

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

## Acceso abierto



# Terapia combinada con sulfato de calcio cargado con vancomicina y PMMA cargado con vancomicina en el tratamiento de la osteomielitis crónica

Shanchao Luo<sup>1,2†</sup>, Tongmeng Jiang<sup>1,3†</sup>, Yingnian Yang<sup>2</sup>, Xiaoping Yang<sup>2</sup>, Jinmin Zhao<sup>1,3,4,5\*</sup>

## Resumen

**Antecedentes:**La osteomielitis crónica postraumática y postoperatoria es una enfermedad refractaria que se traduce en una importante morbilidad. Se desconocía el efecto de la terapia combinada con sulfato de calcio cargado con vancomicina y metacrilato de polimetilo (PMMA) cargado con vancomicina.

**Métodos:**Cincuenta y un pacientes que padecían osteomielitis crónica postraumática o postoperatoria de las extremidades inferiores se incluyeron en la investigación retrospectiva. Los pacientes fueron asignados al grupo de estudio de la terapia combinada con sulfato de calcio cargado con antibiótico y PMMA cargado con antibiótico o al grupo control del PMMA cargado con antibiótico. Durante el seguimiento se evaluaron parámetros hematológicos, erradicación de la infección, tasa de recurrencia de la infección y tasa de reoperación.

**Resultados:**Los casos fueron seguidos durante un promedio de 24 meses (rango, 15-48 meses) después de la operación quirúrgica de primera etapa. En el grupo de estudio, todos los pacientes revelaron una reabsorción completa de sulfato de calcio en un promedio de 6 semanas (rango, 30-60 días). En el grupo de estudio, la infección se erradicó principalmente en el 92,31 % (24 de 26) de los pacientes y la tasa de reoperación fue del 7,69 % (2 de 26) después de la cirugía de primera etapa. Dos pacientes se sometieron a una nueva operación quirúrgica en el grupo de estudio. Un caso logró la erradicación de la infección en los dos casos recurrentes, con una tasa de erradicación de la infección secundaria del 96,15% (25 de 26). No hubo infección persistente en el grupo de estudio. En el grupo de control, la infección se erradicó en el 64,00% (16 de 25) de los pacientes y la tasa de reoperación fue del 36,00% (9 de 25) después de la cirugía de primera etapa. Nueve pacientes en el grupo de control se sometieron a una operación quirúrgica adicional. Dos casos lograron la erradicación de la infección en estos casos que padecían infección persistente o recurrente, con una tasa de erradicación de la infección secundaria del 72,00% (18 de 25). Hubo una mayor tasa de reintervención en el grupo de control (grupo PMMA, 9 frente al grupo de terapia combinada, 2; PAG = 0,034).

(Continúa en la siguiente página)

\* Correspondencia: zhaojinmin@126.com

† Contribuyentes iguales

<sup>1</sup>Departamento de Traumatología Ortopédica y Cirugía de la Mano, Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Guangxi, 530021 Nanning, Guangxi, China

<sup>3</sup>Centro de Ingeniería de Guangxi en Materiales Biomédicos para la Regeneración de Tejidos y Órganos, Universidad Médica de Guangxi, 530021 Nanning, Guangxi, China La lista completa de información del autor está disponible al final del artículo



(Continuación de la página anterior)

**Conclusión:** La terapia de combinación con sulfato de calcio cargado con vancomicina y PMMA cargado con vancomicina posiblemente logró un control más eficaz de la infección en el tratamiento de la osteomielitis a través del efecto sinérgico. La estabilización estructural inmediata y una mayor concentración de antibiótico en el sitio local de la infección pueden lograrse mediante la combinación de dispositivos biodegradables y no biodegradables en el tratamiento de la osteomielitis crónica postraumática y postoperatoria.

El estudio se registró retrospectivamente el 16/11/2016 (TRN: NCT02968693).

