

# Aplicaciones de Local Antibióticos en traumatismos ortopédicos

Jourdan M. Cancienne, Maryland, M. Tyrrell Burrus, Maryland,  
David B. Weiss, Maryland, Seth R. Yarboro, Maryland\*

## PALABRAS CLAVE

- Infección - Traumatismo - Local - Antibióticos - Perla - Profilaxis

## PUNTOS CLAVE

- Los antibióticos locales tienen la ventaja de tener altas concentraciones locales (por lo tanto, eficacia en el sitio quirúrgico) y bajas concentraciones sistémicas (menor riesgo de efectos secundarios sistémicos).
- Se ha demostrado que los antibióticos locales son efectivos para la profilaxis de infecciones y el tratamiento de infecciones establecidas, y generalmente se usan junto con antibióticos sistémicos.
- Se encuentran disponibles múltiples sistemas de administración para la administración de antibióticos, y cada uno tiene propiedades únicas que pueden ser ventajosas.
- La administración de antibióticos de PMMA es muy variable y depende de: área de superficie (tamaño de la perla), antibiótico utilizado, número de antibióticos, técnica de mezcla, tiempo desde la implantación, características del fluido alrededor de las perlas y otros.
- La solución antibiótica acuosa inyectada localmente después del cierre de la herida es un método de administración simple que ha demostrado resultados positivos en modelos clínicos y animales.

## INTRODUCCIÓN

El uso de antibióticos locales comenzó hace más de 100 años con Joseph Lister, quien fue pionero en la cirugía antiséptica segura. Antes de las innovaciones de Lister, hasta el 80% de todas las operaciones se complicaban por infecciones. Fue el primero en aplicar antisépticos locales, incluido el ácido carbólico, en heridas quirúrgicas para tratar fracturas abiertas.<sup>1</sup> Esto llevó a un mayor uso de antisépticos locales por Fleming durante la Primera Guerra Mundial, y en 1939 con Jensen instiló cristales de sulfanilamida como antibiótico local en fracturas abiertas para la prevención de infecciones.<sup>2,3</sup> A pesar de los avances significativos en el uso de antibióticos profilácticos y protocolos perioperatorios, las infecciones del sitio quirúrgico ortopédico siguen siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad y resultan en una carga financiera sustancial para el sistema de atención médica. Las infecciones del sitio quirúrgico son la segunda causa más común de infecciones nosocomiales en

cirugías extraabdominales, con una incidencia del 2% al 5%,<sup>4,5</sup> y aproximadamente el 5% de los implantes ortopédicos de fijación interna se infectan. La tasa de infección después de la fijación interna de fracturas cerradas es generalmente mucho más baja que la de las fracturas abiertas, con fracturas abiertas que se acercan al 30%. A pesar de la mayor tasa de infección observada en el tratamiento de fracturas particulares en comparación con la artroplastia, hay mucha menos literatura disponible sobre el uso profiláctico de antibióticos locales para la prevención de infecciones en el tratamiento de fracturas abiertas y cerradas.<sup>6-8</sup>

Los antibióticos locales proporcionan altas concentraciones locales con niveles sistémicos más bajos que los antibióticos administrados por vía parenteral. La administración de antibióticos locales puede complementar y, a veces, obviar la necesidad de antibióticos sistémicos. En ciertos casos, el área objetivo del tratamiento puede ser avascular, lo que evita que los antibióticos sistémicos lleguen al sitio objetivo. En estos escenarios, local

División de Trauma Ortopédico, Departamento de Cirugía Ortopédica, Sistema de Salud de la Universidad de Virginia, PO Box 800159, Charlottesville, VA 22908-0159, EE. UU.

\* Autor correspondiente. Dirección de correo electrónico: [SRV2@virginia.edu](mailto:SRV2@virginia.edu)

Orthop Clin N Am · (2015) --

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ocl.2015.06.010>

0030-5898 / 15 / \$ - ver página principal - 2015 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los antibióticos pueden servir como la única opción eficaz para tratar la infección. Quizás la principal ventaja de la terapia con antibióticos locales es la capacidad de un antibiótico para alcanzar una concentración local alta y al mismo tiempo tener una concentración sistémica baja o indetectable, evitando así ciertos efectos secundarios negativos, como nefrotoxicidad y ototoxicidad y disminuyendo las posibilidades de desarrollar resistencia patógena.<sup>9-11</sup> A este alto nivel de concentración local, muchas bacterias que de otro modo podrían ser normalmente resistentes a un antibiótico caen dentro de su espectro de actividad.<sup>12</sup>

Además de la profilaxis de infecciones, los antibióticos locales pueden tener un papel en el tratamiento de infecciones establecidas. Esta terapia con antibióticos generalmente se combina con desbridamiento quirúrgico cuando es necesario,<sup>13</sup> que incluye la escisión amplia de tejidos infectados y desvascularizados, legrado de abscesos y secuestro, restauración de la cobertura de tejido blando y extracción de todos los cuerpos extraños.<sup>14</sup>

Aunque estas técnicas ayudan a erradicar la infección, también contribuyen a la formación de espacio muerto. Varios portadores de antibióticos pueden ayudar a llenar y manejar este espacio potencial causado por defectos óseos o de tejidos blandos, previniendo el desarrollo posterior de una infección (tabla 1).

Una posible implicación negativa de una alta concentración local de antibióticos es la citotoxicidad, que podría inhibir la formación de hueso nuevo y retrasar la consolidación de la fractura a niveles suficientemente altos.<sup>15-17</sup> Revisaremos los vehículos y métodos de uso común para la administración local de antibióticos, sus indicaciones y los ensayos clínicos recientes que evalúan el éxito de estos métodos.

## Biofilm

Un aspecto del tratamiento de la infección implica aislar el patógeno del tejido o hueso infectado y determinar la sensibilidad de ese patógeno a diferentes agentes antimicrobianos. Este objetivo se logra más fácilmente cuando se tratan las bacterias planctónicas unicelulares que están presentes en el lecho de una herida infectada. Por el contrario, las biopelículas interfieren con esta estrategia. Una biopelícula es una matriz extracelular producida por bacterias que ofrece protección y proporciona un andamio organizador para facilitar la actividad metabólica y la comunicación entre las bacterias dentro de la matriz (Figura 1).<sup>18</sup> En una biopelícula, las bacterias pueden tolerar concentraciones de antibióticos hasta 1000 veces mayores que las mismas bacterias en forma planctónica.<sup>19</sup> Las bacterias de la biopelícula no son tan móviles o virulentas dentro del cuerpo como sus fenotipos unicelulares; sin embargo, están mucho más protegidos de la inmunidad del huésped y los antibióticos sistémicos y, por lo tanto, son más difíciles de erradicar.

Una vez establecida, la biopelícula puede proporcionar una fuente continua de bacterias que pueden desprenderse como células planctónicas o fragmentos de biopelícula que luego pueden viajar e infectar otros sitios o causar una infección sistémica.<sup>20</sup> Aunque son menos virulentas, las biopelículas causan daño al invocar una respuesta inflamatoria del huésped que genera destrucción del tejido adyacente, manifestándose clínicamente como dolor y aflojamiento del implante.<sup>20</sup> Las biopelículas y las bacterias que las componen tienen la capacidad de adherirse a los implantes ortopédicos a través de sus estructuras superficiales únicas.<sup>21</sup> Los organismos productores de biopelículas más comunes que se encuentran en las infecciones ortopédicas son

tabla 1

Concentraciones preferidas por el autor para los portadores de antibióticos locales

	Mezcla recomendada	Ejemplos comerciales	Otras Consideraciones
PMMA	2 g de vancomicina y 2,4 g tobramicina en 40 g de cemento de PMMA	Palacos (Zimmer, Varsovia, IN), Símplex (Stryker, Kalamazoo, MI), SmartSet (DePuy, West Chester, PA)	Puede tardar más en configurarse y puede requerir monómero adicional cuando se agregan antibióticos adicionales
Calcio sulfato	1 g de vancomicina y 1,2 g tobramicina en paquete de 10 ml de sulfato de calcio	Osteoset (Wright Medical, Memphis, TN), Stimulan (Biocomposites, Wilmington, Carolina del Norte)	Aprobado por la FDA como vacío óseo relleno, la entrega de antibióticos es un uso no indicado en la etiqueta; agregando solo tobramicina en polvo después de mezclar CaSO <sub>4</sub> lo ayudará a configurar
Acuoso solución	80 mg de tobramicina en 40 ml solución	Disponible como genérico tobramicina, preparada en el quirófano	Inyectar en la herida DESPUÉS cierre de herida; si hay un drenaje en su lugar, sujete el drenaje mientras inyecta la solución

Abreviaturas: PMMA, polimetilmetacrilato; O, quirófano.

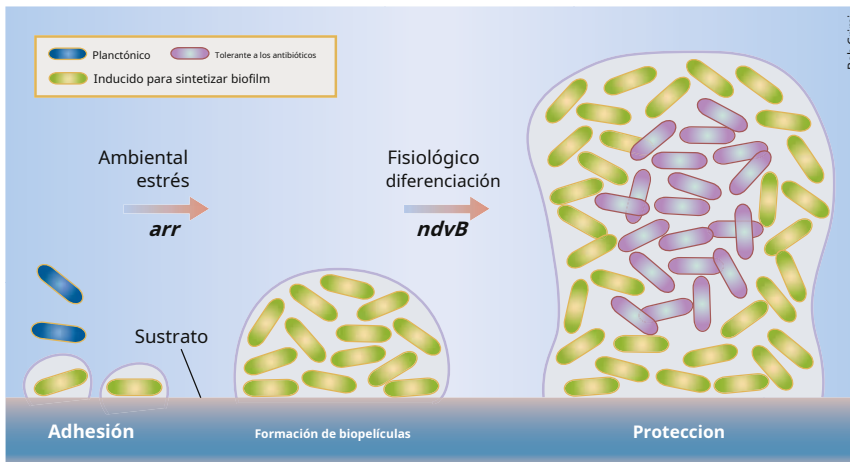


Figura 1. Bacterias planctónicas (azul) ensamblar sobre un sustrato aceptable, como un implante ortopédico, para formar una biopelícula (verde). Una subpoblación dentro de la biopelícula (púrpura) desarrolla tolerancia a ciertos antibióticos y puede soportar concentraciones mucho más altas que las que se observan normalmente con las bacterias planctónicas unicelulares más singulares. Estas bacterias están más protegidas de los antibióticos sistémicos, sin embargo, son menos virulentas para el cuerpo. *arr*, fosfodiesterasa CDG que se encuentra en *P. aeruginosa* responsable de la respuesta de defensa de la biopelícula cuando se expone a concentraciones subinhibidoras de aminoglucósidos; *ndvB*, un producto genético que contribuye a la protección del biofilm. (Desde O'Toole GA, Stewart PD. Las biopelículas contraatacan. Nat Biotechnol 2005; 23 (11): 1378-9; con permiso.)

