

Stimulan[®]: Profilaxis antibiótica en las fracturas de la meseta tibial

Equipo médico de la
Unidad de Traumáticos del
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Julio de Caso
Ion Carrera
Mireia Gómez Masdeu
Angélica Millán
Esther Moya
Álvaro Toro
Rafael Hernández
Hernán Boccolini



El equipo médico de la Unidad de Traumáticos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Julio de Caso, MD

Profesor Asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona.
Coordinador de la Sección de Urgencias, Unidad de Traumáticos HSCSP

Ion Carrera MD, PhD

Profesor Asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona .
Adjunto de la Unidad de Traumáticos HSCSP

Mireia Gómez Masdeu, MD

Adjunto de la Unidad de Traumáticos HSCSP

Angélica Millán, MD

Adjunto de la Unidad de Traumáticos HSCSP

Esther Moya, MD

Adjunto de la Unidad de Traumáticos HSCSP

Álvaro Toro, MD PhD

Adjunto de la Unidad de Traumáticos HSCSP

Rafael Hernández, MD

Adjunto de la Unidad de Traumáticos HSCSP

Hernán Boccolini, MD

Adjunto de la Unidad de Traumáticos HSCSP

Stimulan®: Profilaxis antibiótica en las fracturas de la meseta tibial

Introducción

Las fracturas de la meseta tibial son lesiones que afectan tanto a la metáfisis proximal como a la superficie articular de la tibia. Se observan con relativa frecuencia, representando el 36,5% de las fracturas de tibia y el 1% total de las fracturas en adultos^{1,2}. Su alta relevancia es debida no solo a su variedad y complejidad, sino a las graves consecuencias funcionales que pueden ocasionar al mecanismo de la rodilla.

La mayoría de los clínicos se guían por los criterios establecidos por Schatzker en 1979 para diferenciar, según su origen, entre fracturas de baja y de alta energía. Las primeras se suelen producir en pacientes de mayor edad con osteoporosis o deficiencias minerales, mientras que las segundas están asociadas a eventos traumatológicos: accidentes de tráfico, caídas desde cierta altura, lesiones deportivas^{1,2}... etc.

El dolor o molestias en la parte superior de la espinilla, la dificultad para sostener el propio peso, la aparición de hematomas e inflamación o la palidez debida a un menor riego sanguíneo son los síntomas más comunes en este tipo de lesiones².

Tratamiento convencional

Frecuentemente se requiere un tratamiento quirúrgico para restaurar el eje mecánico, consistente en la reducción de la fractura mediante la elevación de los fragmentos deprimidos hasta conseguir la congruencia articular. Esto conlleva la pérdida relativa de materia ósea por lo que es necesario emplear un relleno óseo junto al material de osteosíntesis.

De esta manera se consigue una movilización precoz de la rodilla y una carga progresiva que facilita la consolidación de la fractura y hace que el riesgo de artrosis postraumática sea menor³.

Planificación quirúrgica

Resulta imprescindible llevar a cabo una correcta planificación de la cirugía a realizar comenzando en el momento del diagnóstico. La observación de la fractura ayuda al cirujano a crear una estrategia de reparación a medida del caso.

Las fracturas de la meseta tibial se visualizan mediante radiografías simples con proyecciones anteroposterior, lateral y oblicua de la rodilla. (Fig. 1)



Figura 1. Fractura de la meseta tibial Schatzker tipo VI. Radiografía anteroposterior y oblicua de la rodilla.

El estudio también se puede ampliar con tomografía computarizada, considerada prueba de elección para la evaluación de estas lesiones, ya que permite analizar con detalle los fragmentos intraarticulares y el grado de continuación. (Fig. 2)

Por otro lado, las estructuras capsuloligamentosas y meniscales pueden ser evaluadas, en casos necesarios, empleando la resonancia magnética.