**Palabras clave:** Osteomielitis, Desbridamiento, Antibiótico, Sulfato de Calcio, PMMA, Nivel de Evidencia Nivel III, Ensayo retrospectivo

## Antecedentes

La osteomielitis crónica postraumática y postoperatoria es una complicación devastadora del trauma ortopédico y la ortopedia reconstructiva, y es un tipo de osteomielitis con un número creciente [1]. Es especialmente difícil de tratar debido a su naturaleza refractaria y la complejidad de su diagnóstico y tratamiento. Actualmente, el tratamiento adecuado para la osteomielitis crónica postraumática y postoperatoria requiere desbridamiento quirúrgico, eliminación del espacio muerto con dispositivos de administración de antibióticos locales, que se obtienen mediante la implantación de material cargado con antibióticos y terapia antibiótica sistémica. Aunque la terapia con antibióticos sistémicos es una parte importante de la estrategia estándar, su efecto puede verse afectado debido a la mala penetración y el suministro deficiente de sangre en el sitio local de la infección [2]. La terapia con antibióticos en dosis altas y a largo plazo está relacionada con efectos adversos sistémicos graves, y el uso a largo plazo de antibióticos puede promover el crecimiento de la resistencia bacteriana a los medicamentos [3]. La antibioterapia local es una de las estrategias más descritas para estos inconvenientes. Puede reducir el riesgo de efectos adversos causados por los antibióticos sistémicos. Los rellenos de cavidades óseas cargados con antibióticos que consisten en materiales degradables o no degradables se pueden usar para dispositivos de administración local de antibióticos. Esto no solo llena la cavidad ósea después del desbridamiento quirúrgico, sino que también puede reducir la concentración de antibiótico en el suero y ofrecer una alta concentración de antibiótico en el sitio local de la infección [4–8]. El PMMA cargado con antibióticos ha sido el vehículo estándar de oro para la administración local de antibióticos en el tratamiento de la osteomielitis crónica,

Sin embargo, aunque el PMMA se empleó ampliamente, se pueden encontrar algunas desventajas. Una de estas desventajas es el hecho de que el PMMA puede ofrecer un sustrato para la colonización bacteriana, especialmente cuando la liberación del antibiótico cargado en el PMMA disminuye con el tiempo [9] y finalmente se vuelve ineficaz. Otra desventaja es que es difícil lograr y mantener la concentración requerida de antibiótico durante el tiempo deseado.

porque la liberación de antibióticos cargados en PMMA dejará de ser válida con el tiempo y los antibióticos cargados en PMMA no se pueden liberar por completo. Se muestra una alta liberación de antibiótico del PMMA en la etapa inicial, y posteriormente llega a una tasa de elución ineficaz y constante [10]. Además, es necesario realizar la revisión en dos etapas para eliminar el PMMA debido a su no degradación. Estas desventajas del PMMA no biodegradable han llevado a la búsqueda de alternativas de administración de antibióticos absorbibles. El sulfato de calcio cargado con antibiótico es uno de los vehículos más degradables empleados en el tratamiento de la osteomielitis crónica. Puede lograr la obliteración del espacio muerto resultante del desbridamiento quirúrgico y liberar su antibiótico por completo después de su completa degradación. falta de sustrato para la colonización bacteriana. Además, no es necesario volver a eliminarlos debido a su naturaleza intrínsecamente biodegradable. Un estudio reciente reveló que las partículas de sulfato de calcio cargadas con antibiótico tenían la misma eficacia en el tratamiento de la osteomielitis crónica, en comparación con el PMMA cargado con antibiótico [11]. Dada la cinética de liberación ineficiente de PMMA, los gránulos de sulfato de calcio cargados con antibiótico pueden realizar una cinética de liberación de orden cero que no es beneficiosa para el crecimiento de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos, debido a que no deja una liberación prolongada y de bajo nivel de antibiótico. Además, como un tipo de materiales que erosionan la superficie, el sulfato de calcio libera principalmente antibióticos en su borde exterior a través de la degradación capa por capa. por lo tanto, las tasas de liberación de antibiótico cargado en sulfato de calcio son relativamente constantes y se mantienen a un nivel terapéutico durante un período de tiempo a largo plazo. Sin embargo, los dispositivos de administración de antibióticos hechos de sulfato de calcio tienen desventajas intrínsecas. Primero, el sulfato de calcio no puede proporcionar soporte estructural para la estabilización de la estructura ósea, especialmente en la degradación gradual del calcio, debilitando aún más el soporte mecánico. Sin embargo, la estabilización mecánica de la estructura ósea es considerablemente significativa en el tratamiento de la osteomielitis crónica [12]. Los espaciadores de PMMA cargados con antibióticos pueden soportar la estructura ósea con estabilización inmediata o son ventajosos para el mantenimiento de los dispositivos de administración de antibióticos hechos de sulfato de calcio tienen desventajas intrínsecas. Primero, el sulfato de calcio no puede proporcionar soporte estructural para la estabilización de la estructura ósea, especialmente en la degradación gradual del calcio, debilitando aún más el soporte mecánico. Sin embargo, la estabilización mecánica de la estructura ósea es considerablemente significativa en el tratamiento de la osteomielitis crónica [12]. Los espaciadores de PMMA cargados con antibióticos pueden soportar la estructura ósea con estabilización inmediata o son ventajosos para el mantenimiento de los dispositivos de administración de antibióticos hechos de sulfato de calcio tienen desventajas intrínsecas. Primero, el sulfato de calcio no puede proporcionar soporte estructural para la estabilización de la estructura ósea, especialmente en la degradación gradual del calcio, debilitando aún más el soporte mecánico. Sin embargo, la estabilización mecánica de la estructura ósea es considerablemente significativa en el tratamiento de la osteomielitis crónica [12]. Los espaciadores de PMMA cargados con antibióticos pueden soportar la estructura ósea con estabilización inmediata o son ventajosos para el mantenimiento de la estabilización mecánica de la estructura ósea es considerablemente importante en el tratamiento de la osteomielitis crónica [12]. Los espaciadores de PMMA cargados con antibióticos pueden soportar la estructura ósea con estabilización inmediata o son ventajosos para el mantenimiento de la estabilización mecánica de la estructura ósea es considerablemente importante en el tratamiento de la osteomielitis crónica [12]. Los espaciadores de PMMA cargados con antibióticos pueden soportar la estructura ósea con estabilización inmediata o son ventajosos para el mantenimiento de