*Estafilococo aureus*, coagulasa negativo estafilococos, estreptococos beta-hemolíticos y bacilos gramnegativos aeróbicos, como *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>20,22</sup>

Desafortunadamente, no es infrecuente que no se pueda aislar un organismo de una infección relacionada con un implante. Aunque las bacterias planctónicas se pueden aislar y cultivar con técnicas de cultivo tradicionales, la identificación de bacterias a partir de biopelículas a menudo no tiene éxito.<sup>23</sup> Se ha demostrado que la sonicación de implantes explantados mejora la sensibilidad de los cultivos intraoperatorios.<sup>24</sup> Incluso con cultivos intraoperatorios precisos, las infecciones establecidas a menudo requieren irrigación y desbridamiento formales para erradicar o suprimir la infección, según la gravedad de la infección. En estas situaciones, la capacidad de erradicar la infección depende de la eliminación de la biopelícula en el sitio de la infección, a menudo mediante una resección extensa y la formación de espacio potencial.

La investigación reciente se ha centrado en la prevención de la formación de biopelículas mediante la modificación de implantes para alterar las superficies, inhibiendo la adhesión de bacterias. Un ejemplo de uso de esta estrategia ha sido el recubrimiento de prótesis de voz con caucho de silicona.<sup>25</sup>

Aunque esto ha tenido éxito en el campo de la otorrinolaringología, estos materiales pueden interferir con la osteointegración de los implantes ortopédicos, limitando su aplicabilidad. Otras estrategias se han centrado en unir de forma covalente los antibióticos a la superficie del implante.<sup>26,27</sup> La investigación traslacional ha demostrado que esta técnica es eficaz para inhibir *S. aureus* colonización de implantes sin dejar de apoyar la curación ósea en un modelo animal grande.<sup>27</sup> Sin embargo,

Existe la preocupación de que esta nueva técnica pueda estimular e incluso estimular a las bacterias a desarrollar resistencia. Independientemente del implante, todos los dispositivos médicos son susceptibles a la colonización e infección de biopelículas. Se deben considerar estrategias para el tratamiento y la prevención de la formación de biopelículas para reducir la morbilidad y el costo de las infecciones de implantes ortopédicos.

#### Sistemas de entrega

El sistema ideal de administración de antibióticos locales aún no se ha formulado, pero produciría un alto nivel de antibiótico local en el sitio objetivo y permitiría al mismo tiempo un nivel sistémico seguro. Sería necesario definir las tasas de elución, los factores que influyen en las tasas de elución y la interacción entre el medio ambiente y el material. El material se manipularía y manipularía fácilmente, se retiraría si no es absorbible, no inmunogénico y económico. Para un material absorbible, necesitaría descomponerse en un tiempo relativamente corto, de modo que no actuara como un cuerpo extraño una vez que se eluyó el antibiótico. En las últimas 2 décadas se han utilizado varios portadores de administración de antibióticos locales diferentes. Estos se pueden dividir en gran medida en 2 grupos según la biodegradabilidad del vehículo de entrega.

#### Polimetacrilato de metilo

El cemento óseo cargado de antibiótico puede considerarse el estándar de oro actual para la administración local de antibióticos en cirugía ortopédica.<sup>28</sup> Los gránulos de cemento de polimetilmetacrilato (PMMA) cargados con antibióticos son los no biodegradables más populares.

modalidad utilizada junto con el desbridamiento quirúrgico y la terapia antibiótica sistémica y se ha utilizado para tratar y prevenir infecciones de huesos y tejidos blandos durante casi 30 años.<sup>29,30</sup>

El PMMA cargado de antibióticos se puede aplicar en múltiples entornos para el tratamiento y la profilaxis de la infección. Las indicaciones comunes incluyen la prevención de infecciones en la artroplastia total de articulaciones, fracturas abiertas y el manejo del espacio potencial (espacio muerto) en pacientes con grandes déficits de huesos o tejidos blandos.<sup>29</sup> También se puede utilizar para tratar la osteomielitis aguda y crónica, las pseudoartrosis infectadas crónicas y las infecciones articulares periprotésicas.

Las contraindicaciones se limitan en gran medida a la hipersensibilidad o alergia del paciente a antibióticos específicos, así como a la presencia de organismos resistentes como *Enterococcus*.<sup>31</sup> La presencia de las perlas en sí mismas es una superficie atractiva para los organismos productores de limo, como *Enterococcus*, y esta barrera de limo disminuye la eficacia del antibiótico.<sup>31,32</sup> Las ventajas teóricas de las microesferas de antibióticos incluyen una alta concentración local con bajos niveles sistémicos, ocupación del espacio potencial después del desbridamiento quirúrgico, baja respuesta inmunogénica y una gran superficie de la microesfera que permite una rápida liberación del antibiótico.<sup>11,29</sup>

La técnica quirúrgica consiste en mezclar el antibiótico en polvo con el polímero de cemento en polvo y luego agregar el monómero líquido de metacrilato de metilo. Luego, el cemento se inserta en un molde de perlas o se pueden formar perlas a mano. Luego, normalmente se conectan con alambre de calibre 26 o con sutura pesada no absorbible. La técnica preferida del autor es utilizar una sutura de Prolene 0 y pasar la sutura a través de las cuentas a medida que se endurecen, lo que facilita la colocación y recuperación de las cuentas en el momento de la extracción.

Con respecto al efecto mecánico del antibiótico en el PMMA, se realizaron pruebas biomecánicas en Smart Set GHV (DePuy Orthopaedics Inc, Warsaw, IN) y CMW 1 (CMW Laboratories Ltd, Devon, Reino Unido) para determinar si sus propiedades estructurales se vieron comprometidas con la adición de antibióticos (linezolid, gentamicina, vancomicina, linezolid más vancomicina, linezolid más gentamicina).<sup>33</sup> Con hasta 2 g de antibiótico por paquete de 40 g de PMMA (5% peso / peso), no hubo reducción en la resistencia a la compresión axial de cada marca de cemento. Sin embargo, se ha demostrado que 4,5 go más de antibiótico en polvo debilitan el PMMA.<sup>34</sup> Un método para mantener o aumentar la resistencia mecánica del cemento es mezclar al vacío el lote, lo que reducirá la porosidad y, por lo tanto, aumentará la resistencia.<sup>35</sup>

El antibiótico utilizado debe ser soluble en agua, disponible en forma de polvo, ser químicamente estable y tener un amplio espectro antibacteriano con un bajo

porcentaje de especies resistentes. El antibiótico también debe ser térmicamente estable, ya que la polimerización del cemento es una reacción exotérmica que crea temperaturas de hasta 60 a 80°C.<sup>36</sup> Los antibióticos mezclados con mayor frecuencia que se ajustan al perfil anterior son gentamicina, tobramicina y vancomicina. Los aminoglucósidos son eficaces contra bacilos gramnegativos aeróbicos y estafilococos, además de estreptococos, enterococos y anaerobios.<sup>37</sup> La tobramicina se usa más comúnmente en los Estados Unidos debido a su amplia disponibilidad como potencia de grado farmacéutico. Se puede agregar vancomicina cuando existe el riesgo de organismos estafilocócicos resistentes. Se ha demostrado que la vancomicina es resistente al calor y está disponible en forma de polvo, con propiedades de elución eficaces.<sup>38</sup>

Aunque la elución se rige en última instancia por la diferencia en la concentración de antibiótico en el cemento y su entorno circundante, otros factores que afectan la elución incluyen el tipo y viscosidad de PMMA, el tipo y concentración del antibiótico y las características estructurales de las perlas.<sup>36,39</sup> El aumento de la relación superficie-volumen (es decir, perlas más pequeñas) aumenta la elución de antibióticos.<sup>17</sup> El tipo de antibiótico también afecta la elución, con tobramicina capaz de eluir antibióticos por más tiempo y mantener concentraciones por encima de la concentración inhibitoria mínima durante períodos de tiempo más largos que la vancomicina a la misma dosis.<sup>40</sup> Además, la elución de antibióticos a partir de perlas de PMMA se ha estudiado ampliamente y sigue siendo un tema debatido que no se comprende por completo.<sup>41-47</sup> En general, existe un patrón de liberación bifásica que ocurre con una liberación rápida inicial de aproximadamente 5% a 7% de la cantidad total de antibiótico liberado dentro de las primeras 24 horas, seguida de una elución secundaria sostenida de antibiótico que disminuye de manera constante durante semanas o meses.<sup>11,48</sup> De hecho, se ha informado de elución hasta 5 años después de la implantación de la microesfera de PMMA.<sup>49</sup> En última instancia, múltiples factores contribuyen al perfil de elución de un antibiótico a partir de perlas de PMMA, lo que dificulta la estandarización del sistema para una administración constante de antibióticos.

Las perlas de PMMA cargadas con antibiótico también se pueden administrar en una bolsa de perlas de antibiótico (Figura 2).<sup>50-52</sup> Con esta técnica, se colocan perlas cargadas con antibiótico en un defecto óseo o de tejido blando, y la herida no se cierra, sino que se cubre con un apósito oclusivo, como Ioban (3M, St. Paul, MN) (Higos. 3y 4). La terapia de heridas por presión negativa (NPWT) se puede usar en conjunto, aunque esto queda a discreción del cirujano y ha producido resultados algo contradictorios en estudios recientes.<sup>53</sup> Aunque Stinner y sus colegas<sup>53</sup> mostró una disminución de la eficacia de la perla



Figura 2. La herida de la extremidad inferior se trató con una bolsa de microesferas de antibiótico sellada con un apósito Ioban hasta que se obtuviera el cierre definitivo de la herida. (Desde Zalavras CG, Marcus RE, Levin LS, et al. Manejo de fracturas abiertas y complicaciones posteriores. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89 (4): 889; con permiso.)

#### bolsa utilizada con NPWT, Warner y colegas<sup>54</sup>

encontró que para las lesiones por explosión de las extremidades, en comparación con un sistema de terapia de cierre asistido por vacío (KCI Inc, San Antonio, TX), una bolsa de perlas resultó en una resistencia a la metilicina menos tardía *Staphylococcus aureus* infecciones, aunque más regresos inesperados al quirófano por problemas de heridas,

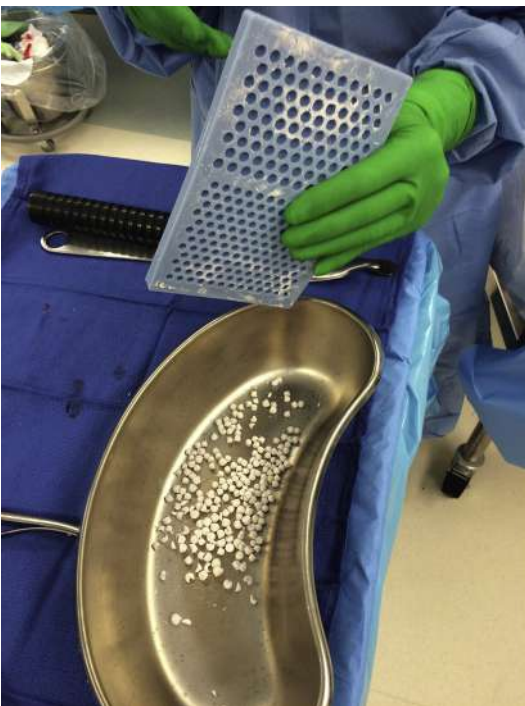


Fig. 3. Una vez que las perlas se han asentado, se retiran de la bandeja y se colocan en un recipiente de metal en preparación para su inserción en el sitio quirúrgico.