Técnica quirúrgica

La intervención quirúrgica se lleva a cabo con el paciente en decúbito supino, evitando que los pies sobresalgan de la mesa quirúrgica, y protegiendo las zonas de presión. La isquemia se realiza fijando el manguito bien almohadado en la zona proximal del muslo, a una presión de 250 a 300 mmHg.

La rodilla se mantiene en posición de semiflexión a 30° colocando un soporte circular en la interlínea posterior una vez preparado el campo estéril. Para una mayor facilidad en el abordaje y realización de radiografías intraoperatorias, se aconseja conservar la extremidad inferior contralateral en extensión y, mediante un soporte articular, descenderla lo suficiente como para permitir una visualización directa de la rodilla afectada.

Atendiendo al grado de defecto articular del paciente según la clasificación de Schatzker, se elige la aproximación quirúrgica más apropiada: abordaje lateral en fracturas tipo I, II y III, medial en tipo IV y de doble incisión en los tipos V y VI. (Fig. 3)

El abordaje lateral (Schatzker tipo I, II y III) se consigue mediante una incisión cutánea longitudinal anterolateral desde la línea intraarticular a la tuberosidad tibial anterior, profundizando al tejido celular subcutáneo y la fascia anterior a la cintilla iliotibial, hasta lograr desinsertar el músculo tibial anterior para exponer la fractura, evitando el nervio peroneal.



Figura 2. Fractura de la meseta tibial Schatzker tipo VI. Tomografía computarizada.

El abordaje medial (Schatzker tipo IV) se centra longitudinalmente en el borde medial del gemelo interno, sin sobrepasar la línea articular, profundizando al tejido celular subcutáneo y la fascia poplítea, e identificando el espacio entre el gemelo interno y la pata de ganso.

Para las fracturas más complejas en las que ambos platiellos tibiales están afectados o presentan graves daños de partes blandas (fracturas Schatzker tipo V y VI), el abordaje se realiza mediante una doble incisión para obtener un mayor campo de visión y trabajo.

En casos seleccionados con fracturas simples por cizallamiento, se puede optar por una cirugía asistida por artroscopia para el control visual de la reducción y resolución de las lesiones meniscales asociadas a la fractura de la meseta.

Se recomienda el uso mínimo de separadores durante la intervención para evitar dañar los tejidos blandos o las estructuras neurovasculares que podrían comprometer la recuperación postoperatoria.

Probablemente el aspecto más importante en el tratamiento quirúrgico de las fracturas de meseta tibial sea la reducción anatómica de la columna medial. Para conseguir llevarla a cabo de manera eficaz se recomienda llevar a cabo la extensión de la rodilla e incluso en ocasiones la hiperextensión.

Reducción y osteosíntesis

La reducción de la fractura puede ser visualizada de forma directa mediante artrotomía submeniscal o, a menudo, a través de la realización de una ventana ósea que permita elevar el fragmento articular deprimido con ayuda de un impactador, asistido por artroscopia.

La estabilización inicial se consigue mediante la síntesis provisional con agujas de Kirschner o miniplacas con tornillos; (Fig. 4) estas últimas contribuyen a dar soporte

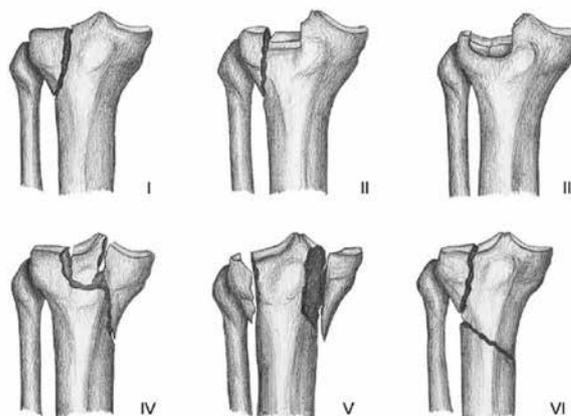


Figura 3. Clasificación de Schatzker para fracturas de meseta tibial.

te de forma temporal o definitiva a pequeños fragmentos difíciles de controlar. Posteriormente se evalúa el volumen de defecto óseo remanente para decidir la cantidad de relleno óseo necesario.

