

Matricola: 613655

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche
Indirizzo Biotecnologie Mediche
Coord. Prof. Lucio Cocco

Stimolazione precoce della consolidazione ossea in pazienti con frattura di gamba attraverso campi elettromagnetici pulsati basata su un algoritmo predittivo del rischio di ritardo di consolidazione ossea (ARRCO – Algoritmo Rischio Ritardo Consolidazione Ossea – IGEA®).

Dott.
Matteo Nanni

Tutor:
Prof.
Sandro Giannini

Anno Accademico 2012/2013

INDICE

Introduzione	pag. 3
Razionale dello studio	4
Studio prospettico	6
Fase 1	6
Fase 2	11
Discussione e conclusioni	15
Bibliografia	17

INTRODUZIONE

La guarigione di una frattura è un processo che inizia immediatamente dopo l'evento traumatico e prosegue fino alla ricostituzione della continuità della struttura ossea. Quando coinvolge le ossa della gamba, in particolare la tibia, tale processo in genere si completa in un periodo di 90-120 giorni, tuttavia tale intervallo di tempo può spesso prolungarsi fino a 180 giorni o più. La frequenza con cui questo fenomeno di ritardo di consolidazione non è trascurabile: si stima che fino al 15% delle fratture di tibia possano essere soggette ad un ritardo di consolidazione. Il manifestarsi di questa complicanza comporta un prolungato periodo di limitazione funzionale ed una riabilitazione conseguentemente più complessa e prolungata, può rendere necessari ulteriori interventi chirurgici al fine di promuovere la consolidazione ossea, comportando costi sanitari maggiori.

L'utilizzo di Campi Elettromagnetici Pulsati a bassa frequenza (CEMP) in chirurgia ortopedica traumatologica al fine di promuovere l'osteogenesi e favorire la guarigione ossea è stato ampiamente documentato in letteratura nel recente passato. In particolare la letteratura scientifica riporta l'efficacia dei CEMP nel promuovere la guarigione di pseudoartrosi in assenza di ulteriori interventi. Studio *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato la capacità dei CEMP di aumentare il trasporto dello ione calcio attraverso la membrana che viene riconosciuto come segnale proliferativo, stimolando la proliferazione di osteoblasti e accelerando tutte le fasi del processo di guarigione, dal riassorbimento dell'ematoma di frattura alla formazione del callo ripartivo, fino al consolidamento e al rimodellamento del callo osseo.

Il trattamento con CEMP rimane comunque impegnativo per il paziente, pertanto può essere opportuno restringere le indicazioni al trattamento con stimolazione biofisica con campi elettromagnetici pulsati unicamente in pazienti che presentino un effettivo rischio di incorrere

in un ritardo di consolidazione della frattura o di sviluppare una pseudoartrosi. Inoltre dovrebbero essere considerati per essere sottoposti a tale trattamento solo i pazienti che possano assicurare un'adeguata *compliance* al trattamento: a tal fine è sempre opportuno, in previsione di applicare una stimolazione con CEMP, un'adeguata selezione dei pazienti ed una corretta informazione del paziente stesso circa le specifiche del trattamento.

RAZIONALE DELLO STUDIO

Nella pratica ortopedica non è sempre facile capire se, e con quale probabilità, una frattura evolverà in un ritardo di consolidazione o una pseudoartrosi. Spesso vengono identificati fattori di rischio, che possono non essere stati riscontrati al momento del trauma o durante il trattamento (conservativo o chirurgico), solamente *a posteriori*, come dopo lo sviluppo di una complicanza. Attualmente non disponiamo di indagini cliniche, strumentali o laboratoristiche in grado di identificare con certezza “una frattura a rischio”, intendendo come tale una frattura che possa richiedere un tempo più prolungato per la guarigione o maggiori probabilità di incorrere in una mancata consolidazione; in caso contrario sarebbe possibile adottare precocemente, di fronte ad una frattura, gli opportuni provvedimenti al fine di promuoverne la guarigione.

