire del mismo) seguirán controles periódicos tras su participación en el estudio. Estos controles se realizarán en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología de cada uno de los hospitales participantes, concedores de la participación del paciente en el estudio, con una frecuencia no inferior a una vez al año y deben constar de una evaluación clínica, una Rx y de una analítica general. El seguimiento se hará con un mínimo de 5 años. En caso de que se detectara alguna información relevante para el estudio relacionada tanto con la eficacia del producto como con la seguridad del sujeto (atribuible a la terapia recibida durante el estudio) se comunica al promotor.

## 4.2 Aspectos éticos

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con: el protocolo establecido; los principios éticos acordados en la última versión vigente de la Declaración de Helsinki; la Directriz ICH sobre Buena Práctica Clínica (ICH Topic E: Good Clinical Practice. Note for Guidance on Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95) y cualquier nueva versión o modificaciones existentes; la legislación nacional y/o internacional aplicable.

Los pacientes elegibles sólo se han incluido en el estudio después de proporcionar por escrito el consentimiento informado previamente aprobado por el CEIC (Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica). En el Anexo II se muestra la *hoja de información al paciente* y el *consentimiento informado* utilizados. Éstos incluyen los elementos básicos listados en la Directriz ICH sobre Buenas Prácticas Clínicas.

Antes de iniciar el estudio, se obtuvo la aprobación del protocolo, del *consentimiento informado* y la *hoja de información al paciente* por parte del CEIC del centro Germans Trias i Pujol. Nº REF: AC-10-094 (Anexo III)

## 4.3 Análisis estadístico

### 4.3.1 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra total de 62 pacientes (31 por grupo) se ha estimado para detectar como estadísticamente significativa una diferencia de 1 punto entre los dos grupos en los cambios con respecto al valor basal de la escala de fusión de Molinari

---

para la radiología convencional de columna, asumiendo un riesgo de Tipo I=0.05, Beta=0.20 y pérdidas de seguimiento del 10%. Bajo las mismas asunciones, este tamaño de la muestra permitirá detectar como estadísticamente significativa una diferencia del 30% (ej.: 90% vs. 60%) en la viabilidad de los dos tratamientos estudiados (porcentaje de pacientes elegibles que empiezan el tratamiento).

#### 4.3.2 Poblaciones de análisis

**Población aleatorizada:** Es la población que incluye a todos los pacientes con un número de aleatorización asignado. Es la población de referencia para los análisis de viabilidad.

**Población de seguridad:** Es la población que incluye a todos los pacientes aleatorizados que reciben al menos el aspirado de médula ósea en el grupo A o el tratamiento quirúrgico en el grupo B. La población de seguridad es la población de análisis de las variables de seguridad del tratamiento.

**Población evaluable:** los pacientes se consideran evaluables si se someten a una fusión espinal según el método de tratamiento asignado.

**Población mFAS (Modified Full Analysis Set)** Conjunto de análisis completo modificado (mFAS): Pacientes evaluables que no tienen ninguna desviación importante del protocolo y que tienen al menos una evaluación basada en la TC después del tratamiento. Es la población de referencia para los análisis de eficacia.

#### 4.3.3 Métodos de análisis

En todos los análisis descriptivos, las variables categóricas se resumen mediante frecuencias y porcentajes de categoría. Para las distribuciones de variables continuas

se presenta la media y su desviación estándar, la mediana y los percentiles 25 y 75 de la distribución, el número de casos, el valor mínimo y el máximo. Todos los contrastes de hipótesis son bilaterales, con un nivel de significación del 5%. El resultado de un contraste de hipótesis comprende el Intervalo de Confianza del 95% de la(s) variable(s) analizada(s).

**Análisis de antecedentes y características demográficas:** Las características demográficas, la historia clínica, la exploración física, los valores de la analítica preoperatoria y de la radiografía de tórax y los datos del electrocardiograma de los pacientes evaluables se resumen listados y tablas para cada grupo de tratamiento.

**Análisis de la viabilidad del tratamiento:** El porcentaje de pacientes reemplazados antes de empezar el tratamiento y las causas de retirada de los pacientes elegibles para el estudio se describen y se comparan entre los dos grupos de aleatorización mediante pruebas de Chi-Cuadrado.

**Análisis de seguridad:** Los AE y los TEAE relacionados o no con el tratamiento estudiado se describen en global y por grupo de tratamiento. Todos los AE se describen según su clasificación por órganos y términos preferentes, la relación con el tratamiento y la severidad del AE.

**Análisis de eficacia:** Todas las variables de eficacia se describirán mediante las técnicas estadísticas apropiadas por visita y grupo de tratamiento. El porcentaje de pacientes que presenten una determinada valoración de la fusión espinal obtenida mediante TC helicoidal a los 6 y 12 meses o bien mediante radiografía de raquis (criterios de Molinari), se compara entre los dos tratamientos mediante una prueba del Chi-Cuadrado. En el supuesto que más de un 20% de celdas de la tabla de contingencia con frecuencia esperada fuese inferior a 5, se utiliza el test de Fisher. Se usa el mismo análisis para comparar la mejoría en la valoración de la fusión espinal con respecto al basal a los 6 y 12 meses y la respuesta parcial o completa a los 6 y 12 meses.



---

Los cambios a 7 días y a 3, 6 y 12 meses con respecto al basal de la EVA de dolor, del índice de Oswestry y del cuestionario SF-36 se comparan entre los dos tratamientos mediante la prueba de la t de Student para grupos independientes, en los casos que se cumplan los supuestos de normalidad. Si la distribución de datos no demuestra ser normal, se aplica el test no paramétrico de Mann-Whitney Wilcoxon. Además se describe el grado de discapacidad de Oswestry mediante tabla de frecuencias y se analizan las diferencias entre tratamientos mediante test de chi-cuadrado.

Los objetivos secundarios se analizan utilizando tanto la población de seguridad como la población mFAS.

#### **Datos no disponibles**

En los análisis de la seguridad del tratamiento no se realizará ningún tipo de imputación para los datos no disponibles.

En las variables de eficacia clínica, los valores no disponibles de la escala EVA, del índice de Oswestry y de las puntuaciones derivadas del SF-36 a los 7 días, 3, 6 y 12 meses se imputan mediante interpolación lineal. Los valores correspondientes a los pacientes perdidos en el seguimiento (“missing values”) son imputados arrastrando el último valor válido de cada variable. También se llevan a cabo unos análisis idénticos de sensibilidad, utilizando la estrategia de sólo datos disponibles sin ninguna imputación de valores (estrategia “Available Data Only”).

#### **4.3.4 Software**

El análisis estadístico se realiza mediante el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 17.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Poblaciones analizadas

La población de los pacientes seleccionados, n=79, se reclutó en las consultas de los distintos centros participantes, entre los pacientes con diagnóstico de espondilolistesis degenerativa o discopatía degenerativa que precisaban tratamiento mediante fusión vertebral tipo TLIF, cumplían los criterios de selección y aceptaron participar en el estudio.

Seis pacientes fueron fallos de selección: tres por presentar serologías positivas a los virus testados en el protocolo, uno por ser fumador de más de 10 cigarrillos al día, uno cambió de hospital de tratamiento y en uno se perdió el seguimiento.

Un total de 73 pacientes fueron aleatorizados, 36 al grupo A, tratamiento experimental, y 37 al grupo B, tratamiento estándar. Todos estos pacientes fueron incluidos en la **población aleatorizada**.

De los 36 pacientes randomizados en el grupo experimental, dos no realizaron el tratamiento; uno por desviación del protocolo y otro por retirada del consentimiento. De los 37 pacientes del grupo control, dos no se intervinieron; uno por pérdida de seguimiento y otro por retirada del consentimiento.

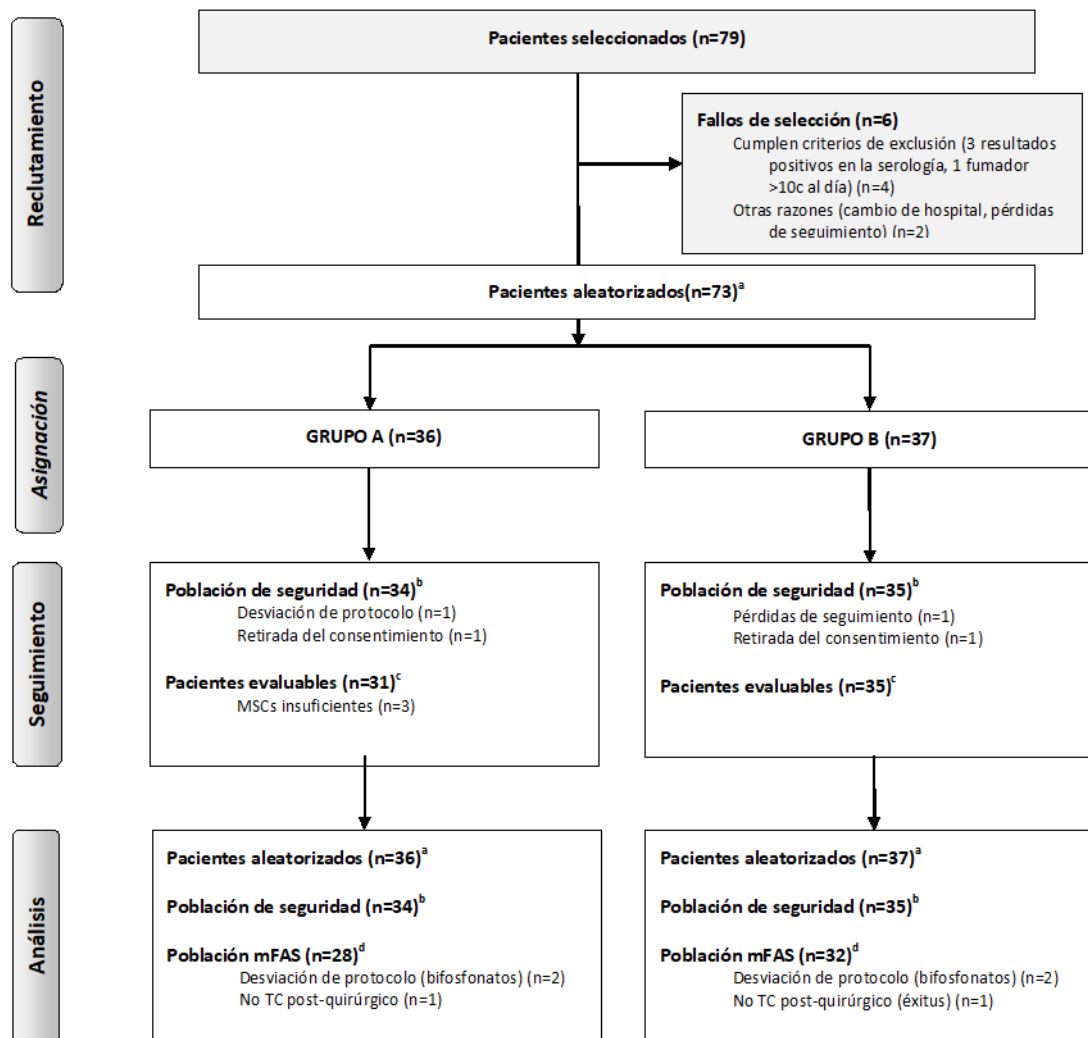
---

La **población de seguridad** estaba compuesta por 34 pacientes en el grupo A (pacientes en los que se efectuó al menos la aspiración de médula ósea) y 35 pacientes en el Grupo B (pacientes en que se realizó la fusión vertebral con cresta ilíaca autóloga).

La **población evaluable**, población a la que se realizó el tratamiento quirúrgico mediante fusión espinal, fue de 31 pacientes en el grupo A debido a que en tres de ellos no se consiguió la fabricación del producto XCEL- MT OSTEOALPHA. En el grupo B fue de 35 pacientes.

La **población mFAS (Modified Full Analysis Set)** que incluyó a los pacientes evaluables que no habían incurrido en ninguna violación importante del protocolo y que se sometieron al menos a una evaluación de eficacia mediante TC, estaba compuesta por 28 pacientes en el Grupo A y 32 pacientes en el Grupo B. Seis pacientes no se incluyeron en este conjunto de población. Cuatro porque fueron medicados con bisfosfonatos durante el periodo de estudio, un medicamento concomitante prohibido (n = 2 en el Grupo A y n = 2 en el Grupo B) y dos porque no se sometieron a una tomografía computarizada helicoidal posoperatoria (n = 1 en el Grupo A y n = 1 en el Grupo B)

El reclutamiento de los pacientes, aleatorización, exclusión, seguimiento y análisis se resumen en el diagrama de flujo de la Figura 17.



*a* Pacientes aleatorizados: Todos los pacientes con un número de aleatorización asignado.

*b* Población de seguridad: Pacientes aleatorizados que recibieron al menos el aspirado de médula ósea en el grupo A o el tratamiento quirúrgico en el grupo B.

*c* Pacientes evaluables: los pacientes se consideraron evaluables si se sometieron a una fusión espinal según el método de tratamiento asignado.

*d* Población mFAS (Modified Full Analysis Set) Conjunto de análisis completo modificado (mFAS): Pacientes evaluables que no tuvieron ninguna desviación importante del protocolo y que tuvieron al menos una evaluación basada en la TC después del tratamiento

Figura 17. Diagrama de flujo del ensayo clínico

## 5.2 Datos basales

### 5.2.1 Datos demográficos y antropométricos

Las características demográficas fueron similares entre los dos grupos de estudio. Como se muestra en la tabla 1, la edad media fue de 61.0 años en el grupo A y 60.4 años en el grupo B. Los pacientes eran predominantemente mujeres, 73.5% en el grupo A y el 60.0% en el grupo B. La gran mayoría de los pacientes en ambos grupos eran de raza caucásica.

Tabla 1. Datos demográficos

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total Población de Seguridad (n=69)
<b>Edad</b>	Media (95%CI)	61.03 ( 55.92 , 66.13)	60.40 ( 56.85 , 63.95)	60.71 ( 57.70 , 63.72)
	Desviación estándar (DE)	14.63	10.32	12.54
	Mediana	65.00	62.00	64.00
	(Min, Max)	( 28.00, 85.00)	( 32.00, 77.00)	( 28.00, 85.00)
	P-valor T-test			0.8375
<b>Sexo</b>	Hombre	9 (26.47%)	14 (40.00%)	23 (33.33%)
	Mujer	25 (73.53%)	21 (60.00%)	46 (66.67%)
	P-valor Chi-square			0.2333
<b>Raza</b>	Caucásica	33 (97.06%)	34 (97.14%)	67 (97.10%)
	Otras	1 (2.94%)	1 (2.86%)	2 (2.90%)
	P-valor Fisher			1.0000
<i>Asiática y Boliviana fueron especificadas como otras razas</i>				

La altura y el peso medios también fueron similares entre ambos grupos de estudio (tabla 2). El índice de masa corporal (IMC) de los pacientes fue principalmente indicativo de sobrepeso (IMC 25-29.9; 44,1% en el Grupo A y 48.6% en el Grupo B) u obesidad (IMC  $\geq$  30; 23.5% en el Grupo A y 25.7% en el Grupo B).

Tabla 2. Datos antropométricos

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total Población de Seguridad (n=69)
<b>Peso (kg)</b>	n	30	34	64
	N. missing	4	1	5
	Media (95%CI)	69.96 ( 65.07 , 74.85)	74.29 ( 69.05 , 79.54)	72.26 ( 68.71 , 75.81)
	Desviación estándar (DE)	13.08	15.03	14.21
	Mediana	71.50	72.50	72.50
	(Min, Max)	( 41.50, 93.00)	( 46.00, 105.00)	( 41.50, 105.00)
	P-valor T-test			0.2262
<b>Altura (cm)</b>	n	30	32	62
	N. missing	4	3	7
	Media (95%CI)	159.93 (155.78 , 164.09)	161.50 (157.39 , 165.61)	160.74 (157.90 , 163.59)
	Desviación estándar (DE)	11.13	11.40	11.20
	Mediana	157.50	159.50	158.50
	(Min, Max)	(144.00, 186.00)	(142.00, 184.00)	(142.00, 186.00)
	P-valor T-test			0.5864
<b>IMC</b>	n	30	32	62
	N. missing	4	3	7
	Media (95%CI)	27.23 ( 25.87 , 28.58)	28.34 ( 26.68 , 30.00)	27.80 ( 26.74 , 28.86)
	Desviación estándar (DE)	3.63	4.60	4.16
	Mediana	27.09	27.72	27.55
	(Min, Max)	( 20.01, 33.33)	( 19.91, 41.16)	( 19.91, 41.16)
	P-valor Wilcoxon			0.3941
<b>Clasificación IMC</b>	Missing	4 (11.76%)	3 (8.57%)	7 (10.14%)
	Bajo peso	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	Normal	7 (20.59%)	6 (17.14%)	13 (18.84%)
	Sobrepeso	15 (44.12%)	17 (48.57%)	32 (46.38%)
	Obesidad	8 (23.53%)	9 (25.71%)	17 (24.64%)
	P-valor Chi-square			0.9065

### 5.2.2 Diagnóstico inicial

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de espondilolistesis degenerativa grado I de Meyerding (64.71% y 71.43% respectivamente). La enfermedad degenerativa aislada del disco fue el diagnóstico en el 20.6% de los pacientes del grupo A y en el 11.4% del grupo B y la espondilolistesis degenerativa grado 2 en el 14.71% y el 17.14% respectivamente, sin presentar diferencias significativas en el diagnóstico entre los dos grupos (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico inicial

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total Población de Seguridad (n=69)
<b>Diagnóstico inicial</b>	Discopatías degenerativa L4-L5	7 (20.59%)	4 (11.43%)	11 (15.94%)
	Espondilolistesis degenerativa grado 1	22 (64.71%)	25 (71.43%)	47 (68.12%)
	Espondilolistesis degenerativa grado 2	5 (14.71%)	6 (17.14%)	11 (15.94%)
	P-valor Chi-square(**)			0.5809

\*\* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento

En dos de los pacientes del grupo B (5.4%) se realizó una artrodesis en 2 niveles, L4-L5-S1, con TLIF L4-L5 según el protocolo quirúrgico descrito. En ningún paciente del grupo A se realizó artrodesis a dos niveles.

### 5.2.3 Comorbilidades

Casi todos los pacientes presentaban comorbilidades al inicio del estudio (91.2% en el grupo A y 91.4% en el grupo B). Las comorbilidades más frecuentes,  $\geq 10\%$  en cualquiera de los dos grupos, fueron:

- Hipertensión (41.2% y 45.7% en grupo A y grupo B respectivamente)
- Dislipidemia (32.4% y 20.0%)
- Depresión (23.5% y 22.9%)
- Obesidad (8.8% y 20.0%)
- Hipercolesterolemia (11.8% y 8.6%)
- Diabetes mellitus tipo 2 (5.9% y 14.3%)
- Osteoporosis (11.8% y 8.6%)
- Osteoartritis (8.8% y 17.1%)
- Ansiedad (0.0% y 11.4%)

### 5.3 Objetivos primarios

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la viabilidad y seguridad de la implantación de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA para la fusión espinal en la enfermedad degenerativa de la columna vertebral, verificando si cada uno de los procedimientos establecidos en el protocolo es factible y registrando los posibles eventos adversos relacionados con esta terapia celular.



---

### 5.3.1 Viabilidad

Para evaluar la viabilidad de la técnica propuesta se documentaron el número y el porcentaje de pacientes reemplazados en cada grupo de tratamiento y las causas de la retirada de los pacientes. Este análisis se realizó en la población aleatorizada (n=36 y n=37 para el Grupo A y el Grupo B respectivamente).

En el Grupo A la implantación de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA se realizó en 31 (86.1%) de los pacientes aleatorizados (n=36). Dos pacientes abandonaron el estudio antes de la aspiración de BM: uno retiró su consentimiento y el otro tuvo que ser excluido debido a una desviación de protocolo.

De los 34 pacientes que se realizaron la extracción de médula ósea, el 91.1% (n = 31) recibieron el producto XCEL-MT-OSTEO-ALPHA. En tres pacientes no se consiguió fabricar el producto de ingeniería tisular: dos de ellos no tenían suficientes MSC en el aspirado para realizar el cultivo y en un paciente no se consiguió suficiente expansión de las MSC tras el cultivo para fabricar el producto.

El aspirado de la médula ósea se realizó en 34 pacientes sin complicaciones en el procedimiento, obteniéndose un volumen medio de 163.3, mayor a los parámetros establecidos en el estudio de 100-150mL. La celularidad media del aspirado fue de 2.1 (1.8, 2.4) CN/ml y la viabilidad celular media casi del 90%, Tabla 4).

Tabla 4. Características del aspirado de médula ósea

Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=36)		
Volumen (ml)	N	34
	N. missing	2

	Media (95%CI)	163.33 (154.12 , 172.54)
	Desviación Estándar (DE)	26.40
	Mediana	162.15
	(Min, Max)	(127.00, 223.90)
<b>Celularidad (CN/ml)</b>		
	N	34
	N. missing	2
	Media (95%CI)	2.09 (1.76, 2.42)
	Desviación Estándar (DE)	0.95
	Mediana	1.88
	(Min, Max)	(0.57, 4.81)
<b>Viabilidad (%)</b>		
	N	34
	N. missing	2
	Media (95%CI)	89.93 (88.12, 91.73)
	Desviación Estándar (DE)	5.17
	Mediana	91.35
	(Min, Max)	(71.24, 95.80)
<i>ml: mililitros. CN: células nucleadas.</i>		

El tiempo transcurrido desde la aspiración de médula ósea hasta la implantación del producto fue de 21.3 días (20.9, 21.7), de acuerdo con los 21 días estimados en el protocolo para obtener el XCEL-MT-OSTEO-ALPHA.

Todos los pacientes recibieron un volumen de 10 cc de producto, con una concentración celular media de 7.8 (7.0, 8.5) x 10<sup>5</sup> MSC/cc.

Tabla 5. Características del producto final, XCEL-MT-OSTEO-ALPHA

Group A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=36)		
<b>Concentración celular (10<sup>5</sup> MSC/cc)</b>	n	31
	Missing	5
	Media (95%CI)	7.76 (7.00, 8.52)
	Desviación Estándar (DE)	2.07
	Mediana	8.20
	(Min, Max)	(1.30, 9.86)

---

La cirugía también se realizó según lo previsto en la mayoría de los pacientes del grupo B (n=35, 94.6% de los pacientes aleatorizados). Dos pacientes no se sometieron a la intervención quirúrgica: uno retiró el consentimiento y el otro no se presentó a la cirugía.

### 5.3.2 Seguridad

Para evaluar la seguridad se recogieron y compararon la aparición de efectos adversos tras iniciar el tratamiento (TEAE), ya fuera el aspirado de médula en el grupo A o la cirugía en el grupo B. También se hicieron estudios mediante análisis de sangre en las visitas de control y revisión de la medicación concomitante utilizada durante todo el periodo de seguimiento.

La mayoría de los pacientes que recibieron algún tratamiento experimentaron TEAE durante el estudio (88.2% en el grupo A y 97.1% en el grupo B), la mayoría de ellos relacionados con el dolor postquirúrgico. Náuseas (14.7% y 8.6%), parestesias (11.8% y 8.6%), infección urinaria (11.8% y 2.9%) y pirexia (2.9% y 11.4%) fueron los efectos adversos observados más frecuentemente después del dolor. La aspiración de la médula ósea no pareció aumentar la tasa de EA del procedimiento en los pacientes del grupo A.

Ocho pacientes sufrieron un TEAE grave: 5 pacientes (14.7%) del grupo A (radiculopatía lumbar, infección de la herida postoperatoria, accidente cerebrovascular isquémico, cálculo en el conducto biliar y fractura de tobillo) y 3 pacientes (8.6%) del grupo B (síndrome linfoproliferativo con resultado de muerte, infección de la herida postoperatoria y herniación del disco intervertebral en el segmento L3-L4 adyacente). El paciente del grupo B que murió por una enfermedad linfoproliferativa fue reportado en forma de evento adverso grave.

No se consideró que ninguno de los TEAE estuviera relacionado con el tratamiento del estudio (Tabla 6).

Tabla 6. Sumario de TEAEs

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)
<b>Cualquier TEAE</b>	Si	30 (88.24%)	34 (97.14%)
	No	4 (11.76%)	1 (2.86%)
<b>Numero de TEAEs</b>		163	167
<b>Cualquier TEAE grave</b>	Si	5 (14.71%)	3 (8.57%)
	No	29 (85.29%)	32 (91.43%)
<b>Cualquier TEAE con resultado de muerte</b>	Si	0 (0.00%)	1 (2.86%)
	No	34 (100.00%)	34 (97.14%)
<b>Cualquier TEAE relacionado con el producto</b>	Si	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	No	34 (100.00%)	35 (100.00%)
<i>TEAE se define como cualquier AE que se inicia después de la aspiración de la MO (grupo A) o después de la intervención quirúrgica (grupo B)</i>			

Se describieron cambios analíticos durante el seguimiento en pacientes con anemia postoperatoria. El grupo B presentó de media más reducción en los valores de hemoglobina y hematocrito en el primer control analítico que el grupo A: la media del descenso del hematocrito fue de -7.30 puntos (-8.7, -5.9) en el grupo A vs -8.7 (-9.9, -7.5) en el grupo B, mientras que el descenso medio de la hemoglobina fue de -2.7 g/dL (-3.1, -2.2) en grupo A vs -3.04 (-3.4, -2.7) en el grupo B. Los pacientes con infección de herida, uno en cada grupo, presentaron elevaciones en marcadores inflamatorios como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). Un paciente del grupo B presentó alteración de urea y creatinina en las visitas 2 y 3 por insuficiencia renal leve. No se observaron otras anomalías clínicamente significativas en los valores de laboratorio.

Se analizó el número de pacientes con medicación concomitante y su clase terapéutica durante todo el seguimiento. Todos los pacientes de la población de seguridad tomaron al menos una medicación concomitante durante el estudio. Los medicamentos concomitantes más frecuentes (>15% en cualquier grupo) fueron: omeprazol (82.3% y 82.9% en el Grupo A y el Grupo B, respectivamente), paracetamol (88.2% y 80.0%), tramadol (52.9% y 60.0%), metamizol sódico (52.9% y 54.3%), ibuprofeno (41.2% y 34.3%), pregabalina (38.2% y 34.3%), dexketoprofeno (29.4% y 31.4%), gabapentina (26.5% y 34.3%), diazepam (26.5% y 11.4%), enoxaparina (26.5% y 17.1%), morfina (23.5% y 14.3%), cefazolina (20.6% y 20.0%), tramadol y paracetamol (20.6% y 14.3%), hidroclorotiazida (20.6% y 11.4%), simvastatina (17.7% y 22.9%), lorazepam (17.7% y 20.0%), metformina (2.9% y 22.9%), clonazepam (17.7% y 20.0%), atorvastatina (17.7% y 11.4%), ácido acetilsalicílico (14.7% y 17.1%), ondasetrón (14.7% y 17.1%) y fluoxetina (2.9% y 17.1%). Los medicamentos más frecuentemente utilizados, clasificados por su clase terapéutica, se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Medicación concomitante

	Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)
Toma de medicación concomitante	34 (100.00%)	35 (100.00%)
<b>ANALGESICOS</b> Paracetamol, Tramadol, Metamizol, Morfina, Fentanilo, Tapentadol	31 (91.18%)	33 (94.29%)
<b>MEDICACIÓN PARA ENFERMEDADES ACIDO-PÉPTICAS</b> Omeprazol, Pantoprazol, Ranitidina, Lansoprazol	31 (91.18%)	29 (82.86%)
<b>ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIREUMÁTICOS</b> Ibuprofeno, Dexketoprofeno, Diclofenaco, Etoricoxib, Indometacina, Naproxeno, Aceclofenaco, Celecoxib	23 (67.65%)	27 (77.14%)
<b>ANTIEPILEPTICOS</b> Pregabalina, Gabapentina, Clonazepam	21 (61.76%)	25 (71.43%)
<b>ANTITROMBOTICOS</b> Enoxaparina, Acido Acetilsalicilico, Bemiparina, Acenocoumarol, Clopidogrel, Heparina	16 (47.06%)	16 (45.71%)
<b>PSICOLÉPTICOS</b> Diazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Midazolam, Droperidol	15 (44.12%)	15 (42.86%)
<b>ANTIBACTERIANOS SISTÉMICOS</b> Cefazolina, Amoxicilina, Ciprofloxacino, Fosfomicina, Levofloxacino, Clindamicina, Vancomicina	14 (41.18%)	14 (40.00%)

<b>MEDICACIÓN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA</b> Enalapril, Losartan, Lisinopril, Captopril, Olmesartan, Ramipril, Valsartan	13 (38.24%)	15 (42.86%)
<b>MEDICACIÓN PARA HIPERLIPIDEMIAS</b> Simvastatina, Atorvastatina, Pravastatina, Ezetimibe	14 (41.18%)	13 (37.14%)
<b>ANTIDEPRESIVOS</b> Fluoxetina, Amitriptilina, Mirtazapina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram	6 (17.65%)	13 (37.14%)
<b>DIURETICOS</b> Hydroclorotiacida, Furosemida	8 (23.53%)	6 (17.14%)
<b>SUPLEMENTOS MINERALES</b> Calcio con vitamina D, Carbonato de calcio	8 (23.53%)	6 (17.14%)
<b>CORTICOSTEROIDES DE USO SISTÉMICO</b> Metilprednisolona, Dexametasona, Prednisona	6 (17.65%)	6 (17.14%)
<b>MEDICAMENTOS PARA DIABETES</b> Metformina, Gliclacida, Insulinas y análogos	3 (8.82%)	8 (22.86%)
<b>ANTIANÉMICOS</b> Sulfato Ferroso, Cianocobalamina, Hierro trivalent, preparaciones orales	9 (26.47%)	2 (5.71%)
<b>ANTIEMETICOS</b> Ondansetron	5 (14.71%)	6 (17.14%)
<b>ANTIISTAMÍNICOS SISTÉMICOS</b> Dexclorfeniramina, ebastina, cetirizina	4 (11.76%)	5 (14.29%)
<b>BETA BLOQUEANTES</b> Bisoprolol, Carvedilol	3 (8.82%)	5 (14.29%)
<b>MEDICACIÓN PARA ALTERACIONES FUNCIONALES GASTROINTESTINALES</b> Metoclopramida	6 (17.65%)	2 (5.71%)
<b>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO</b> Amlodipina, Diltiazem, Nifedipina	5 (14.71%)	2 (5.71%)
<b>MEDICAMENTOS PARA ENFERMEDADES ÓSEAS</b> Ácido Alendronico, Denosumab, Ácido Risedronico	4 (11.76%)	3 (8.57%)
<b>TERAPIAS CARDÍACAS</b> Nitroglicerina, Digoxina	3 (8.82%)	3 (8.57%)
<b>VITAMINAS</b> Calcifediol, Calcitriol, Colecalciferol	3 (8.82%)	3 (8.57%)
<b>MEDICACIÓN PARA ESTREÑIMIENTO</b>	0 (0.00%)	5 (14.29%)
<b>MEDICACIÓN PARA ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA PULMONAR</b> Salbutamol	1 (2.94%)	4 (11.43%)
<b>OTROS FÁRMACOS DEL SISTEMA NERVIOSO</b> Betahistine	3 (8.82%)	2 (5.71%)
<b>MEDICAMENTOS UROLOGICOS</b> Finasteride, Tamsulosin	2 (5.88%)	3 (8.57%)
<b>ANTIGOTOSOS</b> Allopurinol	1 (2.94%)	3 (8.57%)
<b>PREPARACIONES PARA RESFRIADOS Y TOS</b> Acetilcisteina, Ambroxol, Carbocisteina, Codeina	1 (2.94%)	3 (8.57%)
<b>OFTALMOLOGICOS</b> latanoprost	2 (5.88%)	2 (5.71%)
<b>MEDICAMENTOS TIROIDEOS</b> Levotiroxina	2 (5.88%)	2 (5.71%)
<b>ANTIFUNGICOS PARA USO DERMATOLÓGICO</b> Ciclopirox	0 (0.00%)	3 (8.57%)
<b>ANTIHIPERTENSIVOS</b> Doxazosina	1 (2.94%)	1 (2.86%)
<b>ANTIVÍRICOS DE USO SISTÉMICO</b> Aciclovir	2 (5.88%)	0 (0.00%)
<b>IMMUNOSUPRESORES</b> Metotrexato	0 (0.00%)	2 (5.71%)

---

## 5.4 Objetivos secundarios

### 5.4.1 Fusión ósea por imagen

#### 5.4.1.1 Radiología simple

La evaluación de la fusión mediante radiología simple se hizo mediante la escala de fusión de Molinari a los 3, 6 y 12 meses postcirugía. Se evaluaron tanto las fusiones anteriores como las posteriores (Tabla 8).