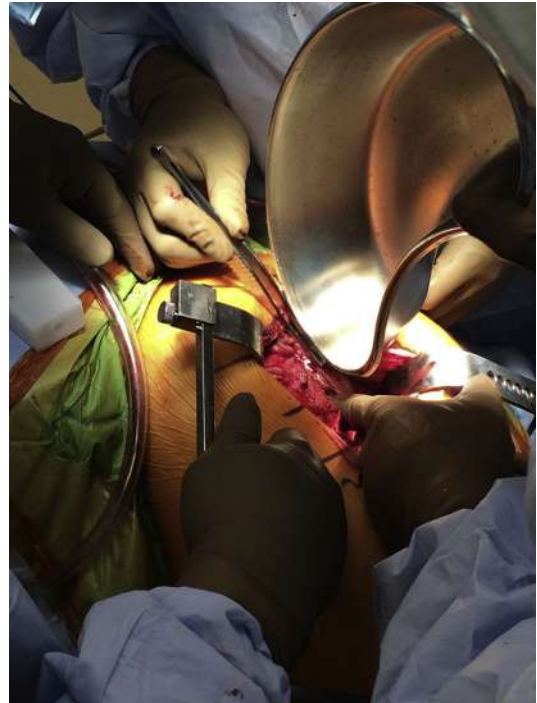


Figura 4. Inserción de perlas en la herida quirúrgica, en este escenario una cadera infectada.

y el grupo de la bolsa de perlas requirió más cirugías en general hasta el cierre de las heridas.

Se han realizado varios estudios clínicos y en animales que han respaldado el papel beneficioso de las perlas de PMMA en la prevención de infecciones después de la contaminación ósea.<sup>39,51,52,55-58</sup> Fitzgerald y colegas<sup>56</sup> demostró una tasa de prevención del 90% en el desarrollo de osteomielitis después de la contaminación con *S. aureus* después de la inserción de cemento cargado de gentamicina, mientras que Chen y sus colegas<sup>55</sup> informó una reducción significativa en el recuento bacteriano de *S. aureus* después de la inserción de perlas cargadas con tobramicina en un modelo de conejo.<sup>56</sup> En uno de los ensayos clínicos más grandes, Ostermann y sus colegas<sup>58</sup> compararon la adición de una bolsa de microesferas de antibióticos versus antibióticos sistémicos solos para prevenir la infección en 1085 fracturas abiertas. El grupo informó tasas de infección del 3,7% en los tratados con la bolsa de microesferas de antibiótico además de antibióticos sistémicos, en comparación con el 12% en los tratados con antibióticos sistémicos solos. Además, varios estudios clínicos y en animales han investigado las posibles aplicaciones terapéuticas de las perlas de PMMA en el tratamiento de la osteomielitis.<sup>49,59-62</sup> Un estudio controlado aleatorio de Calhoun y colegas<sup>62</sup> sugirió que la terapia con antibióticos sistémicos a largo plazo después del desbridamiento y la cirugía reconstructiva para las pseudoartrosis infectadas puede ser sustituida por

Terapia con antibióticos en forma de perlas de PMMA. Patzakis y colegas<sup>61</sup> corroboró aún más la eficacia de las perlas de PMMA después de demostrar una tasa de unión del 100% en pacientes con osteomielitis crónica y defectos óseos que se sometieron a desbridamiento, antibióticos sistémicos y colocación de perlas.

Se han informado varias dosis diferentes de antibióticos en PMMA en la literatura ortopédica. La mayoría de los estudios de artroplastia informan un rango de 1 a 2 g de vancomicina y de 2,4 a 3,6 g de tobramicina.<sup>63-65</sup> Aunque no hay consenso, la dosis preferida por el autor es de 2 g de vancomicina y 2,4 g de tobramicina en 40 g de cemento de PMMA.

Los clavos intramedulares hechos de cemento de PMMA cargado con antibióticos pueden usarse para la administración de antibióticos en infecciones de huesos largos.<sup>66,67</sup> Se utilizan comúnmente dos enfoques, cada uno con su ventaja. Un clavo compuesto de PMMA se puede fabricar con un tubo torácico de 40 French, que tiene un diámetro interior de 11 mm. Un alambre Luque de calibre 16 o calibre 18 se coloca comúnmente en el medio de la uña para permitir la extracción si se rompe. La ventaja de esta técnica es la administración máxima de antibióticos, ya que hay más cemento presente y, a menudo, se utiliza cuando la estabilidad no es el objetivo principal. La otra técnica consiste en recubrir un clavo de titanio (ya sea un clavo pediátrico o un clavo tibial estándar de 9 mm) con cemento de PMMA cargado de antibiótico. Esto puede hacerse a mano o inyectarse en un tubo torácico alrededor de la uña. Si se hace a mano, se pueden conservar los orificios de los tornillos de enclavamiento. Esta técnica permite que se administre algo de antibiótico al sitio objetivo, pero su principal ventaja es la estabilidad. Para cualquier técnica,<sup>68</sup>

Una aplicación adicional de cemento de PMMA cargado de antibiótico es la técnica de Masquelet, que es una estrategia de 2 etapas para la reconstrucción de defectos diafisarios segmentarios.<sup>69,70</sup> Desarrollada en 1986, la técnica aprovecha las membranas inducidas para reconstruir los defectos con autoinjerto óseo no vascularizado.<sup>69</sup> La primera etapa incluye el desbridamiento estándar y la inserción de un espaciador de cemento cargado de antibiótico PMMA en el defecto y el cierre o cobertura del tejido blando. La segunda etapa ocurre de 6 a 8 semanas después de que se haya producido la curación definitiva de la envoltura de tejido blando. El espaciador se saca con especial atención para no romper la membrana que ha sido inducida por el cemento. Esta cavidad ahora rodeada por la membrana está empaquetada con autoinjerto de hueso esponjoso que se puede combinar con matriz ósea desmineralizada para llenar el vacío. La técnica se basa en la teoría de que el

La membrana biológica inducida por el cemento de PMMA tiene un efecto protector y positivo sobre el autoinjerto esponjoso.<sup>69,70</sup> Un estudio retrospectivo reciente informó sobre 84 reconstrucciones diafisarias de huesos largos postraumáticos utilizando la técnica durante un período de 20 años.<sup>71</sup> La serie estuvo compuesta por fracturas en gran parte abiertas (89%) de las cuales se obtuvo consolidación en el 90% a una media de 14 meses después de la primera etapa de la reconstrucción. Los investigadores informan que la técnica proporciona una manera exitosa de manejar los defectos segmentarios y controlar la infección antes de la reconstrucción ósea.

Las controversias sobre las perlas de PMMA y otras formas de terapia con antibióticos locales no biodegradables incluyen la duración de la implantación y la necesidad de extracción. La implantación prolongada puede conducir al desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos. A pesar de matar las bacterias formadoras de glucocalix durante la fase de elución, las bacterias pueden persistir y adherirse a las perlas de PMMA retenidas, que ahora actúan como cuerpos extraños y pueden sobrevivir en su superficie después de que la liberación de antibiótico haya caído por debajo de los niveles terapéuticos.<sup>72</sup> Esta adherencia podría proporcionar un entorno para la recurrencia y la resistencia, como se ha visto en las heridas de pacientes que han sido tratados con perlas de cemento acrílico cargadas con gentamicina en el pasado.<sup>73</sup> Un centro ha informado de un aumento en la prevalencia de bacterias resistentes con la introducción de cemento óseo impregnado de antibióticos.<sup>74</sup> El propio PMMA se ha asociado con una función y respuesta inmunes disminuidas, lo que podría afectar aún más la erradicación de cualquier infección restante.<sup>75</sup> En respuesta a estas preocupaciones sobre la implantación prolongada, se ha recomendado la extracción de las perlas dentro de las 4 a 6 semanas posteriores a la implantación porque las perlas se incorporan progresivamente al callo y quedan atrapadas en el tejido fibroso, lo que probablemente reduce la elución y puede complicar la recuperación.<sup>76</sup>

En resumen, las perlas de PMMA han demostrado ser una opción no biodegradable eficaz para la terapia con antibióticos locales para la prevención y el tratamiento de infecciones en fracturas abiertas y osteomielitis. Para lograr la máxima eficacia, el autor recomienda que las perlas se utilicen como complemento en el tratamiento de infecciones y no como sustituto del desbridamiento.

### Opciones absorbibles

Aunque el PMMA puede considerarse el estándar de oro para la administración local de antibióticos para la prevención y el tratamiento de infecciones ortopédicas, las preocupaciones sobre el uso de PMMA han llevado a la investigación de materiales biodegradables alternativos como vehículos de administración. Las preocupaciones incluyen propiedades de liberación variable de PMMA y PMMA retenido que actúa como un

cuerpo extraño después de la liberación de antibióticos cae por debajo de los niveles terapéuticos, creando una superficie para la reinfección y la resistencia bacteriana.<sup>72,77</sup> Por el contrario, un implante biodegradable con una liberación de antibiótico más rápida y completa reduciría teóricamente el riesgo de recurrencia de la infección y la generación de resistencia. Además, los implantes biodegradables eliminan la necesidad de una segunda cirugía para su extracción. Un sustituto óseo osteoconductor y bioabsorbable que sea clínicamente tan eficaz como el PMMA en la erradicación de infecciones tiene varias ventajas clínicas.<sup>78</sup> Los vehículos de administración de antibióticos biodegradables se pueden agrupar ampliamente en 4 categorías diferentes: injerto óseo, sustitutos o extensores de injerto óseo, polímeros naturales y polímeros sintéticos.<sup>79</sup>

### Injerto óseo

El autoinjerto y el aloinjerto óseo, combinados con antibióticos, se han utilizado clínicamente durante más de dos décadas como vehículo de administración para tratar infecciones.<sup>79</sup>

El concepto se desarrolló en 1984 y se centró en utilizar un material que ya era necesario para la reconstrucción en el momento de una cirugía secundaria para retirar el cemento cargado de antibióticos. El hueso mordido se incorpora durante la regeneración y remodelación ósea, lo que permite el reclutamiento de las defensas del huésped para proteger el injerto óseo ahora vascularizado y la zona de infección previa.<sup>79</sup> Los antibióticos se agregan en forma de polvo al autoinjerto o aloinjerto óseo triturado o el injerto se puede remojar en una solución antibiótica.<sup>69</sup> El antibiótico se absorbe directamente en la superficie del hueso y se sabe que la liberación se produce a través de una cinética de primer orden.<sup>69</sup> Los estudios *in vitro* e *in vivo* en un modelo de conejo demostraron una cinética de primer orden para la liberación de tobramicina y vancomicina durante un período de 3 semanas con niveles superiores a las concentraciones bactericidas habituales.<sup>80</sup> En un estudio clínico, se estudiaron los niveles de tobramicina y vancomicina en 26 pacientes con injertos de hueso esponjoso morselizado con antibiótico de más de 20 ml. Los datos demostraron una liberación continua durante al menos 3 semanas, niveles séricos seguros y niveles de líquido de drenaje de 10 a 100 veces los niveles efectivos informados de vancomicina y tobramicina.<sup>80</sup> En un seguimiento mínimo de 2 años, los investigadores no informaron evidencia de infección activa en ningún paciente.