L'identificazione precoce di fratture che possano essere soggette al rischio di ritardata o mancata guarigione risulterebbe vantaggioso per il paziente e ridurrebbe potenzialmente i costi relativi al trattamento. Diversi studi hanno dimostrato che traumi ad alta energia, perdita di sostanza ossea o di rivestimento cutaneo, lesioni nervose o vascolari associate, concomitanza di patologie sistemiche come il diabete mellito, abitudini quali il tabagismo sono tutti fattori che contribuiscono a prolungare i tempi di consolidazione di una frattura. Di

molti fattori si è cercato di determinare il rischio relativo, senza tuttavia poter definire con sufficiente sensibilità e specificità ruolo di ciascuno di loro, o in associazione, così da poter essere applicato in campo clinico. Pertanto, attualmente non esiste uno strumento che possa identificare precocemente una frattura a rischio di consolidazione, al di là di quella che può essere l'esperienza del chirurgo ortopedico stesso che si trova ad affrontare tale problematica.

È stato pertanto sviluppato un algoritmo (ARRCO – Algoritmo Rischio Ritardo Consolidazione Ossea - IGEA®) al fine di identificare e correlare tra loro differenti fattori di rischio che possano influire sulla guarigione di una frattura, calcolando sulla base di questo un punteggio che correlasse con il potenziale di guarigione di una frattura, i tempi di guarigione e il rischio di ritardo o mancata consolidazione.

Tale algoritmo ha l'obiettivo di rappresentare un valido strumento per determinare il rischio di aumentati tempi di guarigione di una frattura, aiutando il chirurgo ortopedico ad identificare pazienti con rischio di ritardata o mancata guarigione al fine di applicare tempestivamente trattamenti opportuni che possano promuovere l'attività osteogenica e la riparazione ossea come l'applicazione di campi elettromagnetici pulsati.

Lo scopo di questo studio è quindi (1) di fornire uno strumento che possa quantificare il rischio di ritardo di consolidazione per quanto riguarda fratture di gamba, identificando (2) una popolazione di pazienti che possa beneficiare della stimolazione precoce con CEMP, e (3) determinare l'efficacia della stimolazione precoce con CEMP nel promuovere la guarigione di una frattura che presenta un aumentato rischio di ritardo di guarigione o pseudoartrosi.

STUDIO PROSPETTICO

Tale studio si è sviluppato in 2 fasi successive .

FASE 1.

È stato analizzata in maniera prospettica una popolazione di pazienti affetti da frattura di gamba, trattati conservativamente e/o chirurgicamente. I criteri di esclusione erano: frattura isolata del piatto tibiale, frattura isolata del pilone tibiale, fratture malleolari isolate, osteoporosi, presenza di cartilagini di accrescimento. Per questo studio sono stati arruolati 303 pazienti (201 uomini e 102 donne).

Di ciascun paziente incluso nello studio sono stati considerati i diversi fattori di rischio correlati (1) alle caratteristiche anamnestiche del paziente stesso, (2) alle caratteristiche della frattura e (3) al tipo di trattamento cui la frattura è stata sottoposta.

1) Fattori anamnestici:

età, sesso, altezza, peso, tabagismo, diabete mellito, malnutrizione, abuso di sostanze, farmacoterapie, patologie associate, precedente chirurgia

2) caratteristiche della frattura:

sito (tibia, perone, tibia e perone); livello (prossimale, distale); segmento (epifisi, metafisi, diafisi); lato (destro, sinistro); classificazione AO; tipo di trauma (alta/bassa energia, meccanismo traumatico); tipo di frattura (chiusa, esposizione < 5cm, esposizione > 5 cm, esposta grado II); perdita di sostanza ossea; lesioni associate (cutanee, nervose, vascolari, muscolari, tendinee, etc.); valori di emoglobina e perdite ematiche; precedente chirurgia sul sito lesionato; presenza di mezzi di sintesi sul sito interessato dal trauma; allineamento dei moconi di frattura; allineamento; diastasi dei monconi (2, 4, 6, 8, 10 mm)