Se observaron diferencias significativas en la distribución de los pacientes por grado de fusión de Molinari en la evaluación de la fusión espinal posterior a los 3 meses ( $p=0.0131$ ), 6 meses ( $p=0.0365$ ) y 12 meses ( $p=0.0004$ ). En el Grupo A la mayoría de los pacientes tuvieron una fusión posterior de grado 1 a los 3 meses del tratamiento (41.2%), mientras que la mayoría de los pacientes del Grupo B mostraron una fusión posterior de grado 2 en ese momento (37.1%). Los grados de fusión Molinari 1 o 2 fueron los más comunes para el Grupo A, tanto a los 6 meses (32.4% y 32.4% de los pacientes de grado 1 y 2 respectivamente) como a los 12 meses (32.4% y 41.2%). Para el Grupo B, los grados más comunes fueron el grado 2 o 3 tanto a los 6 meses (25.7% y 28.6% de los pacientes en el grado 2 y 3 respectivamente) como a los 12 meses (34.3% y 22.9%). Aunque ningún paciente del Grupo A mostró una fusión espinal posterior de grado 4, es decir, una reabsorción de injerto bilateral, el 20.0% de los pacientes del Grupo B sí mostraron una fusión grado 4 con reabsorción bilateral del injerto. La presencia de fusión posterior, que incluye los grados 1 y 2 de la escala de Molinari, fue de 70.6%, 64.7% y 73.5% a los 3, 6 y 12 meses en el grupo de tratamiento experimental, frente al 51.43%, 37.14% y 42.86% en el grupo control.

Como era de esperar, no se observaron diferencias significativas a los 3, 6 y 12 meses entre los grupos en la fusión anterior. La fusión Molinari de grado 2 (puente parcial) en la región anterior fue el grado más común observado en ambos grupos a los 3 meses (52.9% y 48.6% en el Grupo A y el Grupo B, respectivamente) y a los 6 meses (44.1% y 42.9%) de la cirugía. A los 12 meses después del tratamiento, un número ligeramente superior de pacientes del Grupo A presentaban un grado 1 (puente óseo completo) (35.3%) de fusión de Molinari que un grado 2 (32.4%), no siendo éste el caso de los pacientes del Grupo B, en los que el grado más común era el grado 2 (42.9%) o el grado 3 (radiolucencia alrededor de la jaula con o sin puente parcial) (22.9%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa, aunque se observó una tendencia estadística.

Tabla 8. Grados de fusión espinal por radiología simple a los 3, 6 y 12 meses

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total Población de seguridad (n=69)
<b>Fusión Anterior 3m</b>	Grado 1: Puentes completos	3 (8.82%)	6 (17.14%)	9 (13.04%)
	Grado 2: Puentes parciales	18 (52.94%)	17 (48.57%)	35 (50.72%)
	Grado 3: Radiolucencia con o sin puentes parciales	5 (14.71%)	6 (17.14%)	11 (15.94%)
	Grado 4: Reabsorción completa del injerto	1 (2.94%)	1 (2.86%)	2 (2.90%)
	Missing	7 (20.59%)	5 (14.29%)	12 (17.39%)
	P-valor Fisher *			0.8142
<b>Fusión Post 3m</b>	Grado 1: Puentes completos bilaterales intertransversos	14 (41.18%)	5 (14.29%)	19 (27.54%)
	Grado 2: Completo unilateral +/- parcial contralateral	10 (29.41%)	13 (37.14%)	23 (33.33%)
	Grado 3: Radiolucencia o puentes parciales bilaterales	4 (11.76%)	9 (25.71%)	13 (18.84%)
	Grado 4: Reabsorción del injerto bilateral	0 (0.00%)	4 (11.43%)	4 (5.80%)
	Missing	6 (17.65%)	4 (11.43%)	10 (14.49%)
	P-valor Fisher *			0.0131
<b>Fusión Anterior 6m</b>	Grado 1: Puentes completos	7 (20.59%)	4 (11.43%)	11 (15.94%)
	Grado 2: Puentes parciales	15 (44.12%)	15 (42.86%)	30 (43.48%)
	Grado 3: Radiolucencia con o sin puentes parciales	4 (11.76%)	6 (17.14%)	10 (14.49%)
	Grado 4: Reabsorción completa del injerto	0 (0.00%)	1 (2.86%)	1 (1.45%)
	Missing	8 (23.53%)	9 (25.71%)	17 (24.64%)
	P-valor Fisher *			0.5888



<b>Fusión Post 6m</b>	Grado 1: Puentes completos bilaterales intertransversos	11 (32.35%)	4 (11.43%)	15 (21.74%)
	Grado 2: Completo unilateral +/- parcial contralateral	11 (32.35%)	9 (25.71%)	20 (28.99%)
	Grado 3: Radiolucencia o puentes parciales bilaterales	3 (8.82%)	10 (28.57%)	13 (18.84%)
	Grado 4: Reabsorción del injerto bilateral	1 (2.94%)	3 (8.57%)	4 (5.80%)
	Missing	8 (23.53%)	9 (25.71%)	17 (24.64%)
	P-valor Fisher *			0.0365
<b>Fusión Ant 12m</b>	Grado 1: Puentes completos	12 (35.29%)	6 (17.14%)	18 (26.09%)
	Grado 2: Puentes parciales	11 (32.35%)	15 (42.86%)	26 (37.68%)
	Grado 3: Radiolucencia con o sin puentes parciales	3 (8.82%)	8 (22.86%)	11 (15.94%)
	Grado 4: Reabsorción completa del injerto	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	Missing	8 (23.53%)	6 (17.14%)	14 (20.29%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0935
<b>Fusión Post 12m</b>	Grado 1: Puentes completos bilaterales intertransversos	11 (32.35%)	3 (8.57%)	14 (20.29%)
	Grado 2: Completo unilateral +/- parcial contralateral	14 (41.18%)	12 (34.29%)	26 (37.68%)
	Grado 3: Radiolucencia o puentes parciales bilaterales	1 (2.94%)	8 (22.86%)	9 (13.04%)
	Grado 4: Reabsorción del injerto bilateral	0 (0.00%)	7 (20.00%)	7 (10.14%)
	Missing	8 (23.53%)	5 (14.29%)	13 (18.84%)
	P-valor Fisher *			0.0004
<i>"Missing" hace referencia tanto a no realizado como a datos no disponibles</i>				
<i>* P-valor. Comparación entre los dos grupos de tratamiento</i>				
<i>Chi-cuadrado (<math>\chi^2</math>) o test exacto de Fisher se realizaron excluyendo 'Missing'</i>				

En general, el porcentaje de pacientes con fusión espinal, ya fuera anterior y/o posterior, fue similar entre los grupos a los 3 meses después del tratamiento ( $p=0.2448$ ), pero mostró diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses ( $p=0.0124$ ) y a los 12 meses ( $p=0.0003$ ). La mayoría de los pacientes del Grupo A mostraron fusión espinal a los 3 meses (70.6%), 6 meses (67.7%) y 12 meses (76.5%) después del tratamiento. En el Grupo B la mayoría de los pacientes mostraron fusión espinal a los 3 meses (62.9%), este porcentaje fue menor a los 6 meses (42.9%) y a los 12 meses (51.4%; Tabla 9).

Tabla 9. Fusión espinal por radiología simple a los 3, 6 y 12 meses

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total Población de Seguridad (n=69)
<b>Fusión espinal a los 3 meses</b>				
	Sí	24 (70.59%)	22 (62.86%)	46 (66.67%)
	No	4 (11.76%)	8 (22.86%)	12 (17.39%)
	Missing	6 (17.65%)	5 (14.29%)	11 (15.94%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.2448
<b>Fusión espinal a los 6 meses</b>				
	Sí	23 (67.65%)	15 (42.86%)	38 (55.07%)
	No	3 (8.82%)	11 (31.43%)	14 (20.29%)
	Missing	8 (23.53%)	9 (25.71%)	17 (24.64%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0124
<b>Fusión espinal a los 12 meses</b>				
	Sí	26 (76.47%)	18 (51.43%)	44 (63.77%)
	No	0 (0.00%)	12 (34.29%)	12 (17.39%)
	Missing	8 (23.53%)	5 (14.29%)	13 (18.84%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0003
<i>"Missing" hace referencia tanto a no realizado como a datos no disponibles</i>				
<i>* P-valor. Comparación entre los dos grupos de tratamiento. P-valor <math>\chi^2</math> o test exacto de Fisher se realizan excluyendo 'Missing'</i>				

Los resultados para la población mFAS fueron similares a los descritos para la población de seguridad (Anexo IV, Tablas suplementarias S1 y S2).

#### 5.4.1.2 Tomografía computerizada

La mayoría de los pacientes del Grupo A presentaron una fusión espinal posterior en el lado con XCEL-MT-OSTEO-ALPHA a los 6 meses después del tratamiento (82.4%) y a los 12 meses después del tratamiento (76.5%), según se evaluó con la tomografía computerizada. Este porcentaje fue significativamente más alto que en el Grupo B a los

6 meses postratamiento (45.7%; p=0.0001) y tuvo una tendencia hacia la significación a los 12 meses postratamiento (65.7%; p=0.0731; Tabla 10)

Un mayor porcentaje de pacientes en el Grupo A vs. Grupo B presentaron fusión espinal posterior en el lado con NO XCEL-MT-OSTEO-ALPHA o cc de injerto de cresta ilíaca a los 6 meses postratamiento (64.7% en el Grupo A y 31.4% en el Grupo B; p=0.0024), pero no a los 12 meses postratamiento, donde el porcentaje de pacientes fue similar (64.7% en el Grupo A y 57.1% en el Grupo B; p=0.2226).

El porcentaje de pacientes que presentaron una fusión espinal anterior tanto a los 6 meses (73.5% en el Grupo A y 62.9% en el Grupo B; p=0.219) como a los 12 meses (79.4% en el Grupo A y 74.3% en el Grupo B; p=0.1522) después del tratamiento fueron similares entre los grupos.

Tabla 10. Evaluación por TC. Fusión posterior y fusión anterior.

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total Población de seguridad (n=69)
<b>Fusión Posterior a los 6 meses en el lado de XCEL-MT-OSTEOALPHA o 10 cc de ICBG</b>				
	Si	28 (82.35%)	16 (45.71%)	44 (63.77%)
	No	1 (2.94%)	14 (40.00%)	15 (21.74%)
	Missing	5 (14.71%)	5 (14.29%)	10 (14.49%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0001
<b>Fusión Posterior a los 6 meses en el lado contralateral, injerto local</b>				
	Si	22 (64.71%)	11 (31.43%)	33 (47.83%)
	No	7 (20.59%)	19 (54.29%)	26 (37.68%)
	Missing	5 (14.71%)	5 (14.29%)	10 (14.49%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0024
<b>Fusión Anterior a los 6 meses con 10cc ICBG</b>				
	Si	25 (73.53%)	22 (62.86%)	47 (68.12%)
	No	4 (11.76%)	8 (22.86%)	12 (17.39%)
	Missing	5 (14.71%)	5 (14.29%)	10 (14.49%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.2194

<b>Fusión Posterior a los 12 meses en el lado de XCEL-MT-OSTEOALPHA o 10 cc de ICBG</b>	Si	26 (76.47%)	23 (65.71%)	49 (71.01%)
	No	4 (11.76%)	11 (31.43%)	15 (21.74%)
	Missing	4 (11.76%)	1 (2.86%)	5 (7.25%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0731
<b>Fusión Posterior a los 12 meses en el lado contralateral, injerto local</b>				
<b>Fusión Posterior a los 12 meses en el lado contralateral, injerto local</b>	Si	22 (64.71%)	20 (57.14%)	42 (60.87%)
	No	8 (23.53%)	14 (40.00%)	22 (31.88%)
	Missing	4 (11.76%)	1 (2.86%)	5 (7.25%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.2226
<b>Fusión Anterior a los 12 meses con 10cc ICBG</b>				
<b>Fusión Anterior a los 12 meses con 10cc ICBG</b>	Si	27 (79.41%)	26 (74.29%)	53 (76.81%)
	No	3 (8.82%)	8 (22.86%)	11 (15.94%)
	Missing	4 (11.76%)	1 (2.86%)	5 (7.25%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.1522
<i>ICBG, injerto autólogo de cresta iliaca.                      "Missing" hace referencia tanto a <u>no realizado</u> como a <u>datos no disponibles</u>                      * P-valor. Comparación entre los dos grupos de tratamiento. Test de P-valor se realizaron excluyendo 'Missing'</i>				

Los pacientes con respuesta completa fueron definidos como pacientes que presentaban fusión anterior y posterior, mientras que los pacientes de respuesta parcial tenían fusión anterior o posterior, pero no ambas.

La respuesta completa al tratamiento por TAC a los 6 meses fue significativamente mayor en el grupo A (70.6%) que en el grupo B (40%) (p=0.0038). Esta diferencia significativa se mantuvo a los 12 meses (70.6% en el grupo A y 51.4% en el grupo B; p=0.023). La tasa de respuesta parcial o completa a los 6 meses también fue significativamente mayor en el grupo A en comparación con el grupo B (85.3% vs 68.6%; p=0.0244), pero las tasas fueron similares a los 12 meses (85.3% en el grupo A y 88.6% en el grupo B; p=0.616), indicando un mayor número de respuestas parciales en el grupo B (Tabla 11).

Tabla 11. Evaluación por TC. Respuesta completa o parcial al tratamiento

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total Población de Seguridad (n=69)
<b>Fusión completa 6 meses (ant Y post)</b>				
	Sí	24 (70.59%)	14 (40.00%)	38 (55.07%)
	No	5 (14.71%)	16 (45.71%)	21 (30.43%)
	Missing	5 (14.71%)	5 (14.29%)	10 (14.49%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0038
<b>Fusión parcial o completa 6 meses (ant Y/O post)</b>				
	Sí	29 (85.29%)	24 (68.57%)	53 (76.81%)
	No	0 (0.00%)	6 (17.14%)	6 (8.70%)
	Missing	5 (14.71%)	5 (14.29%)	10 (14.49%)
	p-Valor Fisher			0.0237
<b>Fusión completa 12 meses (ant Y post)</b>				
	Sí	24 (70.59%)	18 (51.43%)	42 (60.87%)
	No	6 (17.65%)	16 (45.71%)	22 (31.88%)
	Missing	4 (11.76%)	1 (2.86%)	5 (7.25%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0229
<b>Fusión parcial o completa 6 meses (ant Y/O post)</b>				
	Sí	29 (85.29%)	31 (88.57%)	60 (86.96%)
	No	1 (2.94%)	3 (8.57%)	4 (5.80%)
	Missing	4 (11.76%)	1 (2.86%)	5 (7.25%)
	P-valor Fisher *			0.6159
<i>"Missing" hace referencia tanto a no realizado como a datos no disponibles</i>				
<i>* P-valor. Comparación entre los dos grupos de tratamiento. Test de P-valor se realizaron excluyendo 'Missing'</i>				

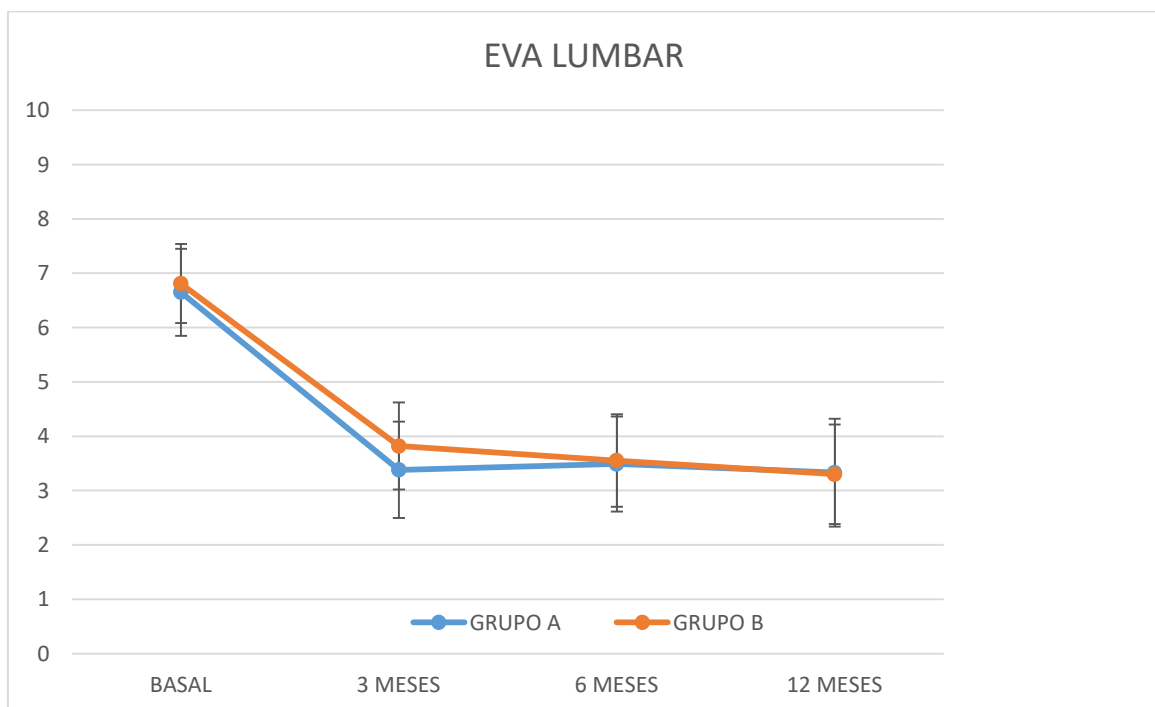
Los resultados radiológicos para la población del mFAS fueron similares a los descritos para la población de seguridad (Anexo IV, Tablas suplementarias S3 y S4).

#### 5.4.2 Eficacia clínica

Para medir la eficacia clínica se utilizaron escalas de dolor (EVA lumbar y ciático), función (Oswestry) y de calidad de vida (SF-36) en la visita de inclusión y las de seguimiento según el protocolo descrito.

### 5.5.2.1 Dolor: EVA lumbar y ciático

El dolor lumbar y ciático inicial en la población de seguridad fueron similares para ambos grupos e indicaron un dolor de moderado a intenso. La media de las puntuaciones de dolor lumbar y ciático disminuyó significativamente en ambos grupos en todos los puntos temporales ( $p < 0.0001$ ). No se observaron diferencias significativas en el cambio del EVA lumbar o ciático con respecto a los valores basales entre los grupos en ninguno de estos puntos temporales. En la gráfica se muestra el resumen de los resultados para el dolor lumbar y ciático (Figura 18).



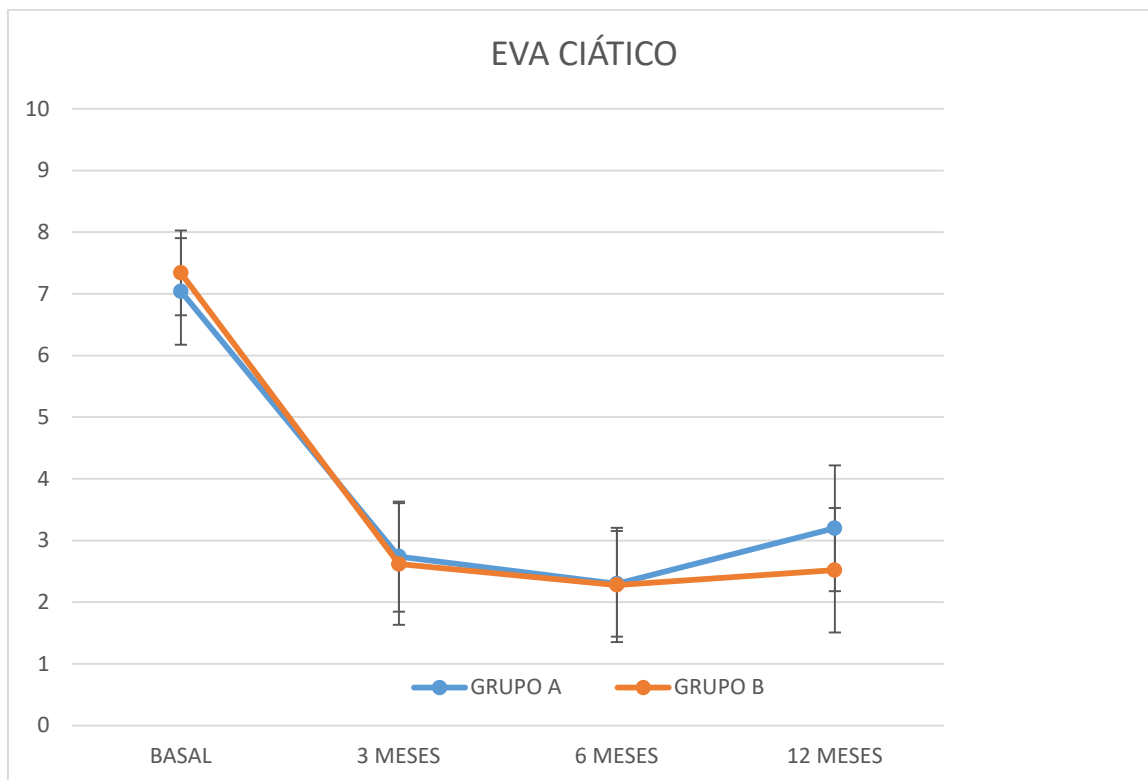


Figura 18. Comparación de los parámetros clínicos: EVA lumbar y ciático (95% CI)

### Dolor lumbar

La puntuación basal del EVA para el dolor lumbar en la población de seguridad fue similar entre los grupos, 6.7 y 6.8 en el Grupo A y el Grupo B respectivamente ( $p=0.8593$ ). Estos valores son indicativos de un dolor de moderado a intenso en ambos grupos de tratamiento. A los 12 días del postratamiento, ambos grupos mostraron una puntuación media en la EVA indicativa de dolor moderado que disminuyó a leve-moderado a los 3 meses del postratamiento y se mantuvo hasta los 12 meses del postratamiento (Tabla 12).

Tabla 12. EVA lumbar basal, a los 12 días, 3, 6 y 12 meses.

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total Población de Seguridad (n=69)
<b>EVA lumbar - Basal</b>	N	32	33	65
	Missing	2	2	4
	Media (95%CI)	6.68 ( 5.82 , 7.53)	6.77 (5.99 , 7.55)	6.72 (6.16 , 7.29)
	DE	2.38	2.20	2.27
	Mediana	6.95	7.40	7.10
	(Min, Max)	( 0.00, 10.00)	( 1.50, 9.90)	( 0.00, 10.00)
	P-valor Wilcoxon **			0.8593
<b>EVA lumbar - día 12</b>	N	29	33	62
	Missing	5	2	7
	Media (95%CI)	4.12 ( 3.18 , 5.06)	3.57 ( 2.65 , 4.50)	3.83 ( 3.18 , 4.47)
	DE	2.47	2.61	2.54
	Mediana	4.65	2.60	3.85
	(Min, Max)	( 0.00, 8.50)	( 0.00, 9.17)	( 0.00, 9.17)
	P-valor Wilcoxon **			0.3517
<b>EVA lumbar - 3 meses</b>	N	31	33	64
	Missing	3	2	5
	Media (95%CI)	3.43 ( 2.46 , 4.40)	2.96 ( 2.10 , 3.82)	3.19 ( 2.56 , 3.82)
	DE	2.64	2.42	2.52
	Mediana	3.80	1.90	2.70
	(Min, Max)	( 0.00, 8.30)	( 0.00, 7.70)	( 0.00, 8.30)
	P-valor Wilcoxon **			0.6002
<b>EVA lumbar - 6 meses</b>	N	31	33	64
	Missing	3	2	5
	Media (95%CI)	3.59 (2.64, 4.54)	3.47 (2.56, 4.38)	3.53 (2.89, 4.17)
	DE	2.60	2.57	2.56
	Mediana	3.70	3.20	3.65
	(Min, Max)	( 0.13, 8.50)	( 0.00, 9.70)	( 0.00, 9.70)
	P-valor Wilcoxon **			0.9037
<b>EVA lumbar - 12 meses</b>	N	31	34	65
	Missing	3	1	4
	Media (95%CI)	3.46 (2.38, 4.54)	3.31 (2.35, 4.28)	3.38 ( 2.68 , 4.08)
	DE	2.95	2.77	2.84
	Mediana	3.00	2.30	2.70
	(Min, Max)	(0.00, 9.10)	(0.00, 8.50)	(0.00, 9.10)
	P-valor Wilcoxon **			0.9686
<i>DE: desviación estándar</i>				
<i>** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i>				



Se observó una disminución significativa en la puntuación media de la EVA lumbar en ambos grupos a los 12 días (-2.5 y -3.4), 3 meses (-3.2 y -4.0), 6 meses (-3.3 y -3.4) y 12 meses (-3.5 y -3.6) después del tratamiento ( $p < 0.0001$  en todos los puntos temporales respecto a los valores basales).

No se observaron diferencias significativas en el cambio del EVA lumbar con respecto a los valores basales entre los dos grupos de tratamiento en ninguno de estos puntos de tiempo: 12 días ( $p = 0.2306$ ), 3 meses ( $p = 0.3388$ ), 6 meses ( $p = 0.9025$ ) y 12 meses ( $p = 0.9008$ ) después del tratamiento (Tabla 13).

Tabla 13. Cambios en EVA lumbar respecto a valores basales. Método de interpolación lineal.

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total Población de Seguridad (n=69)
<b>Cambios EVA lumbar - Visita día 12</b>				
N		29	32	61
Missing		5	3	8
Media (95%CI)		-2.51 (-3.46, -1.56)	-3.36 (-4.44, -2.28)	-2.96 (-3.67, -2.25)
DE		2.49	2.99	2.77
Mediana		-1.70	-3.70	-2.70
(Min, Max)		(-8.10, 1.20)	(-8.90, 2.90)	(-8.90, 2.90)
P-valor Signed Rank ***		<0.0001		<0.0001
P-valor T de Student ***			<0.0001	<0.0001
P-valor Wilcoxon **				0.2306
<b>Cambios EVA lumbar - Visita 3 meses</b>				
N		29	32	61
Missing		5	3	8
Media (95%CI)		-3.17 (-4.41, -1.93)	-3.97 (-5.12, -2.82)	-3.59 (-4.42, -2.76)
DE		3.27	3.20	3.23
Mediana		-3.10	-3.95	-3.90
(Min, Max)		(-8.90, 3.70)	(-9.90, 2.30)	(-9.90, 3.70)
P-valor Signed Rank ***				<0.0001
P-valor T de Student ***		<0.0001	<0.0001	<0.0001
P-valor T-test **				0.3388

<b>Cambios EVA lumbar - Visita 6 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	-3.31 (-4.54 , -2.09)	-3.42 (-4.58, -2.25)	-3.37 (-4.19, -2.55)
	DE	3.23	3.23	3.20
	Mediana	-3.20	-3.45	-3.40
	(Min, Max)	(-9.10, 2.90)	(-9.60, 2.30)	(-9.60, 2.90)
	P-valor Signed Rank ***			<0.0001
	P-valor T de Student ***	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test **			0.9025
<b>Cambios EVA lumbar - Visita 12 m</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	-3.52 (-4.89 , -2.16)	-3.63 (-4.8, -2.44)	-3.58 (-4.45, -2.71)
	DE	3.58	3.30	3.41
	Mediana	-4.40	-3.20	-3.60
	(Min, Max)	(-8.80, 5.60)	(-9.70, 2.30)	(-9.70, 5.60)
	P-valor Signed Rank ***			<0.0001
	P-valor T de Student ***	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test **			0.9008
<p><i>La interpolación lineal se realizó de acuerdo con la fórmula general. En caso de que no fuera aplicable, se utilizó la LOCF en su lugar. En caso de que sólo hubiera datos basales, no se realizó la interpolación.</i></p> <p><i>DE: desviación estándar</i></p> <p><i>** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i></p> <p><i>*** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales</i></p>				

Los análisis de sensibilidad utilizando la estrategia de sólo datos disponibles mostraron resultados similares. Los resultados en la población mFAS fueron similares a los descritos para la población de seguridad (Anexo V, Tablas Suplementarias S5 y S6).

### Dolor ciático

La puntuación basal del EVA para el dolor ciático en la población de seguridad fue similar entre los grupos, 7.0 y 7.3 en el Grupo A y el Grupo B respectivamente (p=0.9164). Estos valores son indicativos de un dolor de moderado a intenso en ambos grupos de tratamiento. Al día 12 del postratamiento, ambos grupos mostraron una puntuación media de la EVA indicativa de dolor leve a moderado que se mantuvo hasta 12 meses después del tratamiento (Tabla 14).

Tabla 14. EVA ciático basal, a los 12 días, 3, 6 y 12 meses.

		Group A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Group B: Control (n=35)	Total Población de Seguridad (n=69)
<b>EVA ciático - Basal</b>	N	32	33	65
	Missing	2	2	4
	Media (95%CI)	7.04 (6.11, 7.97)	7.34 ( 6.60, 8.08)	7.19 ( 6.62, 7.77)
	DE	2.57	2.08	2.32
	Mediana	7.95	7.90	7.90
	(Min, Max)	( 0.00, 9.70)	( 1.40, 9.90)	( 0.00, 9.90)
	P-valor Wilcoxon **			0.9164
<b>EVA ciático - Visita día 12</b>	N	29	33	62
	Missing	5	2	7
	Media (95%CI)	3.70 ( 2.51 , 4.89)	3.59 ( 2.36 , 4.81)	3.64 ( 2.81 , 4.47)
	DE	3.12	3.45	3.27
	Mediana	3.50	1.90	2.60
	(Min, Max)	( 0.00, 9.40)	( 0.00, 9.69)	( 0.00, 9.69)
	P-valor Wilcoxon **			0.9325
<b>EVA ciático - Visita 3 meses</b>	n	31	33	64
	Missing	3	2	5
	Media (95%CI)	2.74 ( 1.77, 3.71)	2.62 (1.57, 3.68)	2.68 ( 1.98 , 3.38)
	DE	2.65	2.98	2.80
	Mediana	2.00	1.00	1.55
	(Min, Max)	( 0.00, 9.90)	( 0.00, 9.00)	( 0.00, 9.90)
	P-valor Wilcoxon **			0.7414
<b>EVA ciático - Visita 6 meses</b>	N	31	33	64
	Missing	3	2	5
	Media (95%CI)	2.30 ( 1.36 , 3.24)	2.28 (1.29 , 3.27)	2.29 ( 1.63 , 2.95)
	DE	2.55	2.80	2.66
	Mediana	0.90	0.80	0.85
	(Min, Max)	( 0.00, 8.60)	( 0.00, 9.00)	( 0.00, 9.00)
	P-valor Wilcoxon **			0.7361
<b>EVA ciático - Visita 12 meses</b>	N	31	34	65
	Missing	3	1	4
	Media (95%CI)	3.20 ( 2.08 , 4.31)	2.52 ( 1.45 , 3.58)	2.84 ( 2.09 , 3.59)
	DE	3.03	3.05	3.04
	Mediana	2.40	0.85	1.70
	(Min, Max)	( 0.00, 8.70)	( 0.00, 9.00)	( 0.00, 9.00)
	P-valor Wilcoxon **			0.2458

DE: desviación estándar  
 \*\* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.

La media de las puntuaciones de la EVA para el dolor ciático disminuyó significativamente en ambos grupos a los 12 días (-3.5 y -3.6 ), a los 3 meses (-4.5 y -4.7), 6 meses (-5.0 y -5.1) y 12 meses (-4.1 y -4.7) después del tratamiento ( $p < 0.0001$  en todos los puntos temporales respecto a los valores basales).