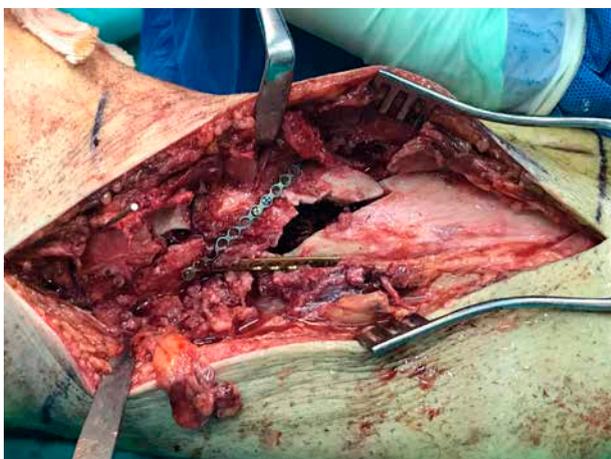


Figura 4. Síntesis provisional de fractura de meseta tibial Schatzker tipo VI empleando mini placas con tornillos.

Las fuerzas axiales y el vector en varo o valgo que da lugar a la fractura de la meseta tibial hacen que, de manera habitual, exista una depresión de la superficie articular y una compactación del hueso esponjoso subcondral metafisario. Una vez se consigue la reducción articular, la metafisis presenta un defecto óseo que requiere de un injerto que dé soporte mecánico a la superficie articular y rellene ese espacio.

El sustituto óseo perfecto debe tener propiedades osteoconductoras, osteoinductoras y osteogénicas para conseguir la formación de una estructura ósea global estable, además de presentar biocompatibilidad y favorecer a la biomecánica de la articulación.

El autoinjerto esponjoso obtenido de la cresta ilíaca continúa siendo el estándar de oro para rellenar defectos óseos debido a su idoneidad teórica^{4,5}; no obstante, la limitación cuantitativa de autoinjerto que se puede obtener de forma segura y la cuestionable calidad biológica, fuerza estructural y población celular, (especialmente en pacientes de edad avanzada), han llevado a los clínicos a plantearse el uso de otras alternativas⁶.

Actualmente, el aloinjerto de hueso esponjoso representa el sustituto óseo que con más frecuencia se utiliza para el relleno del defecto metafisario subcondral debido a su alta disponibilidad en cuanto a cantidad, forma y tamaños. Sin embargo, sus propiedades son un tanto limitadas: la calidad ósea del tejido regenerado no siempre es previsible, y requieren un tratamiento previo para eliminar su capacidad antigénica y evitar respuestas inmunitarias en el huésped⁷.

Así pues, la elección del material para el relleno del defecto óseo depende del clínico, que ha de valorar el estado del paciente y las nuevas alternativas que continúan surgiendo. Una vez se ha hecho el injerto, la estabilización final se consigue con el empleo de una placa de fijación interna.

Manejo postoperatorio

Tras la cirugía se mantiene un vendaje semicompresivo en la extremidad durante dos o tres semanas hasta la revaloración de la herida quirúrgica para la retirada de los puntos de sutura.

La rehabilitación gradual comienza el segundo día postoperatorio en el hospital, mediante ejercicios isométricos de cuádriceps, deambulación sin apoyo y movilización pasiva asistida o en suspensión de flexo-extensión de la rodilla, según la tolerancia del paciente.

Unas seis semanas después de la intervención, y siempre y cuando se considere que la evolución de la consolidación ósea es correcta, se permite reanudar progresivamente la carga sobre la rodilla, la reeducación propioceptiva y el trabajo de potenciación muscular clásico del miembro inferior.