la estabilización esquelética. Los espaciadores de PMMA cargados con antibióticos pueden mantener la longitud de la estructura ósea y el tejido blando en el sitio local de la infección, debido a que no se degradan. Puede ser ventajoso para la revisión quirúrgica secundaria.

### Hipótesis

Sin embargo, hasta donde sabemos, no ha habido ningún estudio que utilice la terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio cargados con antibióticos y espaciadores de PMMA cargados con antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis crónica. Presumimos que la terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio cargados con antibióticos y espaciadores de PMMA cargados con antibióticos puede generar un efecto sinérgico en el tratamiento de la osteomielitis crónica a través de la aplicación combinada de las ventajas respectivas de los gránulos de sulfato de calcio y los espaciadores de PMMA. El objetivo principal de este estudio retrospectivo (Nivel de evidencia III) fue comparar la eficacia y la seguridad de la terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio cargados con vancomicina y espaciadores de PMMA cargados con vancomicina en el tratamiento osteomielitis traumática y postoperatoria.

### Métodos

#### Criterios de inclusión/exclusión

El estudio retrospectivo incluyó pacientes con osteomielitis crónica postraumática o postoperatoria y excluyó a pacientes con osteomielitis hematogena u osteomielitis aguda postraumática o postoperatoria. Entre abril de 2011 y abril de 2015, cincuenta y un pacientes que requerían tratamiento quirúrgico por osteomielitis crónica postraumática/postoperatoria de las extremidades inferiores fueron incluidos en un estudio retrospectivo y de control en nuestro hospital. El estudio fue aprobado por el comité de revisión ética del hospital. En este estudio retrospectivo, todos los pacientes poseían evidencia clínica y radiográfica de osteomielitis crónica por más de 3 meses.

#### Preparación de gránulos de sulfato de calcio y espaciador de PMMA

Para obtener una pasta apta para gránulos, se deben seguir los siguientes pasos: 1. Vacíe 10 cc de polvo de sulfato de calcio stimulan® (Stimulan; Biocomposites Ltd; Reino Unido) en un recipiente para mezclar estéril. 2. El polvo de sulfato de calcio se mezcló con 2000 mg de polvo de vancomicina. Agregue aproximadamente 5 ml de solución de mezcla a la mezcla anterior. Mezcle bien hasta que se forme una pasta suave (aproximadamente 30 s). 4. La pasta resultante se desliza uniformemente en el molde proporcionado para formar gránulos con un diámetro de 4,8 mm y una altura de 3,3 mm. 5. Permita que la pasta se cure sin ser molestada durante al menos 15 minutos después de mezclar. Molde flexible para soltar granza.

Un sobre de 40 g de PALACOSR® + G power que contiene Se mezclaron 33,6 g de PMMA y con la adición de 0,5 g de sulfato de gentamicina (Heraeus Medical GmbH, Alemania) con 4000 mg de polvo de vancomicina en un recipiente estéril. El líquido proporcionado se vertió en la mezcla resultante anterior. Luego, la mezcla se agitó cuidadosamente durante 30 s. Si la masa parecida a una masa ya no se pega a los guantes de goma, se puede avanzar. Si se obtuvo la consistencia requerida, se puede aplicar el cemento sobre el defecto óseo hasta que se endurezca por completo.