No se observaron diferencias significativas en el cambio con respecto a los valores basales entre los grupos de tratamiento en ninguno de estos puntos temporales: 12 días ( $p = 0.9424$ ), 3 meses ( $p = 0.8229$ ), 6 meses ( $p = 0.8852$ ) y 12 meses ( $p = 0.4483$ ) después del tratamiento (Tabla 15).

Tabla 15. Cambios en EVA ciático respecto a valores basales. Método de interpolación lineal.

		Group A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Group B: Control (n=35)	Total Población de Seguridad (n=69)
<b>Cambios en EVA ciático - Visita día 12</b>				
N		29	32	61
Missing		5	3	8
Media (95%CI)		-3.49 ( -4.78 , -2.20)	-3.63 ( -5.01 , -2.25)	-3.56 ( -4.48 , -2.64)
DE		3.39	3.83	3.60
Mediana		-3.00	-4.20	-3.30
(Min, Max)		( -9.20, 3.20)	( -9.50, 2.70)	( -9.50, 3.20)
P-valor T de Student ***		<0.0001		
P-valor Signed Rank ***			<0.0001	<0.0001
P-valor Wilcoxon **				0.9424
<b>Cambios en EVA ciático - Visita 3 meses</b>				
N		29	32	61
Missing		5	3	8
Media (95%CI)		-4.47 ( -5.81 , -3.13)	-4.66 ( -5.95 , -3.38)	-4.57 ( -5.47 , -3.67)
DE		3.52	3.56	3.51
Mediana		-4.60	-5.80	-5.40
(Min, Max)		( -9.00, 7.30)	( -9.90, 2.70)	( -9.90, 7.30)
P-valor Signed Rank ***		<0.0001	<0.0001	<0.0001
P-valor Wilcoxon **				0.8229

<b>Cambios en EVA ciático - Visita 6 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	-4.97 ( -6.28 , -3.66)	-5.06 ( -6.25 , -3.87)	-5.02 ( -5.87 , -4.16)
	DE	3.44	3.29	3.34
	Mediana	-6.00	-5.60	-5.80
	(Min, Max)	( -9.40, 3.40)	( -9.90, 1.63)	( -9.90, 3.40)
	P-valor Signed Rank ***	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon **			0.8852
<b>Cambios en EVA ciático - Visita 12 meses</b>				
	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	-4.08 ( -5.44 , -2.72)	-4.65 ( -5.90 , -3.41)	-4.38 ( -5.27 , -3.49)
	DE	3.57	3.45	3.49
	Mediana	-5.00	-5.40	-5.20
	(Min, Max)	( -8.60, 6.20)	( -9.70, 1.30)	( -9.70, 6.20)
	P-valor Signed Rank ***	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon **			0.4483
<p><i>La interpolación lineal se realizó de acuerdo con la fórmula general. En caso de que no fuera aplicable, se utilizó la LOCF en su lugar. En caso de que sólo hubiera datos basales, no se realizó la interpolación.</i></p> <p><i>DE: desviación estándar</i></p> <p><i>** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i></p> <p><i>*** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales</i></p>				

Los análisis de sensibilidad que utilizaron la estrategia de sólo datos disponibles mostraron resultados similares. Los resultados para la población mFAS fueron similares a los descritos para la población de seguridad (Anexo V, Tablas suplementarias S7 y S8).

### 5.5.2.2 Función: Oswestry Disability Index

La media de la puntuación basal del ODI en la población de seguridad fue similar entre los grupos: 40.6 y 43.4 en el Grupo A y el Grupo B respectivamente ( $p=0.4563$ ). Estos valores son indicativos de una incapacidad moderada a grave en ambos grupos de tratamiento y son similares a las puntuaciones de la ODI previamente comunicadas para los pacientes con dolor de espalda crónico, del 43% (119), (Tabla 16).

Tabla 16. ODI basal y a los 3, 6 y 12 meses.

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total: Población de Seguridad (n=69)
<b>ODI – Basal</b>				
	n	31	31	62
	Missing	3	4	7
	Media (95%CI)	40.63 (35.68 , 45.58)	43.41 (37.70 , 49.11)	42.02 (38.33 , 45.70)
	DE	13.50	15.56	14.51
	Mediana	40.00	44.00	42.11
	(Min, Max)	( 18.00, 64.44)	( 4.00, 82.00)	( 4.00, 82.00)
	P-valor T-test **			0.4563
<b>ODI – Visita a los 3 meses</b>				
	N	30	33	63
	Missing	4	2	6
	Media (95%CI)	28.31 (22.55, 34.07)	28.41 (22.02, 34.81)	28.37 (24.16, 32.57)
	DE	15.42	18.03	16.70
	Mediana	26.00	26.00	26.00
	(Min, Max)	( 6.00, 56.00)	( 0.00, 68.00)	( 0.00, 68.00)
	P-valor T-test **			0.9807
<b>ODI – Visita a los 6 meses</b>				
	N	30	33	63
	Missing	4	2	6
	Media (95%CI)	25.46 (18.26, 32.66)	26.84 (20.27 , 33.40)	26.18 (21.46, 30.90)
	DE	19.27	18.50	18.73
	Mediana	20.00	24.00	20.00
	(Min, Max)	( 0.00, 70.00)	( 0.00, 68.00)	( 0.00, 70.00)
	P-valor Wilcoxon **			0.8579
<b>ODI – Visita a los 12 meses</b>				
	N	30	34	64
	Missing	4	1	5
	Media (95%CI)	21.72 (15.36, 28.08)	24.79 (18.90, 30.69)	23.35 (19.13, 27.57)
	DE	17.03	16.90	16.89
	Mediana	16.00	22.00	19.00
	(Min, Max)	( 0.00, 56.00)	( 0.00, 68.00)	( 0.00, 68.00)
	P-valor Wilcoxon **			0.4389
DE: desviación estándar				
** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.				

La media de las puntuaciones del ODI disminuyó significativamente en ambos grupos a los 3 meses (-11.9,  $p < 0.0001$  y -15.3,  $p = 0.0003$ ), a los 6 meses (-14.9,  $p < 0.0001$  y -17.7,  $P = 0.0001$ ) y 12 meses (-18.5,  $p < 0.0001$  y -18.4,  $p < 0.0001$ ) después del tratamiento como se puede ver resumido en la gráfica (Figura 19), superando en todos los puntos temporales la diferencia mínima clínicamente importante (120).

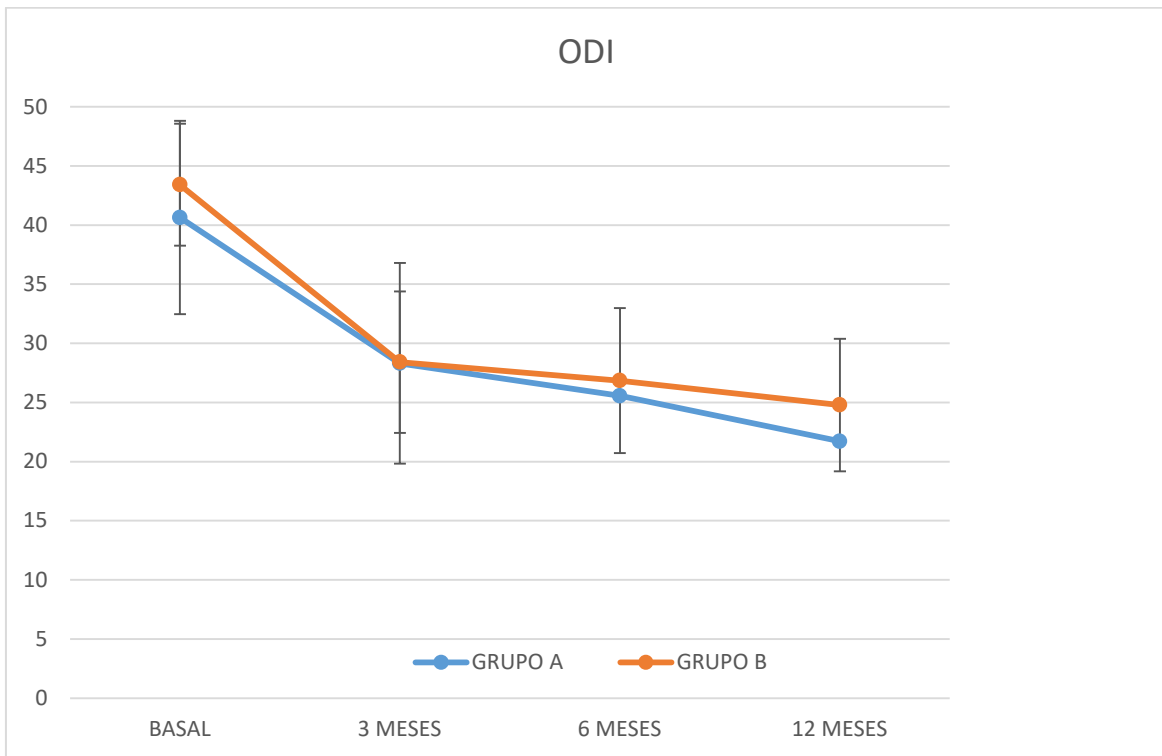


Fig. 19. Comparación de los parámetros clínicos: Oswestry Disability Index (95% CI)

No se observaron diferencias significativas en el cambio con respecto a los valores basales entre los grupos de tratamiento en ninguno de estos puntos temporales: 3 meses ( $p = 0.4196$ ), 6 meses ( $p = 0.5700$ ) y 12 meses ( $p = 0.5805$ ) después del tratamiento (Tabla 17).

Tabla 17. Cambios en ODI respecto a valores basales. Método de interpolación lineal.

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total: Población de Seguridad (n=69)
<b>Cambios en ODI –Visita 3 meses</b>	N	28	30	58
	Missing	6	5	11
	Media (95%CI)	-11.94 (-15.54, -8.34)	-15.34 (-23.08, -7.61)	-13.70 (-17.96, -9.45)
	DE	9.28	20.72	16.19
	Mediana	-14.67	-14.00	-14.67
	(Min, Max)	(-26.00, 6.67)	(-82.00, 30.00)	(-82.00, 30.00)
	P-valor T de Student ***	<0.0001	0.0003	
	P-valor Signed Rank ***			<0.0001
	P-valor T-test **			0.4196
<b>Cambios en ODI –Visita 6 meses</b>	N	28	30	58
	Missing	6	5	11
	Media (95%CI)	-14.92 (-20.50, -9.34)	-17.65 (-25.68, -9.62)	-16.33 (-21.15, -11.52)
	DE	14.40	21.50	18.31
	Mediana	-15.33	-19.00	-18.00
	(Min, Max)	(-46.89, 20.00)	(-82.00, 16.00)	(-82.00, 20.00)
	P-valor T de Student ***	<0.0001	0.0001	
	P-valor Signed Rank ***			<0.0001
	P-valor T-test **			0.5700
<b>Cambios en ODI –Visita 12 meses</b>	N	28	30	58
	Missing	6	5	11
	Media (95%CI)	-18.45 (-24.00, -12.90)	-18.42 (-26.40, -10.44)	-18.44 (-23.21, -13.66)
	DE	14.31	21.37	18.15
	Mediana	-18.00	-13.00	-18.00
	(Min, Max)	(-46.89, 11.11)	(-82.00, 10.00)	(-82.00, 11.11)
	P-valor T de Student ***	<0.0001		
	P-valor Signed Rank ***		<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon **			0.5805
<p><i>La interpolación lineal se realizó de acuerdo con la fórmula general. En caso de que no fuera aplicable, se utilizó la LOCF en su lugar. En caso de que sólo hubiera datos basales, no se realizó la interpolación.</i></p> <p><i>DE: desviación estándar</i></p> <p><i>** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i></p> <p><i>*** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales</i></p>				



Los pacientes se clasificaron en 5 grupos de incapacidad creciente según la ODI: incapacidad mínima ( $\geq 0 - \leq 20\%$ ), incapacidad moderada ( $>20 - \leq 40\%$ ), incapacidad grave ( $>40 - \leq 60\%$ ), lisiados ( $>60 - \leq 80\%$ ) o encamados o exagerando sus síntomas ( $>80\%$ ) (113). La distribución basal de los pacientes por discapacidad fue similar entre los grupos ( $p=0.6934$ ). La mayoría de los pacientes se clasificaron con discapacidad moderada (44.1% y 31.4% en el Grupo A y el Grupo B respectivamente) o discapacidad grave (32.4% y 42.9% respectivamente).

Al mes 3 después del tratamiento, ambos grupos mostraron una puntuación media de ODI indicativa de una discapacidad moderada que disminuyó a una discapacidad mínima-moderada a los 6 meses después del tratamiento y se mantuvo hasta los 12 meses después del tratamiento. Además, la distribución de los pacientes fue similar entre los grupos, con la mayoría de los pacientes clasificados en el grupo de discapacidad mínima a los 3 meses (32.4% y 37.1% en el Grupo A y el Grupo B, respectivamente,  $p=0.8630$ ), a los 6 meses (50% y 45.7%,  $p=0.7603$ ) y a los 12 meses (50% y 45,7%,  $p=0.3887$ ) después del tratamiento (Tabla 18).

Tabla 18. Clasificación ODI basal y a los 3, 6 y 12 meses.

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total: Población de Seguridad (n=69)
<b>Clasificación ODI basal</b>				
	Mínima discapacidad	1 (2.94%)	2 (5.71%)	3 (4.35%)
	Moderada discapacidad	15 (44.12%)	11 (31.43%)	26 (37.68%)
	Severa discapacidad	11 (32.35%)	15 (42.86%)	26 (37.68%)
	Incapacitado	4 (11.76%)	2 (5.71%)	6 (8.70%)
	Encamados o exageran los síntomas	0 (0.00%)	1 (2.86%)	1 (1.45%)
	Missing	3 (8.82%)	4 (11.43%)	7 (10.14%)
	P-valor Fisher *			0.6934
<b>Clasificación ODI a los 3 meses</b>				
	Mínima discapacidad	11 (32.35%)	13 (37.14%)	24 (34.78%)
	Moderada discapacidad	10 (29.41%)	11 (31.43%)	21 (30.43%)
	Severa discapacidad	9 (26.47%)	8 (22.86%)	17 (24.64%)
	Incapacitado	0 (0.00%)	1 (2.86%)	1 (1.45%)
	Encamados o exageran los	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

	síntomas			
	Missing	4 (11.76%)	2 (5.71%)	6 (8.70%)
	P-valor Fisher *			0.8630
<b>Clasificación ODI a los 6 meses</b>				
	Mínima discapacidad	17 (50.00%)	16 (45.71%)	33 (47.83%)
	Moderada discapacidad	5 (14.71%)	7 (20.00%)	12 (17.39%)
	Severa discapacidad	6 (17.65%)	9 (25.71%)	15 (21.74%)
	Incapacitado	2 (5.88%)	1 (2.86%)	3 (4.35%)
	Encamados o exageran los síntomas	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	Missing	4 (11.76%)	2 (5.71%)	6 (8.70%)
	P-valor Fisher *			0.7603
<b>Clasificación ODI a los 12 meses</b>				
	Mínima discapacidad	17 (50.00%)	16 (45.71%)	33 (47.83%)
	Moderada discapacidad	7 (20.59%)	12 (34.29%)	19 (27.54%)
	Severa discapacidad	6 (17.65%)	5 (14.29%)	11 (15.94%)
	Incapacitado	0 (0.00%)	1 (2.86%)	1 (1.45%)
	Encamados o exageran los síntomas	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	Missing	4 (11.76%)	1 (2.86%)	5 (7.25%)
	P-valor Fisher *			0.3887
* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.				

Los análisis de sensibilidad que utilizaron la estrategia de sólo datos disponibles mostraron resultados similares. Los resultados para la población mFAS fueron similares a los descritos para la población de seguridad (Anexo V, Tablas suplementarias S9, S10 y S11).

### 5.5.2.3 Calidad de vida: SF-36

El cuestionario SF-36 es una encuesta de 36 ítems sobre la salud del paciente que se divide en ocho dimensiones: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, rol emocional, funcionamiento social y salud mental. Las puntuaciones de cada una de las 8 dimensiones oscilan entre 0 y 100 (de mayor a menor discapacidad). Estas ocho escalas pueden resumirse en dos medidas: el resumen del componente físico (“Physical Component Summary” o PCS) y el resumen del componente mental (“Mental Component Summary” o MCS).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en ninguna de las ocho dimensiones del SF-36, ni en sus valores basales ni durante el seguimiento (Tabla 19).

Tabla 19. SF-36. 8 dimensiones basal y a los 3, 6 y 12 meses

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total: Población de Seguridad (n=69)
<b>Funcionamiento físico - Basal</b>	N	33	34	67
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	37.93 ( 30.45 , 45.40)	30.69 ( 24.06 , 37.32)	34.25 ( 29.32 , 39.19)
	DE	21.08	19.00	20.23
	Mediana	35.00	25.00	30.00
	(Min, Max)	( 0.01, 70.00)	( 0.00, 75.00)	( 0.00, 75.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.2296
<b>Funcionamiento físico - 3 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	58.62 ( 49.61 , 67.64)	58.83 ( 50.06 , 67.60)	58.73 ( 52.63 , 64.83)
	DE	23.69	24.32	23.82
	Mediana	70.00	62.51	65.01
	(Min, Max)	( 20.00, 95.00)	( 15.00, 100.00)	( 15.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.9653
<b>Funcionamiento físico - 6 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	59.89 ( 49.46 , 70.32)	57.90 ( 47.96 , 67.83)	58.84 ( 51.86, 65.83)
	DE	27.42	27.55	27.28
	Mediana	63.03	65.01	65.01
	(Min, Max)	( 15.00, 100.00)	( 5.00, 98.33)	( 5.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.7945
<b>Funcionamiento físico – 12 meses</b>	N	31	34	65
	Missing	3	1	4
	Media (95%CI)	62.56 ( 54.06 , 71.06)	56.11 ( 46.19 , 66.04)	59.19 ( 52.73 , 65.65)
	DE	23.17	28.45	26.07
	Mediana	65.01	57.50	60.00
	(Min, Max)	( 15.00, 100.00)	( 10.00, 100.00)	( 10.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.4336
<b>Rol Físico - Basal</b>	N	33	34	67
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	30.81 ( 22.84 , 38.77)	28.43 ( 20.88 , 35.98)	29.60 ( 24.26 , 34.95)
	DE	22.46	21.64	21.91
	Mediana	31.25	28.13	31.25
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 75.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.7477
<b>Rol Físico - 3 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	41.81 ( 30.73 , 52.89)	44.14 ( 33.28 , 55.00)	43.03 ( 35.50 , 50.57)

	DE	29.13	30.12	29.43
	Mediana	43.75	43.75	43.75
	(Min, Max)	( 0.00, 93.75)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-value T-test (*)			0.7603
<b>Rol Físico - 6 meses</b>				
	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	56.75 ( 45.77 , 67.74)	53.19 ( 41.17 , 65.21)	54.88 ( 46.92 , 62.85)
	DE	28.88	33.35	31.10
	Mediana	56.25	50.00	56.25
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.6071
<b>Rol Físico - 12 meses</b>				
	N	31	34	65
	Missing	3	1	4
	Media (95%CI)	61.29 ( 50.79 , 71.79)	52.39 ( 40.23 , 64.55)	56.63 ( 48.68 , 64.59)
	DE	28.61	34.85	32.10
	Mediana	62.50	46.88	56.25
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.3359
<b>Dolor Corporal - Basal</b>				
	N	33	34	67
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	21.91 ( 16.43 , 27.39)	17.26 ( 13.00 , 21.53)	19.55 ( 16.14 , 22.97)
	DE	15.45	12.23	14.00
	Mediana	22.00	17.00	22.00
	(Min, Max)	( 0.00, 60.00)	( 0.00, 52.00)	( 0.00, 60.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.2344
<b>Dolor Corporal - 3 meses</b>				
	N	29	31	60
	Missing	5	4	9
	Media (95%CI)	43.48 ( 33.62 , 53.34)	45.81 ( 37.07 , 54.55)	44.68 ( 38.31 , 51.06)
	DE	25.92	23.83	24.68
	Mediana	41.00	41.00	41.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.4942
<b>Dolor Corporal - 6 meses</b>				
	N	29	31	60
	Missing	5	4	9
	Media (95%CI)	46.16 ( 35.99 , 56.33)	47.52 ( 37.12 , 57.92)	46.86 ( 39.79 , 53.93)
	DE	26.74	28.35	27.36
	Mediana	41.00	42.00	41.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.8499
<b>Dolor Corporal- 12 meses</b>				
	N	31	33	64
	Missing	3	2	5
	Media (95%CI)	49.81 ( 41.42 , 58.19)	50.36 ( 39.93 , 60.80)	50.09 ( 43.54 , 56.65)
	DE	22.86	29.44	26.25
	Mediana	51.00	42.00	51.00
	(Min, Max)	( 12.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.9332
<b>Salud General - Basal</b>				
	N	33	34	67
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	49.02 ( 41.34 , 56.69)	47.82 ( 40.60 , 55.05)	48.41 ( 43.28 , 53.54)
	DE	21.64	20.70	21.02
	Mediana	50.00	46.00	50.00
	(Min, Max)	( 10.00, 87.00)	( 15.00, 92.00)	( 10.00, 92.00)
	P-valor T-test *			0.8185
<b>Salud General - 3 meses</b>				
	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	59.28 ( 50.21 , 68.34)	59.72 ( 51.57 , 67.87)	59.51 ( 53.62 , 65.40)
	DE	23.84	22.61	23.01

	Mediana	60.00	52.50	60.00
	(Min, Max)	( 15.00, 100.00)	( 25.00, 100.00)	( 15.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.9885
<b>Salud General - 6 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	62.14 ( 53.22 , 71.05)	57.17 ( 48.32 , 66.03)	59.53 ( 53.40 , 65.67)
	DE	23.44	24.57	23.97
	Mediana	65.00	58.50	62.00
	(Min, Max)	( 20.00, 100.00)	( 15.00, 97.33)	( 15.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.4238
<b>Salud General - 12 meses</b>	N	31	34	65
	Missing	3	1	4
	Media (95%CI)	57.13 ( 48.69 , 65.57)	55.03 ( 46.25 , 63.81)	56.03 ( 50.08 , 61.98)
	DE	23.01	25.16	24.00
	Mediana	67.00	48.50	55.00
	(Min, Max)	( 5.00, 92.00)	( 15.00, 97.00)	( 5.00, 97.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.6356
<b>Vitalidad - Basal</b>	N	33	34	67
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	31.57 ( 24.37 , 38.76)	31.25 ( 23.04 , 39.46)	31.41 ( 26.08 , 36.73)
	DE	20.29	23.54	21.83
	Mediana	25.00	28.13	25.00
	(Min, Max)	( 0.00, 87.50)	( 0.00, 93.75)	( 0.00, 93.75)
	P-valor Wilcoxon *			0.9097
<b>Vitalidad - 3 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	50.93 ( 40.73 , 61.13)	49.74 ( 41.20 , 58.28)	50.31 ( 43.90 , 56.72)
	DE	26.82	23.69	25.02
	Mediana	50.00	50.00	50.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 6.25, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.8541
<b>Vitalidad - 6 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	52.01 ( 42.20 , 61.82)	47.07 ( 37.19 , 56.95)	49.42 ( 42.62 , 56.22)
	DE	25.79	27.40	26.54
	Mediana	56.25	46.88	50.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.4724
<b>Vitalidad - 12 meses</b>	N	31	34	65
	Missing	3	1	4
	Media (95%CI)	52.22 ( 43.88 , 60.56)	47.24 ( 37.86 , 56.62)	49.62 ( 43.44 , 55.79)
	DE	22.74	26.88	24.92
	Mediana	56.25	43.75	50.00
	(Min, Max)	( 12.50, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.4258
<b>Funcionamiento Social - Basal</b>	N	33	34	67
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	47.35 ( 39.94 , 54.76)	45.96 ( 35.79 , 56.13)	46.64 ( 40.48 , 52.80)
	DE	20.91	29.15	25.24
	Mediana	50.00	43.75	50.00
	(Min, Max)	( 12.50, 87.50)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.6210
<b>Funcionamiento Social - 3 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	66.81 ( 56.23 , 77.39)	60.55 ( 49.68 , 71.41)	63.52 ( 56.10 , 70.95)
	DE	27.81	30.14	28.98
	Mediana	75.00	62.50	62.50

	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.4740
<b>Funcionamiento Social - 6 meses</b>				
	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	74.28 ( 63.01 , 85.55)	66.02 ( 54.90 , 77.13)	69.95 ( 62.19 , 77.70)
	DE	29.63	30.82	30.30
	Mediana	87.50	62.50	75.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.2916
<b>Funcionamiento Social - 12 meses</b>				
	N	31	34	65
	Missing	3	1	4
	Media (95%CI)	75.00 ( 65.46 , 84.54)	62.50 ( 50.64 , 74.36)	68.46 ( 60.81 , 76.11)
	DE	26.02	33.99	30.87
	Mediana	75.00	62.50	75.00
	(Min, Max)	( 12.50, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.1587
<b>Rol Emocional - Basal</b>				
	N	33	34	67
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	60.61 ( 50.58 , 70.63)	67.89 ( 56.48 , 79.30)	64.30 ( 56.84 , 71.77)
	DE	28.28	32.70	30.59
	Mediana	58.33	79.17	66.67
	(Min, Max)	( 8.33, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.2243
<b>Rol Emocional - 3 meses</b>				
	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	67.24 ( 54.79 , 79.69)	69.53 ( 59.56 , 79.50)	68.44 ( 60.78 , 76.11)
	DE	32.73	27.65	29.93
	Mediana	75.00	70.84	75.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 16.67, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.8996
<b>Rol Emocional - 6 meses</b>				
	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	78.74 ( 69.20 , 88.27)	74.39 ( 62.91 , 85.87)	76.46 ( 69.12 , 83.80)
	DE	25.06	31.84	28.66
	Mediana	91.67	94.45	91.67
	(Min, Max)	( 25.00, 100.00)	( 8.33, 100.00)	( 8.33, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.8301
<b>Rol Emocional - 12 meses</b>				
	N	31	34	65
	Missing	3	1	4
	Media (95%CI)	73.66 ( 63.12 , 84.19)	73.04 ( 63.07 , 83.01)	73.33 ( 66.29 , 80.38)
	DE	28.71	28.58	28.42
	Mediana	83.33	75.00	75.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.9620
<b>Salud Mental - Basal</b>				
	N	33	34	67
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	52.31 ( 45.10 , 59.52)	54.63 ( 46.55 , 62.71)	53.49 ( 48.20 , 58.78)
	DE	20.33	23.16	21.68
	Mediana	50.00	57.50	55.00
	(Min, Max)	( 0.00, 85.00)	( 10.00, 90.00)	( 0.00, 90.00)
	P-valor T-test *			0.6646
<b>Salud Mental - 3 meses</b>				
	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	63.97 ( 55.65 , 72.28)	60.78 ( 51.76 , 69.80)	62.30 ( 56.30 , 68.29)
	DE	21.85	25.02	23.43
	Mediana	60.00	60.00	60.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 5.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)

	P-valor T-test *			0.6002
<b>Salud Mental - 6 meses</b>				
N		29	32	61
Missing		5	3	8
Media (95%CI)		66.26 ( 57.44 , 75.09)	63.14 ( 53.33 , 72.95)	64.62 ( 58.16 , 71.08)
DE		23.20	27.21	25.22
Mediana		65.00	62.50	65.00
(Min, Max)		( 15.00, 100.00)	( 5.00, 100.00)	( 5.00, 100.00)
P-valor T-test *				0.6328
<b>Salud Mental - 12 meses</b>				
N		31	34	65
Missing		3	1	4
Media (95%CI)		67.26 ( 59.38 , 75.14)	61.47 ( 52.99 , 69.95)	64.23 ( 58.53 , 69.93)
DE		21.48	24.29	23.00
Mediana		75.00	62.50	65.00
(Min, Max)		( 10.00, 100.00)	( 20.00, 100.00)	( 10.00, 100.00)
P-valor T-test *				0.3147

*Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)*  
\* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.

La media de las puntuaciones de los dominios funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad y funcionamiento social aumentó significativamente en ambos grupos a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento. Los dominios de rol emocional y salud mental mejoraron significativamente en el grupo A mientras que el cambio no fue significativo en el grupo B.

No se observaron diferencias significativas en el cambio con respecto a los valores basales entre los grupos de tratamiento en ninguno de los temporales (Tabla 20).

