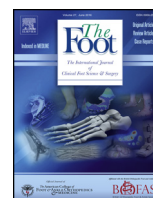


Listas de contenidos disponibles en [ScienceDirect](#)

# El pie

 revista Página de inicio : [www.elsevier.com/locate/foot](http://www.elsevier.com/locate/foot)


Reporte de un caso

## Sulfato de calcio como sistema de administración de fármacos en una infección profunda del pie diabético



Robert Morley \*, Felix Lopez, Frank Webb

Departamento de Cirugía Podológica, Buxton Hospital, London Road, Buxton, Derbyshire SK17 9NJ, Reino Unido

### Destacar

- El sulfato de calcio como sistema de administración de fármacos es un complemento eficaz en la infección profunda del pie diabético.
- La aplicación local produce una alta concentración de antimicrobianos en el sitio de la infección.
- Cuando se administra de forma aislada, la aplicación local reduce la toxicidad potencial en comparación con otras vías.
- Este método de administración puede reducir los costos y reducir la dependencia de la adherencia del paciente.

### información del artículo

#### Historia del artículo:

Recibido el 17 de mayo de 2015 Recibido en forma revisada el 2 de julio de 2015 Aceptado el 6 de julio de 2015

#### Palabras clave:

 Diabetes  
 Infección del pie  
 Osteomielitis  
 Sulfato de calcio  
 Antibióticos

### abstracto

El tratamiento de la infección del pie diabético es costoso, lento y desafiante tanto para el paciente como para el médico. Requiere un enfoque multidisciplinario para proporcionar un resultado favorable, pero con demasiada frecuencia resulta en una amputación.

Presentamos un paciente con diabetes tipo 2 que acudió a la clínica con una infección del pie que amenazaba una extremidad complicada por osteomielitis y que requería cirugía de emergencia y administración de antibióticos.

Nuestro paciente fue intervenido quirúrgicamente mediante un procedimiento de incisión y drenaje con administración local de antibióticos para aumentar los antibióticos sistémicos. La herida estaba empacutada con sulfato de calcio (Stimulan® Biocomposites Ltd.) impregnados con gentamicina y vancomicina para permitir altas concentraciones de antibióticos en el sitio de la infección. El paciente se recuperó por completo a los cuatro meses y solo requirió una mínima escisión ósea para mantener un pie funcional.

Este caso demuestra una vía alternativa para la administración de antibióticos para superar algunas de las limitaciones de la administración sistémica, incluida la penetración en el sitio de la infección, la toxicidad sistémica, el ingreso hospitalario prolongado y el costo. Esta vía de administración se utiliza cada vez más como alternativa a los antibióticos sistémicos en nuestro centro.

© 2015 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

### 1. Introducción

La osteomielitis es un proceso infeccioso en el hueso acompañado de destrucción ósea. [1] y caracterizado por una morbilidad sustancial [2]. Presenta importantes dificultades terapéuticas [3] generalmente requiere un enfoque multidisciplinario [4] con el objetivo del tratamiento para erradicar la infección, promover la reparación de defectos esqueléticos, curar heridas ofensivas y restaurar la función [3,5,6]. El tratamiento suele requerir un desbridamiento quirúrgico combinado y una terapia antimicrobiana adecuada. [3,7].

Sin embargo, los antibióticos sistémicos a menudo son ineficaces [8] incluso después de un tratamiento intravenoso prolongado y la recurrencia de la infección no es

poco común [6]. La eficacia de los antibióticos sistémicos puede verse limitada por la alteración del flujo sanguíneo del hueso infectado [7] y cepas bacterianas que forman biopelículas que conducen a una resistencia real o aparente [5,6]. La duración prolongada y las dosis altas de antibióticos, ya sean parenterales u orales, también se asocian con efectos adversos graves. [5,6,9] incluyendo toxicidad sistémica con insuficiencia hepática y renal [10]. Además, el aumento de los costos y la falta de adherencia del paciente son otras desventajas de la terapia antimicrobiana a largo plazo. [6]. Mientras tanto, el desbridamiento quirúrgico de huesos y tejidos blandos infectados no viables puede dejar grandes defectos que dan como resultado un espacio muerto [7] con pérdida de función.