El mayor riesgo: la infección

A pesar de que la intervención no suele tener grandes riesgos asociados y la reparación de la fractura se consigue de manera eficaz en la mayoría de los casos, existe un peligro común a todas las cirugías: la aparición de infecciones.

Las infecciones tienen una incidencia de entre el 5% y el 24%, siendo la mitad de ellas profundas, que por lo tanto requieren ingreso hospitalario, desbridamiento y/o recambio del material de osteosíntesis^{3,8,9}.

Pueden llegar a ocasionar graves consecuencias en la vida del paciente, además de suponer un impacto económico muy elevado para la sociedad: se ha calculado que las infecciones de herida quirúrgica suponen alargar la estancia hospitalaria, tratamientos contra la infección, sustitución de la prótesis, baja laboral, incapacidad para trabajar, aumentando el coste adicional en más de un 300%^{10,11}.

Teniendo en cuenta la necesidad de un injerto para una correcta recuperación, así como la elevada tasa de infección de las fracturas de la meseta tibial, en especial en las fracturas de alta energía, se ha intentado encontrar un sustituto óseo que suponga una solución eficaz para ambos dilemas.

Nueva estrategia terapéutica

Las matrices de sulfato de calcio como doble solución

Una alternativa a los auto y aloinjertos son los injertos aloplásticos, provenientes de materiales sintéticos. Existe una alta variabilidad en cuanto a su composición estructural, que está directamente relacionada con la respuesta ósea que desencadenan⁶.

El sulfato de calcio entra dentro de esta clasificación, siendo un material absorbible por el organismo y con capacidad para rellenar los espacios muertos. Presenta una matriz osteoconductora que es invadida por los capilares, tejido mesenquimal perivascular y las células osteoprogenitoras para formar hueso. Sin embargo, carece de las propiedades osteoinductoras y osteogénicas. Este material tiene una estructura cristalina uniforme y un tiempo de resorción similar al tiempo de neoformación ósea¹².

A nivel biomecánico el sulfato cálcico presenta una resistencia a la compresión axial muy superior al aloinjerto de esponjosa o al autoinjerto, equiparable al injerto estructural cortical. Otra de las ventajas del sulfato cálcico es su posibilidad de administración conjunta con antibiótico, embebido en la matriz¹².

Haciendo uso de esta doble funcionalidad, se está estudiando actualmente el uso de la matriz comercial Stimulan® (Bicomposites, Reino Unido) como sustituyente de injerto óseo mezclado con vancomicina y gentamicina, antibióticos específicos para los microorganismos habituales en las infecciones de la meseta tibial. Con ello se pretende analizar la validez del sulfato de calcio como sustituyente óseo, así como su eficacia en la prevención de infecciones.



Preparado y aplicación de Stimulan®

Tras implantar la fijación interna provisional, se evalúa el volumen del defecto óseo resultante del procedimiento para decidir el tamaño de las perlas de Stimulan® a emplear (3, 4,8 ó 6 mm).

El proceso de preparación es simple y rápido, y se lleva a cabo en condiciones estériles. A través de la combinación del polvo Stimulan® Rapid Cure y la solución premezclada con gentamicina y vancomicina se obtiene una pasta que se introduce en el molde de perlas. Una vez adquieren una consistencia más rígida tras 1-2 min, se extraen del molde y se procede a su introducción en espacio muerto óseo. (Fig. 5)

La aplicación se puede realizar de manera individual, empleando pinzas o rellenando una jeringa de 10cc sin punta para la colocación conjunta de las perlas presionando el émbolo. Posteriormente, se realiza la síntesis definitiva con placa, finalizando el proceso de osteosíntesis. (Fig. 6)

El efecto del antibiótico de elección

La liberación de los antibióticos administrados a través de la matriz de sulfato cálcico ha sido evaluada en diversos estudios en términos de niveles locales y sistémicos. Turner y colaboradores estudiaron la viabilidad de la tobramicina. Mientras que los niveles séricos eran indetectables tras las primeras 24 horas, los niveles locales de antibiótico se elevaban durante las primeras 24 horas para después disminuir de forma rápida y mantenerse presentes hasta los 14-28 días, lo que permitía el control de las posibles infecciones asociadas¹³.