Tabla 20. Cambios en 8 dimensiones del SF-36 respecto a valores basales

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total: Población de Seguridad (n=69)
<b>Cambio en Funcionamiento físico – Basal a 3 meses</b>				
N		28	32	60
Missing		6	3	9
Media (95%CI)		19.59 ( 11.20 , 27.98)	28.13 ( 19.66 , 36.61)	24.15 ( 18.24 , 30.05)
DE		21.64	23.51	22.87
Mediana		15.00	27.50	19.23
(Min, Max)		(-35.00, 59.99)	(-20.01, 100.00)	(-35.00, 100.00)
P-valor Signed Rank **		<0.0001	<0.0001	<0.0001
P-valor T-test *				0.1503
<b>Cambio en Funcionamiento</b>				
N		28	32	60

<b>físico – Basal a 6 meses</b>				
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	21.08 ( 12.41 , 29.74)	27.20 ( 16.74 , 37.67)	24.34 ( 17.60 , 31.08)
	DE	22.34	29.03	26.09
	Mediana	22.51	27.51	25.01
	(Min, Max)	(-21.45, 63.48)	(-35.00, 98.33)	(-35.00, 98.33)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.3687
<b>Cambio en Funcionamiento físico – Basal a 12 meses</b>				
	N	30	33	63
	Missing	4	2	6
	Media (95%CI)	25.59 ( 17.35 , 33.84)	27.10 ( 17.85 , 36.35)	26.38 ( 20.32 , 32.45)
	DE	22.08	26.08	24.08
	Mediana	30.00	25.01	30.00
	(Min, Max)	(-45.00, 55.00)	(-35.01, 95.00)	(-45.00, 95.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.9945
<b>Cambio en Rol Físico - Basal a 3 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	13.47 ( 2.07 , 24.87)	15.23 ( 3.51 , 26.96)	14.41 ( 6.44 , 22.38)
	DE	29.40	32.53	30.86
	Mediana	12.50	18.75	13.54
	(Min, Max)	(-37.50, 93.75)	(-56.25, 100.00)	(-56.25, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0300	0.0087	0.0005
	P-valor T-test *			0.8270
<b>Cambio en Rol Físico - Basal a 6 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	26.26 ( 16.08 , 36.45)	24.28 ( 10.61 , 37.95)	25.21 ( 16.75 , 33.67)
	DE	26.26	37.92	32.74
	Mediana	18.75	25.00	25.00
	(Min, Max)	(-12.50, 93.75)	(-56.25, 100.00)	(-56.25, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0005	<0.0001
	P-valor T-test *			0.8174
<b>Cambio en Rol Físico - Basal a 12 meses</b>				
	N	30	33	63
	Missing	4	2	6
	Media (95%CI)	32.99 ( 22.84 , 43.14)	25.19 ( 12.14 , 38.24)	28.90 ( 20.70 , 37.10)
	DE	27.18	36.79	32.55
	Mediana	31.25	25.00	25.00
	(Min, Max)	(-25.00, 100.00)	(-25.00, 100.00)	(-25.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0003	<0.0001
	P-valor T-test *			0.3465
<b>Cambio en Dolor Corporal - Basal a 3 meses</b>				
	N	28	31	59
	Missing	6	4	10
	Media (95%CI)	23.18 ( 12.92 , 33.44)	27.97 ( 18.38 , 37.55)	25.69 ( 18.87 , 32.52)
	DE	26.47	26.13	26.17
	Mediana	19.50	29.00	20.00
	(Min, Max)	(-19.00, 100.00)	(-22.00, 88.00)	(-22.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.3901
<b>Cambio en Dolor Corporal - Basal a 6 meses</b>				
	N	28	31	59
	Missing	6	4	10
	Media (95%CI)	25.63 ( 14.90 , 36.36)	29.68 ( 18.55 , 40.80)	27.76 ( 20.22 , 35.29)
	DE	27.67	30.32	28.92
	Mediana	21.50	29.00	22.00
	(Min, Max)	(-31.00, 100.00)	(-22.00, 88.00)	(-31.00, 100.00)



	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.5958
<b>Cambio en Dolor Corporal - Basal a 12 meses</b>				
	N	30	32	62
	Missing	4	3	7
	Media (95%CI)	28.67 ( 19.48, 37.86)	30.84 ( 20.17, 41.52)	29.79 ( 22.91, 36.67)
	DE	24.61	29.61	27.10
	Mediana	29.00	20.50	25.50
	(Min, Max)	(-19.00, 100.00)	(-10.00, 88.00)	(-19.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.9887
<b>Cambio en Salud General - Basal a 3 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	9.59 ( 4.26, 14.92)	11.78 ( 4.16, 19.41)	10.76 ( 6.12, 15.40)
	DE	13.74	21.15	17.96
	Mediana	10.00	5.00	5.00
	(Min, Max)	(-18.00, 40.00)	(-20.00, 75.00)	(-20.00, 75.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0008	0.0029	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.8758
<b>Cambio en Salud General - Basal a 6 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	12.38 ( 5.87, 18.88)	9.24 ( 1.60, 16.87)	10.70 ( 5.75, 15.65)
	DE	16.77	21.18	19.15
	Mediana	11.50	5.00	10.00
	(Min, Max)	(-45.00, 40.00)	(-40.00, 72.33)	(-45.00, 72.33)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0147	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.2347
<b>Cambio en Salud General - Basal a 12 meses</b>				
	N	30	33	63
	Missing	4	2	6
	Media (95%CI)	8.12 ( 1.18, 15.05)	7.79 ( -0.38, 15.96)	7.94 ( 2.69, 13.20)
	DE	18.56	23.04	20.86
	Mediana	8.50	5.00	7.00
	(Min, Max)	(-37.00, 45.00)	(-32.00, 67.00)	(-37.00, 67.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0120	0.0866	0.0036
	P-valor T-test *			0.9508
<b>Cambio en Vitalidad - Basal a 3 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	21.35 ( 11.89, 30.82)	18.49 ( 9.80, 27.18)	19.83 ( 13.61, 26.05)
	DE	24.41	24.10	24.08
	Mediana	21.88	12.50	18.75
	(Min, Max)	(-31.25, 75.00)	(-31.25, 81.25)	(-31.25, 81.25)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.6496
<b>Cambio en Vitalidad - Basal a 6 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	21.80 ( 11.58, 32.02)	15.82 ( 5.78, 25.86)	18.61 ( 11.61, 25.61)
	DE	26.35	27.86	27.10
	Mediana	22.92	12.50	15.63
	(Min, Max)	(-43.75, 81.25)	(-62.50, 81.25)	(-62.50, 81.25)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0004	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.2460
<b>Cambio en Vitalidad - Basal a 12 meses</b>				
	N	30	33	63
	Missing	4	2	6

	Media (95%CI)	20.90 ( 12.83 , 28.98)	16.86 ( 8.32 , 25.39)	18.78 ( 13.03 , 24.54)
	DE	21.63	24.08	22.85
	Mediana	18.75	12.50	18.75
	(Min, Max)	(-37.50, 62.50)	(-18.75, 81.25)	(-37.50, 81.25)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.1912
<b>Cambio en Funcionamiento Social – Basal a 3 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	20.54 ( 10.91 , 30.16)	14.06 ( 0.68, 27.45)	17.08 ( 8.85, 25.32)
	DE	24.82	37.13	31.89
	Mediana	12.50	12.50	12.50
	(Min, Max)	(-25.00, 87.50)	(-62.50, 100.00)	(-62.50, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0483	<0.0001
	P-valor T-test *			0.4258
<b>Cambio en Funcionamiento Social – Basal a 6 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	27.38 ( 16.05 , 38.71)	19.53 ( 6.53 , 32.53)	23.19 ( 14.67 , 31.72)
	DE	29.21	36.05	33.00
	Mediana	37.50	12.50	25.00
	(Min, Max)	(-37.50, 87.50)	(-50.00, 100.00)	(-50.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0043	<0.0001
	P-valor T-test *			0.3624
<b>Cambio en Funcionamiento Social – Basal a 12 meses</b>				
	N	30	33	63
	Missing	4	2	6
	Media (95%CI)	28.33 ( 18.46, 38.21)	18.56 ( 5.59, 31.54)	23.21 (15.08, 31.35)
	DE	26.45	36.59	32.29
	Mediana	31.25	12.50	25.00
	(Min, Max)	(-12.50, 87.50)	(-50.00, 100.00)	(-50.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0078	<0.0001
	P-valor T-test *			0.2332
<b>Cambio en Rol Emocional - Basal a 3 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	6.55 ( -3.72, 16.82)	1.04 (-12.43, 14.52)	3.61 ( -4.81, 12.03)
	DE	26.48	37.37	32.60
	Mediana	0.00	0.00	0.00
	(Min, Max)	(-33.33, 83.33)	(-75.00, 100.00)	(-75.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	0.2690	0.8750	0.4013
	P-valor Wilcoxon *			0.6187
<b>Cambio en Rol Emocional - Basal a 6 meses</b>				
	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	16.37 ( 4.55 , 28.18)	5.90 ( -7.20 , 19.01)	10.79 ( 2.04 , 19.53)
	DE	30.47	36.35	33.86
	Mediana	16.67	0.00	0.00
	(Min, Max)	(-50.00, 83.33)	(-91.67, 88.89)	(-91.67, 88.89)
	P-valor Signed Rank **	0.0082	0.5393	0.0172
	P-valor Wilcoxon *			0.1219
<b>Cambio en Rol Emocional - Basal a 12 meses</b>				
	N	30	33	63
	Missing	4	2	6
	Media (95%CI)	11.94 ( 2.75 , 21.14)	6.82 ( -3.35 , 16.99)	9.26 ( 2.53 , 15.99)
	DE	24.63	28.68	26.74
	Mediana	16.67	0.00	0.00
	(Min, Max)	(-58.33, 58.33)	(-41.67, 75.00)	(-58.33, 75.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0074	0.2716	0.0083
	P-valor T-test *			0.4517

<b>Cambio en Salud Mental - Basal a 3 meses</b>				
N	28	32	60	
Missing	6	3	9	
Media (95%CI)	12.46 ( 2.87, 22.05)	6.72 ( -1.29, 14.72)	9.40 ( 3.35, 15.44)	
DE	24.73	22.20	23.39	
Mediana	15.00	5.00	10.00	
(Min, Max)	(-35.00, 85.00)	(-40.00, 65.00)	(-40.00, 85.00)	
P-valor Signed Rank **	0.0098	0.1135	0.0029	
P-valor T-test *			0.3477	
<b>Cambio en Salud Mental - Basal a 6 meses</b>				
N	28	32	60	
Missing	6	3	9	
Media (95%CI)	14.84 ( 5.90, 23.77)	9.08 ( 0.09, 18.06)	11.76 ( 5.55, 17.97)	
DE	23.04	24.93	24.04	
Mediana	15.00	5.00	10.00	
(Min, Max)	(-25.00, 85.00)	(-30.00, 70.00)	(-30.00, 85.00)	
P-valor Signed Rank **	0.0011	0.0973	0.0006	
P-valor T-test *			0.3588	
<b>Cambio en Salud Mental - Basal a 12 meses</b>				
N	30	33	63	
Missing	4	2	6	
Media (95%CI)	15.46 ( 7.87, 23.05)	8.33 ( -0.63 , 17.29)	11.73 ( 5.90 , 17.56)	
DE	20.33	25.27	23.15	
Mediana	16.25	10.00	10.00	
(Min, Max)	(-25.00, 75.00)	(-30.00, 65.00)	(-30.00, 75.00)	
P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.1435	0.0003	
P-valor T-test *			0.2252	
<i>Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)</i>				
<i>* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i>				
<i>** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales</i>				

Los resultados del SF-36 fueron similares en ambas poblaciones (seguridad y mFAS) cuando se utilizó el método de interpolación lineal para imputar los datos que faltaban (Anexo V, Tablas suplementarias S12 y S13).

La media (IC 95%) de la puntuación inicial del PCS (resumen del componente físico) en la población de seguridad fue similar entre los grupos (33 [30.7, 35.2] en el grupo A y 29.9 [27.6, 32.2] en el grupo B,  $p=0.0572$ ) Tampoco hubo diferencias significativas entre las medias de los dos grupos a los 3, 6 y 12 meses (Tabla 21).

Tabla 21. SF-36. Resumen del componente físico (PCS) basal, 3, 6 y 12 meses.

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total: Población de Seguridad (n=69)
<b>PCS - Basal</b>				
n		33	34	67
Missing		1	1	2
Media (95%CI)		32.95 ( 30.67, 35.22)	29.88 ( 27.60, 32.16)	31.39 ( 29.78 , 33.00)
Desviación Estándar		6.42	6.53	6.61
Mediana		33.70	29.08	31.29
(Min, Max)		( 20.12, 45.16)	( 16.23, 46.63)	( 16.23, 46.63)
P-valor T-test *				0.0572
<b>PCS - 3 meses</b>				
N		29	32	61
Missing		5	3	8
Media (95%CI)		40.29 ( 36.65 , 43.93)	40.57 ( 36.97 , 44.18)	40.44 ( 37.95 , 42.93)
Desviación Estándar		9.57	10.00	9.71
Mediana		39.77	40.24	39.77
(Min, Max)		( 22.92, 61.41)	( 23.36, 64.53)	( 22.92, 64.53)
P-valor T-test *				0.9114
<b>PCS - 6 meses</b>				
n		29	32	61
Missing		5	3	8
Media (95%CI)		41.58 ( 37.65 , 45.51)	40.95 ( 37.05 , 44.85)	41.25 ( 38.56 , 43.94)
Desviación Estándar		10.33	10.81	10.50
Mediana		41.37	40.63	41.37
(Min, Max)		( 23.96, 61.41)	( 23.04, 62.96)	( 23.04, 62.96)
P-valor T-test *				0.8187
<b>PCS - 12 meses</b>				
n		31	34	65
Missing		3	1	4
Media (95%CI)		42.82 ( 39.44 , 46.21)	40.98 ( 37.07 , 44.89)	41.86 ( 39.31 , 44.40)
Desviación Estándar		9.22	11.21	10.27
Mediana		42.92	40.60	42.30
(Min, Max)		( 23.56, 62.77)	( 23.31, 59.82)	( 23.31, 62.77)
P-valor T-test *				0.4746
<i>Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)</i>				
<i>* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i>				

La media de las puntuaciones del PCS aumentó significativamente en ambos grupos a los 3 meses (7.55, p<0.0001 y 10.55, p<0.0001), a los 6 meses (8.67, p<0.0001 y 10.86,

p<0.0001) y 12 meses (10.48, p<0.0001 y 11.03, p<0.0001) después del tratamiento como se puede ver resumido en la gráfica (Figura 20).

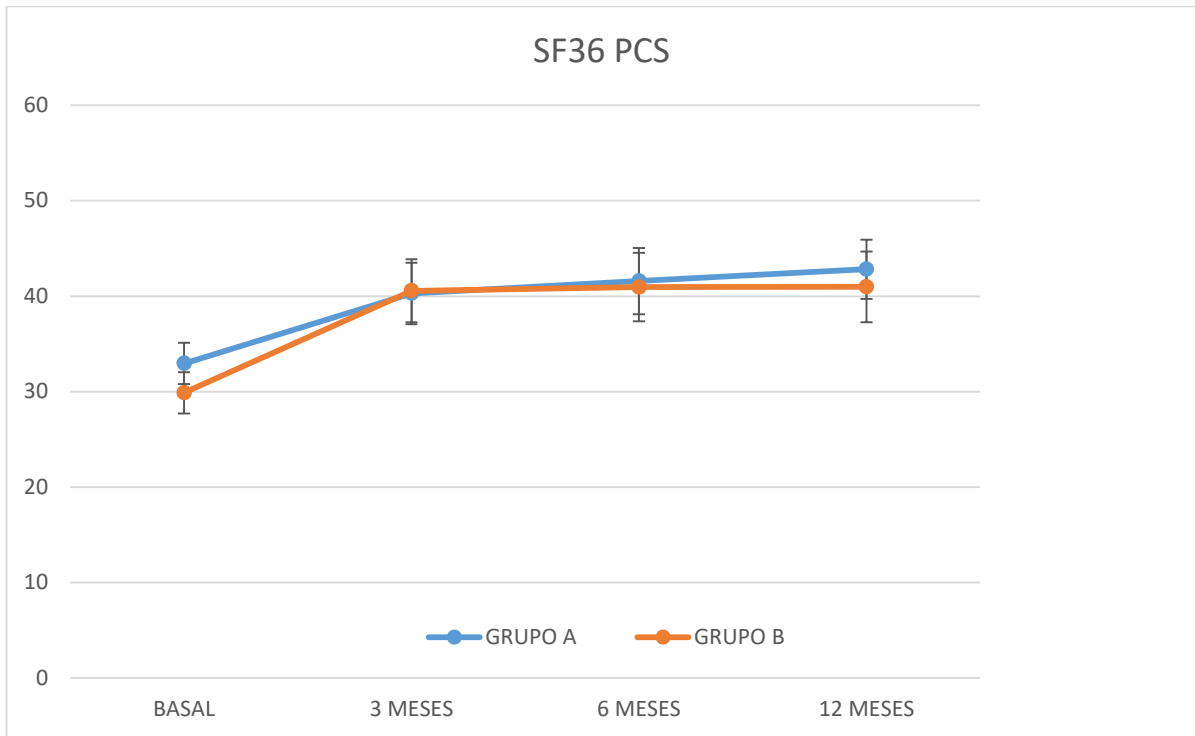


Figura 20. Comparación de los parámetros clínicos: SF-36 PCS

Se observó un aumento significativo con respecto a la línea de base, lo que indica una mejora de la salud física, en cada grupo de tratamiento (p<0.0001 para ambos grupos en todos los puntos temporales). Los cambios observados en ambos grupos fueron superiores a la diferencia mínima clínicamente importante para el PCS previamente reportada para la cirugía de la columna lumbar ( $\pm 4,9$  puntos; 121) y no se observaron diferencias significativas en el cambio medio del PCS entre los grupos de tratamiento (Tabla 22).

Tabla 22. Cambios en PCS respecto a valores basales. Método de interpolación lineal.

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total: Población de Seguridad (n=69)
<b>Cambio en PCS – Basal a 3 meses</b>	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	7.55 ( 4.45 , 10.65)	10.55 ( 7.11 , 13.99)	9.15 ( 6.85 , 11.45)
	Desviación Estándar	7.99	9.54	8.91
	Mediana	7.62	9.63	8.94
	(Min, Max)	( -5.23, 31.00)	( -4.51, 43.72)	( -5.23, 43.72)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.1614
<b>Cambio en PCS – Basal a 6 meses</b>	n	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	8.67 ( 5.31 , 12.03)	10.93 ( 7.01 , 14.84)	9.88 ( 7.32 , 12.43)
	Desviación Estándar	8.66	10.86	9.88
	Mediana	9.10	10.04	9.53
	(Min, Max)	( -7.25, 31.00)	( -8.47, 42.15)	( -8.47, 42.15)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.3818
<b>Cambio en PCS – Basal a 12 meses</b>	N	30	33	63
	Missing	4	2	6
	Media (95%CI)	10.48 ( 7.02 , 13.94)	11.03 ( 7.11 , 14.95)	10.77 ( 8.21 , 13.33)
	Desviación Estándar	9.27	11.06	10.17
	Mediana	9.42	10.33	10.19
	(Min, Max)	(-13.37, 32.36)	( -9.79, 39.01)	(-13.37, 39.01)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.8318
<i>Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)</i>				
<i>* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i>				
<i>** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales</i>				

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la línea de base para las puntuaciones del Resumen del Componente Mental (MCS) (41.6 [37.7, 45.5] y 44.2

[39.6, 48.9], p=0.379), ni en ninguno de los valores en las diferentes visitas de control (Tabla 23).

Tabla 23. SF-36. Resumen del componente mental (MCS) basal, 3, 6 y 12 meses.

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total: Población de Seguridad (n=69)
<b>MCS Basal</b>	N	33	34	67
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	41.57 ( 37.65 , 45.48)	44.23 ( 39.56 , 48.90)	42.92 ( 39.93 , 45.91)
	Desviación Estándar	11.04	13.38	12.26
	Mediana	42.48	44.56	43.18
	(Min, Max)	( 19.34, 65.72)	( 13.38, 70.30)	( 13.38, 70.30)
	P-valor T-test *			0.3787
<b>MCS 3 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	46.44 ( 41.87 , 51.00)	45.36 ( 41.09 , 49.64)	45.87 ( 42.84 , 48.90)
	Desviación Estándar	11.99	11.85	11.83
	Mediana	49.20	43.79	45.89
	(Min, Max)	( 16.95, 62.91)	( 16.61, 63.30)	( 16.61, 63.30)
	P-valor T-test *			0.7266
<b>MCS 6 meses</b>	N	29	32	61
	Missing	5	3	8
	Media (95%CI)	49.46 ( 44.97 , 53.95)	46.78 ( 42.14 , 51.43)	48.05 ( 44.89 , 51.22)
	Desviación Estándar	11.81	12.89	12.36
	Mediana	52.19	47.38	50.47
	(Min, Max)	( 23.11, 64.27)	( 16.20, 65.99)	( 16.20, 65.99)
	P-valor Wilcoxon *			0.4145
<b>MCS 12 meses</b>	N	31	34	65
	Missing	3	1	4
	Media (95%CI)	48.47 ( 44.17 , 52.77)	45.85 ( 41.58 , 50.12)	47.10 ( 44.14 , 50.07)
	Desviación Estándar	11.72	12.23	11.97
	Mediana	51.09	45.15	49.58
	(Min, Max)	( 17.81, 64.27)	( 19.45, 63.09)	( 17.81, 64.27)
	P-valor Wilcoxon *			0.4268

*Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)*  
\* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.

Se observó un aumento claro y significativo con respecto a la línea de base, indicativo de una mejora de la salud mental, en el grupo A, pero no en el grupo B, a los 3 meses ( $p=0.009$  y  $p=0.539$ , respectivamente), a los 6 meses ( $p=0.001$  y  $p=0.546$ ) y a los 12 meses posteriores al tratamiento ( $p=0.0005$  y  $p=0.445$ ). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en el cambio desde los valores basales entre los grupos en ninguno de estos puntos de tiempo ( $p=0.193$ ,  $p=0.102$  y  $p=0.168$  a los 3, 6 y 12 meses respectivamente; Tabla 24).

Tabla 24. Cambios en MCS respecto a valores basales. Método de interpolación lineal.

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=34)	Grupo B: Control (n=35)	Total: Población de Seguridad (n=69)
<b>Cambio del MCS – basal a 3 meses</b>	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	5.31 ( 1.25 , 9.38)	1.15 ( -3.73 , 6.04)	3.09 ( -0.08 , 6.27)
	Desviación Estándar	10.49	13.55	12.30
	Mediana	5.02	0.20	2.22
	(Min, Max)	(-13.53, 38.10)	(-27.99, 30.76)	(-27.99, 38.10)
	P-valor Signed Rank **	0.0095	0.5395	0.0325
	P-valor T-test *			0.1935
<b>Cambio del MCS – basal a 6 meses</b>	N	28	32	60
	Missing	6	3	9
	Media (95%CI)	8.01 ( 3.55 , 12.48)	2.57 ( -2.32 , 7.46)	5.11 ( 1.80 , 8.43)
	Desviación Estándar	11.52	13.56	12.84
	Mediana	9.24	0.17	4.91
	(Min, Max)	(-13.93, 38.10)	(-22.22, 35.09)	(-22.22, 38.10)
	P-valor Signed Rank **	0.0013	0.5457	0.0055
	P-valor T-test *			0.1019
<b>Cambio del MCS – basal a 12 meses</b>	N	30	33	63
	Missing	4	2	6
	Media (95%CI)	6.72 ( 2.78 , 10.65)	2.50 ( -2.18 , 7.17)	4.51 ( 1.46 , 7.55)
	Desviación Estándar	10.55	13.18	12.09
	Mediana	4.86	0.20	3.83
	(Min, Max)	(-12.78, 29.30)	(-18.44, 31.98)	(-18.44, 31.98)
	P-valor Signed Rank **	0.0005	0.4455	0.0066
	P-valor T-test *			0.1685
<i>Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)</i>				
<i>* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i>				
<i>** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales</i>				



---

El resumen de la media de las puntuaciones del MSC puede verse en la Figura 21, con un aumento significativo de los valores para el grupo experimental, pero sin diferencias significativas en el cambio entre los dos grupos.

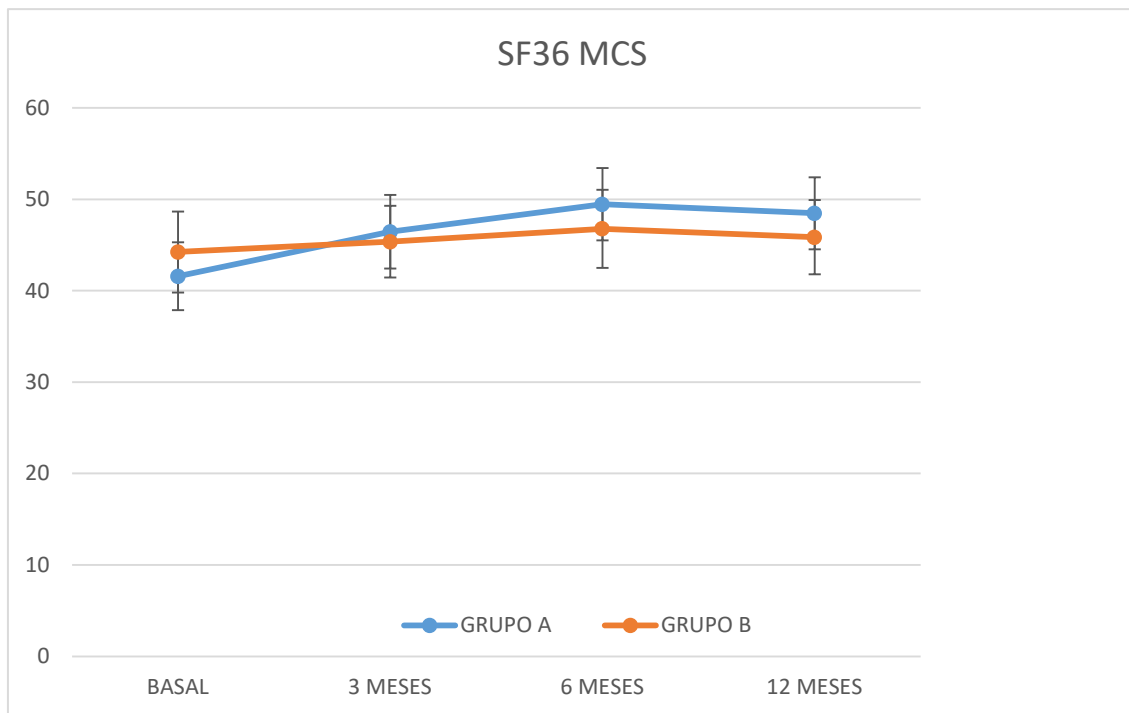


Figura 21. Comparación de los parámetros clínicos: SF36 MCS

Los resultados clínicos para la población del mFAS fueron similares a los descritos para la población de seguridad, utilizando tanto el método de interpolación lineal como los datos disponibles únicamente (Anexo V, Tablas suplementarias S14-S17).

## 6. DISCUSIÓN

Dados los inconvenientes y limitaciones tanto del ICBG como de los sustitutos de injerto óseo disponibles actualmente para la fusión espinal, es de gran interés buscar una alternativa al menos tan segura y eficaz como el ICBG, especialmente para procedimientos de revisión o cirugía espinal compleja.

Revisando los objetivos primarios del estudio, la implantación de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA demostró ser **viable** en la gran mayoría de pacientes. El producto se obtuvo e implantó en el 91% de los pacientes (31/34) que se sometieron a aspiración de MO. En dos casos no se consiguió suficiente celularidad en el aspirado inicial de la médula ósea, aunque la técnica de aspiración y recolección se realizó siguiendo el mismo protocolo que en todos los casos. Esta baja celularidad no se pudo asociar ni a la edad de los pacientes (63 y 48 años) ni a comorbilidades. En un tercer paciente de 60 años, no se consiguió la celularidad esperada tras el proceso de cultivo de las células mesenquimales y tampoco se pudo asociar con las características del paciente o con problemas en el proceso de cultivo. La implantación se desestimó por la baja calidad del producto obtenido. En estos tres casos se realizó la cirugía estándar con injerto de cresta ilíaca. Hay que destacar que el rango de edades de los pacientes tratados es muy amplio, entre 18 y 85 años por protocolo. Los pacientes que se incluyeron en el grupo de XCEL-MT-OSTEOALPHA tenían edades comprendidas entre 28 y 85 años, con una media de 61 años. A pesar de ser una edad elevada y que está descrito el impacto de la edad y de la presencia de comorbilidades en la calidad del aspirado de médula ósea (64), es importante destacar que no ha sido un obstáculo para obtener el producto en la mayoría de nuestros pacientes.

---

En la evaluación de la **seguridad** se tuvieron en cuenta tanto la aparición de efectos adversos (EA) como las alteraciones analíticas o las notas del curso clínico. El número de EA en el grupo de tratamiento fue similar al del grupo control. No se encontró que estos EA estuvieran relacionados con el producto de investigación en ningún caso. El número total de TEAES fue muy alto para ambos grupos, pero la mayoría de ellos hacían referencia al dolor lumbar, relacionado directamente con el procedimiento quirúrgico realizado. Después del dolor, la complicación reportada más frecuente fue la infección urinaria y la pirexia. Se describieron 2 casos de infección de herida quirúrgica, uno en cada grupo, y dos casos de lumbociática o hernia adyacente, uno en cada grupo. El resto de efectos adversos graves en el seguimiento, no se relacionaron con el tratamiento quirúrgico: un caso de colelitiasis, un accidente cerebrovascular isquémico durante el seguimiento, una fractura de tobillo y finalmente una muerte por síndrome linfoproliferativo en el grupo control, diagnosticado a las pocas semanas de la intervención. Aunque no se puede afirmar que el producto es seguro, debido a la baja incidencia de complicaciones asociadas a los injertos en estas cirugías, nuestra experiencia indica que el uso de XCEL-MT-OSTEOALPHA no cambia el perfil de complicaciones postoperatorias respecto al uso de ICBG solo. Hay que tener en cuenta que en este estudio, por motivos de seguridad, se ha extraído cresta autóloga en los dos grupos. La expectativa es que el dolor o complicaciones de herida puedan mejorar con el uso exclusivo del XCEL-MT-OSTEOALPHA como injerto, evitando morbilidad y complicaciones asociadas a la obtención del injerto de cresta. Los pacientes se encuentran actualmente bajo seguimiento de 5 años para un mayor control de seguridad y, hasta la fecha, no se han informado efectos adversos asociados con el producto.

En cuanto a los objetivos secundarios del estudio, las tasas de **fusión espinal posterior radiográfica** fueron similares a los 3 meses, pero significativamente más altas para el tratamiento experimental a los 6 y 12 meses, considerando fusión posterior a la presencia de puentes intertransversos uni o bilaterales. A los 6 y 12 meses la fusión para el XCEL-MT-OSTEO-ALPHA fue del 67.7% y 76.5% respectivamente, mientras que

en el grupo control fue de 42.9% y 51.4%, con diferencias claramente significativas ( $p=0.012$  y  $p=0.0003$ )

Las tasas de **fusión espinal posterior basada en TC** también fueron significativamente más altas a los 6 meses, aunque la diferencia ya no fue significativa a los 12 meses. Hay que recordar que la valoración de la fusión por TC es el método radiológico de referencia, con resultados más fiables que la radiografía simple (122, 123). La fusión intertransversa en el lado en que se colocó el producto en el TC fue del 82% a los 6 meses y del 76% a los 12, mientras que en el grupo control fue de 45.7% a los 6 meses, significativamente menor ( $p=0.0001$ ), y 65.7% a los 12, menor pero sin significación estadística ( $p=0.073$ ). Conviene tener en cuenta que, en nuestro análisis estadístico, el porcentaje se calcula mediante la ratio de los pacientes con fusión respecto a los no fusionados más los valores "missing". Estos "missing" a los 6 meses son iguales en los 2 grupos (5 por grupo) pero a los 12 meses son 4 en el grupo XCEL-MT-OSTEOALPHA y 1 en el grupo control. Si calculamos los porcentajes excluyendo los "missing", la fusión posterior en el grupo XCEL a los 12 meses sería del 86% (26/30) mientras que la del grupo control se mantendría en 67% (23/34), dando mayor significación estadística a la diferencia. Este hecho también explica que nuestras tasas de fusión no sean tan altas como las publicadas en otros estudios (19, 37, 42). A pesar de la clara diferencia en la fusión, hay que señalar 2 casos que se dan como fusionados en la valoración a los 6 meses y no fusionados a los 12 meses en el grupo XCEL. Esto podría deberse a errores de medición ya que la evaluación por imagen se ha realizado por un solo radiólogo. También se podría atribuir a la reabsorción del injerto posterior, en un caso asociado fusión anterior sólida y en otro sin fusión anterior. Dado que en nuestro estudio sólo se ha visto asociado al grupo XCEL-MT-OSTEOALPHA, consideramos que sería un aspecto a evaluar en próximos estudios.

Es curioso notar que, aunque en la **fusión intersomática** se usó el mismo injerto en los dos grupos, la fusión anterior tiene tendencia a ser mayor aunque no significativamente, en el grupo del tratamiento (73% vs 62% a los 6 meses y 79.4% vs 74.29% a los 12 meses). Esto se puede relacionar con la mayor estabilidad o fusión más precoz del grupo XCEL. Coincide con los resultados de un estudio de Lehr et al. que

---

encuentra una relación positiva entre la presencia de fusión anterior y fusión posterolateral, (OR=8.5, 95% CI= 1.8-39.9, p=0.006) (124). Las tasas de **respuesta completa**, definida como la presencia de fusión anterior y posterior, también fueron significativamente más altas en el grupo de tratamiento, 70.6% vs 40% (p=0.0038) a los 6 meses y 70.6% vs 51.4% (p=0.0229) a los 12 meses.

Todos estos resultados sugieren que la fusión se logra antes y de manera más sólida con XCEL-MT-OSTEOALPHA que con el actual patrón de referencia, el injerto de cresta ilíaca autóloga, una ventaja práctica en el tratamiento de patologías complejas de la columna que requieren una fusión ósea temprana y sólida para evitar la fatiga del material.

El tratamiento también resultó en una mejor **calidad de vida** y una disminución del **dolor** y la **discapacidad** para los pacientes, aunque en este caso no hubo diferencias entre el grupo experimental y el de control. La única diferencia significativa se encontró en la mejora del componente mental del SF-36 (MCS) en el grupo del XCEL a los 3, 6 y 12 meses, mientras que en el grupo control no había mejora significativa de la salud mental respecto a los valores basales. Esto se podría atribuir a que los pacientes no eran ciegos al tratamiento que se les aplicaba y tenían mejores expectativas respecto al uso de “células madre” en su cirugía, aunque habría que hacer más estudios para poder comprobar esta afirmación. En general, los resultados clínicos son buenos para este tipo de cirugías de un nivel, se consiga o no la fusión ósea. En varios estudios no se encuentran diferencias significativas en resultados clínicos a pesar de tener diferencias claras en resultados de fusión. Así Putzier et al. (30), comparando aloinjerto con cresta autóloga, encuentra diferencias significativas en fusión a los 6 meses (15% vs 50%, p=0.04) sin diferencias significativas en VAS o ODI. Thaler et al. (125), en un ensayo con beta-fosfato tricálcico y BMA en fusión intersomática, describe falta de fusión en 38.6% de los pacientes y fusión indeterminada en 34% de ellos, a pesar de lo cual presentan mejora significativa en ODI y VAS con p<0.001. Y Hurlbert et al. (126), en un ensayo randomizado multicéntrico comparando rhBMP2 frente a ICBG, no encuentran diferencias

significativas en los resultados clínicos a los 4 años a pesar de tener unas tasas de fusión mayores (94% vs 69%,  $p=0.007$ ). Esto probablemente se debe a que el objetivo de la cirugía en la patología degenerativa de uno o dos niveles generalmente es mejorar el dolor causado por el compromiso de las raíces o del canal, y esto se consigue con la liberación neurológica y no con la fusión. Pacientes sin fusión radiológica pueden tener resultados clínicos muy buenos, ya que no hay buena correlación entre los resultados clínicos y el éxito de la fusión (127). Aunque una fusión sólida se asociará con la tendencia a tener mejores resultados clínicos (20), se necesitarían estudios con un número muy alto de pacientes para encontrar una diferencia clínica significativa entre dos tratamientos en fusiones de uno o dos niveles, cosa que es muy poco factible en estudios quirúrgicos. El motivo de utilizar estos modelos para los ensayos clínicos, aun sabiendo que será muy difícil encontrar diferencias clínicas, es que es la única manera de poder hacer poblaciones homogéneas y comparativas, con diferencias significativas en los valores de fusión, no en los valores clínicos. La idea de todos estos ensayos randomizados es encontrar diferencias de fusión en grupos homogéneos, para luego poder aplicar los resultados en cirugías complejas de pacientes en los que no se pueden hacer estudios randomizados por presentar gran variabilidad en los diagnósticos, comorbilidades, cirugías previas, número de niveles fusionados o técnicas quirúrgicas aplicadas.