3) tipo di trattamento:

data del trattamento, trattamento conservativo o chirurgico, dettagli del trattamento conservativo e del trattamento chirurgico; mezzi di sintesi utilizzati (fissatore esterno, placche e viti, sintesi endomidollare); trattamenti ulteriori postoperatori (nessuno, gesso, tutore, altro); impianto di innesto osseo autologo o omologo; impianto di cellule mesenchimali; utilizzo di gel piastrinico/fattori di crescita; impianto di sostituti dell'osso; durata del trattamento chirurgico ($>$ o $<$ 200 min); complicanze intraoperatorie; perdite ematiche intraoperatorie; complicanze precoci (24h); farmacoterapia (antibiotici, analgesici, profilassi antitromboembolica, etc.); allineamento dei monconi di frattura; stabilità della frattura; diastasi dei monconi (2, 4, 6, 8, 10 mm) al termine del trattamento; farmacoterapia al followup; complicanze infettive al followup; rimozione dei mezzi di sintesi; ulteriori trattamenti (conservativi/chirurgici) sul sito di lesione al followup; guarigione clinica al followup; limitazione funzionale residua

Questi dati sono stati utilizzati per calcolare un punteggio correlato al rischio di ritardata consolidazione sulla base dell'algoritmo ARRCO (Algoritmo Rischio Ritardo Consolidazione Ossea - IGEA®). Tale punteggio risulta compreso tra 0 e 26, dove 0 rappresenta il rischio minore e 26 il rischio maggiore.

Distribuzione dei pazienti in funzione dello score ARRCO:

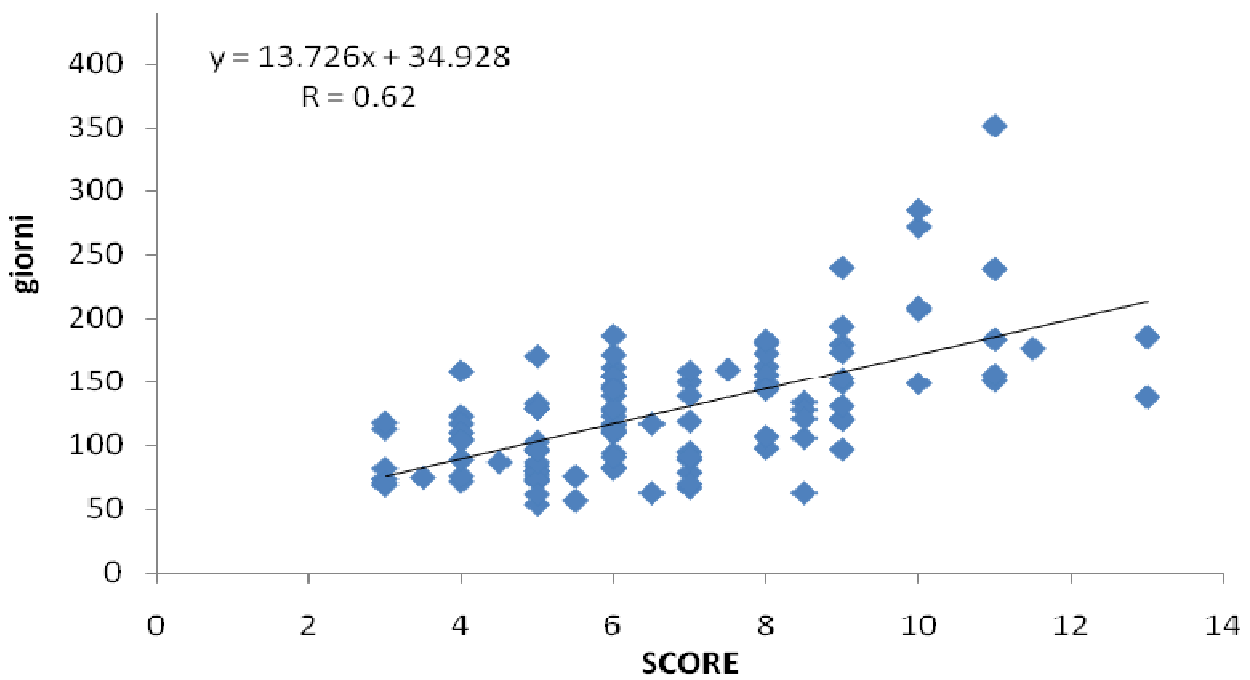


Ogni paziente è stato controllato dal momento del trauma fino alla guarigione della frattura o per un periodo minimo di 12 mesi dal trauma nel caso di ritardata o mancata guarigione della frattura. La guarigione della frattura è stata considerata con *end-point*. La guarigione avvenuta dopo un periodo superiore ai 180 giorni è stata considerata come ritardo di consolidazione.