La administración local de antibióticos se ha utilizado como terapia complementaria a los antibióticos orales y parenterales. [4] y en algunos casos como alternativa viable [5,6]. Se ha demostrado que los sistemas de administración de fármacos en forma de rellenos de huesos óseos producen altas concentraciones prolongadas en el sitio de la infección y minimizan los niveles sistémicos. [5,7], elimine las preocupaciones con respecto a la penetración de antibióticos [6] y llenar el espacio muerto [7].

\* Autor correspondiente. Tel.: +44 01298 212202; fax: +44 01298 212240.

 Correos electrónicos: [robertmorley@nhs.net](mailto:robertmorley@nhs.net) (R. Morley), [AXYH30@dsl.pipex.com](mailto:AXYH30@dsl.pipex.com) (F. López), [frankwebb@nhs.net](mailto:frankwebb@nhs.net) (F. Webb).



**Figura 1.** Úlcera plantar y fuente de infección.

En este caso de estudio, demostramos el uso de una forma sintética, biodegradable y biocompatible de sulfato de calcio (CS) como sistema de administración de fármacos para tratar una infección profunda del pie diabético complicada por osteomielitis.

## 2. Reporte de caso

Un paciente masculino de 52 años con diabetes tipo 2 de 19 años de duración con hipertensión e hipercolesterolemia controladas fue remitido por el podólogo especialista en diabetes para una evaluación inmediata debido a una infección del pie que amenazaba una extremidad. El diabetólogo había aconsejado al paciente sobre la probabilidad de amputación.

El paciente se presentó con una historia de ocho meses de ulceración plantar recurrente en el pie izquierdo (Figura 1) mide 8 mm x 6 mm y sondaje hasta la tercera articulación metatarsofalángica. La lesión se había deteriorado significativamente en los últimos días con la formación de abscesos evidente tanto clínicamente (Figura 2) y ecográficamente (Fig. 3). Las radiografías simples demostraron osteomielitis de la cabeza del tercer metatarsiano y la base de la falange proximal (Figura 4).

El paciente se sintió generalmente bien, no hubo pirexia. Sin embargo, otras observaciones demostraron taquicardia con un pulso elevado de 106 (60-100) junto con niveles elevados de glucosa en sangre aleatorios de 11 mmol / L. El estado vascular reveló pulsos bifásicos salientes de tibial posterior y dorsalis pedis, mientras que las pruebas neurológicas demostraron una profunda neuropatía periférica sin capacidad para apreciar un monofilamento de 10 g o una sensación de vibración dentro del pie.

El antecedente farmacológico reveló ramipril, doxasosina, simvastatina y exenatida para controlar las comorbilidades. Al paciente se le prescribió además 750 mg de ciprofloxacina oral dos veces al día y 600 mg de clindamicina tres veces al día para la infección según los resultados microbiológicos previos que identificaron una infección polimicrobiana que incluía *Staphylococcus aureus*, estreptococo del grupo B, *Enterococcus faecalis* y *Pasteurella multocida*.



**Figura 2.** Formación de absceso en la superficie dorsal del pie.

Sobre la base del examen clínico y radiográfico, se tomó la decisión de operar inmediatamente bajo anestesia local mediante bloqueo de tobillo. Esto implicaría una incisión y drenaje, irrigación por succión minuciosa y empaquetamiento con perlas de CS impregnadas con vancomicina y gentamicina.

Se realizó una incisión longitudinal sobre el segundo espacio intermetatarsiano del pie izquierdo para drenar el gran absceso de abundante pus (Figura 5). A esto le siguió una disección cortante y roma del tercer metatarsiano y la falange proximal. Esto reveló un hueso marrón suave compatible con tejido desvitalizado. La base de la falange proximal y 3 cm de la cara distal del tercer metatarsiano se extirparon hasta obtener un tejido de aspecto sano. Los tejidos blandos se examinaron en el quirófano son para la cultura un y un seno w



**Fig. 3.** Ecografía que muestra una gran acumulación de pus.



**Figura 4.** Radiografía simple que muestra osteomielitis de la tercera articulación metatarsofalángica.

Se produjo una irrigación por succión completa con betadine 50/50 y una mezcla de solución salina.