#### Grupo de pacientes asignado y datos demográficos

Los pacientes incluidos en este estudio retrospectivo se dividieron en dos grupos según los dispositivos de administración de antibióticos empleados, el grupo de espaciadores de PMMA cargados con vancomicina (con la adición de sulfato de gentamicina) y el grupo de terapia combinada con sulfato de calcio cargado con vancomicina y espaciadores de PMMA cargados con vancomicina. grupo (con la adición de sulfato de gentamicina). El grupo de espaciadores de PMMA cargados con vancomicina con la adición de sulfato de gentamicina incluyó 25 casos (14 hombres, 11 mujeres) con una edad promedio de 42.32 años (rango, 17–68 años). Cuatro de los casos tenían antecedentes de diabetes, seis eran fumadores activos, tres tenían osteoporosis, cinco eran obesos y ninguno tenía antecedentes de abuso de sustancias. El grupo de terapia combinada con sulfato de calcio cargado con vancomicina y espaciadores de PMMA cargados con vancomicina (con la adición de sulfato de gentamicina) compuesto por 26 pacientes (14 hombres, 12 mujeres) con una edad promedio de 43,84 años (rango, 15-64 años). Cinco de los pacientes tenían antecedentes de diabetes, seis eran fumadores activos, cuatro tenían osteoporosis, cuatro eran obesos y ninguno tenía antecedentes de abuso de sustancias.

#### Clasificación del paciente

El grupo de espaciadores de PMMA incluyó a 25 pacientes que sufrían de osteomielitis crónica postraumática o postoperatoria en origen, y todos los pacientes habían sido sometidos a una media de 3,2 cirugías previas en el sitio infectado (rango, 1-8). La fijación interna se ha retirado en 15 pacientes. Hubo diez pacientes con pseudoartrosis infectada. Trece pacientes con fractura cerrada encontraron infección postraumática o postoperatoria, y 12 pacientes con fractura abierta encontraron infección postraumática o postoperatoria. Los focos de infección ubicados en fémur 5, tibia 17, calcáneo 3. El tamaño del defecto óseo/vacío después del desbridamiento quirúrgico osciló entre 11,70 y 168,00 cm.3con una media de 63,11 cm3.

En el grupo de terapia combinada con sulfato de calcio y espaciadores de PMMA, 26 pacientes que sufrían de osteomielitis crónica postraumática o postoperatoria en origen, y los pacientes habían sido sometidos a una media de 3,4 cirugías previas en el sitio infectado (rango, 1-9). La fijación interna se ha retirado en 16 pacientes. había 10

pacientes con pseudoartrosis infectada. 12 pacientes con fractura cerrada encontraron infección postraumática o postoperatoria, y 14 pacientes con fractura abierta encontraron infección postraumática o postoperatoria. Los focos de infección ubicados en fémur 4, tibia 19, calcáneo 3. El tamaño del defecto óseo/vacío después del desbridamiento quirúrgico osciló entre 10,30 y 163,00 cm.3 con una media de 62,73 cm3. El sistema de clasificación de

Cierny-Mader se utilizó para clasificar las infecciones de los pacientes [13]. El grupo de espaciadores de PMMA estaba compuesto por 10 pacientes con osteomielitis medular en estadio I, 8 pacientes con osteomielitis localizada en estadio III y 7 pacientes con osteomielitis difusa en estadio IV. En el grupo de terapia combinada con sulfato de calcio y espaciadores de PMMA, 11 pacientes tenían osteomielitis medular en estadio I, 9 tenían osteomielitis localizada en estadio III y 6 tenían osteomielitis difusa en estadio IV.