El injerto de hueso esponjoso autólogo cargado de antibiótico también ha mostrado resultados positivos. Chan y colegas<sup>81</sup> en 1998 combinó injertos de hueso esponjoso ilíaco con piperacilina y / o vancomicina e implantó la mezcla en el sitio de defectos óseos infectados similares. Todas las fracturas en los 36 pacientes del estudio se consolidaron dentro de 4 a 5 meses y las únicas complicaciones informadas como

erupciones en la piel. En un estudio más reciente del mismo grupo, Chan y sus colegas<sup>82</sup> evaluaron a 96 pacientes en busca de pseudoartrosis tibial infectada tratada con terapia con microesferas de antibióticos locales y con injerto óseo autógeno puro cargado con antibiótico por etapas. En el grupo cargado con antibióticos, la tasa de erradicación de la infección fue del 95% a más de 4 años de seguimiento con una tasa de consolidación del 100% frente al 82% de erradicación y una tasa de consolidación del 98% en el grupo autógeno puro. Un estudio más reciente de Khoo y colegas<sup>83</sup> no informaron de infecciones tempranas después de la inserción de aloinjertos segmentarios iontoforesizados cargados con antibióticos para diversas cirugías ortopédicas de rescate de extremidades con un seguimiento medio de 51 meses. Se necesitan más estudios para evaluar el nivel de concentración de antibiótico local y el efecto que esto tiene sobre la incorporación final del injerto óseo y la consolidación ósea. En un estudio que comparó la curación ósea con injerto de hueso esponjoso autógeno con y sin tobramicina mezclada, no hubo efecto en la curación ósea con grandes concentraciones de tobramicina local.<sup>63</sup> Dadas las diferencias en el hueso y los antibióticos utilizados además del método de carga y la dosificación, no se pueden sacar conclusiones firmes de la literatura en este momento y se necesitan más estudios comparativos clínicos para guiar el uso futuro.

### Sustitutos o extensores de injerto óseo

Los sustitutos de injertos óseos, como el sulfato cálcico, el fosfato cálcico, la hidroxiapatita y el fosfato tricálcico, han ganado interés porque son osteoconductores y son compatibles y pueden promover la regeneración del hueso durante el tiempo de degradación del material. También son deseables porque evitan el riesgo de transmitir patógenos asociados con el uso de aloinjertos. Muchos de estos productos tienen indicaciones de tratamiento aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos para el relleno de huecos óseos y están disponibles en la mayoría de los quirófanos. Sin embargo, todos muestran una rápida liberación del antibiótico a un ritmo relativamente descontrolado.<sup>79</sup>

De los sustitutos del injerto óseo, el sulfato de calcio se usa con mayor frecuencia en el entorno clínico como vehículo de administración de antibióticos.<sup>12</sup> Está disponible comercialmente y se utilizó por primera vez como relleno de defectos óseos en 1982.<sup>84</sup> Sus ventajas como relleno de huecos óseos incluyen su reabsorción constante y gradual, propiedades osteoconductoras, ausencia de efectos secundarios inmunogénicos y un historial clínico consistente.<sup>85-88</sup> Blaha<sup>89</sup> demostró además que el sulfato de calcio apoya la infiltración de nuevos vasos sanguíneos y células osteogénicas, y previene el crecimiento de tejido blando. Los antibióticos solubles en agua se pueden incorporar a la estructura cristalina con bastante facilidad, aunque

como se mencionó anteriormente, el antibiótico en esta forma a menudo se eluye a una velocidad incontrolada.<sup>90</sup> Se puede incorporar tobramicina, que generalmente es eficaz contra las especies más comunes responsables de la osteomielitis, para producir una concentración local extremadamente alta a medida que se reabsorben los gránulos.<sup>85,87</sup> El régimen de dosificación de antibióticos más apropiado sigue sin estar claro; sin embargo, las formulaciones habituales que se utilizan clínicamente varían desde aproximadamente 1 g de vancomicina y / o 1,2 g de tobramicina o gentamicina por 25 g de sulfato de calcio.<sup>37,91,92</sup> Incluso en infecciones en las que ciertos organismos no son sensibles a la tobramicina a niveles que se pueden obtener con terapia sistémica, las altas concentraciones locales liberadas por los gránulos de sulfato de calcio pueden ser eficaces para erradicar la infección.<sup>93,94</sup>

Varios estudios en humanos y animales han demostrado la seguridad y eficacia de las perlas de sulfato de calcio cargadas con antibióticos con tasas de erradicación de infecciones de más del 90% (Figura 5).<sup>78,95,96</sup> En un reciente ensayo clínico prospectivo aleatorizado, McKee y sus colegas<sup>97</sup> en comparación con gránulos de sulfato de calcio cargados con tobramicina con PMMA y demostraron tasas similares de erradicación de infecciones y crecimiento de hueso nuevo con el beneficio clínico de requerir menos procedimientos posteriores. Un estudio in vitro reciente informó que el sulfato de calcio como portador de antibióticos es al menos equivalente y potencialmente superior a



Figura 5. Preparación intraoperatoria de perlas mixtas de sulfato de calcio colocadas en bandeja.

PMMA, para inhibir el crecimiento bacteriano en cultivos líquidos y en agar.<sup>98</sup> Existe evidencia creciente de que los gránulos de sulfato de calcio cargados con antibióticos son una alternativa segura y eficaz a las perlas de PMMA, lo que evita la morbilidad adicional de un procedimiento posterior para la eliminación de las perlas.

El sulfato de calcio también se ha utilizado con otros materiales, como la hidroxiapatita de calcio (HA), en vehículos compuestos. La principal ventaja de HA sobre otros portadores es que se reemplaza lentamente por hueso de nueva formación, lo que podría reducir la necesidad de una reconstrucción adicional.<sup>90</sup> Un estudio utilizó cantidades iguales de sulfato de calcio y HA en un sistema de administración compuesto y encontró, en comparación con el sulfato de calcio solo, la adición de HA ralentizó la reabsorción y mantuvo los niveles séricos de antibiótico a las 4 semanas mejor que el sulfato de calcio solo.<sup>99</sup> Korkusuz y colegas<sup>100</sup> También encontró que un compuesto de cerámica HA tenía niveles séricos de gentamicina consistentemente más altos que el PMMA cargado con antibiótico y resultó en la erradicación de la infección a las 7 semanas en un modelo de osteomielitis en ratas. Se plantea la hipótesis de que la estructura porosa del HA permite la infiltración de sulfato cálcico, lo que permite una liberación más sostenida en comparación con los portadores aislados.<sup>90</sup>

Las desventajas del sulfato de calcio incluyen citotoxicidad potencial, alta tasa de reabsorción y rápidas tasas de elución, todas las cuales se han estudiado in vitro.<sup>90</sup> Además, el sulfato de calcio tiene una baja resistencia mecánica, lo que lo hace inadecuado donde se requiere soporte de carga.<sup>101,102</sup> Se sabe que el sulfato de calcio genera una respuesta inflamatoria y osmótica que puede resultar en un aumento de líquido en el lecho de la herida y puede resultar en un drenaje opaco de la incisión que puede confundirse con purulencia o recurrencia de la infección (PMID 20349862). Esto se ha informado en la literatura; sin embargo, esto suele ser incompatible con la infección y, más probablemente, un efecto osmótico, ya que los cultivos bacterianos suelen ser negativos y la cicatrización de la herida se produce con cambios de apósito estándar. Por estas razones, este material debe usarse con cuidado en el contexto de una envoltura de tejido blando inadecuada.

#### Polímeros naturales

Como se discutió, los vehículos biodegradables son teóricamente ventajosos por su riesgo reducido de infección secundaria y la falta de necesidad de una cirugía secundaria para su extracción. Además, en los casos en los que hay poco espacio potencial para gestionar después de la irrigación y el desbridamiento, los soportes que ocupan espacio, como las perlas, no son deseables y pueden dificultar el cierre. Este escenario clínico es típico en la osteomielitis, donde el mantenimiento de una envoltura de tejido blando



y no se requiere la gestión del espacio muerto a largo plazo.<sup>90</sup> El polímero natural biodegradable más utilizado es la esponja de colágeno.<sup>11,90</sup> Por lo general, se compone de una malla sólida de material a base de colágeno producido a partir de piel de animal estéril o del tendón de Aquiles.<sup>90</sup>

En Europa, por ejemplo, ha estado disponible comercialmente durante más de una década y se produce a partir de tendón bovino esterilizado en el que se suspende gentamicina.<sup>11</sup> El colágeno es un componente principal del tejido conectivo nativo y es un componente estructural de prácticamente todos los órganos, lo que hace que el implante sea biocompatible y no tóxico.<sup>90</sup>

Además, su perfil variable de liberación de fármacos y su capacidad para atraer y estimular la proliferación de osteoblastos y promover la mineralización lo convierten en un vehículo de administración ideal.<sup>103,104</sup> Los estudios cinéticos de vellón de colágeno han demostrado una liberación de antibióticos en tres fases.<sup>105</sup> Este perfil de elución se debe en gran parte a la estructura distintiva del colágeno y la porosidad del vellón. La liberación rápida ocurre poco después de la implantación debido a la estructura porosa del vellón con una fase de liberación intermedia que sigue debido a los poros parcialmente cerrados en los que está encerrado el antibiótico, y finalmente una fase de liberación prolongada debido al encapsulado del fármaco dentro del colágeno fibrilar. estructura.<sup>106</sup>

Los estudios cinéticos han cuantificado que el 95% de la gentamicina se puede liberar en las primeras 1,5 horas en comparación con el 8% de las perlas de PMMA durante el mismo período de tiempo.<sup>105</sup> La elución se puede alargar disminuyendo la velocidad de degradación del vellón o esponja por parte de los macrófagos. Esto se puede lograr usando sulfato de gentamicina hidrófilo en combinación con crocefato de gentamicina hidrófobo, lo que da como resultado una liberación prolongada durante 10 días.<sup>107</sup>

En comparación con otros biodegradables, los sistemas de administración de colágeno cargados con antibióticos se han evaluado en varios estudios clínicos.<sup>108-112</sup>

Ascherl y colegas<sup>109</sup> demostraron una tasa de erradicación de la infección del 94% en 67 pacientes con osteomielitis postraumática y posoperatoria tratados con una esponja de colágeno cargada con gentamicina. Otros estudios han informado tasas de erradicación de infecciones del 93% al 100% con la adición de antibióticos intravenosos.<sup>108,110-112</sup>

La esponja de colágeno cargada con gentamicina muestra hasta 600 veces la concentración inhibitoria mínima (MIC) en comparación con las perlas de PMMA a 300 MIC, y se ha observado que es un vehículo de administración eficaz durante hasta 28 días en un modelo de conejo.<sup>10,11</sup>

En un estudio comparativo, Hettfleisch y Schottle<sup>113</sup> demostraron un perfil farmacocinético superior con la elución completa del antibiótico en vellón de colágeno en comparación con PMMA. En la bibliografía más amplia, se llevó a cabo un metanálisis reciente en el que se investigaron casi 7000 pacientes que habían

Esponjas de colágeno cargadas con gentamicina colocadas para la profilaxis de infecciones del sitio quirúrgico en varios entornos quirúrgicos diferentes. El estudio concluyó que los implantes redujeron la tasa de infecciones del sitio quirúrgico.<sup>114</sup> Se están llevando a cabo más investigaciones y caracterización de la eficacia y seguridad de las esponjas de colágeno en cirugía ortopédica para que puedan recomendarse y aprobarse como vehículo de administración en los Estados Unidos.