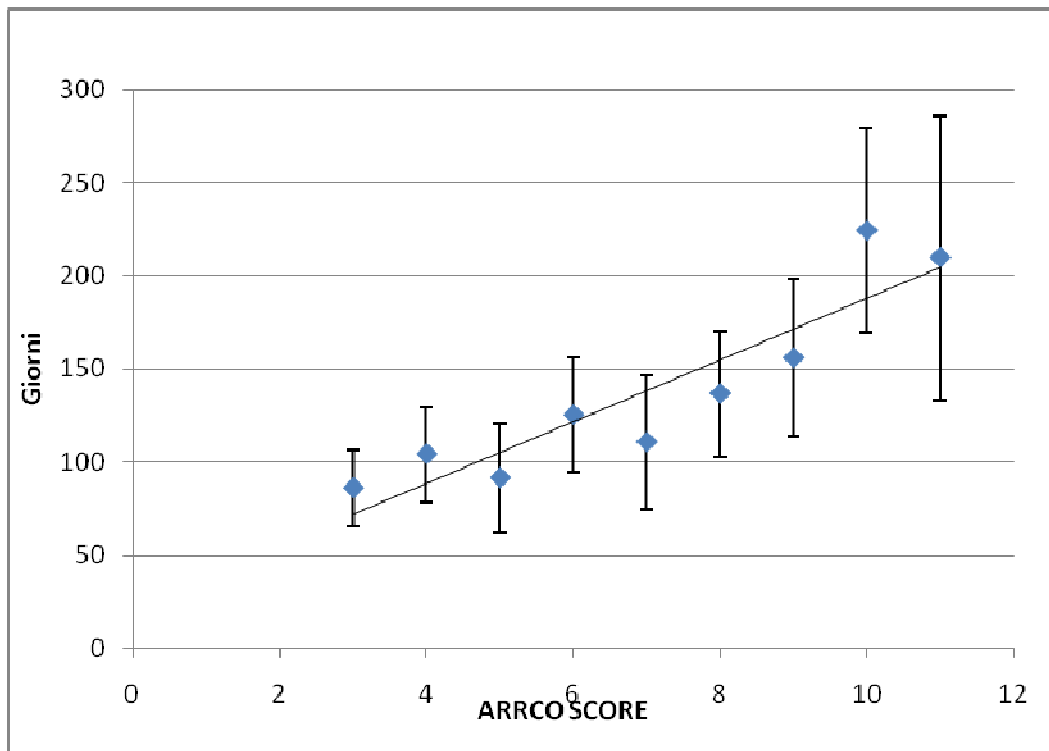
Percentuale di soggetti guariti in funzione del tempo:



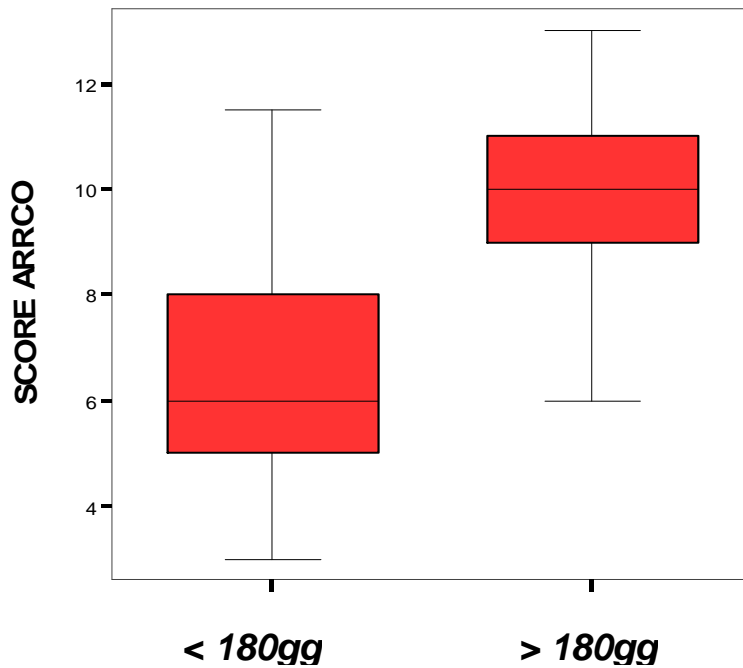
Guarigione clinica e radiografica:



Tempo medio di guarigione per ciascun punteggio:



Fattore di rischio: punteggio ARRCO



	RITARDO	MEDIA	DEV.ST.
SCORE ARRCO	NO	6.3	2.1
	SI	9.7	1.8

Un punteggio ARRCO di 8 è risultato rappresentare il valore soglia oltre il quale un paziente presenta una frattura a rischio di mancata o ritardata consolidazione.

Sulla base dell'analisi di un campione non selezionato, attraverso l'applicazione dell'algoritmo ARRCO, è stata quindi identificata in maniera prospettica una popolazione di pazienti affetti da frattura di gamba a rischio di sviluppare un ritardo di consolidazione o una pseudoartrosi.

FASE 2.

L'algoritmo ARRCO è stato applicato su una popolazione di pazienti affetti da frattura di gamba al fine di identificare pazienti che presentassero un rischio associato di ritardata guarigione. Per lo studio sono stati quindi arruolati 20 pazienti affetti da frattura di gamba che presentavano un punteggio ARRCO > 8.

Tali pazienti sono stati quindi sottoposti a stimolazione precoce con campi elettromagnetici pulsati a bassa frequenza e seguiti in maniera prospettica. Sia nel caso di trattamento conservative che chirurgico, questi pazienti sono stati sottoposti a stimolazione biofisica con CEMP utilizzando un'apparecchiatura portatile a solenoidi tipo BIOSTIM (IGEA®) che genera un campo elettromagnetico pulsato a 75Hz, durata dell'impulso 1.3m/s, picco di intensità di campo 2mTesla. Il trattamento è stato considerato significativo nel caso in cui lo stimolatore sia stato utilizzato per almeno 8 ore consecutive al giorno.

I pazienti sono stati controllati clinicamente e radiograficamente a scadenza mensile fino alla consolidazione della frattura o per un periodo minimo dal trauma di 12 mesi in caso di ritardata o mancata consolidazione. Un periodo di 180 giorni dal trauma è stato considerato come valore soglia al di sopra del quale la guarigione della frattura è stata considerata come ritardo di consolidazione. Oltre i 12 mesi una frattura è stata considerata come non guarita.

La guarigione della frattura è stata considerata in base a (1) criteri clinici e (2) radiografici:

1) criteri clinici:

assenza di dolore in corrispondenza del sito di frattura

recupero della funzione dell'arto coinvolto dalla frattura

concessione del carico completo sull'arto coinvolto dalla frattura

2) criteri radiografici:

evidenza di continuità ossea in corrispondenza di almeno 3 corticali su radiografie

standard in proiezioni ortogonali

obliterazione della rima di frattura

Al fine di determinare se pazienti affetti da aumentato rischio di consolidazione di frattura di gamba possano beneficiare efficacemente della stimolazione precoce mediante CEMP, sono stati considerati i tempi di consolidazione, la ritardata o mancata consolidazione.

Al termine dello studio la guarigione della frattura è stata riscontrata in 17 casi in un tempo medio di 110 giorni. In 1 caso la guarigione è avvenuta dopo un periodo superiore a 180 giorni (ritardo di guarigione), mentre in 2 casi è stata osservata una mancata guarigione della frattura. Un caso in cui non è stata osservata la guarigione della frattura, presentava un periodo di controllo inferiore a 12 mesi, pertanto non è stato considerato nello studio.