Para que el XCEL-MT-OSTEOALPHA sea un sustituto factible de la cresta autóloga tiene que poder solucionar sus limitaciones o inconvenientes:

El primer punto a solucionar son las complicaciones derivadas de la obtención del injerto de cresta. Este estudio no nos permite valorar esta diferencia en morbilidad debida a la cresta ya que por motivos de seguridad se optó por usar cresta ilíaca en la fusión anterior en los 2 grupos. Pero una vez demostrada la viabilidad, seguridad, y efectividad del producto, éste se podría usar sin necesidad de asociarlo a injerto autólogo evitando la morbilidad teórica de la obtención del injerto de cresta. Sí que hay que tener en cuenta las complicaciones asociadas a la obtención de la MO por punción y aspiración. Algunos autores informan de inflamación local en el sitio de

---

aspiración, y sugieren que se debe considerar la posibilidad de tales complicaciones, aunque la mayoría son menores (72). No obstante las tasas de complicaciones relacionadas con BMA observadas en una gran serie de pacientes hematológicos son muy bajas (0.08%; 128), siendo el sangrado en pacientes con trastornos de la coagulación el tipo más frecuente. Nuestro estudio no tuvo complicaciones relacionadas con el aspirado de BM.

El segundo punto es la cantidad de injerto limitada que se puede obtener de la cresta. En nuestro estudio, con la extracción de un mínimo de 120 ml de médula ósea y su cultivo durante 21 días según el protocolo en sistemas de cultivo estándar, la cantidad de XCEL-MT-OSTEOALPHA que se puede obtener de producto son aproximadamente 10cc. Para obtener más volumen de producto se tendrían que hacer extracciones mayores, cosa que es factible (se extraen volúmenes mucho mayores en los trasplantes de médula ósea) pero probablemente anemizaría al paciente más de lo deseado, previo a una intervención quirúrgica. Otra opción es alargar los tiempos de cultivo con lo que se podría obtener un mayor número de células, aunque esto no se puede realizar de forma indefinida por las propias características de las células mesenquimales, con evolución a la senescencia a los 3-4 meses de cultivo (59, 84). Con la aparición de los biorreactores este problema se elimina ya que son capaces de obtener elevadas cantidades de células con la extracción de 120 ml de médula ósea utilizada en este ensayo, con lo que se podría adaptar la producción a las necesidades de cada paciente.

El tercer inconveniente del uso de la cresta ilíaca autóloga es que su calidad depende de la edad y biología de cada paciente (11, 19, 64). Esto es válido también para la calidad del aspirado de médula ósea. El ratio de MSC en la médula ósea del recién nacido es de 1/10.000 células de la médula ósea. El ratio a los 80 años es de 1/2.000.000 (64). Nosotros no hemos encontrado diferencias atribuibles a la edad o morbilidad de los pacientes en la calidad del aspirado, pero si hemos comprobado que es factible realizar este tratamiento en pacientes de edad muy avanzada. La concentración celular media por cc de producto obtenido en nuestros pacientes

mayores de 75 años fue de  $7.25 \times 10^5$  MSC/cc, discretamente por debajo de la media global,  $7.8 \times 10^5$  MSC/cc. Probablemente la calidad de la cresta tenga más trascendencia en los tratamientos que usan el aspirado sin procesar. Será necesario realizar más estudios en los que se evalúen estos datos para poder llegar a conclusiones sobre las diferencias en la calidad del aspirado o del producto según la edad y las comorbilidades de los pacientes.

El último punto, y uno de los objetivos del estudio, es encontrar un sustituto al ICBG que tenga mejores tasas de fusión para evitar pseudoartrosis o complicaciones mecánicas. Los sustitutos óseos utilizados hasta la fecha, como el aloinjerto, DBM o los injertos sintéticos, tienen en general peores tasas de fusión que el injerto de cresta aunque muchas veces las diferencias no son significativas (25). En muchos casos se recomiendan como aumentadores de volumen del injerto local o del de cresta para evitar los problemas de falta de injerto o la morbilidad asociada. También se combinan con aspirados de médula ósea con resultados inconsistentes. El único producto que ha demostrado mejores tasas de fusión que la cresta ilíaca autóloga es la BMP-2 (47). Actualmente es el producto con mejores características para asegurar la fusión en pacientes complejos, pluripatológicos, con múltiples cirugías previas o fallos de fusión, pero no deja de tener una tasa de pseudoartrosis (aunque menor que el injerto de cresta), una serie de complicaciones asociadas y un precio elevado, aunque probablemente su uso sea coste efectivo en estos pacientes complejos (129). Hay 2 estudios comparando el uso de BMP2 con MSC alogénicas en matrices de aloinjerto, Trinity Evolution y map3, encontrando tasas de fusión similares en los 2 grupos (130, 131). En cuanto a las complicaciones descritas con el uso de BMP, estas incluyen inflamación de tejidos circundantes, de especial peligro en la cirugía cervical anterior, hematomas o seromas, eyaculación retrógrada, osificaciones heterotópicas, osteolisis en platillos intervertebrales y asociación a cáncer. Todas estas complicaciones se han minimizado en varios metaanálisis sin encontrar diferencias significativas con otros injertos (50), aunque sí que hay estudios que asocian este aumento de incidencia de cáncer sobre todo en pacientes tratados con altas dosis de producto (56). La asociación con el cáncer también es una preocupación en los tratamientos con células



---

mesenquimales. El riesgo de transformación maligna es alto con el uso de células embrionarias o pluripotenciales. Estas células son inmortales en cultivo y se pueden expandir sin límite (84). Sin embargo, el riesgo de tumorigenicidad de las células mesenquimales estromales es mucho menor. Estas células tienen una capacidad limitada de replicación en los cultivos, y regularmente progresan a la senescencia a los 3-4 meses de cultivo (59, 84). Se publicó un estudio en ratones en que inyectaban MSC cultivadas por largos periodos de tiempo, asociándose a la formación de tumores (132), pero los mismos autores publicaron posteriormente que la transformación maligna se produjo por contaminación de los cultivos por otras líneas tumorales no relacionadas con las MSC (133,134). Las condiciones para la expansión segura de las células multipotenciales sin generar tumores está bien documentada (60) Si las células cultivadas se utilizan antes de que lleguen a la senescencia, la probabilidad de transformación maligna es muy baja (84, 135, 136, 137).

Hasta la fecha el nuestro es el único ensayo clínico randomizado que compara el uso de células mesenquimales expandidas autólogas con ICBG en humanos (138). De hecho, a pesar de haber múltiples estudios preclínicos con MSC autólogas y heterólogas expandidas in vitro con resultados prometedores, hay muy pocos estudios clínicos que valoren el uso de células mesenquimales cultivadas en humanos. Sólo recientemente Blanco et al. (99) publicó un ensayo clínico de 11 pacientes con un solo brazo de tratamiento utilizando MSC autólogas de cresta ilíaca expandidas similares a las que se usan en nuestro producto, pero incluidas en fosfato tricálcico, para la fusión espinal posterolateral. A los 5 años de seguimiento, tuvieron una tasa de fusión del 80% y, como en nuestro ensayo, no encontraron efectos adversos asociados con el producto; pero no tenían un grupo de control para comparar la eficacia. Fomekong et al. (98) publicaron un estudio preliminar usando MSC obtenidas del tejido adiposo del abdomen del paciente y cultivadas ex vivo. Aunque inicialmente incluyen 9 pacientes, sólo consiguen el producto en 3 de ellos por problemas técnicos con el procesado de las células. En nuestro caso la técnica de cultivo ha sido viable y reproducible. Sólo en un caso no se consiguió la calidad del producto deseado tras el cultivo celular.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no pudimos evaluar las posibles diferencias en los efectos adversos o el dolor atribuible a la recolección de ICBG, ya que ambos grupos recibieron injerto de cresta en el espacio intersomático. Por razones éticas, el modelo fue diseñado para garantizar la fusión utilizando el estándar de oro para un injerto intersomático mientras se realizó el estudio comparativo en el espacio intertransverso. Si el producto experimental no hubiera logrado la fusión, el paciente aún habría recibido ICBG. Por la misma razón, no comparamos la eficacia por separado del XCEL-MT-OSTEOALPHA (tanto posterior como intersomático) frente a ICBG. Los ensayos futuros deberían realizar dicha comparación utilizando XCEL-MT-OSTEOALPHA en los espacios intersomáticos e intertransversos, y podría esperarse que obtuvieran resultados de eficacia aún mejores y diferencias claras en las complicaciones o el dolor postoperatorio, ya que las complicaciones asociadas al ICBG se evitarían por completo. Otra limitación es que la valoración radiológica se ha realizado por un solo especialista en radiodiagnóstico. Aunque la evaluación radiológica ha sido ciega para el tipo de tratamiento y realizada por un radiólogo experimentado y especializado en patología musculoesquelética, tener una doble o triple valoración ciega aumentaría la precisión de los datos radiológicos.

Un inconveniente del XCEL-MT-OSTEOALPHA es que solo puede usarse en cirugía electiva debido a la necesidad de aspiración de MO con 3 semanas de anticipación. Por ello, no se podrían tratar con este producto de ingeniería tisular casos de fracturas u otras lesiones agudas de la columna. Las células madre alogénicas podrían evitar este problema, aunque todavía se carece de pruebas adecuadas de eficacia y seguridad para dicho producto (139).

Con XCEL-MT-OSTEOALPHA hemos conseguido un injerto que fusiona más precozmente y probablemente mejor que la cresta ilíaca, que apenas se asocia a morbilidad de la zona donante y con el que se puede obtener el volumen necesario de injerto para cada cirugía. Esto nos permitirá tratar a pacientes con pseudoartrosis o que hayan sido sometidos a múltiples cirugías de columna previas, así como a aquellos con patología de columna compleja que requieran una fusión temprana, estable y

---

sólida, con un injerto biológicamente activo superior al propio hueso del paciente y que reduzca las frecuentes complicaciones mecánicas asociadas a dichas cirugías. Además nos abre un campo de investigación en el uso clínico para otras enfermedades o lesiones del aparato osteoarticular, neuroquirúrgicas, maxilofaciales u odontológicas, que hacen uso del autoinjerto óseo para tratar su patología. Son necesarios en la actualidad más estudios randomizados comparativos entre diferentes opciones de sustitutos óseos, incluyendo las células mesenquimales cultivadas, y que tengan en cuenta también análisis de coste-efectividad.

## 7. CONCLUSIONES

El uso de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA es una técnica factible y eficaz para la fusión espinal en la patología degenerativa lumbar.

El perfil de seguridad de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA fue similar al del tratamiento estándar y en nuestro estudio no se encontraron efectos adversos relacionados con el producto. La aspiración de médula ósea no aumentó los efectos adversos del procedimiento.

En comparación con el patrón-oro actual, el injerto de cresta ilíaca, nuestro tratamiento experimental logró una mayor tasa de fusión espinal y respuesta completa al tratamiento a los 6 y 12 meses de la cirugía.

Además, el tratamiento mejoró claramente la calidad de vida del paciente y disminuyó el dolor y la discapacidad en tasas similares a las del grupo de control.



---

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ravindra VM, Senglaub SS, Rattani A, Dewan MC, Härtl R, Bisson E, Park KB, Shrime MG. Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume. *Global Spine J.* 2018 Dec;8(8):784-794. doi: 10.1177/2192568218770769. Epub 2018 Apr 24. PMID: 30560029; PMCID: PMC6293435
2. Hoy D, Brooks, Blyth F, Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; Dec; 24(6):769-81. DOI: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
3. Tarpada SP, Morris MT, Burton DA. Spinal fusion surgery a historical perspective. *J Orthop* 2017; 14 (1): 134-6. DOI: 10.1016/j.jor.2016.10.029
4. Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine* 1995; 20, 1055–1060. DOI: 10.1097/00007632-199505000-00012
5. Burstein FD, Simms C, Cohen SR, Work F, Paschal M. Iliac crest bone graft harvesting techniques: a comparison. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105, 34–39. DOI: 10.1097/00006534-200001000-00006
6. Shen FH, Samartzis D, An HS. Cell technologies for spinal fusion. *Spine J* 2005; 5, 231S-239S. DOI: 10.1016/j.spinee.2005.02.008
7. Boden SD. Overview of the biology of lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute. *Spine* 2002; 27, S26-31. DOI: 10.1097/00007632-200208151-00007

- 
8. Martin BI, Mirza SK, Spina N, Spiker WR, Lawrence B, Brodke DS. Trends in lumbar fusion procedure rates and associated hospital costs for degenerative spinal diseases in the United States, 2004 to 2015. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(5):369-376.
9. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Portal estadístico del SNS. Sanidad en datos [Internet] 2021 [consulta 22 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/aplicacionesConsulta/home.htm>
10. Cohen JD, Kanim LE, Tronits AJ, Bae HW. Allografts and Spinal Fusion. *Int J Spine Surg*. 2021;15(Suppl 1):68-93. Published 2021 Apr 30. doi:10.14444/8056
11. Risbud MV, Shapiro IM, Guttapalli A, Di Martino A, Danielson KG, Beiner JM, Hillibrand A, Albert TJ, Anderson DG, Vaccaro AR. Osteogenic potential of adult human stem cells of the lumbar vertebral body and the iliac crest. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006 Jan 1;31(1):83-9. doi: 10.1097/01.brs.0000193891.71672.e4. PMID: 16395182.
12. Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 300–309. DOI:10.1097/00003086-199608000-00037
13. Robertson PA, Wray AC. Natural history of posterior iliac crest bone graft donation for spinal surgery: a prospective analysis of morbidity. *Spine* 2001; 26, 1473–1476. DOI: 10.1097/00007632-200107010-00018
14. Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML. Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 76–81. DOI: 10.1097/00003086-199706000-00011
15. Radcliff K, Hwang R, Hilibrand A, Smith HE, Gruskay J, Lurie JD, Zhao W, Albert T, Weinstein J. The effect of iliac crest autograft on the outcome of fusion in the setting of degenerative spondylolisthesis: a subgroup analysis of the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Sep 19;94(18):1685-92. doi: 10.2106/JBJS.K.00952. PMID: 22878599; PMCID: PMC3444951.
16. Zhao CG, Qin J, Wang X, Xu G, Jia Y, Guan YC, Mou X, Yuan H. Clinical outcomes of treatment with cage-shaped demineralized bone plus local bone grafts vs. autogenous iliac crest bone grafts in

instrumented single-level lumbar fusion: A retrospective cohort study. *Exp Ther Med*. 2020 Jan;19(1):393-399. doi: 10.3892/etm.2019.8171. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31853316; PMCID: PMC6909787.

17. Babbi L, Barbanti-Brodano G, Gasbarrini A, Boriani S. Iliac crest bone graft: a 23-years history of infection at donor site in vertebral arthrodesis and a review of current bone substitutes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Nov;20(22):4670-4676. PMID: 27906436.

18. Guerado E, Andrist T, Andrades JA, Santos L, Cerván A, Guerado G, Becerra J. Arthrodesis del raquis. Ciencia básica [Spinal arthrodesis. basic science]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012 May-Jun;56(3):227-44. Spanish. doi: 10.1016/j.recot.2012.01.003. Epub 2012 Mar 31. PMID: 23594811.

19. Tuchman A, Brodke DS, Youssef JA, Meisel HJ, Dettori JR, Park JB, Yoon ST, Wang JC. Iliac Crest Bone Graft versus Local Autograft or Allograft for Lumbar Spinal Fusion: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2016 Sep;6(6):592-606. doi: 10.1055/s-0035-1570749. Epub 2016 Jan 6. PMID: 27556001; PMCID: PMC4993607.

20. Djurasovic M, Glassman SD, Dimar JR 2nd, Howard JM, Bratcher KR, Carreon LY. Does fusion status correlate with patient outcomes in lumbar spinal fusion? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Mar 1;36(5):404-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181fde2c4. PMID: 21325934.

21. Ayhan S, Yuksel S, Nabiyev V, Adhikari P, Villa-Casademunt A, Pellise F, Perez-Grueso FS, Alanay A, Obeid I, Kleinstueck F, Acaroglu E; European Spine Study Group. The Influence of Diagnosis, Age, and Gender on Surgical Outcomes in Patients With Adult Spinal Deformity. *Global Spine J*. 2018 Dec;8(8):803-809. doi: 10.1177/2192568218772568. Epub 2018 Apr 29. PMID: 30560031; PMCID: PMC6293420.

22. Smith JS, Shaffrey CI, Kelly MP, Yanik EL, Lurie JD, Baldus CR, Edwards C, Glassman SD, Lenke LG, Boachie-Adjei O, Buchowski JM, Carreon LY, Crawford CH 3rd, Errico TJ, Lewis SJ, Koski T, Parent S, Kim HJ, Ames CP, Bess S, Schwab FJ, Bridwell KH. Effect of Serious Adverse Events on Health-related Quality of Life Measures Following Surgery for Adult Symptomatic Lumbar Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019 Sep 1;44(17):1211-1219. doi: 10.1097/BRS.0000000000003036. PMID: 30921297; PMCID: PMC6697202.

23. Karabulut C, Ayhan S, Yuksel S, Nabiyev V, Vila-Casademunt A, Pellise F, Alanay A, Perez-Grueso FJS, Kleinstueck F, Obeid I, Acaroglu E; EUROPEAN SPINE STUDY GROUP. Adult Spinal Deformity Over 70 Years



---

of Age: A 2-Year Follow-Up Study. *Int J Spine Surg.* 2019 Aug 31;13(4):336-344. doi: 10.14444/6046. PMID: 31531283; PMCID: PMC6724754.

24. Klineberg EO, Passias PG, Poorman GW, Jalai CM, Atanda A, Worley N, Horn S, Sciubba DM, Hamilton DK, Burton DC, Gupta MC, Smith JS, Soroceanu A, Hart RA, Neuman B, Ames CP, Schwab FJ, Lafage V. Classifying Complications: Assessing Adult Spinal Deformity 2-Year Surgical Outcomes. *Global Spine J.* 2020 Oct;10(7):896-907. doi: 10.1177/2192568220937473. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32730730; PMCID: PMC7485066.

25. Morris MT, Tarpada SP, Cho W. Bone graft materials for posterolateral fusion made simple: a systematic review. *Eur Spine J.* 2018 Aug;27(8):1856-1867. doi: 10.1007/s00586-018-5511-6. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29445947.

26. Sengupta DK, Truumees E, Patel CK, Kazmierczak C, Hughes B, Elders G, Herkowitz HN. Outcome of local bone versus autogenous iliac crest bone graft in the instrumented posterolateral fusion of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006 Apr 20;31(9):985-91. doi: 10.1097/01.brs.0000215048.51237.3c. PMID: 16641774.

27. Park DK, Roberts R, Arnold P, Kim DH, Sasso R, Baker KC, Fischgrund JS. Lumbar Spine Fusion Rates With Local Bone in Posterolateral and Combined Posterolateral and Interbody Approaches. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2019 Nov 4;3(11):e018. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-18-00018. PMID: 31875201; PMCID: PMC6903817.

28. Duarte RM, Varanda P, Reis RL, Duarte ARC, Correia-Pinto J. Biomaterials and bioactive agents in spinal fusion. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017;23(6):540-551.

29. Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Sabin J. A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 1994 Sep 15;19(18):2048-53. doi: 10.1097/00007632-199409150-00005. PMID: 7825044.

30. Putzier M, Strube P, Funk JF, Gross C, Mönig HJ, Perka C, Pruss A. Allogenic versus autologous cancellous bone in lumbar segmental spondylodesis: a randomized prospective study. *Eur Spine J.* 2009 May;18(5):687-95. doi: 10.1007/s00586-008-0875-7. Epub 2009 Jan 16. PMID: 19148687; PMCID: PMC3234005.

- 
31. Kadam A, Millhouse PW, Kepler CK, Radcliff KE, Fehlings MG, Janssen ME, Sasso RC, Benedict JJ, Vaccaro AR. Bone substitutes and expanders in Spine Surgery: A review of their fusion efficacies. *Int J Spine Surg*. 2016 Sep 22;10:33. doi: 10.14444/3033. PMID: 27909654; PMCID: PMC5130324
32. Shepard NA, Rush AJ III, Scarborough NL, Carter AJ, Phillips FM. Demineralized Bone Matrix in Spine Surgery: A Review of Current Applications and Future Trends. *Int J Spine Surg*. 2021;15(Suppl 1):113-119. Published 2021 Apr 30. doi:10.14444/8059
33. Kang J, An H, Hilibrand A, Yoon ST, Kavanagh E, Boden S. Grafton and local bone have comparable outcomes to iliac crest bone in instrumented single-level lumbar fusions. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 May 20;37(12):1083-91. doi: 10.1097/BRS.0b013e31823ed817. PMID: 22076647.
34. Cammisa FP Jr, Lowery G, Garfin SR, Geisler FH, Klara PM, McGuire RA, Sassard WR, Stubbs H, Block JE. Two-year fusion rate equivalency between Grafton DBM gel and autograft in posterolateral spine fusion: a prospective controlled trial employing a side-by-side comparison in the same patient. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Mar 15;29(6):660-6. doi: 10.1097/01.brs.0000116588.17129.b9. PMID: 15014276.
35. Nickoli MS, Hsu WK. Ceramic-based bone grafts as a bone grafts extender for lumbar spine arthrodesis: a systematic review. *Global Spine J*. 2014 Aug;4(3):211-6. doi: 10.1055/s-0034-1378141. Epub 2014 Jun 9. PMID: 25083364; PMCID: PMC4111951.
36. Koroivessis P, Koureas G, Zacharatos S, Papazisis Z, Lambiris E (2005) Correlative radiological, self-assessment and clinical analysis of evolution in instrumented dorsal and lateral fusion for degenerative lumbar spine disease. Autograft versus coralline hydroxyapatite. *Eur Spine J* 14(7):630–638. <https://doi.org/10.1007/s00586-004-0855-5>
37. Hsu CJ, Chou WY, Teng HP, Chang WN, Chou YJ. Coralline hydroxyapatite and laminectomy-derived bone as adjuvant graft material for lumbar posterolateral fusion. *J Neurosurg Spine* 2005; 3(4):271–275
38. Dai L-Y, Jiang L-S (2008) Single-level instrumented posterolateral fusion of lumbar spine with beta-tricalcium phosphate versus autograft: a prospective, randomized study with 3-year followup. *Spine* 33(12):1299–1304. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181732a8e>

- 
39. Yamada T, Yoshii T, Sotome S, Yuasa M, Kato T, Arai Y, Kawabata S, Tomizawa S, Sakaki K, Hirai T, Shinomiya K, Okawa A. Hybrid grafting using bone marrow aspirate combined with porous  $\beta$ -tricalcium phosphate and trephine bone for lumbar posterolateral spinal fusion: a prospective, comparative study versus local bone grafting. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Feb 1;37(3):E174-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182269d64. PMID: 21673618.
40. Jenis LG, Banco RJ (2010) Efficacy of silicate-substituted calcium phosphate ceramic in posterolateral instrumented lumbar fusion. *Spine* 35(20):E1058–E1063. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181df196f>
41. Niu CC, Tsai TT, Fu TS, Lai PL, Chen LH, Chen WJ. A comparison of posterolateral lumbar fusion comparing autograft, autogenous laminectomy bone with bone marrow aspirate, and calcium sulphate with bone marrow aspirate: a prospective randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Dec 1;34(25):2715-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181b47232. PMID: 19940728.
42. Acharya NK, Kumar RJ, Varma HK, Menon VK (2008) Hydroxyapatite-bioactive glass ceramic composite as standalone graft substitute for posterolateral fusion of lumbar spine: a prospective matched, and controlled study. *J Spinal Disord Tech* 21(2):106–111. <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e31805fea1f>
43. Kasai Y, Takegami K, Uchida A (2003) Mixture ratios of local bone to artificial bone in lumbar posterolateral fusion. *J Spinal Disord Tech* 16(1):31–37
44. Buser Z, Brodke DS, Youssef JA, Meisel HJ, Myhre SL, Hashimoto R, Park JB, Tim Yoon S, Wang JC. Synthetic bone graft versus autograft or allograft for spinal fusion: a systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2016 Oct;25(4):509-516. doi: 10.3171/2016.1.SPINE151005. Epub 2016 May 27. PMID: 27231812.
45. Frantzén J, Rantakokko J, Aro HT, Heinänen J, Kajander S, Gullichsen E, Kotilainen E, Lindfors NC. Instrumented spondylodesis in degenerative spondylolisthesis with bioactive glass and autologous bone: a prospective 11-year follow-up. *J Spinal Disord Tech*. 2011 Oct;24(7):455-61. doi: 10.1097/BSD.0b013e31822a20c6. PMID: 21909036.
46. Hoffmann MF, Jones CB, Sietsema DL. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in posterolateral spinal fusion: what's the right dose? *Asian Spine J*. 2016;10:457-464.

- 
47. Zhang H, Wang F, Ding L, Zhang Z, Sun D, Feng X, An J, Zhu Y. A meta analysis of lumbar spinal fusion surgery using bone morphogenetic proteins and autologous iliac crest bone graft. *PLoS One*. 2014 Jun 2;9(6):e97049. doi: 10.1371/journal.pone.0097049. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(12):e116460. PMID: 24886911; PMCID: PMC4041715.
48. Cahill KS, McCormick PC, Levi AD. A comprehensive assessment of the risk of bone morphogenetic protein use in spinal fusion surgery and postoperative cancer diagnosis. *J Neurosurg Spine*. 2015 Jul;23(1):86-93. doi: 10.3171/2014.10.SPINE14338. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25860517.
49. Singh K, Ahmadiania K, Park DK, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Patel AA, Fineberg SJ. Complications of spinal fusion with utilization of bone morphogenetic protein: a systematic review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Jan 1;39(1):91-101. doi: 10.1097/BRS.0000000000000004. PMID: 24026158.
50. Liu S, Wang Y, Liang Z, Zhou M, Chen C. Comparative Clinical Effectiveness and Safety of Bone Morphogenetic Protein Versus Autologous Iliac Crest Bone Graft in Lumbar Fusion: A Meta-analysis and Systematic Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020 Jun 15;45(12):E729-E741. doi: 10.1097/BRS.0000000000003372. PMID: 31923133; PMCID: PMC7282484.
51. Deyo RA, Ching A, Matsen L, Martin BI, Kreuter W, Jarvik JG, Angier H, Mirza SK. Use of bone morphogenetic proteins in spinal fusion surgery for older adults with lumbar stenosis: trends, complications, repeat surgery, and charges. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Feb 1;37(3):222-30. doi: 10.1097/BRS.0b013e31821bfa3a. PMID: 21494195; PMCID: PMC3167951.
52. Esmail N, Buser Z, Cohen JR, Brodke DS, Meisel HJ, Park JB, Youssef JA, Wang JC, Yoon ST. Postoperative Complications Associated With rhBMP2 Use in Posterior/Posterolateral Lumbar Fusion. *Global Spine J*. 2018 Apr;8(2):142-148. doi: 10.1177/2192568217698141. Epub 2017 Apr 20. PMID: 29662744; PMCID: PMC5898669.
53. Lewandrowski K, Nanson C, Calderon R. Vertebral osteolysis after posterior interbody lumbar fusion with recombinant human bone morphogenetic protein 2: a report of five cases. *Spine J*. 2007;7:609-614. doi:10.1016/j.spinee.2007.01.011
54. Brower R, Vickroy N. A case of psoas ossification from the use of BMP-2 for posterolateral fusion at L4-L5. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33:E653-E655. doi:10.1097/brs.0b013e31817c4f1c

- 
55. Anderson CL, Whitaker MC. Heterotopic ossification associated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (infuse) in posterolateral lumbar spine fusion: a case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Apr 15;37(8):E502-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e318238870b. PMID: 22020605
56. Carragee EJ, Mitsunaga KA, Hurwitz EL, Scuderi GJ. Retrograde ejaculation after anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2: a cohort controlled study. *Spine J*. 2011 Jun;11(6):511-6. doi: 10.1016/j.spinee.2011.02.013. Epub 2011 May 25. PMID: 21612985.
57. Simmonds MC, Brown JV, Heirs MK, Higgins JP, Mannion RJ, Rodgers MA, Stewart LA. Safety and effectiveness of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for spinal fusion: a meta-analysis of individual-participant data. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 18;158(12):877-89. doi: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00005. PMID: 23778905.
58. Carragee EJ, Chu G, Rohatgi R, Hurwitz EL, Weiner BK, Yoon ST, Comer G, Kopjar B. Cancer risk after use of recombinant bone morphogenetic protein-2 for spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Sep 4;95(17):1537-45. doi: 10.2106/JBJS.L.01483. PMID: 24005193.
59. Brodano BG, Terzi S, Trombi L, Griffoni C, Valtieri M, Boriani S, Magli MC. Mesenchymal stem cells derived from vertebrae (vMSCs) show best biological properties. *Eur Spine J*. 2013 Nov;22 Suppl 6(Suppl 6):S979-84. doi: 10.1007/s00586-013-3028-6. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24061975; PMCID: PMC3830033.
60. Wang Y, Zhang Z, Chi Y, Zhang Q, Xu F, Yang Z, Meng L, Yang S, Yan S, Mao A, Zhang J, Yang Y, Wang S, Cui J, Liang L, Ji Y, Han ZB, Fang X, Han ZC. Long-term cultured mesenchymal stem cells frequently develop genomic mutations but do not undergo malignant transformation. *Cell Death Dis*. 2013 Dec 5;4(12):e950. doi: 10.1038/cddis.2013.480. PMID: 24309937; PMCID: PMC3877551.
61. Niu CC, Lin SS, Yuan LJ, Chen LH, Pan TL, Yang CY, Lai PL, Chen WJ. Identification of mesenchymal stem cells and osteogenic factors in bone marrow aspirate and peripheral blood for spinal fusion by flow cytometry and proteomic analysis. *J Orthop Surg Res*. 2014 May 3;9:32. doi: 10.1186/1749-799X-9-32. PMID: 24886437; PMCID: PMC4037761.
62. Rezende CF, Azevedo DP, Lourenço RB, Duarte JF, Cardoso IM, Jacob Júnior C. Evaluation of the effectiveness of platelet-rich plasma in the bone consolidation of patients submitted to lumbar

arthrodesis. *Rev Bras Ortop.* 2017 Oct 19;52(6):693-698. doi: 10.1016/j.rboe.2017.10.006. PMID: 29234653; PMCID: PMC5720850.

63. Kubota G, Kamoda H, Orita S, Yamauchi K, Sakuma Y, Oikawa Y, Inage K, Sainoh T, Sato J, Ito M, Yamashita M, Nakamura J, Suzuki T, Takahashi K, Ohtori S. Platelet-rich plasma enhances bone union in posterolateral lumbar fusion: A prospective randomized controlled trial. *Spine J.* 2019 Feb;19(2):e34-e40. doi: 10.1016/j.spinee.2017.07.167. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28735763.