En cuanto a la vancomicina, estudios in vitro han demostrado que presenta su máxima concentración local 48 horas después de la implantación, y la matriz de calcio libera concentraciones locales durante los primeros



Figura 5. A) Preparación de las perlas de Stimulan® en quirófano. B) Introducción de las perlas de Stimulan® en jeringas de 10cc previamente recortadas para su aplicación conjunta.

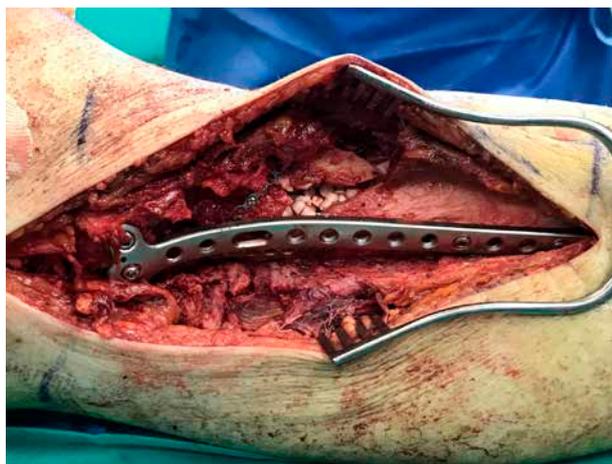


Figura 6. Síntesis definitiva de fractura de meseta tibial Schatzker tipo VI con placa tras la aplicación conjunta de las perlas de Stimulan®.

42 días sin que la naturaleza química o antimicrobiana se vea afectada¹⁴.

El antibiótico puede estar relacionado, en altas dosis, con una disminución de la actividad osteoblástica. Rathbone y colaboradores estudiaron el efecto in vitro de diversos antibióticos en el número y actividad de los osteoblastos, concluyendo que los menos tóxicos eran la vancomicina, tobramicina y amikacina en comparación con ciprofloxacino, doxiciclina, minociclina, rifampicina, gentamicina y penicilina¹⁵.

La efectividad del sulfato cálcico en la prevención y tratamiento de la infección ha sido documentada en diversos estudios clínicos empleando modelos animales. Thomas y colaboradores realizaron una investigación creando un defecto cortical estable en la metafisis proximal de modelos ovinos, que contaminaron con *Staphylococcus aureus*. Se aplicó tobramicina como tratamiento antibiótico, con cemento impregnado en antibiótico en algunos modelos y embebido en la matriz de sulfato cálcico

en otros, sin aislar colonias bacterianas en ninguno de los dos grupos. Con esto, se pudo concluir que el calcio sulfato con tobramicina podría considerarse como un tratamiento a tener en cuenta ya que tenía el mismo efecto que el tratamiento estándar (cemento impregnado en antibiótico) pero ofreciendo la ventaja de reducir las intervenciones quirúrgicas ya que no requiere de su extracción al ser reabsorbible¹⁶.

Los efectos del sulfato cálcico con antibióticos también han probado ser eficaces en el tratamiento de otras patologías, como la osteomielitis crónica¹⁷⁻¹⁹.

Con todos estos datos, los clínicos son los encargados de decidir qué antibiótico emplear con la matriz de sulfato cálcico, teniendo en cuenta los periodos de liberación y la especificidad de los medicamentos contra los patógenos asociados a las patologías que tratan.