## Polímeros sintéticos

El trabajo de desarrollo más reciente se ha centrado en geles bioabsorbibles como vehículos de administración de antibióticos. Las ventajas de un gel incluyen la liberación del 100% de los antibióticos transportados a medida que se degrada, y una distribución mejorada y más inmediata del antibiótico por toda la herida en contraposición a los bolsillos discretos alrededor de las perlas.

Un estudio *in vitro* reciente probó un gel de fosfolípidos estéril que contenía un 1,88% de vancomicina y un 1,68% de gentamicina en peso. El estudio demostró que la administración local de antibiótico mediante un gel bioabsorbible logró una cobertura completa de la herida y fue más eficaz para reducir las bacterias que el depósito de microesferas de PMMA-antibiótico de uso común en un estudio de defectos contaminados en un modelo de rata.<sup>87</sup> Los resultados del estudio mostraron altas concentraciones iniciales que disminuyeron lentamente durante varios días y, en un estudio complementario no publicado que utilizó un modelo de conejo, mantuvieron niveles persistentes de antibióticos en los tejidos locales superiores a la CMI durante más de 14 días. La fuerza propuesta del gel es la capacidad de los niveles de antibióticos locales para superar rápidamente la CMI y la biopelícula mínima, erradicando las concentraciones de bacterias dentro de la herida, seguida de una liberación sostenida para combatir y erradicar las células inactivas que no son tan susceptibles a los antibióticos en condiciones subterapéuticas. niveles.<sup>43,87</sup> El gel también proporciona una administración inmediata del fármaco a toda el área de contacto con la herida, sin necesidad de que el fármaco activo eluya y se difunda a través del lecho de la herida.<sup>87</sup> El gel bioabsorbible se muestra prometedor como un vehículo de administración capaz y actualmente se están realizando investigaciones traslacionales para evaluar más a fondo su seguridad y eficacia.

## Administraciones en solución acuosa

Los antibióticos también se pueden administrar eficazmente en solución acuosa. Aunque se han utilizado soluciones antibióticas (así como antisépticas) durante muchos años, existen datos clínicos que sugieren que este método de administración es eficaz. Se demostró un impacto positivo significativo en una serie de pacientes con artroplastia de hombro, donde la tasa de infección se redujo en un orden de magnitud con la inyección intraarticular de gentamicina acuosa.

realizado después del cierre de la herida.<sup>115</sup> Este método de administración también ha sido eficaz en un modelo de rata, donde la gentamicina acuosa fue significativamente mejor para la profilaxis de infecciones después de la colocación de un implante metálico y la contaminación con *S. aureus*, y este efecto mejoró aún más mediante la administración concomitante de antibióticos sistémicos.<sup>116,117</sup> Este método de administración es distinto de la solución antibiótica para irrigación, ya que el antibiótico acuoso se inyecta en el sitio de la cirugía después de cerrar la herida. Se utiliza una aguja de calibre 18 junto a la incisión para inyectar la solución en toda la herida. Esta técnica permite que la solución se infiltre idealmente en los intersticios o profundidades de la herida. En la práctica, la solución se ha elaborado en una concentración de 2 mg / ml (80 mg de aminoglucósido en 40 ml de solución salina inyectable). Datos recientes, que sugirieron una citotoxicidad local más baja con tobramicina en comparación con gentamicina,<sup>112</sup> ha provocado el cambio a tobramicina en esta aplicación.

Las ventajas de administrar antibiótico en forma acuosa son varias, incluido el costo, ya que no hay necesidad de un vehículo de administración especializado. Los antibióticos están aprobados y listos para su uso. Además, la herida encuentra una concentración máxima de antibiótico más alta, lo que potencialmente mejora la eficacia antibiótica.

Los inconvenientes de este método pueden incluir un nivel de antibiótico bajo sostenido; sin embargo, se ha demostrado que otros vehículos para la administración, como la esponja de colágeno, eluyen el fármaco muy rápidamente y luego se convierten potencialmente en un cuerpo extraño en el sitio quirúrgico. Por tanto, este método de administración de antibióticos puede ser más eficaz en una situación en la que no se requiere una administración sostenida, como la profilaxis de infecciones del sitio quirúrgico.

### Farmacocinética y seguridad de antibióticos locales

Como se mencionó anteriormente, los antibióticos locales tienen la ventaja de tener altas concentraciones locales (por lo tanto, eficacia en el sitio quirúrgico) y bajas concentraciones sistémicas (menor riesgo de efectos secundarios sistémicos). Cada uno de los portadores descritos anteriormente eluye el antibiótico a una velocidad diferente, lo que genera un riesgo potencial variable de citotoxicidad local.<sup>118</sup> En un modelo in vitro, se demostró que el injerto óseo y la matriz ósea desmineralizada (DBM) eluían el 70% y el 45% de su carga de antibiótico a las 24 horas, y se detectaron cantidades insignificantes a la semana. En este estudio, se demostró que el cemento de PMMA eluye al 7% a las 24 horas, y se detecta la elución continua a los 14 días. Se demostró que el sulfato de calcio libera el 17% de su antibiótico a las 24 horas, con trazas detectadas a las 3 semanas. En otros estudios de elución de sulfato de calcio, aproximadamente el 58% de la

El antibiótico contenido se libera durante las primeras 24 horas en los estudios de elución in vitro, y el 20% se libera dentro de las primeras 24 horas en un modelo de conejo in vivo.<sup>60,119</sup> Por lo tanto, el injerto óseo y la DBM pueden ser mejores si solo se necesita una cobertura antibiótica de corta duración, donde el sulfato de calcio o el cemento óseo pueden proporcionar una cobertura más prolongada. Se esperaría que la solución de antibiótico acuosa proporcione la duración más corta de cobertura en el tejido local, ya que no hay ningún vehículo de administración.

Se ha demostrado que los niveles locales medidos en el exudado de la herida son de hasta 300 microg / mL con gentamicina en PMMA.<sup>120</sup> Anagnostakos y colegas<sup>121</sup> demostró que los niveles máximos de antibióticos para gentamicina y vancomicina de las perlas y espaciadores de PMMA medidos en el drenaje son más altos el día 1, que luego disminuye significativamente; sin embargo, los niveles de antibióticos persistieron durante los 13 días evaluados. Concluyeron que las perlas eluían los antibióticos más rápidamente y con una concentración máxima más alta que los espaciadores debido a una mayor área de superficie, pero que había una variabilidad considerable entre los sujetos para un método de administración dado, notando una falta de consistencia en el perfil de elución.

Con respecto a la toxicidad y seguridad locales, Rathbone y colegas<sup>122</sup> niveles demostrados de toxicidad para muchos antibióticos de uso común. Estos datos son útiles para determinar las concentraciones adecuadas que son aceptables en la cavidad de la herida, independientemente del método de administración. Al evaluar la viabilidad y actividad de las células osteogénicas medidas por la actividad de la fosfatasa alcalina, se observó una amplia variabilidad, incluso dentro de las familias de antibióticos (Figura 6). Se observó que la rifampicina, las tetraciclinas y la ciprofloxacina son particularmente citotóxicas, con una disminución considerable en el número de células y la actividad a concentraciones de incluso 100 microg / mL. Se observó que la tobramicina, la vancomicina y la amikacina eran menos citotóxicas. Es de destacar que el número de células y la actividad se midieron en puntos de tiempo de 10 y 14 días para diversas concentraciones de cada antibiótico. Aunque la respuesta de las células osteogénicas a estas concentraciones de antibióticos es información útil, debe tenerse en cuenta que se miden en respuesta a niveles sostenidos de antibióticos y, en el entorno clínico, los niveles de antibióticos son más altos en los puntos de tiempo iniciales y luego a menudo disminuyen rápidamente.

En cuanto a los niveles sistémicos alcanzados después de la administración local, Livio y colaboradores<sup>123</sup> mostró que el sulfato de calcio con tobramicina al 4% (262 o 524 mg de tobramicina por 10 o 20 g de sulfato de calcio, respectivamente) dio como resultado niveles sistémicos de tobramicina que cayeron muy por debajo del nivel sérico seguro aceptado (2 mg / L) en 24 horas. Sin embargo, sobre la base de sus datos proyectados, sostenido

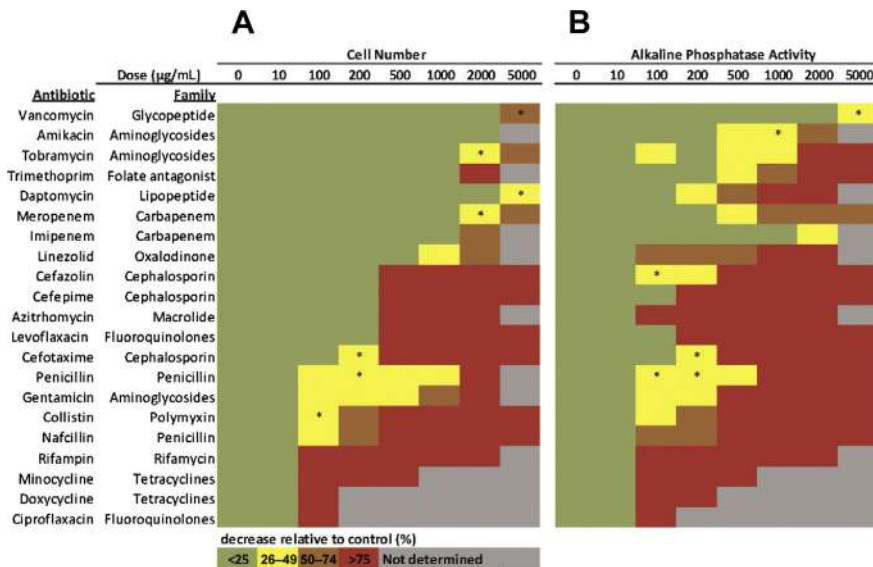


Figura 6. Efectos de diferentes tratamientos con antibióticos sobre el número de células osteoblásticas y la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP). Se describen en% de disminución media en el número de células de osteoblastos (A) y ALP (B) actividad en comparación con un control después de la incubación con dosis variables de antibiótico. Las disminuciones en el número de células de osteoblastos y la actividad de ALP superiores al 25% fueron significativas,  $P < 0.05$ , mientras que los marcados con un asterisco no fueron significativamente diferentes del control. (Desde Rathbone CR, Cross JD, Brown KV y col. Efecto de diversas concentraciones de antibióticos sobre la viabilidad y actividad de las células osteogénicas. J Orthop Res 2011; 29 (7): 1072; con permiso.)