64. Buser Z, Hsieh P, Meisel HJ, Skelly AC, Brodt ED, Brodke DS, Park JB, Yoon ST, Wang J; AO KF Degenerative. Use of Autologous Stem Cells in Lumbar Spinal Fusion: A Systematic Review of Current Clinical Evidence. *Global Spine J.* 2020 Nov 18:2192568220973190. doi: 10.1177/2192568220973190. Epub ahead of print. PMID: 33203241.

65. Eder C, Schmidt-Bleek K, Geissler S, Sass FA, Maleitzke T, Pumberger M, Perka C, Duda GN, Winkler T. Mesenchymal stromal cell and bone marrow concentrate therapies for musculoskeletal indications: a concise review of current literature. *Mol Biol Rep.* 2020 Jun;47(6):4789-4814. doi: 10.1007/s11033-020-05428-0. Epub 2020 May 25. PMID: 32451926; PMCID: PMC7295724.

66. Salamanna F, Sartori M, Brodano GB, Griffoni C, Martini L, Boriani S, Fini M. Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Spinal Arthrodesis: From Preclinical Research to Clinical Scenario. *Stem Cells Int.* 2017;2017:3537094. doi: 10.1155/2017/3537094. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28286524; PMCID: PMC5327761.

67. Khashan M, Inoue S, Berven SH. Cell Based Therapies as Compared to Autologous Bone Grafts for Spinal Arthrodesis. *Spine* 2013; 38:1885-1891. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a3d7dc

68. Taghavi CE, Lee KB, Keorochana G, Tzeng ST, Yoo JH, Wang JC. Bone morphogenetic protein-2 and bone marrow aspirate with allograft as alternatives to autograft in instrumented revision posterolateral lumbar spinal fusion: a minimum two-year follow-up study. *Spine* 2010; 35: 1144–1150. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bb5203

69. Ploumis A, Albert TJ, Brown Z, Mehbod AA, Transfeldt EE. Healos graft carrier with bone marrow aspirate instead of allograft as adjunct to local autograft for posterolateral fusion in degenerative lumbar scoliosis: a minimum 2-year follow-up study. *J Neurosurg Spine.* 2010 Aug;13(2):211-5. doi: 10.3171/2010.3.SPINE09603. PMID: 20672956.

- 
70. Odri GA, Hami A, Pomero V, Seite M, Heymann D, Bertrand-Vasseur A, Skalli W, Delecrin J. Development of a per-operative procedure for concentrated bone marrow adjunction in postero-lateral lumbar fusion: radiological, biological and clinical assessment. *Eur Spine J*. 2012 Dec;21(12):2665-72. doi: 10.1007/s00586-012-2375-z. Epub 2012 May 26. PMID: 22639299; PMCID: PMC3508230.
71. Hart R, Komzák M, Okál F, Náhlík D, Jajtner P, Puskeiler M. Allograft alone versus allograft with bone marrow concentrate for the healing of the instrumented posterolateral lumbar fusion. *Spine J*. 2014 Jul 1;14(7):1318-24. doi: 10.1016/j.spinee.2013.12.014. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24361998.
72. Chotivichit A, Ruangchainikom M, Tongdee T, Wongkajornsilp A, Permpikul P, Korwutthikulrangsri E. A Prospective Randomized Controlled Trial Comparing Posterolateral Lumbar Fusion With and Without Bone Marrow Concentrate Augmentation in Single-Level Lumbar Spondylolisthesis. *J Med Assoc Thai*. 2016 Oct;99(10):1073-9. PMID: 29952189.
73. Johnson RG. Bone marrow concentrate with allograft equivalent to autograft in lumbar fusions. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 20;39(9):695-700. doi: 10.1097/BRS.0000000000000254. PMID: 24503679.
74. Piccirilli M, Delfinis CP, Santoro A, Salvati M. Mesenchymal stem cells in lumbar spine surgery: a single institution experience about red bone marrow and fat tissue derived MSCs. *J Neurosurg Sci* 2017; 61, 124–133. DOI: 10.23736/S0390-5616.16.03266-X
75. Eitorai AEM, Susai CJ, Daniels AH. Mesenchymal stromal cells in spinal fusion: Current and future applications. *J Orthop* 2017; 14, 1–3. DOI: 10.1016/j.jor.2016.10.010
76. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7. doi: 10.1080/14653240600855905. PMID: 16923606.
77. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999 Apr 2;284(5411):143-7. doi: 10.1126/science.284.5411.143. PMID: 10102814.

78. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol.* 2007 Nov;213(2):341-7. doi: 10.1002/jcp.21200. PMID: 17620285.
79. Griffin M, Iqbal SA, Bayat A. Exploring the application of mesenchymal stem cells in bone repair and regeneration. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Apr;93(4):427-34. doi: 10.1302/0301-620X.93B4.25249. PMID: 21464477.
80. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet.* 1970 Oct;3(4):393-403. doi: 10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x. PMID: 5523063.
81. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Deans RJ, Krause DS, Keating A. (2005). International Society for Cellular Therapy. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*,7(5),393-5.
82. Zeng HL, Zhong Q, Qin YL, Bu QQ, Han XA, Jia HT, Liu HW. (2011). Hypoxia-mimetic agents inhibit proliferation and alter the morphology of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *BMC Cell Biol*,12,32.
83. Steinert AF, Rackwitz L, Gilbert F, Nöth U, Tuan RS. Concise review: the clinical application of mesenchymal stem cells for musculoskeletal regeneration: current status and perspectives. *Stem Cells Transl Med.* 2012 Mar;1(3):237-47. doi: 10.5966/sctm.2011-0036. Epub 2012 Feb 22. PMID: 23197783; PMCID: PMC3659848.
84. Prockop DJ, Brenner M, Fibbe WE, Horwitz E, Le Blanc K, Phinney DG, Simmons PJ, Sensebe L, Keating A. Defining the risks of mesenchymal stromal cell therapy. *Cytotherapy.* 2010 Sep;12(5):576-8. doi: 10.3109/14653249.2010.507330. PMID: 20735162.
85. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem.* 2006 Aug 1;98(5):1076-84. doi: 10.1002/jcb.20886. PMID: 16619257.
86. Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood.* 2007; 110(10): 3499-3506



- 
87. Frank MH, Sayegh MH. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells. *The Lancet*. 2004; 363, Issue 9419:1411-1412.
88. Qu G, Xie X, Li X, Chen Y, De Isla N, Huselstein C, Stoltz JF, Li Y. Immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: regulation and application, *Journal of Cellular Immunotherapy*, Volume 4, Issue 1. 2018, Pages 1-3, ISSN 2352-1775, <https://doi.org/10.1016/j.jocit.2018.09.001>.
89. Le Blanc K, Ringdén O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med*. 2007 Nov;262(5):509-25. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01844.x. PMID: 17949362.
90. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol*. 2014 Mar;32(3):252-60. doi: 10.1038/nbt.2816. Epub 2014 Feb 23. PMID: 24561556; PMCID: PMC4320647.
91. Si Z, Wang X, Sun C, Kang Y, Xu J, Wang X, Hui Y. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jun;114:108765. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108765. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30921703.
92. Dragoo JL, Samimi B, Zhu M, Hame SL, Thomas BJ, Lieberman JR, Hedrick MH, Benhaim P. Tissue engineered cartilage and bone using stem cells from human and infrapatellar fat pads. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85-B:740-747.
93. Vats A, Tolley NS, BATTERY LD, Polak JM. The stem cell in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Mar;86(2):159-64. doi: 10.1302/0301-620x.86b2.14756. PMID: 15046426.
94. Logeart-Avramoglou D, Anagnostou F, Bizios R, Petite H. Engineering bone: challenges and obstacles. *J Cell Mol Med*. 2005 Jan-Mar;9(1):72-84. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00338.x. PMID: 15784166; PMCID: PMC6741343.
95. Sheyn D, Rüthemann M, Mizrahi O, Kallai I, Zilberman Y, Tawackoli W, Kanim LE, Zhao L, Bae H, Pelled G, Snedeker JG, Gazit D. Genetically modified mesenchymal stem cells induce mechanically stable posterior spine fusion. *Tissue Eng Part A*. 2010 Dec;16(12):3679-86. doi: 10.1089/ten.TEA.2009.0786. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20618082; PMCID: PMC2991214.

- 
96. Fu TS, Chen WJ, Chen LH, Lin SS, Liu SJ, Ueng SW.. Enhancement of posterolateral lumbar spine fusion using low-dose rhBMP-2 and cultured marrow stromal cells. *J Orthop Res* 2009; 27, 380–384. DOI: 10.1002/jor.20644
97. Chen WJ, Huang JW, Niu CC, Chen LH, Yuan LJ, Lai PL, Yang CY, Lin SS. Use of fluorescence labeled mesenchymal stem cells in pluronic F127 and porous hydroxyapatite as a bone substitute for posterolateral spinal fusion. *J Orthop Res*. 2009 Dec;27(12):1631-6. doi: 10.1002/jor.20925. PMID: 19489045.
98. Fomekong E, Dufrane D, Berg BV, André W, Aouassar N, Veriter S, Raftopoulos C. Application of a three-dimensional graft of autologous osteodifferentiated adipose stem cells in patients undergoing minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion: clinical proof of concept. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Mar;159(3):527-536. doi: 10.1007/s00701-016-3051-6. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28039550.
99. Blanco JF, Villarón EM, Pescador D, da Casa C, Gómez V, Redondo AM, López- Villar O, López-Parra M, Muntión S, Sánchez-Guijo F. Autologous mesenchymal stromal cells embedded in tricalcium phosphate for posterolateral spinal fusion: results of a prospective phase I/II clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Feb 22;10(1):63. doi: 10.1186/s13287-019-1166-4. PMID: 30795797; PMCID: PMC6387529.
100. Darveau SC, Leary OP, Persad-Paisley EM, Shaaya EA, Oyelese AA, Fridley JS, Sampath P, Camara-Quintana JQ, Gokaslan ZL, Niu T. Existing clinical evidence on the use of cellular bone matrix grafts in spinal fusion: updated systematic review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2021 Jun;50(6):E12. doi: 10.3171/2021.3.FOCUS2173. PMID: 34062506.
101. Tohmeh AG, Watson B, Tohmeh M, Zielinski XJ. Allograft cellular bone matrix in extreme lateral interbody fusion: preliminary radiographic and clinical outcomes. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:263637. doi: 10.1100/2012/263637. Epub 2012 Dec 2. PMID: 23251099; PMCID: PMC3518059.
102. Kerr EJ 3rd, Jawahar A, Wooten T, Kay S, Cavanaugh DA, Nunley PD. The use of osteo-conductive stem-cells allograft in lumbar interbody fusion procedures: an alternative to recombinant human bone morphogenetic protein. *J Surg Orthop Adv*. 2011 Fall;20(3):193-7. PMID: 22214145.

---

103. Ammerman JM, Libricz J, Ammerman MD. The role of Osteocel Plus as a fusion substrate in minimally invasive instrumented transforaminal lumbar interbody fusion. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Jul;115(7):991-4. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.10.013. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23182179.

104. Vives J, Rodríguez L, Coca MI, Reales L, Cabrera-Pérez R, Martorell L. Use of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells, Fibrin, and Scaffolds in the Production of Clinical Grade Bone Tissue Engineering Products. *Methods Mol Biol.* 2021;2286:251-261. doi: 10.1007/7651\_2020\_280. PMID: 32705544.

105. López-Fernández A, Barro V, Ortiz-Hernández M, Manzanares MC, Vivas D, Vives J, Vélez R, Ginebra MP, Aguirre M. Effect of Allogeneic Cell-Based Tissue-Engineered Treatments in a Sheep Osteonecrosis Model. *Tissue Eng Part A.* 2020 Sep;26(17-18):993-1004. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0339. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32122263.

106. Prat S, Gallardo-Villares S, Vives M, Carreño A, Caminal M, Oliver-Vila I, Chaverri D, Blanco M, Codinach M, Huguet P, Ramírez J, Pinto JA, Aguirre M, Coll R, Garcia-López J, Granell-Escobar F, Vives J. Clinical translation of a mesenchymal stromal cell-based therapy developed in a large animal model and two case studies of the treatment of atrophic pseudoarthrosis. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018 Jan;12(1):e532-e540. doi: 10.1002/term.2323. Epub 2017 Jun 1. PMID: 27684058.

107. Hernández A. Estudio Clínico de terapia celular autóloga con células madre adultas expandidas ex vivo, en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral. Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Medicina. Departament de Cirurgia. 2015.

108. Lee EH, Hui JH. The potential of stem cells in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Jul;88(7):841-51. doi: 10.1302/0301-620X.88B7.17305. PMID: 16798982.

109. Raghuram A, Singh A, Chang DK, Nunez M, Reece EM. Bone Grafts, Bone Substitutes, and Orthobiologics: Applications in Plastic Surgery. *Semin Plast Surg.* 2019 Aug;33(3):190-199. doi: 10.1055/s-0039-1693020. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31384235; PMCID: PMC6680072.

110. Papageorgiou SN, Papageorgiou PN, Deschner J, Götz W. Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: Systematic review and network meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials. *J Dent.* 2016 May;48:1-8. doi: 10.1016/j.jdent.2016.03.010. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27012858.

108. Molinari RW, Bridwell KH, Klepps SJ, Baldus C. Minimum 5-year follow-up of anterior column structural allografts in the thoracic and lumbar spine. *Spine* 1999; May 15; 24(10):967-72. DOI: 10.1097/00007632-199905150-00007
112. Boonstra AM, Schiphorst Preuper HR, Balk GA, Stewart RE. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2545-2550. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.014. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25239073.
113. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980; 66, 271–273. PMID: 6450426
114. Salaffi F, Carotti M, Grassi W. Health-related quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis: comparison of generic and disease-specific instruments. *Clin Rheumatol*. 2005 Feb;24(1):29-37. doi: 10.1007/s10067-004-0965-9. Epub 2004 Jul 17. PMID: 15674656.
115. Kosinski M, Keller SD, Hatoum HT, Kong SX, Ware JE. The SF-36 Health Survey as a generic outcome measure in clinical trials of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: tests of data quality, scaling assumptions and score reliability. *Med Care* 1999; 37, MS10-22. DOI: 10.1097/00005650-199905001-00002
116. Beaton DE, Schemitsch E. Measures of health-related quality of life and physical function. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 90–105. DOI:10.1097/01.blo.0000079772.06654.c8
117. Codinach M, Blanco M, Ortega I, Lloret M, Reales L, Coca MI, Torrents S, Doral M, Oliver-Vila I, Requena-Montero M, Vives J, García-López J. Design and validation of a consistent and reproducible manufacture process for the production of clinical-grade bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*. 2016 Sep;18(9):1197-208. doi: 10.1016/j.jcyt.2016.05.012. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27424149.
118. Grau-Vorster M, Rodríguez L, Del Mazo-Barbara A, Mirabel C, Blanco M, Codinach M, Gómez SG, Querol S, García-López J, Vives J. Compliance with Good Manufacturing Practice in the Assessment of Immunomodulation Potential of Clinical Grade Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Derived from Wharton's Jelly. *Cells*. 2019 May 21;8(5):484. doi: 10.3390/cells8050484. PMID: 31117301; PMCID: PMC6562958.

---

119. Copay AG, Glassman SD, Subach BR, Berven S, Schuler TC, Carreon LY. Minimum clinically important difference in lumbar spine surgery patients: a choice of methods using the Oswestry Disability Index, Medical Outcomes Study Questionnaire ShortForm 36, and pain scales. *Spine J.* 2008; 8: 968-974. DOI: 10.1016/j.spinee.2007.11.006

120. Smeets R, Köke A, Lin CW, Ferreira M, Demoulin C. Measures of function in low back pain/disorders: Low Back Pain Rating Scale (LBPRS), Oswestry Disability Index (ODI), Progressive Isoinertial Lifting Evaluation (PILE), Quebec Back Pain Disability Scale (QBPD), and Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S158-73. doi: 10.1002/acr.20542. PMID: 22588742.

121. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000 Nov 15;25(22):2940-52; discussion 2952. doi: 10.1097/00007632-200011150-00017. PMID: 11074683.

122. Choudhri TF, Mummaneni PV, Dhall SS, Eck JC, Groff MW, Ghogawala Z, Watters WC 3rd, Dailey AT, Resnick DK, Sharan A, Wang JC, Kaiser MG. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 4: radiographic assessment of fusion status. *J Neurosurg Spine.* 2014 Jul;21(1):23-30. doi: 10.3171/2014.4.SPINE14267. PMID: 24980581.

123. Carreon LY, Djurasovic M, Glassman SD, Sailer P. Diagnostic accuracy and reliability of fine-cut CT scans with reconstructions to determine the status of an instrumented posterolateral fusion with surgical exploration as reference standard. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007 Apr 15;32(8):892-5. doi: 10.1097/01.brs.0000259808.47104.dd. PMID: 17426635.

124. Lehr AM, Oner FC, Delawi D, Stellato RK, Hoebink EA, Kempen DHR, van Susante JLC, Castelein RM, Kruyt MC; Dutch Clinical Spine Research Group. Increasing Fusion Rate Between 1 and 2 Years After Instrumented Posterolateral Spinal Fusion and the Role of Bone Grafting. *Spine (Phila Pa 1976).* 2020 Oct 15;45(20):1403-1410. doi: 10.1097/BRS.0000000000003558. PMID: 32459724; PMCID: PMC7515483.

125. Thaler M, Lechner R, Gstöttner M, Kobel C, Bach C. The use of beta-tricalcium phosphate and bone marrow aspirate as a bone graft substitute in posterior lumbar interbody fusion. *Eur Spine J.* 2013 May;22(5):1173-82. doi: 10.1007/s00586-012-2541-3. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23073745; PMCID: PMC3657048.

126. Hurlbert RJ, Alexander D, Bailey S, Mahood J, Abraham E, McBroom R, Jodoin A, Fisher C. rhBMP-2 for posterolateral instrumented lumbar fusion: a multicenter prospective randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Dec 1;38(25):2139-48. doi: 10.1097/BRS.0000000000000007. PMID: 24296479.
127. Dhall SS, Choudhri TF, Eck JC, Groff MW, Ghogawala Z, Watters WC 3rd, Dailey AT, Resnick DK, Sharan A, Mummaneni PV, Wang JC, Kaiser MG. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 5: correlation between radiographic outcome and function. *J Neurosurg Spine*. 2014 Jul;21(1):31-6. doi: 10.3171/2014.4.SPINE14268. PMID: 24980582.
128. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003. *J Clin Pathol* 2005; 58: 406-8. DOI: 10.1136/jcp.2004.022178
129. Jain A, Yeramani S, Kebaish KM, Raad M, Gum JL, Klineberg EO, Hassanzadeh H, Kelly MP, Passias PG, Ames CP, Smith JS, Shaffrey CI, Bess S, Lafage V, Glassman S, Carreon LY, Hostin RA; International Spine Study Group. Cost-Utility Analysis of rhBMP-2 Use in Adult Spinal Deformity Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020 Jul 15;45(14):1009-1015. doi: 10.1097/BRS.0000000000003442. PMID: 32097274.
130. Overley SC, McAnany SJ, Anwar MA, Merrill RK, Lovy A, Guzman JZ, Zhadanov S, Doshi A, Rothenberg E, Vaishnav A, Gang C, Qureshi SA. Predictive Factors and Rates of Fusion in Minimally Invasive Transforaminal Lumbar Interbody Fusion Utilizing rhBMP-2 or Mesenchymal Stem Cells. *Int J Spine Surg*. 2019 Feb 22;13(1):46-52. doi: 10.14444/6007. PMID: 30805286; PMCID: PMC6383451.
131. Lee DD, Kim JY. A comparison of radiographic and clinical outcomes of anterior lumbar interbody fusion performed with either a cellular bone allograft containing multipotent adult progenitor cells or recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Orthop Surg Res*. 2017 Aug 25;12(1):126. doi: 10.1186/s13018-017-0618-8. PMID: 28841904; PMCID: PMC5574155.
132. Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, De la Fuente R, Cigudosa JC, Lloyd AC, Bernad A. (2005). Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res*,65(8),3035-9.
133. Garcia S, Bernad A, Martín MC, Cigudosa JC, Garcia-Castro J, de la Fuente R. Pitfalls in spontaneous in vitro transformation of human mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res*. 2010 May 15;316(9):1648-50. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.02.016. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20171963.

---

134. De la Fuente R, Bernad A, Garcia-Castro J, Martin MC, Cigudosa JC. (2010). Retraction: Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res*,70(16),6682.

135. Thompson M, Mei SHJ, Wolfe D, Champagne J, Fergusson D, Stewart DJ, Sullivan KJ, Doxtator E, Lalu M, English SW, Granton J, Hutton B, Marshall J, Maybee A, Walley KR, Santos CD, Winston B, McIntyre L. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: An updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Jan 17;19:100249. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.100249. PMID: 31989101; PMCID: PMC6970160.

136. Lalu MM, Mazzarello S, Zlepzig J, Dong YYR, Montroy J, McIntyre L, Devereaux PJ, Stewart DJ, David Mazer C, Barron CC, Mclsaac DI, Fergusson DA. Safety and Efficacy of Adult Stem Cell Therapy for Acute Myocardial Infarction and Ischemic Heart Failure (SafeCell Heart): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stem Cells Transl Med*. 2018 Dec;7(12):857-866. doi: 10.1002/sctm.18-0120. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30255989; PMCID: PMC6265630.

137. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, Granton J, Stewart DJ; Canadian Critical Care Trials Group. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2012;7(10):e47559. doi: 10.1371/journal.pone.0047559. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23133515; PMCID: PMC3485008.

138. García de Frutos A, González-Tartière P, Coll Bonet R, Ubierna Garcés MT, Del Arco Churruga A, Rivas García A, Matamalas Adrover A, Saló Bru G, Velazquez JJ, Vila-Canet G, García-Lopez J, Vives J, Codinach M, Rodriguez L, Bagó Granell J, Càceres Palou E. Randomized clinical trial: expanded autologous bone marrow mesenchymal cells combined with allogeneic bone tissue, compared with autologous iliac crest graft in lumbar fusion surgery. *Spine J*. 2020 Dec;20(12):1899-1910. doi: 10.1016/j.spinee.2020.07.014. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32730985.

139. Hsieh PC, Buser Z, Skelly AC, Brodt ED, Brodke D, Meisel HJ, Park JB, Yoon ST, Wang JC. Allogenic Stem Cells in Spinal Fusion: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2019 May;9(1 Suppl):22S-38S. doi: 10.1177/2192568219833336. Epub 2019 May 8. PMID: 31157144; PMCID: PMC6512196.

---

**Anexo I: Hoja de información al paciente****HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE****Título del estudio****Fusión vertebral en patología degenerativa del raquis con células mesenquimales autólogas expandidas “ex vivo” inmovilizadas en matriz ósea de origen alogénico (XCEL-MT-OSTEO-ALPHA)****(Código del estudio: XCEL-MT-10-02; N° EudraCT: 2010-023999-12)**

Estimado Paciente

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no comprenda. En tal caso, por favor, pídale al médico responsable del estudio o al personal que forme parte del mismo que le explique cualquier palabra o información que no entienda claramente. Cuando haya comprendido toda la información, en caso que decida participar en el estudio se le pedirá que firme un formulario de consentimiento informado de participación.

Usted ha sido diagnosticado de una espondilolistesis degenerativa (enfermedad de la columna en la que una vértebra se desplaza hacia adelante respecto de la vértebra que está debajo) que precisa tratamiento quirúrgico y cuya evolución presumiblemente es hacia un mayor deterioro, sin significar que este vaya necesariamente unido a la persistencia o al aumento de síntomas.

El tratamiento quirúrgico habitual (técnica quirúrgica de fusión espinal mediante instrumentación y cresta ilíaca autóloga) consiste en unir dos o más vértebras para formar un bloque y conseguir que sean estables (no se muevan). Esto se consigue fijando las vértebras a cada lado con unas barras metálicas y con tornillos. Además y para conseguir el bloque sea más estable, durante la cirugía se saca hueso de su pelvis y se coloca en dos sitios (entre las vértebras a unir y por detrás de ellas), con lo que se espera que formarán hueso nuevo hasta conseguir el bloque deseado.

Además del tratamiento quirúrgico habitual a la que es candidato, existe una nueva opción de tratamiento (técnica quirúrgica de fusión espinal mediante instrumentación con implantación de XCEL-MT-OSTEO-ALPHA) que por un lado consigue que se le saque sólo la mitad de hueso de su pelvis y en comparación con la técnica quirúrgica descrita arriba, y por otro quizás puede lograr una mejor fabricación de hueso en la zona de la espalda que se requiere inmovilizar.

Habiendo esta nueva posibilidad de tratamiento, se le propone participar en este Ensayo Clínico en la que se evaluarán y compararán ambos tratamientos (el tratamiento habitual y el nuevo tratamiento).



---

Este nuevo tratamiento llamado XCEL-MT-OSTEO-ALPHA incluye el cultivo en laboratorio de células de su médula ósea que obtendríamos a partir de una punción de aproximadamente 100-150 cc de sangre de la parte posterior de su pelvis (un poco más de la décima parte de un litro). Este acto se realizaría en régimen ambulatorio, bajo anestesia local y sedación ligera.

Tras los adecuados días de cultivo en el laboratorio especializado del Banc de Sang i Teixits (BST) de Barcelona, pretendemos lograr un producto con un contenido muy rico en células jóvenes que, tal como se ha demostrado en estudios realizados en animales, podrían producir hueso más fácilmente. Este producto es el que se colocaría para conseguir la unión deseada de las vértebras.

Este estudio ha sido autorizado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) de este hospital y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y tiene como objetivo evaluar la seguridad del producto así como detectar indicios de eficacia de esta nueva propuesta terapéutica.

En este estudio participarán un total de 62 pacientes que serán aleatorizados (asignados al azar) a recibir uno de los dos tratamientos disponibles en el estudio, siendo la probabilidad de recibir cualquiera de ellos en un 50%.

Si usted decide participar se le asignará a uno de los 2 tratamientos de acuerdo a un plan previamente establecido al azar, y que su médico no conoce de antemano. Puede ser que se le practique el tratamiento quirúrgico habitual o puede ser que se le implante XCEL-MT-OSTEO-ALPHA. La asignación al tratamiento la sabrá si acepta participar en el estudio, no antes, ya que ni siquiera su médico puede saberlo antes de esta decisión.

### **Programa de visitas**

El programa de visitas de los pacientes será el siguiente:

Primero se le informará detalladamente sobre el estudio y la posibilidad de inclusión en él. También se le dará la *“Hoja de Información al Paciente”* (este documento) y se le informará que si su decisión fuera afirmativa los trámites de inclusión en el estudio se iniciarían en una próxima visita.

#### **- Visita de selección:**

Si en la siguiente visita usted confirma que decide incorporarse al estudio se le solicitará la firma del *“Documento de consentimiento Informado”*. Se evaluarán los criterios de inclusión y exclusión y se le solicitarán nuevas exploraciones complementarias con las características preceptivas del estudio. Se le solicitará que complete unos cuestionarios para evaluar cómo se encuentra actualmente en relación con el dolor (Escala Visual Analógica), discapacidad funcional (Índice de Oswestry) y su calidad de vida (SF-36), para comparar cómo han variado a lo largo del estudio. Además se solicitarán las pruebas correspondientes al examen preoperatorio (radiografía de tórax, electrocardiograma y analítica complementada con la serología reglamentada para determinación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Hepatitis B y C, sífilis y test de embarazo en sangre si fuera mujer en edad fértil).

Una vez su médico disponga de los resultados de estas pruebas, se revisarán de nuevo los criterios de inclusión y exclusión. Estos datos servirán como patrón para comparar con las futuras exploraciones que se practiquen a lo largo del estudio. Si tras esta revisión usted es candidato a participar en el estudio se procederá a la asignación a uno de los 2 tratamientos (según unas tablas previamente acordadas) y se le programará para quirófano según el brazo de tratamiento asignado:

**Tratamiento A (tratamiento en estudio): Tratamiento quirúrgico habitual asociado al tratamiento de células madre (XCEL-MT-OSTEO-ALPHA)**

Primero se le programará para la punción de la médula ósea. En esta visita, bajo anestesia local y medicación tranquilizante aplicada por el anestesista, se le extraerá una cantidad de sangre del hueso de la pelvis. Posteriormente, las células de su médula ósea se cultivarán durante 21 días en un laboratorio especializado con lo que lograremos obtener un producto con un contenido muy rico en células jóvenes que consideramos tienen capacidad para regenerar el hueso afectado.

Si se diera el caso, aunque muy poco probable, que por alguna razón no se consiguiera producir el producto celular con las características deseadas o que por circunstancias accidentales las células cultivadas no llegaran en condiciones óptimas al quirófano, se le ofrecerá demorar la implantación de las células y practicar una nueva aspiración de médula ósea para poder continuar con el programa previsto. Si usted desestimara esta opción se le retiraría del estudio y se plantearía seguir con las técnicas habituales de tratamiento sin que ello causara en absoluto una disminución de la atención en el cuidado de su padecimiento y que siempre el objetivo primordial será procurar su curación.

Tras 21 días y siguiendo todos los procedimientos habituales de preparación quirúrgica se procederá al tratamiento quirúrgico habitual seguida de la implantación de las células cultivadas que se obtuvieron de su médula ósea (XCEL-MT-OSTEO-ALPHA).

Una vez concluida la cirugía y el periodo postoperatorio se le dará el alta y deberá acudir de nuevo al médico para control a los 7 días y a los 3, 6 y 12 meses. En estas visitas se le efectuarán los controles analíticos y de imagen acordados (radiografías y TAC). Finalizado este periodo se procederá al análisis de los datos y obtención de conclusiones del estudio pero el equipo médico que le ha atendido quedará a su disposición para el seguimiento a largo plazo y continuación con otros tratamientos si fueran necesarios.

**Tratamiento B: Tratamiento quirúrgico habitual (fusión espinal instrumentada asociada a cresta ilíaca autóloga)**

En esta visita y siguiendo todos los procedimientos habituales de preparación quirúrgica se procederá a la obtención de hueso de su pelvis y al tratamiento quirúrgico habitual.

Una vez concluida la cirugía y el periodo postoperatorio se le dará el alta y deberá acudir de nuevo al médico para control a los 7 días y a los 3, 6 y 12 meses. En estas visitas se le efectuarán los controles analíticos y de imagen acordados (radiografías y TAC). Finalizado este periodo se procederá al análisis de los datos y obtención de conclusiones del estudio pero el equipo médico que le ha atendido quedará a su disposición para el seguimiento a largo plazo y continuación con otros tratamientos si fueran necesarios.

**Retirada del estudio**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria, usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento si así lo desea sin tener que dar explicaciones a su médico y sin que por ello se comprometa de ninguna manera el tratamiento que Usted tenga que recibir.

El médico del estudio también podrá retirarle del mismo en cualquier momento sin su consentimiento si considera que es lo mejor para usted o bien no cumple con los

---

requerimientos necesarios para participar. Usted puede ser retirado del estudio si se considera que su participación podría ser perjudicial, si precisa algún tratamiento no permitido en el estudio, si no sigue las instrucciones del estudio, si es mujer y se queda embarazada o si se cancela el estudio.

El Promotor del ensayo puede interrumpir el mismo antes de lo previsto si lo consideran necesario por motivos relacionados con el proyecto.

### **Posibles riesgos e inconvenientes**

Como ocurre con todos los medicamentos o tratamientos, puede aparecer algún efecto no deseado.

Con respecto al acto previo de obtención de células de su médula ósea podemos identificar los siguientes riesgos, aunque pueden no ser los únicos:

- Mínimo sangrado por un punto de punción; complicación sin importancia, únicamente requiere realizar un vendaje compresivo.
- Sensación de náusea e inestabilidad en las horas que siguen a la sedación. Por dicho motivo se suele mantener ingresado al paciente durante las 2 horas siguientes a la obtención.
- La reacción alérgica a alguno de los medicamentos anestésicos empleados se considera una complicación excepcional, con una incidencia inferior a 1 por 50.000 anestias.
- Fiebre, en ocasiones unas décimas en las primeras horas post obtención.
- Dolorimiento en las zonas de punción que se controla rápidamente con analgésicos comunes, tipo paracetamol, y desaparece normalmente en menos de 48 horas. Para favorecer su resolución se recomienda realizar unos días de reposo relativo.