La preparación del sustituto óseo CS implicó mezclar gentamicina en forma líquida (3 ml / 120 mg) con vancomicina (1 g) en forma de polvo y 5 cc de CS hemihidrato. Posteriormente, se coloca en un molde para producir múltiples perlas. Estos cristalizan y fragua con la liberación de poco calor (hasta 37°C) para formar CS dihidrato [4,11-13] o yeso. El tiempo de fraguado está determinado por el tiempo necesario para la conversión de hemihidrato en dihidrato.[4] que usando estas dosis y volumen de CS es generalmente de 5 min. El resultado final es un material sintético biocompatible que actúa como sistema de administración de fármacos.

Las perlas se empaquetaron en la herida y alrededor del resto b

(Figura 6). El  
interrumpido



**Figura 5.** Fotografía intraoperatoria que muestra el 'ordeño' del pus.



**Figura 6.** Perlas de antibiótico empaquetadas dentro del segundo espacio intermetatarsiano.

colocado en muletas y aconsejado que no soporte peso. El paciente fue revisado a las 24 h de la intervención quirúrgica (Figura 7).

Veinticuatro horas después de la cirugía la herida estaba limpia con cierto grado de reducción del eritema.

Se dispuso una resonancia magnética para determinar la extensión de la osteomielitis para ayudar a la planificación preoperatoria. Sin embargo, debido a la urgencia de la cirugía, ésta no se realizó hasta las 24 h posquirúrgicas. El resultado demostró edema óseo en la porción restante del tercer metatarsiano que fue informado por radiología como posible osteomielitis. Se consideró más probable que esto fuera una consecuencia del trauma quirúrgico. Sin embargo, debido a la incertidumbre el equipo multidisciplinario formado por el diabetólogo, microbiólogo y

ment de cuatro nosotros  
semanas de ci oral



**Figura 7.** Una radiografía simple cuatro semanas después de la operación que demuestra perlas de CS residuales in situ.



*Enterococcus faecalis* y *Corynebacterium striatum* cultivos derivados de muestras de pus y hueso. La vía de administración oral también permite el alta hospitalaria.

Se siguió revisando al paciente dos veces por semana. Tanto la úlcera plantar como la herida quirúrgica dorsal cicatrizaron en poco más de un mes y tres meses, respectivamente, y se observó una recuperación completa a los cuatro meses. Posteriormente se dispuso calzado a medida para adaptarse a las presiones modificadas del pie. Once meses después de la cirugía, el paciente permanece curado hasta la fecha.

### 3. Discusión

El uso externo de sulfato de calcio o yeso de París se viene utilizando desde el siglo XVII. [14] para entablillar huesos fracturados y más tarde por Dreesmann en 1892 quien lo usó por primera vez como relleno de defectos óseos internos [15]. El CS de grado médico pertenece a un grupo de cerámica sintética de sustitutos de injertos óseos.[14] que surgió en la segunda mitad del siglo XX tras un extenso trabajo de Peltier [7]. Se introdujo como un material de injerto óseo biocompatible y biodegradable. [1,5] que se ha demostrado que es seguro, eficaz y económicamente viable [14] que puede ayudar a preservar la función junto con la reducción del espacio muerto [1,6,13]. Tiene la historia clínica comprobada más larga como sustituto de injerto óseo y se usa ampliamente en lesiones óseas sin carga, como las fracturas de radio.[11] para apoyar la estabilidad mecánica. Supera muchas de las limitaciones del autoinjerto como estándar de oro, como el suministro limitado, la cirugía adicional, el aumento de los tiempos de torniquete y la morbilidad del sitio donante.[14].

También se ha demostrado que el CS proporciona propiedades osteoconductoras. [6,11,13] permitiendo la neovascularización y el crecimiento hacia el interior de la formación de hueso nuevo [14] Permitir aún más que el tejido fibrovascular ocupe su lugar una vez completamente reabsorbido sobre el cual el hueso puede consolidarse. [14]. Iannuccelli y col.[8] estudiaron 15 casos de injerto óseo mediante CS para diversos defectos óseos, 13 de los cuales mostraron incorporación de hueso nuevo sin incidencia de hipercalcemia o calcificación de tejidos blandos. Se encontró que la secreción serosa aséptica es la complicación más común que dura de tres a cuatro semanas. Hemos descubierto que una buena cobertura de los tejidos blandos, el cierre primario y los apósitos adecuados pueden ayudar a minimizar esta complicación.