Las concentraciones potencialmente tóxicas se predijeron mediante simulaciones con estas dosis en las etapas 4 y 5 de insuficiencia renal. Por lo tanto, incluso las dosis estándar de sulfato de calcio cargado con tobramicina deben usarse con precaución en el contexto de insuficiencia renal avanzada.

### Direcciones futuras

Los algoritmos de tratamiento actuales del tratamiento antibiótico intravenoso sistémico prolongado se están volviendo cada vez menos efectivos con el aumento de la resistencia bacteriana, además de aumentar los costos y la morbilidad del paciente. Se requerirá un enfoque multidisciplinario con la aplicación de diversas técnicas para tratar las infecciones relacionadas con la ortopedia. A la vanguardia de esta iniciativa se encuentran los tratamientos que alteran el biofilm que rompen las capas del biofilm en una forma planctónica unicelular que son más susceptibles al tratamiento con antibióticos. Se han probado in vitro ondas de choque generadas por láser que utilizan energía mecánica para eliminar el 97,9% de *P. aeruginosa* biopelículas en stents de nitinol.<sup>124,125</sup> Además, se está estudiando la estimulación eléctrica sobre implantes ortopédicos para mejorar el desprendimiento de la biopelícula. Los estudios han demostrado que la corriente eléctrica puede mejorar el desprendimiento de biopelículas que crecen en implantes de acero inoxidable infectados con *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.<sup>126-128</sup> Un estudio informó que la CMI de *S. epidermidis* a gentamicina se redujo en un 50% cuando estaba infectado

Las clavijas de acero inoxidable se pulsaron con energía electromagnética.<sup>129</sup> Por lo tanto, la aplicación de una corriente eléctrica en combinación con la terapia con antibióticos puede ayudar a los pacientes a evitar la morbilidad y el costo de someterse a cirugías de revisión importantes y regímenes de antibióticos supresores crónicos.

Se ha evaluado el uso de rifampicina, incluidas las vías de administración local y sistémica. Se ha demostrado su eficacia en la penetración de biopelículas bacterianas tanto en modelos in vitro como animales.<sup>130,131</sup> Un problema es que la rifampicina es relativamente citotóxica, lo que resulta en una disminución del número de células osteoblásticas y de la actividad de la fosfatasa alcalina a una concentración de menos de 100 microg / mL.<sup>122</sup> Se requieren más investigaciones para determinar la eficacia local versus sistémica, el uso con otros antibióticos y concentraciones locales seguras.

Uso de agentes no antibióticos, como D-aminoácidos, pueden provocar la degradación de las biopelículas y hacerlas más susceptibles a la actividad antibiótica.<sup>132,133</sup> *Bacillus subtilis* ha encontrado que produce esta combinación de D-aminoácidos como señal para desencadenar la degradación de biopelículas. Sin embargo, esto D-la combinación de aminoácidos no es específica de *Bacilo*. En un entorno in vitro, Losick<sup>134</sup> demostraron una mayor degradación de la biopelícula, y Wenke y sus colegas<sup>135</sup> mostró que los antibióticos eran más efectivos contra *S. aureus* y *P. aeruginosa* biopelícula cuando se administra con D-aminoácidos. Aunque solo se investigó in vitro en este momento, el desarrollo de D-los aminoácidos pueden ser un complemento eficaz

en el tratamiento de biopelículas e infecciones establecidas.

El interés y la investigación que se dedican al desarrollo y diseño de la administración local ideal de antibióticos continúan aumentando con el objetivo final de evitar la necesidad de antibióticos sistémicos para el tratamiento de muchas infecciones musculoesqueléticas. Estas terapias con antibióticos locales teóricamente evitan la morbilidad y la mortalidad asociadas con la toxicidad de los medicamentos del sistema y pueden ser más efectivas en su sitio objetivo que las terapias sistémicas.

## RESUMEN

Los antibióticos locales tienen un papel en el trauma ortopédico tanto para la profilaxis como para el tratamiento de infecciones. Proporcionan la ventaja de una alta concentración de antibiótico local sin niveles sistémicos excesivos. El material y la técnica de administración ideales aún no se han establecido por completo. Se debe considerar la posibilidad de que el vehículo de entrega actúe como un cuerpo extraño. Para las infecciones establecidas, como la osteomielitis, una combinación de desbridamiento quirúrgico con antibióticos locales y sistémicos parece representar el tratamiento más eficaz en este momento. Actualmente se están realizando más investigaciones sobre la utilización de antibióticos locales más eficaz.

## REFERENCIAS

- Pitt D, Aubin JM. Joseph Lister: padre de la cirugía moderna. *Can J Surg* 2012; 55 (5): E8–9.
- Fleming A. La acción de los antisépticos químicos y fisiológicos en una herida séptica. *Br J Surg* 1920; 7: 99–129.
- Jensen NK, Johnsrud LW, Nelson MC. La implantación local de sulfonamida en fracturas compuestas. *Cirugía* 1939; 6: 1–12.
- Anderson DJ, Sexton DJ, Kanafani ZA, et al. Infección grave del sitio quirúrgico en hospitales comunitarios: epidemiología, procedimientos clave y la prevalencia cambiante de metilicina resistente *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28 (9): 1047–53.
- Schwarzkopf R, Takemoto RC, Immerman I y col. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* colonización en cirujanos ortopédicos y sus pacientes: un estudio prospectivo controlado de cohortes. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92 (9): 1815–9.
- Obremskey WT, Bhandari M, Dirschl DR, et al. Fijación interna versus artroplastia de fracturas conminutas del húmero distal. *J Orthop Trauma* 2003; 17 (6): 463–5.
- McGraw JM, Lim EV. Tratamiento de las fracturas abiertas de la diáfisis tibial. Fijación externa y enclavamiento intramedular secundario. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70 (6): 900–11.
- Raahave D. Infección de la herida postoperatoria después del implante y extracción de material osteosintético. *Acta Orthop Scand* 1976; 47 (1): 28–35.
- Eckman JB Jr, Henry SL, Mangino PD, et al. Niveles séricos y de heridas de tobramicina con el uso profiláctico de perlas de polimetilmetacrilato impregnadas de tobramicina en fracturas compuestas. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (237): 213–5.
- Humphre JS, Mehta S, Seaber AV y col. Farmacocinética de un sistema de administración de fármacos degradable en el hueso. *Clin Orthop Relat Res* 1998; (349): 218–24.
- Tsourvakas S. Terapia antibiótica local en el tratamiento de infecciones óseas y de tejidos blandos. En: Danilla S, editora. *Temas seleccionados en Cirugía Plástica Reconstrucciona*. Rijeka (Croacia): InTech; 2012. p. 17–44.
- Burdon DW. Principios de la profilaxis antimicrobiana. *World J Surg* 1982; 6: 262–7.
- Berend KR, Lombardi AV Jr, Morris MJ, et al. El tratamiento en dos etapas de la infección de la articulación periprotésica de la cadera se asocia con una alta tasa de control de la infección, pero una alta mortalidad. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471 (2): 510–8.
- Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomielitis en huesos largos. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A (10): 2305–18.
- Edin ML, Miclau T, Lester GE y col. Efecto de cefazolina y vancomicina sobre osteoblastos in vitro. *Clin Orthop Relat Res* 1996; (333): 245–51.
- dieciséis. Chang Y, Goldberg VM, Caplan AI. Efectos tóxicos de la gentamicina en las células madre mesenquimales humanas derivadas de la médula. *Clin Orthop Relat Res* 2006; (452): 242–9.
- Holtom PD, Pavkovic SA, Bravos PD, et al. Efectos inhibidores de los antibióticos quinolónicos trovafloxacin, ciprofloxacino y levofloxacino sobre las células osteoblásticas in vitro. *J Orthop Res* 2000; 18 (5): 721–7.
- Hall-Stoodley L, Stoodley P, Kathju S, et al. Hacia pautas de diagnóstico para las infecciones asociadas a biopelículas. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65 (2): 127–45.
- Zoubos AB, Galanakis SP, Soucacos PN. Ortopedia y biopelícula: ¿qué sabemos? Una revisión. *Med Sci Monit* 2012; 18 (6): RA89–96.
- Arnold WV, Shirliff ME, Stoodley P. Biofilms bacterianos e infecciones periprotésicas. *Instr Course Lect* 2014; 63: 385–91.
- Renner LD, Weibel DB. Regulación fisicoquímica de la formación de biopelículas. *MRS Bull* 2011; 36 (5): 347–55.
- Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Factores de riesgo de infección de prótesis articular: estudio de casos y controles. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (5): 1247–54.
- Costerton JW, Post JC, Ehrlich GD, et al. Nuevos métodos para la detección de infecciones ortopédicas y de otras biopelículas. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 61 (2): 133–40.
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonicación de prótesis de cadera y rodilla extraídas para