Las experiencias previas no han identificado Acontecimientos Adversos causados o asociados con el tratamiento con células progenitoras de médula ósea del propio paciente. En cualquier caso si experimentara algún problema durante el estudio, debería comunicarlo inmediatamente al médico responsable.

Debe aceptar que pueden presentarse inconvenientes que imposibiliten el trasplante celular como podrían ser averías fortuitas en el laboratorio, crecimiento de gérmenes patógenos en el producto celular, accidentes durante el transporte o situaciones similares. Si esta situación indeseable y poco probable sucediera, se le ofrecería repetir el procedimiento de obtención de médula ósea y reiniciar el procedimiento de cultivo.

Cabría añadir las complicaciones inherentes al proceso quirúrgico de fusión lumbar variables según las diferentes series publicadas (infección, lesión del saco dural, trombosis venosa profunda), siendo el mismo riesgo con ambos tratamientos.

### **Mujeres en edad fértil o mujeres lactantes.**

En este estudio no se permite la participación de mujeres embarazadas. Tampoco se permite la participación de mujeres que deseen estar embarazadas en breve por lo que si usted mujer tiene intención de quedar embarazada durante los 12 meses siguientes de iniciar su participación en el estudio no puede participar en él.

Si usted mujer está en edad fértil se requiere que tome las medidas oportunas para evitar un embarazo. Si a pesar de ello usted quedara embarazada debe saber que la naturaleza del producto y el uso clínico localizado que se propone no hace prever que pudiera existir un riesgo de toxicidad para el feto, pero no se puede confirmar ya que no existen datos de su uso durante el embarazo.

No se permite tampoco la participación de mujeres lactantes ya que se igualmente se desconoce el efecto que puede tener en la leche materna el tratamiento con este tipo de células.

**Donación de células sobrantes**

Puede suceder que en el proceso de cultivo se obtenga mayor número de células que el establecido para ser implantado. Estas células sobrantes serían destruidas pero pueden ser muy útiles para investigaciones que realiza el Banc de Sang i Teixits. Si usted autoriza su utilización, firmando el documento de consentimiento a tal fin, se dedicarán a esta función y posteriormente serán destruidas siguiendo los procedimientos estandarizados de esta entidad. En caso de no considerar adecuada la donación para la investigación se efectuará la destrucción de células sobrantes conforme a la normativa vigente.

**Nueva información**

En caso de que durante el transcurso del ensayo apareciera nueva información importante sobre el tratamiento del estudio que usted ha recibido, su médico le informará adecuadamente sobre las implicaciones que pueda tener sobre su participación en el mismo.

**Revisión y aprobación del estudio**

La realización de este estudio y de todos sus detalles ha sido revisada y aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Germans Trias i Pujol y por las Autoridades Sanitarias Reguladoras pertinentes.

**Confidencialidad**

El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal.

Sus datos serán tratados de forma que la información que se obtenga no pueda identificarle o asociarse a su persona. De esta forma usted no podrá ser identificado durante el análisis, en la presentación de los resultados del estudio o en publicaciones relacionadas con el estudio.

Si usted acepta participar en el estudio, usted autoriza que además del médico y su equipo, sus registros médicos sean revisados por el personal autorizado del Promotor del estudio, por la organización designada por el Promotor para coordinar el estudio (CRO), por las Autoridades Sanitarias Reguladoras y los representantes del Comité Ético de Investigación Clínica que ha aprobado el estudio.

Durante la realización del estudio, se le garantiza el estricto cumplimiento de la Ley de protección de datos personales (en España, la Ley 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos Personales). Cuando el investigador procese y trate sus datos, tomará las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados. Usted puede retirar el consentimiento informado para el tratamiento de sus datos personales dirigiéndose al investigador.

**Protección de datos personales**

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por

---

métodos informáticos en condiciones de seguridad por el promotor (Banc de Sang i teixits), o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del promotor designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

### **Compensación**

Si como consecuencia de su participación en el ensayo, usted presentase algún tipo de reacción adversa a la medicación o si el estudio tiene efectos no deseados en su salud, el equipo de médicos del estudio le dispensará los cuidados médicos necesarios y lo notificará al Promotor.

Todos los pacientes que participen en el estudio estarán asegurados según las exigencias legales nacionales e internacionales aplicables y vigentes. El Promotor del estudio, manifiesta tener suscrita una póliza de seguro por responsabilidad civil que cubre los daños y perjuicios como consecuencia del ensayo clínico pudieran resultar en la persona o personas en que hubiera de realizarse, de conformidad con lo previsto en la legislación vigente.

### **Resultados**

Una vez el estudio haya concluido y se disponga de sus resultados personales, si usted está interesado su médico puede informarle al respecto.

Además, si los resultados globales del estudio se publican y está interesado en conocerlos, se le proporcionará una copia de la publicación o se la facilitará el acceso a estos resultados.

### **Agradecimiento**

Muchas gracias por haber leído este documento de información del ensayo clínico. Por favor tómese el tiempo suficiente antes de decidir si desea participar. Si decide tomar parte en el estudio, deberá firmar el formulario de consentimiento informado. Se le entregará una copia de este documento informativo y del documento de consentimiento para que Usted lo guarde.

Si en cualquier momento durante el estudio quisiera preguntar alguna cosa relativa al tratamiento o a su estado, o bien en caso de alguna urgencia, no dude en ponerse en contacto con:

Dr..... Teléfono.....

**Anexo II: Consentimiento informado****DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO****Título del estudio****Fusión vertebral en patología degenerativa del raquis con células mesenquimales autólogas expandidas “ex vivo” inmovilizadas en matriz ósea de origen alogénico (XCEL-MT-OSTEO-ALPHA)****(Código del estudio: XCEL-MT-10-02; N° EudraCT: 2010-023999-12)**

Yo,.....(nombre y apellidos).

Declaro que:

- *He leído la hoja de información que se me ha entregado.*
- *He podido hacer preguntas sobre el estudio.*
- *He recibido suficiente información sobre el estudio.*

He hablado con..... (nombre del investigador) y

- *Comprendo que mi participación es voluntaria.*
- *Comprendo que puedo retirarme del estudio:*
  - 1º Cuando lo desee.
  - 2º Sin tener que dar explicaciones.
  - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....  
Fecha.....  
Firma del participante.....  
Fecha.....  
Firma del investigador

---

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

### Título del estudio

### **Fusión vertebral en patología degenerativa del raquis con células mesenquimales autólogas expandidas “ex vivo” inmovilizadas en matriz ósea de origen alogénico (XCEL-MT-OSTEO-ALPHA)**

(Código del estudio: XCEL-MT-10-02; N° EudraCT: 2010-023999-12)

Yo,..... (nombre y apellidos) declaro bajo mi  
responsabilidad que ..... (nombre del participante en el ensayo).

- *Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.*
- *Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.*
- *Ha recibido suficiente información sobre el estudio.*

Ha sido informado por ..... (nombre del investigador).

- *Comprende que su participación es voluntaria.*
- *Comprende que puede retirarse del estudio:*

1º Cuando lo desee.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....  
Fecha

.....  
Firma del testigo

.....  
Fecha

.....  
Firma del investigador



## Anexo III: Aprobación CEIC



**Germans Trias i Pujol**  
Hospital



Institut Català  
de la Salut

**DICTAMEN DEL COMITÉ ETÍCO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Dr. Joan Costa Pagès, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Banc de Sang i Teixits para que se realice el ensayo clínico titulado:

**"Fusión vertebral en patología degenerativa del raquis con células mesenquimales autólogas expandidas "ex vivo" inmovilizadas en matriz ósea de origen alogénico (XCEL-MT-OSTEO-ALPHA)."**

Código de protocolo: XCEL-M-10-02

Nº EudraCT: 2010-023999-12

Versión: 2.0 (17/01/2011) que incorpora la enmienda 1 al protocolo (17/01/2011)

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado + Consentimiento oral antes testigos, versión 2.0 (17/01/2011)

Consentimiento de donación de células para investigación, versión 2.0 (29/11/2010)

y considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este CEIC como comité de referencia, habiendo tenido en cuenta las respuestas a las aclaraciones solicitadas (si procede) y los dictámenes de los demás CEICs implicados, ACEPTA que dicho ensayo clínico sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol - Dra. M. Ubierna Garcés

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Dr. Alex del Arco

Hospital Vall d'Hebron - Dr. Enric Cáceres

Hospital del Mar - Dr. Andreu Lladó

Lo que firmo en Badalona, a 11 de febrero de 2011

Fdo.: Dr. Joan Costa Pagès  
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Nº REF: AC-10-094





## Anexo IV: Tablas suplementarias. Eficacia en fusión. Población mFAS

Tabla S1. Grados de fusión espinal por radiología simple (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
Fusión Anterior 3m	Grado 1: Puentes completos	3 (10.71%)	6 (18.75%)	9 (15.00%)
	Grado 2: Puentes parciales	17 (60.71%)	16 (50.00%)	33 (55.00%)
	Grado 3: Radiolucencia con o sin puentes parciales	5 (17.86%)	5 (15.63%)	10 (16.67%)
	Grado 4: Reabsorción completa del injerto	0 (0.00%)	1 (3.13%)	1 (1.67%)
	Missing	3 (10.71%)	4 (12.50%)	7 (11.67%)
	P-valor Fisher *			0.6942
Fusión Post 3m	Grado 1: Puentes completos bilaterales intertransversos	13 (46.43%)	5 (15.63%)	18 (30.00%)
	Grado 2: Completo unilateral +/- parcial contralateral	9 (32.14%)	12 (37.50%)	21 (35.00%)
	Grado 3: Radiolucencia o puentes parciales bilaterales	4 (14.29%)	9 (28.13%)	13 (21.67%)
	Grado 4: Reabsorción del injerto bilateral	0 (0.00%)	3 (9.38%)	3 (5.00%)
	Missing	2 (7.14%)	3 (9.38%)	5 (8.33%)
	P-valor Fisher *			0.0294
Fusión Anterior 6m	Grado 1: Puentes completos	7 (25.00%)	3 (9.38%)	10 (16.67%)
	Grado 2: Puentes parciales	13 (46.43%)	15 (46.88%)	28 (46.67%)
	Grado 3: Radiolucencia con o sin puentes parciales	4 (14.29%)	5 (15.63%)	9 (15.00%)
	Grado 4: Reabsorción completa del injerto	0 (0.00%)	1 (3.13%)	1 (1.67%)
	Missing	4 (14.29%)	8 (25.00%)	12 (20.00%)
	P-valor Fisher *			0.4347
Fusión Post 6m	Grado 1: Puentes completos bilaterales intertransversos	10 (35.71%)	4 (12.50%)	14 (23.33%)
	Grado 2: Completo unilateral +/- parcial contralateral	10 (35.71%)	9 (28.13%)	19 (31.67%)
	Grado 3: Radiolucencia o puentes parciales bilaterales	3 (10.71%)	9 (28.13%)	12 (20.00%)
	Grado 4: Reabsorción del injerto bilateral	1 (3.57%)	2 (6.25%)	3 (5.00%)
	Missing	4 (14.29%)	8 (25.00%)	12 (20.00%)
	P-valor Fisher *			0.0987

Fusión Ant 12m	Grado 1: Puentes completos	11 (39.29%)	6 (18.75%)	17 (28.33%)
	Grado 2: Puentes parciales	10 (35.71%)	14 (43.75%)	24 (40.00%)
	Grado 3: Radiolucencia con o sin puentes parciales	3 (10.71%)	7 (21.88%)	10 (16.67%)
	Grado 4: Reabsorción completa del injerto	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	Missing	4 (14.29%)	5 (15.63%)	9 (15.00%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.1675
Fusión Post 12m	Grado 1: Puentes completos bilaterales intertransversos	10 (35.71%)	3 (9.38%)	13 (21.67%)
	Grado 2: Completo unilateral +/- parcial contralateral	13 (46.43%)	12 (37.50%)	25 (41.67%)
	Grado 3: Radiolucencia o puentes parciales bilaterales	1 (3.57%)	7 (21.88%)	8 (13.33%)
	Grado 4: Reabsorción del injerto bilateral	0 (0.00%)	6 (18.75%)	6 (10.00%)
	Missing	4 (14.29%)	4 (12.50%)	8 (13.33%)
	P-valor Fisher *			0.0017
<p><i>"Missing" hace referencia tanto a no realizado como a datos no disponibles</i>  * P-valor. Comparación entre los dos grupos de tratamiento  Chi-cuadrado (<math>\chi^2</math>) o test exacto de Fisher se realizaron excluyendo 'Missing'</p>				

Tabla S2. Fusión espinal por radiología simple (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
Fusión espinal a los 3 meses	Si	22 (78.57%)	21 (65.63%)	43 (71.67%)
	No	4 (14.29%)	7 (21.88%)	11 (18.33%)
	Missing	2 (7.14%)	4 (12.50%)	6 (10.00%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.3807
Fusión espinal a los 6 meses	Si	21 (75.00%)	14 (43.75%)	35 (58.33%)
	No	3 (10.71%)	10 (31.25%)	13 (21.67%)
	Missing	4 (14.29%)	8 (25.00%)	12 (20.00%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0230
Fusión espinal a los 12 meses	Si	24 (85.71%)	18 (56.25%)	42 (70.00%)
	No	0 (0.00%)	10 (31.25%)	10 (16.67%)
	Missing	4 (14.29%)	4 (12.50%)	8 (13.33%)
	P-valor Fisher *			0.0010
<p>Notes: Missing label refers either to 'Not done' or 'Missing data'  (*) P-value. Comparison between treatment arms  Chi-square or Fisher exact test has been performed excluding 'Missing'  A statistical test in the last row could not be computed because all values are missing in a category.</p>				

Tabla S3. Evaluación por TC. Fusión posterior y fusión anterior (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
<b>Fusión Posterior a los 6 meses en el lado de XCEL-MT-OSTEOALPHA o 10 cc de ICBG</b>	Si	27 (96.43%)	15 (46.88%)	42 (70.00%)
	No	1 (3.57%)	13 (40.63%)	14 (23.33%)
	Missing	0 (0.00%)	4 (12.50%)	4 (6.67%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0002
<b>Fusión Posterior a los 6 meses en el lado contralateral, injerto local</b>	Si	21 (75.00%)	11 (34.38%)	32 (53.33%)
	No	7 (25.00%)	17 (53.13%)	24 (40.00%)
	Missing	0 (0.00%)	4 (12.50%)	4 (6.67%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0069
<b>Fusión Anterior a los 6 meses con 10cc ICBG</b>	Si	24 (85.71%)	20 (62.50%)	44 (73.33%)
	No	4 (14.29%)	8 (25.00%)	12 (20.00%)
	Missing	0 (0.00%)	4 (12.50%)	4 (6.67%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.1927
<b>Fusión Posterior a los 12 meses en el lado de XCEL-MT-OSTEOALPHA o 10 cc de ICBG</b>	Si	24 (85.71%)	22 (68.75%)	46 (76.67%)
	No	4 (14.29%)	10 (31.25%)	14 (23.33%)
	Missing	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.1211
<b>Fusión Posterior a los 12 meses en el lado contralateral, injerto local</b>	Si	20 (71.43%)	19 (59.38%)	39 (65.00%)
	No	8 (28.57%)	13 (40.63%)	21 (35.00%)
	Missing	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.3288
<b>Fusión Anterior a los 12 meses con 10cc ICBG</b>	Si	25 (89.29%)	25 (78.13%)	50 (83.33%)
	No	3 (10.71%)	7 (21.88%)	10 (16.67%)
	Missing	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.3117
<p>ICBG, injerto autólogo de cresta ilíaca.  "Missing" hace referencia tanto a <u>no realizado</u> como a <u>datos no disponibles</u>  * P-valor. Comparación entre los dos grupos de tratamiento  Chi-cuadrado (<math>\chi^2</math>) o test exacto de Fisher se realizaron excluyendo 'Missing'</p>				

Tabla S4. Evaluación por TC. Respuesta completa o parcial al tratamiento (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT- OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
<b>Fusión completa 6 meses (ant Y post)</b>	Sí	23 (82.14%)	13 (40.63%)	36 (60.00%)
	No	5 (17.86%)	15 (46.88%)	20 (33.33%)
	Missing	0 (0.00%)	4 (12.50%)	4 (6.67%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0053
<b>Fusión parcial o completa 6 meses (ant Y/O post)</b>	Sí	28 (100.00%)	22 (68.75%)	50 (83.33%)
	No	0 (0.00%)	6 (18.75%)	6 (10.00%)
	Missing	0 (0.00%)	4 (12.50%)	4 (6.67%)
	p-Valor, Fisher *			0.0232
<b>Fusión completa 12 meses (ant Y post)</b>	Sí	22 (78.57%)	18 (56.25%)	40 (66.67%)
	No	6 (21.43%)	14 (43.75%)	20 (33.33%)
	Missing	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	P-valor $\chi^2$ *			0.0673
<b>Fusión parcial o completa 6 meses (ant Y/O post)</b>	Sí	27 (96.43%)	29 (90.63%)	56 (93.33%)
	No	1 (3.57%)	3 (9.38%)	4 (6.67%)
	Missing	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	p-Valor, Fisher *			0.6155
<p><i>"Missing" hace referencia tanto a <u>no realizado</u> como a <u>datos no disponibles</u></i></p> <p><i>* P-valor. Comparación entre los dos grupos de tratamiento</i></p> <p><i>Chi-cuadrado (<math>\chi^2</math>) o test exacto de Fisher se realizaron excluyendo 'Missing'</i></p>				

## Anexo V: Tablas suplementarias. Eficacia clínica. Población mFAS

Tabla S5. EVA lumbar basal, a los 12 días, 3, 6 y 12 meses (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
EVA lumbar - Basal	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	6.65 ( 5.63 , 7.66)	6.81 ( 5.98 , 7.63)	6.73 ( 6.10 , 7.36)
	DE	2.56	2.21	2.36
	Mediana	7.10	7.60	7.10
	(Min, Max)	( 0.00, 10.00)	( 1.50, 9.90)	( 0.00, 10.00)
	P-valor Wilcoxon **			0.9236
EVA lumbar - día 12	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	4.11 ( 3.13 , 5.09)	3.82 ( 2.85 , 4.79)	3.96 ( 3.29 , 4.63)
	DE	2.48	2.60	2.53
	Mediana	4.65	3.85	4.00
	(Min, Max)	( 0.00, 8.50)	( 0.10, 9.17)	( 0.00, 9.17)
	P-valor Wilcoxon **			0.6677
EVA lumbar - 3 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	3.38 ( 2.33 , 4.44)	3.05 ( 2.12 , 3.99)	3.21 ( 2.53 , 3.90)
	DE	2.72	2.51	2.59
	Mediana	3.75	2.30	2.70
	(Min, Max)	( 0.00, 8.30)	( 0.00, 7.70)	( 0.00, 8.30)
	P-valor Wilcoxon **			0.7496
EVA lumbar - 6 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	3.49 ( 2.48 , 4.51)	3.55 ( 2.55 , 4.54)	3.52 ( 2.83 , 4.21)
	DE	2.62	2.66	2.62
	Mediana	3.65	3.35	3.65
	(Min, Max)	( 0.13, 8.50)	( 0.00, 9.70)	( 0.00, 9.70)
	P-valor Wilcoxon **			0.8886

EVA lumbar - 12 meses	N	28	31	59
	Missing	0	1	1
	Media (95%CI)	3.33 ( 2.19 , 4.46)	3.30 ( 2.25 , 4.35)	3.31 ( 2.56 , 4.06)
	DE	2.93	2.86	2.87
	Mediana	2.85	2.20	2.70
	(Min, Max)	( 0.00, 9.10)	( 0.00, 8.50)	( 0.00, 9.10)
	P-valor Wilcoxon **			0.8494
<i>DE: desviación estándar</i>				
<i>** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i>				

Tabla S6. Cambios en EVA lumbar desde valores basales (población mFAS, método de interpolación lineal)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
Cambios EVA lumbar - Visita día 12	N	27	29	56
	Missing	1	3	4
	Media (95%CI)	-2.54 ( -3.54 , -1.53)	-3.16 ( -4.32 , -2.00)	-2.86 ( -3.61 , -2.11)
	DE	2.54	3.05	2.81
	Mediana	-1.70	-3.20	-2.50
	(Min, Max)	( -8.10, 1.20)	( -8.90, 2.90)	( -8.90, 2.90)
	P-valor Signed Rank ***	<0.0001		<0.0001
	P-valor Student's t ***		<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon **			0.4076
Cambios EVA lumbar - Visita 3 meses	N	27	29	56
	Missing	1	3	4
	Media (95%CI)	-3.14 ( -4.48 , -1.80)	-3.93 ( -5.16 , -2.69)	-3.55 ( -4.43 , -2.66)
	DE	3.39	3.25	3.31
	Mediana	-3.00	-3.90	-3.75
	(Min, Max)	( -8.90, 3.70)	( -9.90, 2.30)	( -9.90, 3.70)
	P-valor Signed Rank ***			<0.0001
	P-valor Student's t ***	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test **			0.3768
Cambios EVA lumbar - Visita 6 meses	N	27	29	56

	Missing	1	3	4
	Media (95%CI)	-3.34 ( -4.66 , -2.03)	-3.39 ( -4.63 , -2.14)	-3.37 ( -4.24 , -2.49)
	DE	3.32	3.28	3.27
	Mediana	-3.20	-3.40	-3.30
	(Min, Max)	( -9.10, 2.90)	( -9.60, 2.30)	( -9.60, 2.90)
	P-valor Signed Rank ***			<0.0001
	P-valor Student's t ***	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-value T-test **			0.9613
<b>Cambios EVA lumbar - Visita 12 m</b>				
	N	27	29	56
	Missing	1	3	4
	Media (95%CI)	-3.54 ( -5.00 , -2.08)	-3.70 ( -4.96 , -2.44)	-3.62 ( -4.55 , -2.69)
	DE	3.69	3.31	3.47
	Mediana	-4.40	-2.80	-3.40
	(Min, Max)	( -8.80, 5.60)	( -9.70, 2.30)	( -9.70, 5.60)
	P-valor Signed Rank ***			<0.0001
	P-valor Student's t ***	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test **			0.8596
<p><i>La interpolación lineal se realizó de acuerdo con la fórmula general. En caso de que no fuera aplicable, se utilizó la LOCF en su lugar. En caso de que sólo hubiera datos basales, no se realizó la interpolación.</i></p> <p><i>DE: desviación estándar</i></p> <p><i>** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i></p> <p><i>*** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales</i></p>				

Tabla S7. EVA ciático basal, a los 12 días, 3, 6 y 12 meses (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
EVA ciático - Basal	n	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	7.19 ( 6.25 , 8.13)	7.34 ( 6.53 , 8.15)	7.27 ( 6.67 , 7.87)
	DE	2.38	2.18	2.26
	Mediana	8.20	8.00	8.00
	(Min, Max)	( 0.30, 9.60)	( 1.40, 9.90)	( 0.30, 9.90)
	P-valor Wilcoxon **			0.9236



EVA ciático - Visita día 12	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	3.72 ( 2.49 , 4.94)	3.72 ( 2.43 , 5.02)	3.72 ( 2.85 , 4.59)
	DE	3.11	3.47	3.27
	Mediana	3.50	2.30	2.70
	(Min, Max)	( 0.00, 9.40)	( 0.00, 9.69)	( 0.00, 9.69)
	P-valor Wilcoxon **			0.9809
<b>EVA ciático - Visita 3 meses</b>				
	n	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	2.93 ( 1.89 , 3.97)	2.53 ( 1.41 , 3.64)	2.72 ( 1.97 , 3.47)
	DE	2.69	3.00	2.84
	Mediana	2.25	1.00	1.55
	(Min, Max)	( 0.00, 9.90)	( 0.00, 9.00)	( 0.00, 9.90)
	P-valor Wilcoxon **			0.4307
<b>EVA ciático - Visita 6 meses</b>				
	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	2.31 ( 1.34 , 3.27)	2.04 ( 1.01 , 3.07)	2.17 ( 1.48 , 2.86)
	DE	2.50	2.76	2.62
	Mediana	1.35	0.65	0.80
	(Min, Max)	( 0.00, 8.60)	( 0.00, 9.00)	( 0.00, 9.00)
	P-valor Wilcoxon **			0.9688
<b>EVA ciático - Visita 12 meses</b>				
	N	28	31	59
	Missing	0	1	1
	Media (95%CI)	3.41 ( 2.22 , 4.61)	2.14 ( 1.07 , 3.20)	2.74 ( 1.95 , 3.53)
	DE	3.09	2.92	3.04
	Mediana	2.58	0.50	1.50
	(Min, Max)	( 0.00, 8.70)	( 0.00, 9.00)	( 0.00, 9.00)
	P-valor Wilcoxon **			0.0696
DE: desviación estándar				
** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.				

Tabla S8. Cambios en EVA ciático desde valores basales (población mFAS, método de interpolación lineal)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
Cambios en EVA ciático - Visita día 12	N	27	29	56
	Missing	1	3	4
	Media (95%CI)	-3.47 (-4.82, -2.12)	-3.47 (-4.94, -2.01)	-3.47 (-4.44, -2.50)
	DE	3.41	3.86	3.62
	Mediana	-3.00	-3.80	-3.15
	(Min, Max)	(-9.20, 3.20)	(-9.50, 2.70)	(-9.50, 3.20)
	P-valor Student's t ***	<0.0001		
	P-valor Signed Rank ***		0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon **			0.9281
Cambios en EVA ciático - Visita 3 meses	N	27	29	56
	Missing	1	3	4
	Media (95%CI)	-4.38 (-5.82, -2.95)	-4.76 (-6.13, -3.38)	-4.58 (-5.54, -3.62)
	DE	3.63	3.61	3.59
	Mediana	-4.00	-6.00	-5.45
	(Min, Max)	(-9.00, 7.30)	(-9.90, 2.70)	(-9.90, 7.30)
	P-valor Signed Rank ***	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon **			0.6878
	Cambios en EVA ciático - Visita 6 meses	N	27	29
Missing		1	3	4
Media (95%CI)		-5.05 (-6.42, -3.68)	-5.31 (-6.56, -4.06)	-5.19 (-6.08, -4.29)
DE		3.46	3.28	3.34
Mediana		-6.00	-5.70	-5.95
(Min, Max)		(-9.40, 3.40)	(-9.90, 1.63)	(-9.90, 3.40)
P-valor Signed Rank ***		<0.0001	<0.0001	<0.0001
P-valor Wilcoxon **				0.7367
Cambios en EVA ciático - Visita 12 meses		N	27	29
	Missing	1	3	4
	Media (95%CI)	-3.96 (-5.41, -2.52)	-5.04 (-6.33, -3.76)	-4.52 (-5.47, -3.58)
	DE	3.66	3.39	3.53
	Mediana	-5.00	-5.90	-5.40
	(Min, Max)	(-8.60, 6.20)	(-9.70, 1.30)	(-9.70, 6.20)
	P-valor Signed Rank ***	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon **			0.2097
	<p>La interpolación lineal se realizó de acuerdo con la fórmula general. En caso de que no fuera aplicable, se utilizó la LOCF en su lugar. En caso de que sólo hubiera datos basales, no se realizó la interpolación.</p> <p>DE: desviación estándar</p> <p>** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</p> <p>*** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales</p>			

Tabla S9. ODI basal y a los 3, 6 y 12 meses (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
ODI – Basal	n	26	28	54
	Missing	2	4	6
	Media (95%CI)	40.20 ( 34.65 , 45.74)	43.41 ( 37.20 , 49.63)	41.86 ( 37.79 , 45.93)
	DE	13.74	16.02	14.91
	Mediana	39.11	44.22	43.11
	(Min, Max)	( 18.00, 64.00)	( 4.00, 82.00)	( 4.00, 82.00)
	P-valor T-test **			0.4337
ODI – Visita a los 3 meses	N	28	31	59
	Missing	0	1	1
	Media (95%CI)	28.23 ( 22.04 , 34.41)	27.67 ( 21.10 , 34.23)	27.93 ( 23.54 , 32.32)
	DE	15.95	17.89	16.86
	Mediana	25.72	26.00	26.00
	(Min, Max)	( 6.00, 56.00)	( 0.00, 68.00)	( 0.00, 68.00)
	P-valor T-test **			0.8375
ODI – Visita a los 6 meses	N	28	31	59
	Missing	0	1	1
	Media (95%CI)	25.63 ( 17.90 , 33.37)	25.79 ( 18.97 , 32.62)	25.72 ( 20.74 , 30.69)
	DE	19.94	18.60	19.08
	Mediana	20.00	19.33	20.00
	(Min, Max)	( 0.00, 70.00)	( 0.00, 68.00)	( 0.00, 70.00)
	P-valor Wilcoxon **			1.0000
ODI – Visita a los 12 meses	N	28	32	60
	Missing	0	0	0
	Media (95%CI)	22.34 ( 15.57 , 29.12)	24.19 ( 17.99 , 30.39)	23.33 ( 18.88 , 27.77)
	DE	17.48	17.19	17.20
	Mediana	17.00	21.00	19.00
	(Min, Max)	( 0.00, 56.00)	( 0.00, 68.00)	( 0.00, 68.00)
	P-valor Wilcoxon **			0.6820
DE: desviación estándar				
** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.				