Casistica	Score ARRCO	Follow-up (giorni)	Guarigione
# 1	11	100	S
# 2	11	98	S
# 3	9	91	S
# 4	9	121	S
# 5	10	117	S
# 6	9	102	S
# 7	8	90	S
# 8	9	93	S
# 9	9	97	S
# 10	10	121	S
# 11	11	125	S
# 12	10	211	S
# 13	10	370	NO
# 14	9	112	S
# 15	8	91	S
# 16	10	121	S
# 17	11	370	NO
# 18	9	95	S
# 19	9	94	S
# 20	10	< 12 mesi	NO

Case report

Paziente di 41 anni, affetto da frattura biossea di gamba e sottoposto a trattamento chirurgico mediante inchiodamento endomidollare e a stimolazione biofisica precoce con CEMP. Quadro radiografico post-operatorio (A) e quadro radiografico a 97 giorni dal trauma che mostra il consolidamento della frattura (B).



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La possibilità di prevedere in modo affidabile il tempo che una frattura impiegherà a guarire rappresenta offre una serie di indubbe opportunità. Attraverso l'analisi combinata di numerosi, diversi fattori di rischio coinvolti nei processi di consolidazione ossea può essere possibile determinare il rischio di ritardata o mancata guarigione di una frattura.

Attraverso l'applicazione dell'algoritmo ARRCO è stato possibile identificare fratture di gamba che presentano un rischio maggiore di ritardata o mancata guarigione. Tale algoritmo può quindi rappresentare un valido strumento di analisi epidemiologica e di elaborazione del rischio di ritardata o mancata guarigione di una frattura, con un significativo impatto nella pratica clinica del chirurgo ortopedico al fine di selezionare una popolazione di pazienti che possa beneficiare di trattamenti applicati precocemente che possano favorire la consolidazione ossea, riducendo il rischio di ritardata o mancata consolidazione.

La stimolazione biofisica attraverso campi elettromagnetici pulsati è tra le metodiche utilizzate nella pratica clinica al fine di favorire la consolidazione ossea, la cui efficacia è stata ampiamente dimostrata in letteratura. Tuttavia tale trattamento viene per lo più riservato a casi in cui già si siano manifestati una mancata o un ritardo di consolidazione.

In questo studio la stimolazione biofisica con campi elettromagnetici pulsati a bassa frequenza è stata invece applicata *ab initio* solo in casi considerati a maggiore rischio di ritardata o mancata consolidazione, selezionati attraverso il calcolo del punteggio mediante algoritmo ARRCO. L'applicazione precoce di tale metodica su un gruppo selezionato di pazienti "a rischio", con punteggio ARRCO > 8 , si è dimostrata efficace nel promuovere la consolidazione della frattura, ottenendo la guarigione nella maggior parte dei casi in tempi considerati fisiologici (in media 110 giorni), quando dall'analisi del punteggio ARRCO su una popolazione generale, per un punteggio > 8 , il tempo di guarigione, in assenza di

trattamenti che promuovano la consolidazione ossea, risulta essere superiore (in media 176 giorni).

Su una popolazione selezionata, il trattamento può quindi essere indirizzato all'applicazione precoce di CEMP con l'obiettivo di promuovere la guarigione di fratture, riducendo di conseguenza i tempi ed il costo virtuale del trattamento. Per contro, l'applicazione indiscriminata di una stimolazione biofisica anche in casi che non presentino un effettivo rischio di mancata guarigione può rappresentare un impegno ingiustificato di risorse umane, tecnologiche ed economiche.