- diagnóstico de infección. *N Engl J Med* 2007; 357 (7): 654-63.
25. Rodrigues L. Inhibición de la adhesión bacteriana en dispositivos médicos. En: Linke D, Golman A, editores. *Adhesión bacteriana: química, biología y física*. Dordrecht (Países Bajos): Springer; 2011. pags. 351-67.
  26. Shapiro IM, Hickok NJ, Parvizi J, et al. Ingeniería molecular de un implante ortopédico: de mesa a cabecera. *Eur Cell Mater* 2012; 23: 362-70.
  27. Stewart S, Barr S, Engiles J y col. La superficie del implante modificada con vancomicina inhibe la formación de biopelículas y apoya la curación ósea en un modelo de osteotomía infectado en ovejas: un estudio de prueba de concepto. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94 (15): 1406-15.
  28. Nelson CL. El estado actual del material utilizado para la entrega de medicamentos en depósito. *Clin Orthop Relat Res* 2004; (427): 72-8.
  29. Decoster TA, Bozorgnia S. Perlas antibióticas. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16 (11): 674-8.
  30. Diefenbeck M, Muckley T, Hofmann GO. Profilaxis y tratamiento de infecciones relacionadas con implantes mediante la aplicación local de antibióticos. *Lesión* 2006; 37 (Supl. 2): S95-104.
  31. van de Belt H, Neut D, Schenk W, et al. *Staphylococcus aureus* formación de biopelículas en diferentes cementos óseos de polimetilmetacrilato cargados con gentamicina. *Biomaterials* 2001; 22 (12): 1607-11.
  32. Ensing GT, van Horn JR, van der Mei HC, et al. El cemento óseo de copal es más eficaz para prevenir la formación de biopelículas que Palacos RG. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466 (6): 1492-8.
  33. Snir N, Meron-Sudai S, Deshmukh AJ, et al. Propiedades antimicrobianas y cinética de elución de linezolid a partir de polimetilmetacrilato. *Ortopedia* 2013; 36 (11): e1412-7.
  34. Duncan CP, Masri BA. El papel del cemento cargado de antibióticos en el tratamiento de una infección después de un reemplazo de cadera. *Instr Course Lect* 1995; 44: 305-13.
  35. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS y col. Espaciadores de cemento impregnados con antibióticos para el tratamiento de infecciones asociadas con la artroplastia total de cadera o rodilla. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89 (4): 871-82.
  36. Bistolfi A, Massazza G, Verne E y col. Cemento cargado con antibióticos en cirugía ortopédica: una revisión. *ISRN Orthop* 2011; 2011: 290851.
  37. Popham GJ, Mangino P, Seligson D y col. Perlas impregnadas de antibiótico. Parte II: factores en la selección de antibióticos. *Orthop Rev* 1991; 20 (4): 331-7.
  38. Sasaki T, Ishibashi Y, Katano H y col. Elución in vitro de vancomicina a partir de cemento de fosfato cálcico. *J Arthroplastia* 2005; 20 (8): 1055-9.
  39. Henry SL, Ostermann PA, Seligson D. El uso profiláctico de perlas impregnadas de antibióticos en fracturas abiertas. *J Trauma* 1990; 30 (10): 1231-8.
  40. Greene N, Holtom PD, Warren CA, et al. Elución in vitro de perlas y espaciadores de polimetilmetacrilato de tobramicina y vancomicina de Simplex y Palacos. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1998; 27 (3): 201-5.
  41. Anagnostakos K, Kelm J, Regitz T, et al. Evaluación in vitro de la liberación de antibióticos y la inhibición del crecimiento de bacterias mediante espaciadores de cemento óseo acrílico cargados con antibióticos. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005; 72 (2): 373-8.
  42. Nelson CL, Griffin FM, Harrison BH y col. Características de elución in vitro de perlas de antibiótico PMMA preparadas comercialmente y no comercialmente. *Clin Orthop Relat Res* 1992; (284): 303-9.
  43. Barton AJ, Sagers RD, Pitt WG. Medición de tasas de crecimiento bacteriano en polímeros. *J Biomed Mater Res* 1996; 32 (2): 271-8.
  44. Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC y col. Antecedentes de la infección relacionada con el cemento óseo cargado con antibiótico y las prótesis. *Biomaterials* 2004; 25 (3): 545-56.
  45. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Cemento óseo cargado de antibióticos para la profilaxis de infecciones en la artroplastia total. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 (11): 2487-500.
  46. Elson RA, Jephcott AE, McGeachie DB y col. Cemento acrílico cargado de antibióticos. *J Bone Joint Surg Br* 1977; 59 (2): 200-5.
  47. Hendriks JG, Neut D, van Horn JR, et al. Supervivencia bacteriana en la brecha interfacial en cementos óseos acrílicos cargados con gentamicina. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87 (2): 272-6.
  48. Torholm C, Lidgren L, Lindberg L y col. Artroplastia total de cadera con cemento impregnado de gentamicina. Un estudio clínico de la cinética de excreción de gentamicina. *Clin Orthop Relat Res* 1983; (181): 99-106.
  49. Wahlig H, Dingeldein E. Antibióticos y cementos óseos. Observaciones experimentales y clínicas a largo plazo. *Acta Orthop Scand* 1980; 51 (1): 49-56.
  50. Prasarn ML, Zych G, Ostermann PAW. Manejo de heridas para fracturas abiertas severas: uso de bolsas de microesferas con antibióticos y cierre asistido por vacío. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2009; 38 (11): 559-63.
  51. Keating JF, Blachut PA, O'Brien PJ, et al. Clavado escariado de fracturas abiertas de tibia: ¿la bolsa de microesferas de antibiótico reduce la tasa de infección profunda? *J Orthop Trauma* 1996; 10 (5): 298-303.
  52. Henry SL, Ostermann PA, Seligson D. La técnica de la bolsa de microesferas de antibióticos. El manejo de fracturas compuestas severas. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (295): 54-62.
  53. Stinner DJ, Hsu JR, Wenke JC. La terapia de heridas con presión negativa reduce la eficacia del depósito de antibióticos local tradicional en un modelo animal de herida musculoesquelética grande y compleja. *J Orthop Trauma* 2012; 26 (9): 512-8.

54. Warner M, Henderson C, Kadrmars W, et al. Comparación del cierre asistido por vacío con la bolsa de microesferas de antibiótico para el tratamiento de la lesión por explosión de la extremidad. *Ortopedia* 2010; 33 (2): 77-82.
55. Chen NT, Hong HZ, Hooper DC y col. El efecto de antibióticos sistémicos y perlas de polimetilmetacrilato impregnadas de antibióticos sobre la eliminación bacteriana en heridas que contienen hueso muerto contaminado. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92 (7): 1305-11 [discusión: 1312-3].
56. Fitzgerald RH. Osteomielitis experimental: descripción de un modelo canino y el papel de la administración de depósito de antibióticos en la prevención y el tratamiento de la sepsis. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65A: 371-80.
57. Ostermann PA, Henry SL, Seligson D. El papel de la terapia con antibióticos locales en el tratamiento de fracturas compuestas. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (295): 102-11.
58. Ostermann PA, Seligson D, Henry SL. Terapia con antibióticos locales para fracturas abiertas graves. Una revisión de 1085 casos consecutivos. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77 (1): 93-7.
59. Evans RP, Nelson CL. Perlas de polimetilmetacrilato impregnadas de gentamicina en comparación con la terapia con antibióticos sistémicos en el tratamiento de la osteomielitis crónica. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (295): 37-42.
60. Nelson CL, McLaren SG, Skinner RA, et al. El tratamiento de la osteomielitis experimental mediante desbridamiento quirúrgico y la implantación de gránulos de tobramicina de sulfato de calcio. *J Orthop Res* 2002; 20 (4): 643-7.
61. Patzakis MJ, Mazur K, Wilkins J y col. Perlas septopales e injerto óseo autógeno para defectos óseos en pacientes con osteomielitis crónica. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (295): 112-8.
62. Calhoun JH, Henry SL, Anger DM, et al. El tratamiento de pseudoartrosis infectadas con perlas antibióticas de gentamicinopolimetilmetacrilato. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (295): 23-7.
63. Evans RP. Tratamiento exitoso de la infección total de cadera y rodilla con componentes antibióticos articulados: un método de tratamiento modificado. *Clin Orthop Relat Res* 2004; (427): 37-46.
64. Koo KH, Yang JW, Cho SH y col. Impregnación de vancomicina, gentamicina y cefotaxima en un espaciador de cemento para la reconstrucción no cementada en dos etapas en la artroplastia total de cadera infectada. *J Arthroplastia* 2001; 16 (7): 882-92.
65. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Elución a largo plazo de antibióticos del cemento óseo: un estudio in vivo utilizando el sistema de prótesis de cemento acrílico cargado con antibiótico (PROSTALAC). *J Arthroplasty* 1998; 13 (3): 331-8.
66. Riel RU, Gladden PB. Un método simple para fabricar un clavo intramedular entrelazado recubierto de cemento antibiótico. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2010; 39 (1): 18-21.
67. Thonse R, Conway J. Clavo entrelazado recubierto de cemento con antibiótico para el tratamiento de pseudoartrosis infectadas y defectos óseos segmentarios. *J Orthop Trauma* 2007; 21 (4): 258-68.
68. Kim JW, Cuellar DO, Hao J, et al. Uñas de cemento antibiótico a medida: estudio comparativo de diferentes técnicas de fabricación. *Lesión* 2014; 45 (8): 1179-84.
69. Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, et al. Reconstrucción de huesos largos por membrana inducida y autoinjerto esponjoso. *Ann Chir Plast Esthet* 2000; 45 (3): 346-53.
70. Masquelet AC, Begue T. El concepto de membrana inducida para la reconstrucción de defectos de huesos largos. *Orthop Clin North Am* 2010; 41 (1): 27-37 [índice].
71. Karger C, Kishi T, Schneider L y col. Tratamiento de defectos óseos postraumáticos mediante la técnica de membrana inducida. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012; 98 (1): 97-102.
72. Kendall RW, Duncan CP, Smith JA y col. Persistencia de bacterias en depósitos acrílicos cargados con antibióticos. Un motivo de cautela. *Clin Orthop Relat Res* 1996; (329): 273-80.
73. von Eiff C, Bettin D, Proctor RA, et al. Recuperación de variantes de colonias pequeñas de *Staphylococcus aureus* después de la colocación de perlas de gentamicina para la osteomielitis. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (5): 1250-1.
74. Wining DA, Fass RJ. Cemento y perlas impregnadas de antibiótico para infecciones ortopédicas. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (12): 2675-9.
75. Granchi D, Ciapetti G, Savarino L, et al. Efectos de los extractos de cemento óseo sobre la respuesta inmune mediada por células. *Biomaterials* 2002; 23 (4): 1033-41.
76. Salvati EA, Callaghan JJ, Brause BD y col. Reimplante en infección. Elución de gentamicina de cemento y perlas. *Clin Orthop Relat Res* 1986; (207): 83-93.
77. Neut D, van de Belt H, van Horn JR, et al. Liberación de gentamicina residual de perlas de polimetilmetacrilato cargadas con antibiótico después de 5 años de implantación. *Biomaterials* 2003; 24 (10): 1829-31.
78. McKee MD, Wild LM, Schemitsch EH, et al. El uso de un sustituto óseo osteoconductor bioabsorbible, impregnado de antibiótico en el tratamiento de defectos de huesos largos infectados: resultados iniciales de un ensayo prospectivo. *J Orthop Trauma* 2002; 16 (9): 622-7.
79. McLaren AC. Materiales alternativos al cemento óseo acrílico para la administración de antibióticos de depósito en infecciones ortopédicas. *Clin Orthop Relat Res* 2004; (427): 101-6.
80. McLaren AC. Injerto óseo impregnado con antibiótico. *J Orthop Trauma* 1989; 3: 171.
81. Chan YS, Ueng SW, Wang CJ y col. Manejo de pequeños defectos tibiales infectados con injerto de hueso esponjoso autógeno impregnado de antibióticos. *J Trauma* 1998; 45 (4): 758-64.