Problemas asociados

A pesar de sus claras ventajas, existen varias complicaciones derivadas del uso del sulfato cálcico²⁰⁻²³, siendo la más frecuente el drenaje persistente de la herida quirúrgica que tiene lugar en un 4-51% de los casos²³. Se trata de un drenaje aséptico que se autolimita una vez en el sulfato cálcico es reabsorbido radiológicamente.

Por otro lado, la hipercalcemia ha sido determinada como complicación en dos estudios independientes de tratamientos de infecciones derivadas de cirugías de implantes protésicos^{24,25}. El primer estudio trataba de una serie de casos en los que se usó sulfato cálcico impregnado en tobramicina como tratamiento en la infección de artroplastia total de cadera. 3 de 15 pacientes presentaron hipercalcemia, uno de ellos requiriendo de tratamiento con sueroterapia²⁴. El segundo artículo consiste en una revisión de un caso en el que un paciente tratado con sulfato cálcico impregnado en vancomicina y tobramicina después de realizarse una revisión de una prótesis total de cadera por una infección presentó una hipercalcemia transitoria que desembocó en un delirium y niveles de calcio elevados durante 7 días, por lo que requirió una dosis de calcitonina y sueroterapia²⁵.

Aun así, a día de hoy parecen ser más las ventajas que las desventajas, limitadas a casos puntuales.

Conclusiones

El sulfato cálcico utilizado como sustituto óseo y/o como tratamiento adyuvante o profiláctico de infecciones óseas presenta complicaciones escasas y unas ventajas que lo equiparan, si no superan, a los tratamientos más convencionales como el cemento impregnado en antibiótico, injerto autólogo o el aloinjerto de esponjosa.