La casistica esigua e la difficoltà nel promuovere e nel monitorare l'applicazione di un trattamento, che viene eseguito a domicilio e prevede uno scrupoloso rispetto delle tempistiche, rappresentano tuttavia forti limitazioni a questo studio. L'applicazione su larga scala di tale algoritmo di trattamento potrà consentire una valutazione più oggettiva indirizzata e fornire indicazioni più precise alla pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. de Haas WG, Watson J, Morrison DM. Non-invasive treatment of ununited fractures of the tibia using electrical stimulation. *J Bone Joint Surg Br*, 1980; 62:465-470.
2. Fontanesi G, Traina GC, Giancecchi F, Tartaglia I, Rotini R, Virgili B, Cadossi R, Ceccherelli G, Marino AA. La lenta evoluzione del processo riparativo di una frattura può essere prevenuta? *GIOT*, 1986;12:389-404.
3. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg Am*, 1994;76:26-34.
4. Audigè L, Griffin D, Bhandari M, Kellam J, Ruedi TP. Path analysis of factors for delayed healing and non-union in 416 operatively treated tibial shaft fractures. *Clin Orthop Rel Res*, 2005;438:221-232.
5. Bassett CA, Pilla AA, Pawluk RJ. A non-operative salvage of surgically-resistant pseudoarthroses and non-unions by pulsing electromagnetic fields. A preliminary report. *Clin Orthop Rel Res*, 1977;124:128-143.
6. Brighton CT, Shaman P, Heppenstall RB, Esterhai JL Jr, Pollack SR, Friedenber ZB. Tibial nonunion treated with direct current, capacitive coupling, or bone graft. *Clin Orthop Rel Res*, 1995;321:223-234.
7. Fontanesi G, Giancecchi F, Rotini R, Cadossi R. Terapia dei ritardi di consolidazione e pseudoartrosi con campi elettromagnetici pulsati a bassa frequenza. *GIOT*, 1983;3:319-333.
8. Meskens MW, Stuyck JA, Feys H, Mulier JC. Treatment of nonunion using pulsed electromagnetic fields: a retrospective follow-up study. *Acta Orthop Belg*, 1990;56:483-488.

9. Sedel L, Christel P, Duriez J, Duriez R, Evrard J, Ficat C, Cauchoix J, Witvoet J. Results of non unions treatment by pulsed electromagnetic field stimulation. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1982;196:81-91.
10. Traina GC, Fontanesi G, Costa P, Mammi GI, Pisano F, Giancetti F, Adravanti P. Effects of electromagnetic stimulation on patients suffering from non-union. A retrospective study with a control group. *J Bioelectricity*, 1991;10:101-117.
11. Walker NA, Denegar CR, Preische J. Low intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic field in the treatment of tibial fracture: a systematic review. *J Athl Train*, 2007;42:530-535.
12. Schnoke M, Midura RJ. Pulsed electromagnetic fields rapidly modulate intracellular signaling events in osteoblastic cells: comparison to parathyroid hormone and insulin. *J Orthop Res*, 2007;25:933-940.
13. Yen-Patton GP, Patton WF, Beer DM, Jacobson BS. Endothelial cell response to pulsed electromagnetic fields: stimulation of growth rate and angiogenesis in vitro. *J Cell Physiol*, 1988;134:37-46.
14. Sollazzo V, Massari L, Caruso A, De Mattei M, Pezzetti F. Effect of low-frequency pulsed electromagnetic fields on human osteoblast-like cells in vitro. *Electro Magnetobiology*, 1996;15:75-83.
15. Canè V, Botti P, Farneti D, Soana S. Electromagnetic stimulation of bone repair: a histomorphometric study. *J Orthop Res*, 1991;9:908-917.
16. Canè V, Botti P, Soana S. Pulsed magnetic fields improve osteoblast activity during the repair of an experimental osseous defect. *J Orthop Res*, 1993;11:664-670.
17. Zucchini P, Zaffe D, Botti P, Grande A, Cavani F, Cadossi M, Ferrari S, Cadossi R, Fini M, Canè V. In vivo effects of low frequency low energy pulsing electromagnetic

fields pemfs on gene expression during the inflammation phase of bone repair.
Electromagn Biol Med, 2002; 21:197-208.

18. Gaston P, Will E, Elton RA, McQueen MM, Court-Brown CM. fractures of the tibia: can their outcome be predicted? J Bone Joint Surg Br, 1999;81:71-76.
19. Hee HT, Wong HP, Low YP, Myers L. Predictors of outcome of floating knee injuries in adults 89 patients followed for 2-12 years. Acta Orthop Scand, 2001;72:385-394.
20. Gaston MS, Simpson AH. Inhibition of fracture healing. J Bone Joint Surg Br, 2007;89:1553-1560.