82. Chan YS, Ueng SW, Wang CJ y col. El injerto de hueso esponjoso autógeno impregnado de antibióticos es un método eficaz y seguro para el tratamiento de pequeños defectos tibiales infectados: un estudio comparativo. *J Trauma* 2000; 48 (2): 246–55.
83. Khoo PP, Michalak KA, Yates PJ, et al. Iontoforesis de antibióticos en aloinjertos segmentarios. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88 (9): 1149–57.
84. Mackey D, Varlet A, Debeaumont D. Yeso cargado de antibióticos de gránulos de París: un estudio in vitro de un posible método de terapia con antibióticos locales en la infección ósea. *Clin Orthop Relat Res* 1982; (167): 263–8.
85. Beardmore AA, Brooks DE, Wenke JC y col. Efectividad de la administración local de antibióticos con un sustituto de injerto óseo osteoinductivo y osteoconductor. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87 (1): 107–12.
86. Borrelli J Jr, Prickett WD, Ricci WM. Tratamiento de pseudoartrosis y defectos óseos con injerto óseo y sulfato cálcico. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (411): 245–54.
87. Turner TM, Urban RM, Gitelis S, et al. Evaluación radiográfica e histológica del sulfato de calcio en modelos animales experimentales y uso clínico como sustituto reabsorbible de injerto óseo, expansor de injerto óseo y método para la administración local de antibióticos. La experiencia de una institución. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A (Suppl 2 (Pt 1)): 8–18.
88. Urban RM, Turner TM, Hall DJ, et al. Curación de grandes defectos tratados con gránulos de sulfato de calcio que contienen partículas de matriz ósea desmineralizada. *Ortopedia* 2003; 26 (5 Suppl): s581–5.
89. Blaha JD. Relleno de huecos de hueso de sulfato de calcio. *Ortopedia* 1998; 21 (9): 1017–9.
90. El-Husseiny M, Patel S, MacFarlane RJ, et al. Sistemas de administración de antibióticos biodegradables. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93-B: 151–7.
91. Anagnostakos K, Schroder K. Injertos óseos impregnados con antibióticos en cirugía ortopédica y traumatológica: una revisión sistemática de la literatura. *Int J Biomater* 2012; 2012: 538061.
92. Chen CE, Ko JY, Pan CC. Resultados del injerto de hueso esponjoso impregnado de vancomicina para la pseudoartrosis de tibia infectada. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125 (6): 369–75.
93. Wilson KJ, Cierny G, Adams KR y col. Evaluación comparativa de la difusión de tobramicina y cefotaxima a partir de perlas de polimetilmetacrilato impregnadas con antibiótico. *J Orthop Res* 1988; 6 (2): 279–86.
94. Scott CP, Higham PA, Dumbleton JH. Efectividad del cemento óseo que contiene tobramicina. Un estudio de susceptibilidad in vitro de 99 organismos encontrados en artroplastia de articulaciones infectadas. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81 (3): 440–3.
95. Gitelis S, Brebach GT. El tratamiento de la osteomielitis crónica con un antibiótico biodegradable. *implante impregnado. J Orthop Surg (Hong Kong)* 2002; 10: 53–60.
96. Sulo I. Perlas de yeso impregnadas de gentamicina en el tratamiento de la infección ósea. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1993; 79 (4): 299–305.
97. McKee MD, Li-Bland EA, Wild LM, et al. Un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que compara un sustituto óseo bioabsorbible impregnado de antibiótico con perlas de cemento estándar impregnadas de antibiótico en el tratamiento de la osteomielitis crónica y la pseudoartrosis infectada. *J Orthop Trauma* 2010; 24: 483–90.
98. McConoughey SJ, Howlin RP, Wiseman J y col. Comparación de PMMA y sulfato de calcio como portadores para la administración local de antibióticos a los sitios quirúrgicos infectados. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2015; 103 (4): 870–7.
99. Sato S, Koshino T, Saito T. Respuesta osteogénica de la tibia de conejo a la mezcla de partículas de hidroxiapatita y yeso de París. *Biomaterials* 1998; 19 (20): 1895–900.
100. Korkusuz F, Uchida A, Shinto Y, et al. Osteomielitis experimental relacionada con implantes tratada con composites cerámicos de hidroxiapatita de calcio antibiótico. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75 (1): 111–4.
101. Rauschmann MA, Wichelhaus TA, Stirnal V, et al. Hidroxiapatita nanocristalina y sulfato de calcio como material portador compuesto biodegradable para la administración local de antibióticos en infecciones óseas. *Biomaterials* 2005; 26 (15): 2677–84.
102. Sanicola SM, Albert SF. Las características de elución in vitro de vancomicina y tobramicina de perlas de sulfato de calcio. *J Foot Ankle Surg* 2005; 44 (2): 121–4.
103. Rao KP. Desarrollos recientes de materiales a base de colágeno para aplicaciones médicas y sistemas de administración de fármacos. *J Biomater Sci Polym Ed* 1995; 7 (7): 623–45.
104. Reddi AH. Reacciones de interfase estimuladas por implantes durante la formación ósea inducida por la matriz ósea de colágeno. *J Biomed Mater Res* 1985; 19 (3): 233–9.
105. Sorensen TS, Sorensen AI, Merser S. Liberación rápida de gentamicina de una esponja de colágeno. Comparación in vitro con perlas de plástico. *Acta Orthop Scand* 1990; 61 (4): 353–6.
106. Uludag H, Friess W, Williams D y col. Esponjas de colágeno rhBMP como dispositivos osteoinductores: efectos de las características de la esponja in vitro y la proteína pI sobre la farmacocinética de rhBMP in vivo. *Ann NY Acad Sci* 1999; 875: 369–78.
107. Stemberger A, Grimm H, Bader F y col. Tratamiento local de infecciones de huesos y tejidos blandos con la esponja de colágeno-gentamicina. *Eur J Surg Suppl* 1997; (578): 17–26.
108. Chaudhary S, Sen RK, Saini UC y col. Uso de esponja de colágeno cargada con gentamicina en la fijación interna de fracturas abiertas. *Chin J Traumatol* 2011; 14 (4): 209–14.

109. Ascherl R, Stemberger A, Lechner F, et al. Tratamiento de la osteomielitis crónica con un compuesto antibiótico de colágeno: informe preliminar. *Unfallchirurgie* 1986; 12 (3): 125-7.
110. von Hasselbach C. Aspectos clínicos y farmacocinética de colágeno-gentamicina como terapia local adyuvante de infecciones óseas. *Unfallchirurg* 1989; 92 (9): 459-70.
111. Ipsen T, Jorgensen PS, Damholt V y col. Esponja de gentamicina-colágeno para aplicaciones locales. Se siguieron 10 casos de osteomielitis crónica durante 1 año. *Acta Orthop Scand* 1991; 62 (6): 592-4.
112. Wernet E, Ekkernkamp A, Jellestad H y col. Esponja de colágeno que contiene antibióticos en el tratamiento de la osteítis. *Unfallchirurg* 1992; 95 (5): 259-64.
113. Hettfleisch J, Schottle H. Tratamiento antibiótico preventivo local en clavado intramedular con biomateriales impregnados de gentamicina. *Aktuelle Traumatol* 1993; 23 (2): 68-71.
114. Chang WK, Srinivasa S, MacCormick AD, et al. Implantes de colágeno-gentamicina para reducir la infección del sitio quirúrgico: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos aleatorizados. *Ann Surg* 2013; 258 (1): 59-65.
115. Lovallo J, Helming J, Jafari SM, et al. Inyección intraarticular intraoperatoria de gentamicina: ¿disminuirá el riesgo de infección en la artroplastia total de hombro? *J Shoulder Elbow Surg* 2014; 23 (9): 1272-6.
116. Yarboro SR, Baum EJ, Dahners LE. Antibióticos administrados localmente para la profilaxis contra la infección de la herida quirúrgica. Un estudio in vivo. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89 (5): 929-33.
117. Cavanaugh DL, Berry J, Yarboro SR y col. Mejor profilaxis contra la infección del sitio quirúrgico con antibióticos locales y sistémicos. Un estudio in vivo. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91 (8): 1907-12.
118. Miclau T, Dahners LE, Lindsey RW. Farmacocinética in vitro de la liberación de antibióticos de materiales implantables localmente. *J Orthop Res* 1993; 11 (5): 627-32.
119. McLaren AC, McLaren SG, Nelson CL, et al. El efecto del método de muestreo sobre la elución de tobramicina a partir de sulfato de calcio. *Clin Orthop Relat Res* 2002; (403): 54-7.
120. Wahlig H, Dingeldein E, Bergmann R, et al. La liberación de gentamicina a partir de perlas de polimetilmetacrilato. Un estudio experimental y farmacocinético. *J Bone Joint Surg Br* 1978; 60-B (2): 270-5.
121. Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, et al. Elución de gentamicina y vancomicina de perlas de polimetilmetacrilato y separadores de cadera in vivo. *Acta Orthop* 2009; 80 (2): 193-7.
122. Rathbone CR, Cross JD, Brown KV y col. Efecto de diversas concentraciones de antibióticos sobre osteogénicos, viabilidad y actividad celular. *J Orthop Res* 2011; 29 (7): 1070-4.
123. Livio F, Wahl P, Csajka C y col. Exposición a tobramicina a partir de un sustituto de injerto óseo activo de sulfato de calcio. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 12.
124. Hansen EN, Zmistowski B, Parvizi J. Infección articular periprotésica: ¿qué hay en el horizonte? *Int J Artif Organs* 2012; 35 (10): 935-50.
125. Kizhner V, Krespi YP, Hall-Stoodley L, et al. Onda de choque generada por láser para eliminar biopelículas de dispositivos médicos. *Photomed Laser Surg* 2011; 29 (4): 277-82.
126. Ercan B, Kummer KM, Tarquinio KM, et al. Disminuido *Staphylococcus aureus* crecimiento de biopelículas en titanio nanotubular anodizado y efecto de la estimulación eléctrica. *Acta Biomater* 2011; 7 (7): 3003-12.
127. Del Pozo JL, Rouse MS, Euba G, et al. El efecto electricida está activo en un modelo experimental de *Staphylococcus epidermidis* Osteomielitis crónica por cuerpo extraño. *Agentes antimicrobianos Chemother* 2009; 53 (10): 4064-8.
128. van der Borden AJ, van der Mei HC, Busscher HJ. Desprendimiento inducido por la corriente del bloque eléctrico del acero inoxidable quirúrgico y disminución de la viabilidad de *Staphylococcus epidermidis*. *Biomaterials* 2005; 26 (33): 6731-5.
129. Pickering SA, Bayston R, Scammell BE. Aumento electromagnético de la eficacia antibiótica en la infección de implantes ortopédicos. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85 (4): 588-93.
130. Peck KR, Kim SW, Jung SI, et al. Antimicrobianos como posibles agentes coadyuvantes en el tratamiento de la infección por biopelículas con *Staphylococcus epidermidis*. *Quimioterapia* 2003; 49 (4): 189-93.
131. Saginur R, Stdenis M, Ferris W, et al. Pruebas bactericidas de combinación múltiple de biopelículas estafilocócicas de infecciones asociadas a implantes. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (1): 55-61.
132. Kolodkin-Gal I, Romero D, Cao S, et al. Los D-aminoácidos desencadenan el desmontaje de la biopelícula. *Science* 2010; 328 (5978): 627-9.
133. Sánchez CJ Jr, Akers KS, Romano DR, et al. Los Daminoácidos mejoran la actividad de los antimicrobianos contra las biopelículas de aislados de heridas clínicas de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (8): 4353-61.
134. Losick R, Kolodkin-Gal I, Romero D, et al. Los D-aminoácidos desencadenan el desmontaje de la biopelícula. *Science* 2010; 328 (5978): 627-9.
135. Wenke JC, Sanchez CJ Jr, Akers KS, et al. Los D-aminoácidos mejoran la actividad de los antimicrobianos contra las biopelículas de aislados de heridas clínicas de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (8): 4353-561.