Bibliografía

- Cole P, Levy B, Schatzker J WJ. Tibial plateau fractures. *Skelet Trauma Basic Sci Manag Reconstr*. 2009;2201-2287.
- Prat-Fabregat S, Camacho-Carrasco P. Treatment strategy for tibial plateau fractures: an update. *EFORT Open Rev*. 2016;1(5):225-232. doi:10.1302/2058-5241.1.000031
- Egol KA, Tejwani NC, Capla EL, Wolinsky PL, Koval KJ. Staged Management of High-Energy Proximal Tibia Fractures (OTA Types 41). *J Orthop Trauma*. 2005;19(7):448-455. doi:10.1097/01.bot.0000171881.11205.80
- Larsson S, Hannink G. Injectable bone-graft substitutes: Current products, their characteristics and indications, and new developments. *Injury*. 2011;42:S30-S34. doi:10.1016/j.injury.2011.06.013
- Veitch SW, Stroud RM, Toms AD. Compaction Bone Grafting in Tibial Plateau Fracture Fixation. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2010;68(4):980-983. doi:10.1097/TA.0b013e3181b16e3d
- Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg*. 2001;71(6):354-361. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409021>.
- R. Sancho-Navarro, M. Valera-Perregasa, J. Farré-Crespob, S. Rourab AB-G. Cell viability in a cryopreserved human cancellous allograft. *Rev esp cir ortop traumatol*. 2008;(52):27-31.
- Parkkinen M, Madanat R, Lindahl J, Mäkinen TJ. Risk Factors for Deep Infection Following Plate Fixation of Proximal Tibial Fractures. *J Bone Jt Surg*. 2016;98(15):1292-1297. doi:10.2106/JBJS.15.00894
- Colman M, Wright A, Gruen G, Siska P, Pape H-C, Tarkin I. Prolonged operative time increases infection rate in tibial plateau fractures. *Injury*. 2013;44(2):249-252. doi:10.1016/j.injury.2012.10.032
- Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ. The Impact of Surgical-Site Infections Following Orthopedic Surgery at a Community Hospital and a University Hospital Adverse Quality of Life, Excess Length of Stay, and Extra Cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(04):183-189. doi:10.1086/502033
- Shao J, Chang H, Zhu Y, et al. Incidence and risk factors for surgical site infection after open reduction and internal fixation of tibial plateau fracture: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;41:176-182. doi:10.1016/j.ijssu.2017.03.085
- Beuerlein MJS, McKee MD. Calcium Sulfates: What Is the Evidence? *J Orthop Trauma*. 2010;24:S46-S51. doi:10.1097/BOT.0b013e3181ccc48e
- Turner TM, Urban RM, Hall DJ, Chye PC, Segreti J, Gitelis S. Local and systemic levels of tobramycin delivered from calcium sulfate bone graft substitute pellets. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(437):97-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16056033>.
- Aiken SS, Cooper JJ, Florance H, Robinson MT, Michell S. Local Release of Antibiotics for Surgical Site Infection Management Using High-Purity Calcium Sulfate: An In Vitro Elution Study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(1):54-61. doi:10.1089/sur.2013.162
- Rathbone CR, Cross JD, Brown K V., Murray CK, Wenke JC. Effect of various concentrations of antibiotics on osteogenic cell viability and activity. *J Orthop Res*. 2011;29(7):1070-1074. doi:10.1002/jor.21343
- Thomas DB, Brooks DE, Bice TG, DeJong ES, Lonergan KT, Wenke JC. Tobramycin-impregnated calcium sulfate prevents infection in contaminated wounds. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;441:366-371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16331028>.
- McNally MA, Ferguson JY, Lau ACK, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite. *Bone Joint J*. 2016;98-B(9):1289-1296. doi:10.1302/0301-620X.98B9.38057
- McKee MD, Li-Bland EA, Wild LM, Schemitsch EH. A Prospective, Randomized Clinical Trial Comparing an Antibiotic-Impregnated Bioabsorbable Bone Substitute With Standard Antibiotic-Impregnated Cement Beads in the Treatment of Chronic Osteomyelitis and Infected Nonunion. *J Orthop Trauma*. 2010;24(8):483-490. doi:10.1097/BOT.0b013e3181df91d9
- Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis. *Bone Joint J*. 2014;96-B(6):829-836. doi:10.1302/0301-620X.96B6.32756
- Yu B, Han K, Ma H, et al. Treatment of tibial plateau fractures with high strength injectable calcium sulphate. *Int Orthop*. 2009;33(4):1127-1133. doi:10.1007/s00264-008-0611-2
- Borrelli, J, Prickett WD, Ricci WM. Treatment of Nonunions and Osseous Defects With Bone Graft and Calcium Sulfate. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;411:245-254. doi:10.1097/01.blo.0000069893.31220.6f
- McKee MD, Wild LM, Schemitsch EH, Waddell JP. The use of an antibiotic-impregnated, osteoconductive, bioabsorbable bone substitute in the treatment of infected long bone defects: early results of a prospective trial. *J Orthop Trauma*. 2002;16(9):622-627. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12368641>.
- Ziran BH, Smith WR, Morgan SJ. Use of Calcium-Based Demineralized Bone Matrix/Allograft for Nonunions and Posttraumatic Reconstruction of the Appendicular Skeleton: Preliminary Results and Complications. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2007;63(6):1324-1328. doi:10.1097/01.ta.0000240452.64138.b0
- Nelson CL, McLaren SG, Skinner RA, Smeltzer MS, Thomas JR, Olsen KM. The treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and the implantation of calcium sulfate tobramycin pellets. *J Orthop Res*. 2002;20(4):643-647. doi:10.1016/S0736-0266(01)00133-4
- Carlson Jr. CR, Markulis E, Thompson E, Havill J. A Novel Case of Hypercalcemia Following the Use of Calcium Sulfate Beads. *Nephrol - Open J*. 2015;1(1):17-19. doi:10.17140/NPOJ-1-103

Notas

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Avda. Jardín Botánico 1345. Silos del Intra
33203 Gijón. España
T: +34 985 195 505 F: +34 985 373 452

www.mbainstitute.eu



MBA INCORPORADO, S.L.