Más recientemente, se han utilizado rellenos para defectos óseos como sistemas de administración de fármacos antibióticos. Estos incluyen materiales no biodegradables como cemento acrílico para huesos en forma de perlas de polimetilmetacrilato (PMMA) o materiales biodegradables como CS.[1,3].

Las perlas de PMMA no biodegradables impregnadas con antibióticos se han utilizado desde principios de la década de 1970. [10] y son ampliamente aceptados como un importante sistema de transporte no biodegradable para administrar antibióticos localmente [6]. Sin embargo, pueden requerir una cirugía invasiva adicional para su eliminación una vez completada la liberación del fármaco.[3,5,13] y se ha demostrado una liberación incompleta y muy lenta [10,11]. Además, la polimerización del cemento es una reacción exotérmica que limita la elección de antibióticos termoestables. Sin embargo, durante la hidratación del hemihidrato de CS no hay daño térmico al fármaco debido a temperaturas de curado más bajas. Esto permite el uso de una gama más amplia de antibióticos que incluyen vancomicina, teicoplanina, tobramicina, cefazolina y fucidina.[4].

El CS como sistema de administración de fármacos fue demostrado por primera vez en 1928 por Petrova, quien insertó con éxito el antiséptico Rivanol en los huesos largos de los caninos. [dieciséis]. Más recientemente, se ha demostrado que el CS tiene éxito como sistema de administración controlada de fármacos en la profilaxis quirúrgica, así como en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas de tejidos blandos y huesos, incluido el pie diabético.[6,10] y en la prevención de biopelículas [17]. Además, las propiedades biodegradables anulan la necesidad de una intervención quirúrgica adicional, que de otro modo podría inducir una mayor infección y poner en peligro la curación ósea.[1,4,7,9,11].

En términos de desventajas, el sulfato de calcio no proporciona soporte estructural. [14] y existe la posibilidad de pérdidas de antibióticos a través de la secreción de la herida [10]. Además, se ha observado que se sospecha que los efectos citotóxicos transitorios que conducen a reacciones inflamatorias son un líquido rico en calcio formado durante la reabsorción.[13,18]. Esto puede presentarse como eritema y edema en el área peri-incisional acompañado por la liberación de abundante secreción serosa de la herida. [19]. Sin embargo, en 36 casos realizados en nuestro centro no hemos experimentado ninguna reacción inflamatoria citotóxica tras el implante.

La pureza del CS de grado médico garantiza una disolución predecible. [10] con las perlas mostrando reabsorción in vivo en tres a cuatro semanas [4]. Esto también asegura una liberación de antibiótico predecible con la elución in vitro que se ha demostrado que dura 28 días y niveles de antibióticos que superan 200 veces la concentración inhibitoria mínima para un organismo durante 14 días.[6]. Kanellakopoulou y col.[12] mientras tanto, demostró la liberación sostenida de moxifloxacina de CS durante 35 días con la mayor liberación el día siete con la erradicación completa de MRSA en modelos animales con osteomielitis.

Decidir qué antibiótico mezclar con CS depende de múltiples factores, incluidos los posibles microorganismos, sensibilidades, alergias y tiempos de fraguado. Se han utilizado previamente varios extractos y antibióticos para ayudar a erradicar la infección localmente, incluidos antisépticos derivados de plantas.[20] moxifloxacina, ácido fúcido [3], vancomicina [3,9,11], tobramicina [5,7,10], gentamicina [2,5,17] y daptomicina [4]. Predominan los aminoglucósidos y glicopéptidos debido a su amplio espectro, termoestabilidad, liberación cinética y adhesión eficiente al portador.[7,8] asegurando tiempos de fraguado rápidos. Los aminoglucósidos también demuestran baja hipersensibilidad y baja toxicidad tisular y operan a través de la destrucción dependiente de la concentración, por lo que las concentraciones locales altas son favorables.[10].

En este caso se decidió utilizar gentamicina y vancomicina por las características antes mencionadas de estos fármacos y por los resultados de cultivo y sensibilidad. Además, estos se han utilizado en combinación en ocasiones anteriores con resultados favorables. Rausschmann y col.[13] demostraron una concentración inhibitoria mínima diez veces mayor de bacterias sensibles a gentamicina y vancomicina in vitro dentro de los primeros 3 y 4 días, respectivamente. Gauland[6] Mientras tanto, descubrió que esta combinación demostró una alta tasa de éxito a pesar de las sensibilidades microbiológicas y las numerosas opciones de implantación. Trescientos veintitres pacientes con osteomielitis de la extremidad inferior fueron sometidos a desbridamiento quirúrgico e implantación de antibióticos de los cuales el 70% no requirió antibióticos sistémicos.