Tabla S10. Cambios en ODI respecto a valores basales (población mFAS, método de interpolación lineal)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
<b>Cambios en ODI –Visita 3 meses</b>				
N		26	28	54
Missing		2	4	6
Media (95%CI)		-12.36 (-16.21 , -8.52)	-16.01 (-24.27 , -7.76)	-14.26 (-18.80 , -9.71)
DE		9.51	21.28	16.64
Mediana		-15.67	-16.00	-16.00
(Min, Max)		(-26.00, 6.67)	(-82.00, 30.00)	(-82.00, 30.00)
P-valor Signed Rank ***		<0.0001		<0.0001
P-valor T de Student ***			0.0005	
P-valor Wilcoxon **				0.4828
<b>Cambios en ODI –Visita 6 meses</b>				
N		26	28	54
Missing		2	4	6
Media (95%CI)		-15.07 (-21.11 , -9.03)	-18.70 (-27.04 , -10.36)	-16.95 (-22.02 , -11.88)
DE		14.95	21.52	18.56
Mediana		-17.33	-20.00	-18.00
(Min, Max)		(-46.89, 20.00)	(-82.00, 16.00)	(-82.00, 20.00)
P-valor Signed Rank ***				<0.0001
P-valor T de Student ***		<0.0001	<0.0001	<0.0001
P-valor T-test **				0.4780
<b>Cambios en ODI –Visita 12 meses</b>				
N		26	28	54
Missing		2	4	6
Media (95%CI)		-18.10 (-24.06 , -12.15)	-18.91 (-27.27 , -10.56)	-18.52 (-23.55 , -13.50)
DE		14.74	21.54	18.42
Mediana		-18.00	-13.00	-17.00
(Min, Max)		(-46.89, 11.11)	(-82.00, 10.00)	(-82.00, 11.11)
P-valor Signed Rank ***			<0.0001	<0.0001
P-valor T de Student ***		<0.0001		
P-valor Wilcoxon **				0.6904
<p><i>La interpolación lineal se realizó de acuerdo con la fórmula general. En caso de que no fuera aplicable, se utilizó la LOCF en su lugar. En caso de que sólo hubiera datos basales, no se realizó la interpolación.</i></p> <p><i>DE: desviación estándar</i></p> <p><i>** P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.</i></p> <p><i>*** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales</i></p>				

Tabla S11. Clasificación ODI basal y a los 3, 6 y 12 meses (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
Clasificación ODI basal	Mínima discapacidad	1 (3.57%)	2 (6.25%)	3 (5.00%)
	Moderada discapacidad	12 (42.86%)	9 (28.13%)	21 (35.00%)
	Severa discapacidad	10 (35.71%)	14 (43.75%)	24 (40.00%)
	Incapacitado	3 (10.71%)	2 (6.25%)	5 (8.33%)
	Encamados o exageran los síntomas	0 (0.00%)	1 (3.13%)	1 (1.67%)
	Missing	2 (7.14%)	4 (12.50%)	6 (10.00%)
	P-valor Fisher *			0.7518
Clasificación ODI a los 3 meses	Mínima discapacidad	11 (39.29%)	13 (40.63%)	24 (40.00%)
	Moderada discapacidad	8 (28.57%)	10 (31.25%)	18 (30.00%)
	Severa discapacidad	9 (32.14%)	7 (21.88%)	16 (26.67%)
	Incapacitado	0 (0.00%)	1 (3.13%)	1 (1.67%)
	Encamados o exageran los síntomas	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	Missing	0 (0.00%)	1 (3.13%)	1 (1.67%)
	P-valor Fisher *			0.8758
Clasificación ODI a los 6 meses	Mínima discapacidad	16 (57.14%)	16 (50.00%)	32 (53.33%)
	Moderada discapacidad	4 (14.29%)	6 (18.75%)	10 (16.67%)
	Severa discapacidad	6 (21.43%)	8 (25.00%)	14 (23.33%)
	Incapacitado	2 (7.14%)	1 (3.13%)	3 (5.00%)
	Encamados o exageran los síntomas	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	Missing	0 (0.00%)	1 (3.13%)	1 (1.67%)
	P-valor Fisher *			0.8882
Clasificación ODI a los 12 meses	Mínima discapacidad	15 (53.57%)	16 (50.00%)	31 (51.67%)
	Moderada discapacidad	7 (25.00%)	10 (31.25%)	17 (28.33%)
	Severa discapacidad	6 (21.43%)	5 (15.63%)	11 (18.33%)
	Incapacitado	0 (0.00%)	1 (3.13%)	1 (1.67%)
	Encamados o exageran los síntomas	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	Missing	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	P-valor Fisher *			0.8813

\*\* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamient

Tabla S12-S13. SF-36. 8 dimensiones basal y a los 3, 6 y 12 meses (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
<b>Funcionamiento físico - Basal</b>				
N		27	31	58
Missing		1	1	2
Media (95%CI)		39.87 ( 31.74 , 48.01)	31.40 ( 24.28 , 38.52)	35.35 ( 30.02 , 40.67)
DE		20.56	19.42	20.24
Mediana		35.00	25.00	35.00
(Min, Max)		( 10.00, 70.00)	( 0.00, 75.00)	( 0.00, 75.00)
P-valor Wilcoxon *				0.2224
<b>Funcionamiento físico - 3 meses</b>				
N		28	30	58
Missing		0	2	2
Media (95%CI)		58.22 ( 48.90 , 67.53)	60.58 ( 51.59 , 69.58)	59.44 ( 53.16 , 65.72)
DE		24.03	24.10	23.88
Mediana		65.00	65.01	65.01
(Min, Max)		( 20.00, 95.00)	( 15.00, 100.00)	( 15.00, 100.00)
P-valor Wilcoxon *				0.7431
<b>Funcionamiento físico - 6 meses</b>				
N		28	30	58
Missing		0	2	2
Media (95%CI)		59.70 ( 48.88 , 70.53)	60.09 ( 50.18 , 70.00)	59.90 ( 52.81 , 66.99)
DE		27.91	26.54	26.97
Mediana		61.52	67.51	65.01
(Min, Max)		( 15.00, 100.00)	( 15.00, 98.33)	( 15.00, 100.00)
P-valor Wilcoxon *				1.0000
<b>Funcionamiento físico - 12 m</b>				
N		28	32	60
Missing		0	0	0
Media (95%CI)		64.25 ( 55.15 , 73.35)	57.43 ( 47.20 , 67.66)	60.62 ( 53.84 , 67.39)
DE		23.47	28.37	26.21
Mediana		69.55	60.00	62.51
(Min, Max)		( 15.00, 100.00)	( 10.00, 100.00)	( 10.00, 100.00)
P-valor Wilcoxon *				0.4445
<b>Cambio Func. Físico: Basal - 3 m</b>				
N		27	30	57
Missing		1	2	3
Media (95%CI)		19.39 ( 10.67 , 28.10)	28.84 ( 19.84 , 37.85)	24.36 ( 18.14 , 30.58)
DE		22.03	24.12	23.44
Mediana		15.00	30.01	18.47
(Min, Max)		(-35.00, 59.99)	(-20.01, 100.00)	(-35.00, 100.00)
P-valor Signed Rank **		<0.0001	<0.0001	<0.0001
P-valor T-test *				0.1294
<b>Cambio Func. Físico: Basal - 6 m</b>				
N		27	30	57
Missing		1	2	3
Media (95%CI)		21.11 ( 12.11 , 30.12)	28.35 ( 17.45 , 39.24)	24.92 ( 17.93 , 31.92)
DE		22.76	29.18	26.36
Mediana		25.00	27.51	25.01
(Min, Max)		(-21.45, 63.48)	(-35.00, 98.33)	(-35.00, 98.33)
P-valor Signed Rank **		<0.0001	<0.0001	<0.0001
P-valor T-test *				0.3052

Cambio Func. Físico: Basal – 12m	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	25.46 ( 16.64 , 34.28)	27.56 ( 17.89 , 37.23)	26.58 ( 20.18 , 32.99)
	DE	22.29	26.37	24.37
	Mediana	30.00	25.01	30.00
	(Min, Max)	(-45.00, 55.00)	(-35.01, 95.00)	(-45.00, 95.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.9875
Rol Físico - Basal	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	29.09 ( 19.55 , 38.63)	28.63 ( 20.69 , 36.57)	28.84 ( 22.89 , 34.79)
	DE	24.12	21.64	22.62
	Mediana	31.25	31.25	31.25
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 75.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.9562
Rol Físico - 3 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	41.74 ( 30.24 , 53.24)	47.08 ( 36.35 , 57.82)	44.50 ( 36.86 , 52.14)
	DE	29.66	28.75	29.06
	Mediana	40.63	50.00	46.88
	(Min, Max)	( 0.00, 93.75)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-value T-test *			0.4890
Rol Físico - 6 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	56.77 ( 45.37 , 68.18)	56.32 ( 44.37 , 68.27)	56.54 ( 48.52 , 64.56)
	DE	29.41	32.00	30.51
	Mediana	53.13	56.25	56.25
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.9006
Rol Físico - 12 meses	N	28	32	60
	Missing	0	0	0
	Media (95%CI)	61.83 ( 50.15 , 73.51)	53.32 ( 40.45 , 66.19)	57.29 ( 48.71 , 65.87)
	DE	30.11	35.71	33.22
	Mediana	68.75	53.13	62.50
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.4304
Cambio Rol Físico: Basal – 3 m	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	14.20 ( 2.45 , 25.95)	18.33 ( 6.95 , 29.72)	16.37 ( 8.44 , 24.31)
	DE	29.70	30.48	29.92
	Mediana	12.50	18.75	18.75
	(Min, Max)	(-37.50, 93.75)	(-37.50, 100.00)	(-37.50, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0273	0.0014	<0.0001
	P-valor T-test *			0.6067
Cambio Rol Físico: Basal – 6 m	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	27.01 ( 16.54 , 37.47)	27.57 ( 14.15 , 40.99)	27.30 ( 18.94 , 35.67)
	DE	26.46	35.93	31.52
	Mediana	18.75	25.00	25.00
	(Min, Max)	(-12.50, 93.75)	(-31.25, 100.00)	(-31.25, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.9470

Cambio Rol Físico: Basal – 12 m	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	34.34 ( 23.20 , 45.47)	26.41 ( 12.92 , 39.91)	30.10 ( 21.42 , 38.78)
	DE	28.14	36.79	33.01
	Mediana	31.25	25.00	28.13
	(Min, Max)	(-25.00, 100.00)	(-25.00, 100.00)	(-25.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0003	<0.0001
	P-valor T-test *			0.3664
Dolor Corporal - Basal	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	21.48 ( 16.29 , 26.67)	17.19 ( 12.96 , 21.43)	19.19 ( 15.93 , 22.45)
	DE	13.12	11.55	12.38
	Mediana	22.00	22.00	22.00
	(Min, Max)	( 0.00, 52.00)	( 0.00, 52.00)	( 0.00, 52.00)
	P-valor Wilcoxon *			0.1399
Dolor Corporal - 3 meses	N	28	29	57
	Missing	0	3	3
	Media (95%CI)	43.21 ( 33.00 , 53.43)	47.17 ( 38.41 , 55.93)	45.23 ( 38.71 , 51.75)
	DE	26.35	23.02	24.57
	Mediana	41.00	41.00	41.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon (*)			0.3818
Dolor Corporal - 6 meses	N	28	29	57
	Missing	0	3	3
	Media (95%CI)	46.70 ( 36.21 , 57.20)	48.97 ( 38.03 , 59.90)	47.85 ( 40.50 , 55.21)
	DE	27.07	28.74	27.71
	Mediana	41.00	52.00	42.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon (*)			0.7609
Dolor Corporal- 12 meses	N	28	31	59
	Missing	0	1	1
	Media (95%CI)	49.93 ( 40.89 , 58.97)	51.58 ( 40.63 , 62.53)	50.80 ( 43.83 , 57.76)
	DE	23.30	29.86	26.73
	Mediana	51.00	52.00	51.00
	(Min, Max)	( 12.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.8150
Cambio Dolor Corporal: Basal-3m	N	27	29	56
	Missing	1	3	4
	Media (95%CI)	22.52 ( 11.94 , 33.10)	29.97 ( 20.20 , 39.73)	26.38 ( 19.35 , 33.40)
	DE	26.74	25.66	26.22
	Mediana	19.00	30.00	20.00
	(Min, Max)	(-19.00, 100.00)	(-22.00, 88.00)	(-22.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.1914
Cambio Dolor Corporal - Basal a 6 m	N	27	29	56
	Missing	1	3	4
	Media (95%CI)	25.80 ( 14.66 , 36.95)	31.76 ( 20.42 , 43.10)	28.89 ( 21.14 , 36.63)
	DE	28.18	29.81	28.93
	Mediana	22.00	30.00	25.83
	(Min, Max)	(-31.00, 100.00)	(-22.00, 88.00)	(-31.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.4464



Cambio Dolor Corporal - Basal a 12 m	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	29.48 ( 19.30 , 39.67)	32.60 ( 21.49 , 43.71)	31.12 ( 23.77 , 38.48)
	DE	25.74	29.74	27.72
	Mediana	29.00	25.50	29.00
	(Min, Max)	(-19.00, 100.00)	(-10.00, 88.00)	(-19.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.7915
Salud General - Basal	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	50.57 ( 41.69 , 59.46)	48.13 ( 40.27 , 55.99)	49.27 ( 43.55 , 54.99)
	DE	22.46	21.44	21.76
	Mediana	55.00	45.00	50.00
	(Min, Max)	( 10.00, 87.00)	( 15.00, 92.00)	( 10.00, 92.00)
	P-valor T-test *			0.6734
Salud General - 3 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	58.82 ( 49.46 , 68.18)	61.20 ( 52.77 , 69.63)	60.05 ( 53.96 , 66.15)
	DE	24.14	22.58	23.17
	Mediana	60.00	57.50	60.00
	(Min, Max)	( 15.00, 100.00)	( 25.00, 100.00)	( 15.00, 100.00)
	P-value T-test (*)			0.6997
Salud General - 6 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	61.61 ( 52.42 , 70.79)	59.32 ( 50.47 , 68.17)	60.42 ( 54.24 , 66.61)
	DE	23.69	23.71	23.52
	Mediana	65.00	60.00	62.00
	(Min, Max)	( 20.00, 100.00)	( 25.00, 97.33)	( 20.00, 100.00)
	P-value Wilcoxon (*)			0.7316
Salud General - 12 meses	N	28	32	60
	Missing	0	0	0
	Media (95%CI)	57.04 ( 47.73 , 66.34)	56.59 ( 47.55 , 65.64)	56.80 ( 50.50 , 63.10)
	DE	24.00	25.09	24.38
	Mediana	67.00	52.00	57.00
	(Min, Max)	( 5.00, 92.00)	( 15.00, 97.00)	( 5.00, 97.00)
	P-valor Wilcoxon (*)			0.9113
Cambio Salud General - Basal a 3 m	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	9.13 ( 3.68 , 14.58)	12.80 ( 4.83 , 20.77)	11.06 ( 6.26 , 15.87)
	DE	13.78	21.35	18.10
	Mediana	10.00	5.00	5.00
	(Min, Max)	(-18.00, 40.00)	(-20.00, 75.00)	(-20.00, 75.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0016	0.0016	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.8788
Cambio Salud General - Basal a 6 m	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	11.83 ( 5.17 , 18.49)	10.92 ( 3.15 , 18.69)	11.35 ( 6.35 , 16.36)
	DE	16.83	20.80	18.86
	Mediana	10.00	8.50	10.00
	(Min, Max)	(-45.00, 40.00)	(-40.00, 72.33)	(-45.00, 72.33)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0031	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.4959

Cambio Salud General - Basal a 12 m	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	7.28 (-0.01, 14.57)	9.00 ( 0.48, 17.52)	8.20 ( 2.69, 13.71)
	DE	18.43	23.22	20.96
	Mediana	7.00	7.00	7.00
	(Min, Max)	(-37.00, 45.00)	(-32.00, 67.00)	(-37.00, 67.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0317	0.0485	0.0040
	P-valor T-test *			0.7580
Vitalidad - Basal	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	30.25 ( 23.11, 37.39)	30.85 ( 22.05, 39.65)	30.57 ( 24.98, 36.15)
	DE	18.05	23.99	21.25
	Mediana	25.00	25.00	25.00
	(Min, Max)	( 0.00, 81.25)	( 0.00, 93.75)	( 0.00, 93.75)
	P-valor Wilcoxon (*)			0.9563
Vitalidad - 3 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	50.07 ( 39.64, 60.50)	50.97 ( 42.21, 59.73)	50.54 ( 43.98, 57.10)
	DE	26.90	23.47	24.96
	Mediana	50.00	50.00	50.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 6.25, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.8926
Vitalidad - 6 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	51.19 ( 41.16, 61.22)	48.75 ( 38.49, 59.01)	49.93 ( 42.96, 56.90)
	DE	25.87	27.48	26.51
	Mediana	53.13	50.00	50.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.7295
Vitalidad - 12 meses	N	28	32	60
	Missing	0	0	0
	Media (95%CI)	52.23 ( 43.68, 60.79)	48.24 ( 38.36, 58.13)	50.10 ( 43.66, 56.55)
	DE	22.06	27.42	24.93
	Mediana	56.25	46.88	50.00
	(Min, Max)	( 12.50, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.5409
Cambio en Vitalidad - Basal a 3 meses	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	20.29 ( 10.72, 29.87)	19.31 ( 10.11, 28.51)	19.77 ( 13.35, 26.20)
	DE	24.20	24.64	24.22
	Mediana	18.75	13.54	18.75
	(Min, Max)	(-31.25, 75.00)	(-31.25, 81.25)	(-31.25, 81.25)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.8794
Cambio en Vitalidad - Basal a 6 meses	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	20.76 ( 10.37, 31.14)	17.08 ( 6.54, 27.63)	18.82 ( 11.62, 26.02)
	DE	26.25	28.24	27.13
	Mediana	20.83	12.50	18.75
	(Min, Max)	(-43.75, 81.25)	(-62.50, 81.25)	(-62.50, 81.25)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0002	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.4412

Cambio en Vitalidad - Basal a 12 m	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	23.46 ( 16.37 , 30.54)	17.54 ( 8.56 , 26.53)	20.29 ( 14.59 , 26.00)
	DE	17.91	24.50	21.70
	Mediana	18.75	12.50	18.75
	(Min, Max)	( -6.25, 62.50)	(-18.75, 81.25)	(-18.75, 81.25)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.1135
Funcionamiento Social - Basal	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	45.37 ( 37.12 , 53.62)	46.77 ( 35.80 , 57.75)	46.12 ( 39.31 , 52.93)
	DE	20.84	29.92	25.88
	Mediana	50.00	37.50	43.75
	(Min, Max)	( 12.50, 87.50)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon (*)			0.9372
	Funcionamiento Social - 3 meses	N	28	30
Missing		0	2	2
Media (95%CI)		66.07 ( 55.20 , 76.94)	62.08 ( 50.95 , 73.22)	64.01 ( 56.44 , 71.58)
DE		28.02	29.81	28.78
Mediana		75.00	62.50	62.50
(Min, Max)		( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
P-valor Wilcoxon (*)				0.6704
Funcionamiento Social - 6 meses		N	28	30
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	73.36 ( 61.83 , 84.90)	66.25 ( 54.36 , 78.14)	69.68 ( 61.59 , 77.78)
	DE	29.75	31.85	30.80
	Mediana	87.50	62.50	75.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor Wilcoxon (*)			0.4379
	Funcionamiento Social - 12 meses	N	28	32
Missing		0	0	0
Media (95%CI)		74.11 ( 63.64 , 84.57)	63.67 ( 51.17 , 76.18)	68.54 ( 60.40 , 76.68)
DE		26.99	34.69	31.51
Mediana		75.00	68.75	75.00
(Min, Max)		( 12.50, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
P-valor Wilcoxon (*)				0.2893
Cambio Func. Social – Basal a 3 meses		N	27	30
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	20.37 ( 10.37 , 30.37)	14.58 ( 0.28 , 28.88)	17.32 ( 8.67 , 25.98)
	DE	25.27	38.29	32.63
	Mediana	12.50	12.50	12.50
	(Min, Max)	(-25.00, 87.50)	(-62.50, 100.00)	(-62.50, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0002	0.0576	0.0001
	P-valor T-test *			0.4999
Cambio Func. Social – Basal a 6 m	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	27.01 ( 15.26 , 38.75)	18.75 ( 5.00 , 32.50)	22.66 ( 13.75 , 31.57)
	DE	29.70	36.81	33.59
	Mediana	37.50	12.50	25.00
	(Min, Max)	(-37.50, 87.50)	(-50.00, 100.00)	(-50.00, 100.00)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0093	<0.0001
	P-valor T-test *			0.3589

Cambio Func. Social – Basal a 12 m	N	27	31	58	
	Missing	1	1	2	
	Media (95%CI)	29.63 ( 18.91 , 40.35)	18.95 ( 5.15 , 32.75)	23.92 ( 15.17 , 32.68)	
	DE	27.11	37.62	33.30	
	Mediana	37.50	12.50	25.00	
	(Min, Max)	(-12.50, 87.50)	(-50.00, 100.00)	(-50.00, 100.00)	
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	0.0111	<0.0001	
	P-valor T-test *			0.2263	
	<b>ROL EMOCIONAL - BASAL</b>				
Rol Emocional - Basal	N	27	31	58	
	Missing	1	1	2	
	Media (95%CI)	60.49 ( 49.46 , 71.53)	69.89 ( 57.88 , 81.91)	65.52 ( 57.45 , 73.59)	
	DE	27.89	32.75	30.69	
	Mediana	58.33	83.33	66.67	
	(Min, Max)	( 8.33, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	
	P-valor Wilcoxon (*)			0.1494	
	<b>ROL EMOCIONAL - 3 MESES</b>				
	Rol Emocional - 3 meses	N	28	30	58
Missing		0	2	2	
Media (95%CI)		66.96 ( 54.05 , 79.87)	70.83 ( 60.34 , 81.32)	68.97 ( 60.95 , 76.99)	
DE		33.29	28.09	30.50	
Mediana		75.00	75.00	75.00	
(Min, Max)		( 0.00, 100.00)	( 16.67, 100.00)	( 0.00, 100.00)	
P-valor Wilcoxon (*)				0.7362	
<b>ROL EMOCIONAL - 6 MESES</b>					
Rol Emocional - 6 meses		N	28	30	58
	Missing	0	2	2	
	Media (95%CI)	78.57 ( 68.68 , 88.46)	77.41 ( 66.18 , 88.63)	77.97 ( 70.68 , 85.26)	
	DE	25.50	30.06	27.71	
	Mediana	91.67	100.00	95.84	
	(Min, Max)	( 25.00, 100.00)	( 8.33, 100.00)	( 8.33, 100.00)	
	P-valor Wilcoxon (*)			0.9137	
	<b>ROL EMOCIONAL - 12 MESES</b>				
	Rol Emocional - 12 meses	N	28	32	60
Missing		0	0	0	
Media (95%CI)		72.92 ( 61.23 , 84.60)	75.00 ( 64.82 , 85.18)	74.03 ( 66.56 , 81.50)	
DE		30.14	28.24	28.91	
Mediana		79.17	79.17	79.17	
(Min, Max)		( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)	
P-valor Wilcoxon (*)				0.7100	
<b>CAMBIO ROL EMOCIONAL - BASAL A 3 M</b>					
Cambio Rol Emocional - Basal a 3 m		N	27	30	57
	Missing	1	2	3	
	Media (95%CI)	7.41 ( -3.11 , 17.92)	0.83 ( -13.31 , 14.97)	3.95 ( -4.78 , 12.67)	
	DE	26.59	37.86	32.89	
	Mediana	0.00	0.00	0.00	
	(Min, Max)	(-33.33, 83.33)	(-75.00, 100.00)	(-75.00, 100.00)	
	P-valor Signed Rank **	0.1983	0.9347	0.3821	
	P-valor Wilcoxon *			0.5355	
	<b>CAMBIO ROL EMOCIONAL - BASAL A 6 M</b>				
Cambio Rol Emocional - Basal a 6 m	N	27	30	57	
	Missing	1	2	3	
	Media (95%CI)	17.28 ( 5.16 , 29.41)	7.41 ( -6.41 , 21.23)	12.09 ( 3.01 , 21.16)	
	DE	30.66	37.01	34.21	
	Mediana	16.67	0.00	0.00	
	(Min, Max)	(-50.00, 83.33)	(-91.67, 88.89)	(-91.67, 88.89)	
	P-valor Signed Rank **	0.0059	0.3514	0.0071	
	P-valor Wilcoxon *			0.1375	

Cambio Rol Emocional - Basal a 12 m	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	13.27 ( 3.67 , 22.87)	7.53 (-3.10 , 18.16)	10.20 ( 3.15 , 17.25)
	DE	24.27	28.98	26.81
	Mediana	16.67	0.00	4.16
	(Min, Max)	(-58.33, 58.33)	(-41.67, 75.00)	(-58.33, 75.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0040	0.2128	0.0048
	P-valor T-test *			0.4205
Salud Mental - Basal	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	50.60 ( 42.45 , 58.76)	53.87 ( 45.04 , 62.70)	52.35 ( 46.46 , 58.24)
	DE	20.61	24.07	22.40
	Mediana	50.00	55.00	52.50
	(Min, Max)	( 0.00, 85.00)	( 10.00, 90.00)	( 0.00, 90.00)
	P-valor T-test *			0.5837
Salud Mental - 3 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	62.86 ( 54.56 , 71.16)	61.17 ( 51.64 , 70.70)	61.98 ( 55.82 , 68.14)
	DE	21.41	25.52	23.43
	Mediana	60.00	60.00	60.00
	(Min, Max)	( 0.00, 100.00)	( 5.00, 100.00)	( 0.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.7864
Salud Mental - 6 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	65.06 ( 56.27 , 73.85)	64.56 ( 54.27 , 74.84)	64.80 ( 58.20 , 71.40)
	DE	22.68	27.54	25.09
	Mediana	65.00	68.33	65.00
	(Min, Max)	( 15.00, 100.00)	( 5.00, 100.00)	( 5.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.9399
Salud Mental - 12 meses	N	28	32	60
	Missing	0	0	0
	Media (95%CI)	66.61 ( 57.97 , 75.25)	62.19 ( 53.22 , 71.16)	64.25 ( 58.15 , 70.35)
	DE	22.28	24.88	23.61
	Mediana	75.00	65.00	67.50
	(Min, Max)	( 10.00, 100.00)	( 20.00, 100.00)	( 10.00, 100.00)
	P-valor T-test *			0.4742
Cambio Salud Mental - Basal a 3 m	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	12.36 ( 2.39 , 22.33)	7.67 (-0.75 , 16.08)	9.89 ( 3.59 , 16.19)
	DE	25.20	22.54	23.74
	Mediana	15.00	7.50	10.00
	(Min, Max)	(-35.00, 85.00)	(-40.00, 65.00)	(-40.00, 85.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0130	0.0779	0.0026
	P-valor T-test *			0.4610
Cambio Salud Mental - Basal a 6 m	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	14.65 ( 5.37 , 23.92)	11.06 ( 1.93 , 20.18)	12.76 ( 6.43 , 19.08)
	DE	23.45	24.44	23.83
	Mediana	15.00	7.50	10.00
	(Min, Max)	(-25.00, 85.00)	(-30.00, 70.00)	(-30.00, 85.00)
	P-valor Signed Rank **	0.0019	0.0289	0.0002
	P-valor T-test *			0.5748

Cambio Salud Mental - Basal a 12 m	N	27	31	58
Missing		1	1	2
Media (95%CI)		16.81 ( 8.49 , 25.12)	9.68 ( 0.35 , 19.00)	13.00 ( 6.80 , 19.19)
DE		21.01	25.43	23.55
Mediana		20.00	10.00	15.00
(Min, Max)		(-25.00, 75.00)	(-30.00, 65.00)	(-30.00, 75.00)
P-valor Signed Rank **		0.0002	0.0947	0.0002
P-valor T-test *				0.2537

*Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)*  
\* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento.  
\*\* P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales

**Tabla S14.** SF-36. PCS basal y a los 3, 6 y 12 meses (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
PCS - Basal	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	33.37 ( 30.75 , 35.99)	29.97 ( 27.48 , 32.46)	31.55 ( 29.74 , 33.36)
	Desviación Estándar	6.63	6.79	6.87
	Mediana	34.58	29.11	31.81
	(Min, Max)	( 20.12, 45.16)	( 16.23, 46.63)	( 16.23, 46.63)
	P-valor T-test *			0.0595
PCS - 3 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	40.28 ( 36.50 , 44.06)	41.42 ( 37.79 , 45.05)	40.87 ( 38.33 , 43.41)
	Desviación Estándar	9.74	9.72	9.66
	Mediana	39.13	42.26	39.86
	(Min, Max)	( 22.92, 61.41)	( 23.36, 64.53)	( 22.92, 64.53)
	P-valor T-test *			0.6583
PCS - 6 meses	n	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	41.70 ( 37.63 , 45.77)	41.75 ( 37.78 , 45.71)	41.72 ( 38.97 , 44.48)
	Desviación Estándar	10.50	10.61	10.46
	Mediana	41.50	41.99	41.63
	(Min, Max)	( 23.96, 61.41)	( 23.04, 62.96)	( 23.04, 62.96)
	P-valor T-test *			0.9867
PCS - 12 meses	n	28	32	60
	Missing	0	0	0
	Media (95%CI)	43.23 ( 39.55 , 46.92)	41.41 ( 37.30 , 45.52)	42.26 ( 39.55 , 44.98)
	Desviación Estándar	9.50	11.40	10.51
	Mediana	42.96	42.29	42.64
	(Min, Max)	( 23.56, 62.77)	( 23.31, 59.82)	( 23.31, 62.77)
	P-valor T-test *			0.5075

Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)

\* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento

**Tabla S15.** Cambios en PCS SF-36 respecto a valores basales (población mFAS, método de interpolación lineal)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
<b>Cambio en PCS – Basal a 3 meses</b>				
	N	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	7.41 ( 4.21 , 10.62)	11.32 ( 7.83 , 14.81)	9.47 ( 7.10 , 11.84)
	Desviación Estándar	8.11	9.35	8.93
	Mediana	6.92	10.05	9.01
	(Min, Max)	( -5.23, 31.00)	( -4.51, 43.72)	( -5.23, 43.72)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor Wilcoxon *			0.0626
<b>Cambio en PCS – Basal a 6 meses</b>				
	n	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	8.67 ( 5.17 , 12.16)	11.65 ( 7.69 , 15.61)	10.24 ( 7.63 , 12.85)
	Desviación Estándar	8.83	10.60	9.83
	Mediana	9.30	10.66	9.98
	(Min, Max)	( -7.25, 31.00)	( -8.25, 42.15)	( -8.25, 42.15)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.2557
<b>Cambio en PCS – Basal a 12 meses</b>				
	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	10.33 ( 6.50 , 14.16)	11.41 ( 7.30 , 15.52)	10.91 ( 8.16 , 13.65)
	Desviación Estándar	9.68	11.20	10.45
	Mediana	9.76	10.33	10.26
	(Min, Max)	(-13.37, 32.36)	( -9.79, 39.01)	(-13.37, 39.01)
	P-valor Signed Rank **	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	P-valor T-test *			0.6969
Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)				
* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento				
** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales				

Tabla S16. SF-36. MCS basal y a los 3, 6 y 12 meses (población mFAS)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
MCS Basal	n	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	40.66 ( 36.60 , 44.72)	44.37 ( 39.30 , 49.43)	42.64 ( 39.40 , 45.88)
	Desviación Estándar	10.27	13.81	12.33
	Mediana	42.44	44.52	42.74
	(Min, Max)	( 19.34 , 59.79)	( 13.38 , 70.30)	( 13.38 , 70.30)
	P-valor T-test *			0.2570
MCS 3 meses	n	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	45.97 ( 41.34 , 50.60)	45.65 ( 41.16 , 50.15)	45.81 ( 42.68 , 48.93)
	Desviación Estándar	11.94	12.05	11.89
	Mediana	48.04	43.79	45.77
	(Min, Max)	( 16.95 , 62.91)	( 16.61 , 63.30)	( 16.61 , 63.30)
	P-valor T-test *			0.9205
MCS 6 meses	N	28	30	58
	Missing	0	2	2
	Media (95%CI)	48.93 ( 44.40 , 53.46)	47.50 ( 42.69 , 52.31)	48.19 ( 44.98 , 51.41)
	Desviación Estándar	11.67	12.88	12.23
	Mediana	51.96	48.72	51.10
	(Min, Max)	( 23.11 , 63.42)	( 16.20 , 65.99)	( 16.20 , 65.99)
	P-valor Wilcoxon *			0.7146
MCS 12 meses	n	28	32	60
	Missing	0	0	0
	Media (95%CI)	47.78 ( 43.16 , 52.40)	46.41 ( 41.96 , 50.87)	47.05 ( 43.93 , 50.17)
	Desviación Estándar	11.92	12.36	12.07
	Mediana	51.08	47.31	49.87
	(Min, Max)	( 17.81 , 62.40)	( 19.45 , 63.09)	( 17.81 , 63.09)
	P-valor Wilcoxon *			0.7388
<i>Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)</i>				
<i>* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento</i>				



Tabla S17. Cambios en MCS SF-36 respecto a valores basales (población mFAS, método de interpolación lineal)

		Grupo A: XCEL-MT-OSTEOALPHA (n=28)	Grupo B: Control (n=32)	Total: Población mFAS (n=60)
<b>Cambio del MCS – basal a 3 meses</b>				
	n	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	5.31 ( 1.08 , 9.54)	1.22 (-4.01, 6.45)	3.16 ( -0.19 , 6.50)
	Desviación Estándar	10.69	14.00	12.60
	Mediana	4.66	0.20	2.22
	(Min, Max)	(-13.53, 38.10)	(-27.99, 30.76)	(-27.99, 38.10)
	P-valor Signed Rank **	0.0143	0.5131	0.0396
	P-valor T-test *			0.2243
<b>Cambio del MCS – basal a 6 meses</b>				
	n	27	30	57
	Missing	1	2	3
	Media (95%CI)	7.93 ( 3.29 , 12.57)	3.07 (-2.11, 8.25)	5.37 ( 1.92 , 8.83)
	Desviación Estándar	11.73	13.86	13.01
	Mediana	9.21	1.63	5.12
	(Min, Max)	(-13.93, 38.10)	(-22.22, 35.09)	(-22.22, 38.10)
	P-valor Signed Rank **	0.0020	0.3911	0.0048
	P-valor T-test *			0.1608
<b>Cambio del MCS – basal a 12 meses</b>				
	N	27	31	58
	Missing	1	1	2
	Media (95%CI)	7.52 ( 3.43 , 11.62)	2.92 ( -2.01, 7.85)	5.06 ( 1.85 , 8.27)
	Desviación Estándar	10.35	13.44	12.22
	Mediana	5.27	0.20	4.22
	(Min, Max)	(-11.44, 29.30)	(-18.44, 31.98)	(-18.44, 31.98)
	P-valor Signed Rank **	0.0002	0.3656	0.0039
	P-valor T-test *			0.1538
Puntuación - 0 (peor) a 100 (mejor)				
* P-valor. Comparación entre los grupos de tratamiento				
** P-valor. Comparación entre los resultados de cada grupo respecto a los valores basales				