Una de las ventajas más importantes de la administración local de antibióticos son los bajos niveles sistémicos que reducen las posibles reacciones tóxicas y se ha demostrado en numerosos estudios. [5,12]. En nuestro centro hemos utilizado previamente con éxito CS impregnado con antibiótico como una alternativa a la administración de antibióticos sistémicos donde los pacientes han desarrollado previamente *Clostridium difficile* después de ciclos prolongados de antibióticos. Evitar el sistema digestivo en estos pacientes es claramente ventajoso para reducir la posibilidad de nuevos episodios.

Sin embargo, la perspectiva de toxicidad sistémica después de la implantación local no debe pasarse por alto, especialmente en materiales biodegradables donde es probable que se eluyan todos los antibióticos. [10]. Esto es particularmente pertinente para medicamentos como los aminoglucósidos, incluida la gentamicina, que se sabe que se excretan exclusivamente sin cambios por filtración glomerular.[10] y, por lo tanto, requieren una función renal adecuada que no siempre es evidente en los ancianos y en los pacientes con nefropatía diabética. Wahl y col.[10] Los aminoglucósidos recomendados deben usarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina bajo o muy bajo después de examinar los efectos farmacocinéticos de la tobramicina al 4% utilizando CS como material portador, aunque no se proporcionaron valores específicos. Además, los niveles séricos se basaron en predicciones y los autores admiten abiertamente que

incertidumbre sobre la toxicidad de los aminoglucósidos y la variabilidad farmacocinética. Antes de la implantación, nuestro paciente se había sometido recientemente a análisis de sangre que demostraban un aclaramiento de creatinina normal con una tasa de filtración glomerular estimada superior a 60 ml / min (> 60).

#### 4. Conclusión

En general, este caso demuestra que el sulfato de calcio como sistema de administración de fármacos es un complemento eficaz en la infección profunda del pie diabético. La aplicación local produce una alta concentración antimicrobiana en el sitio de la infección, lo que reduce la dependencia de la permeabilidad vascular requerida en las vías de administración convencionales. Además, cuando esta vía se administra de forma aislada, la baja concentración sérica de antibiótico reduce la toxicidad potencial en comparación con los antibióticos sistémicos. Además, la evitación de dosis múltiples durante períodos prolongados para reducir inevitablemente el costo y una menor confianza en la adherencia del paciente son ventajas favorables.

Sin embargo, reconocemos que hay pruebas limitadas con respecto a los efectos adversos, las tasas de elución a lo largo del tiempo y la eficacia general y se requiere más investigación en forma de un ensayo controlado aleatorio que compare este método de tratamiento con los protocolos de manejo estándar.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses involucrados en este trabajo. No se proporcionó financiación y no se han recibido beneficios de ningún tipo. Tampoco ha habido beneficios indirectos como resultado de la producción de este estudio de caso.

#### Referencias

- [1] Nandi SK, Mukherjee P, Roy S, Kundu B, De DK. Sistemas locales de administración de antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis: una revisión. *Mater Sci Eng C* 2009; 29: 2478–85.
- [2] Thein E, Tabin UF, Betrisey B, Trampuz A, Borens O. Actividad in vitro de perlas bioabsorbibles cargadas con gentamicina contra diferentes microorganismos. *Materiales* 2013; 6: 3284–93.
- [3] Panagopoulos P, Tsaganos T, Plachouras D, Carrer DP, Papadopoulos A, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Elución in vitro de moxifloxacin y ácido fúcido mediante una forma semihidratada cristalina sintética de sulfato de calcio (Stimulan). *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 485–7.
- [4] Agarwal S, Healey B. El uso de perlas de sulfato de calcio absorbibles impregnadas con antibióticos en el manejo de prótesis de reemplazo de articulaciones infectadas. *J Arthrosc Joint Surg* 2014; 1 (2): 72–5.
- [5] Fleiter N, Walter G, Bösebeck H, Vogt S, Büchner H, Hirschberger W, Hoffmann R. Uso clínico y seguridad de un nuevo sustituto de injerto óseo reabsorbible liberador de gentamicina en el tratamiento de la osteomielitis / osteítis. *Bone Joint Res* 2014; 3 (7): 223–9.
- [6] Gauland C. Manejo local de la osteomielitis de las extremidades inferiores con desbridamiento quirúrgico y tabletas de antibióticos de sulfato de calcio sintéticos. Cuidado avanzado de heridas de la piel 2011; 24 (11): 515–23.
- [7] Papegelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Tsioudras S, Vlastou C, Giamarellou H, Soucacos PN. Sistema de administración de sulfato de calcio con tobramicina para el tratamiento de la osteomielitis crónica del calcáneo. *J Int Med Res* 2006; 34: 704–12.
- [8] Iannuccelli V, Coppi G, Bondi M, Pinelli M, Mingione A, Camerani R. Sistema intraoperatorio biodegradable para el tratamiento de infecciones óseas II. Evaluación in vivo. *Int J Pharm* 1996; 143: 187–94.
- [9] Wang Y, Wang X, Li H, Xue D, Shi Z, Qi Y, Ma Q, Pan Z. Evaluación del carácter de los compuestos de sulfato de calcio cargados con rhBMP-2- y vancomicina in vitro e in vivo. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131: 991–1001.
- [10] Wahl P, Livio F, Jacobi M, Gautier E, Buclin T. Exposición sistémica a tobramicina después del tratamiento con antibióticos locales con sulfato de calcio como material portador. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131: 657–62.
- [11] Tsai YF, Wu CC, Fan FY, Cheng HS, Liaw YC, Huang YK, Hsu LH, Yand KC. Efectos de la adición de vancomicina sobre las propiedades físicas y de manipulación del cemento óseo de sulfato de calcio. *Process Biochem* 2014; 49: 2285–91.
- [12] Kanellakopoulou K, Galanopoulos I, Soranoglou V, Tsaganos T, Tziortzioti V, Maris I, Papalois A, Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis J. Tratamiento de las causas experimentales de osteomielitis por meticilina resistente *Staphylococcus aureus* con un portador sintético de sulfato de calcio (Stimulan) que libera moxifloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 354–9.
- [13] Rausschmann MA, Wichelhaus TA, Stirnal V, Dingeldein E, Zichner L, Schnettler R, Alt V. Hidroxiapatita nanocristalina y sulfato de calcio como material portador compuesto biodegradable para la administración local de antibióticos en infecciones óseas. *Biomaterials* 2005; 26: 2677–84.
- [14] Kumar YC, Nalini KB, Menon J, Patro DK, Banerji BH. Sulfato de calcio como sustituto de injerto óseo en el tratamiento de defectos óseos óseos, un estudio prospectivo. *J Clin Diagn Res* 2013; 7 (12): 2926–8.
- [15] Beardmore AA, Brooks DE, Wenke JC, Thomas DB. Efectividad de la administración local de antibióticos con un sustituto de injerto óseo osteoinductivo y osteoconductor. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 107–12.
- [dieciséis] Petrova A. Gipsfulung von Knochenhohlen bei Osteomielitis. *Zentral Ges Chir* 1928; 43: 885.
- [17] Hui T, Yongping X, Tiane Z, Gang L, Yonggang Y, Mutao J, Jun L, Jing D. Tratamiento de la osteomielitis con sulfato de calcio impregnado con gentamicina liposomal. *Act Orthop Trauma Surg* 2009; 129: 1301–8.
- [18] Robinson D, Alk D, Sandbank J, Farber R, Halperin N. Reacciones inflamatorias asociadas con un sustituto óseo de sulfato de calcio. *Ann Transplant* 1999; 4: 91–7.
- [19] Lee GH, Khoury JG, Bell JE, Buckwalter JA. Reacciones adversas al sustituto de injerto óseo osteoet: la incidencia en una serie consecutiva. *Iowa Orthopaedic J* 2002; 22: 35–8.
- [20] Sherry E, Boeck H, Warnke PH. Tratamiento percutáneo de la osteomielitis crónica por MRSA con un nuevo antiséptico derivado de plantas. *BMC Surg* 2001; 1 (1), <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2482-1-1>.