#### Tratamiento quirúrgico

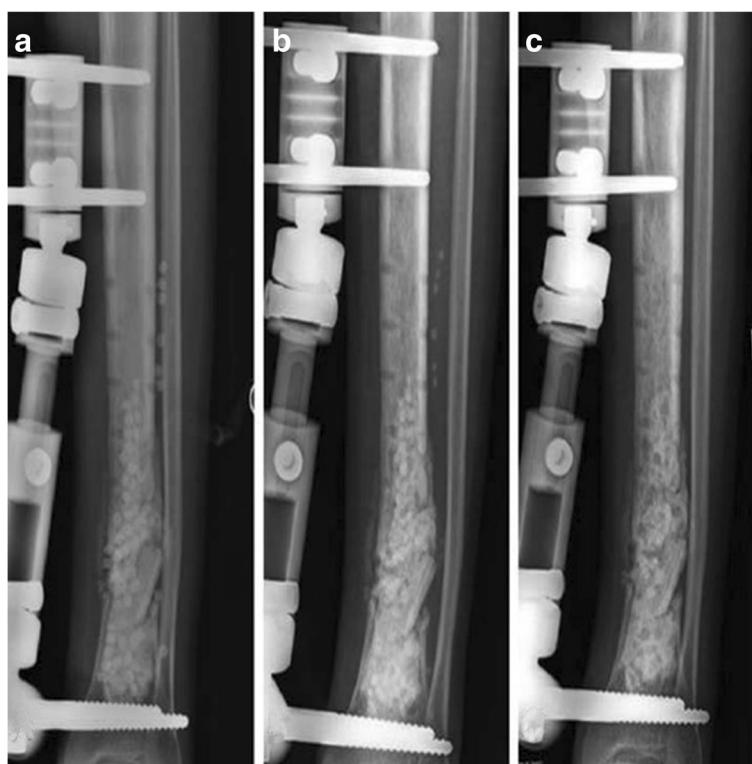
El autor principal realizó todos los procedimientos. Todos los pacientes fueron sometidos a tratamientos quirúrgicos en dos tiempos. En el tratamiento de primera etapa, el tratamiento quirúrgico de la infección se realizó bajo un protocolo estándar, con múltiples pasos quirúrgicos consecutivos: Retiro del material de fijación interna, desbridamiento del tejido blando infectado y tejido óseo necrótico (con tejido blando y tejido óseo para la detección bacteriana), cultivo e inspección histopatológica),

resección de hueso esclerótico dentro del sitio infectado con fresa de alta velocidad, lavado con sistema de irrigación por pulsos de la herida, obliteración del espacio muerto con espaciador de PMMA o espaciador de PMMA combinado con gránulos de sulfato de calcio, implantación de tubo de drenaje, cierre de la herida, refijación. Excepto por el material implantado en el espacio óseo, los principios y la secuencia de la operación quirúrgica para los dos grupos anteriores fueron idénticos.

Algunos de los pacientes con pseudoartrosis infectada antes de la cirugía o con alto riesgo de fractura después de la cirugía fueron **tratado con material de fijación externa. Esquelético** la estabilización se realizó adecuadamente en ambos grupos: 20 pacientes con pseudoartrosis infectada recibieron fijación externa (15 fijación externa unilateral y 5 marcos de Ilizarov), y 15 pacientes con alto riesgo de fractura después de la cirugía recibieron fijación externa (10 fijación externa unilateral y 5 fijación con yeso). ). Los pacientes sin pseudoartrosis infectada antes de la cirugía o sin alto riesgo de fractura después de la cirugía no fueron tratados con material de fijación externa. Los tubos de drenaje insertados en cada paciente se mantuvieron durante 24 horas después de la operación.

#### Implantación de relleno óseo.

Para el grupo tratado con la terapia de combinación gránulos de sulfato de calcio cargados con vancomicina y espaciadores de PMMA cargados con vancomicina, el calcio cargado con vancomicina



HIGO. 1C. Las radiografías posoperatorias mostraron que la combinación de gránulos de sulfato de calcio y espaciador de PMMA se llenó en la cavidad ósea después del tratamiento quirúrgico, y los gránulos de sulfato de calcio se absorbieron en un promedio de 6 semanas (rango, 30 a 60 días)



HIGO. 2Las radiografías posoperatorias mostraron que el espaciador de PMMA se absorbió en la cavidad ósea después del tratamiento quirúrgico. (a)posteroanterior, (B)lateral

Se implantaron gránulos de sulfato con morfología de monocapa en el espacio óseo después de retirar el material de fijación interna y realizar un desbridamiento quirúrgico completo. Los espaciadores de PMMA cargados con vancomicina antes del endurecimiento se rellenaron posteriormente en la cavidad. Por fin, los gránulos de sulfato de calcio cargados con vancomicina se implantaron en el otro lado de la superficie de los espaciadores de PMMA sin gránulos de sulfato de calcio.

incorporado. El procedimiento anterior aseguró que los gránulos de sulfato de calcio se incrustaran en la superficie de los espaciadores de PMMA y no pudieran quedar completamente integrados en el cemento de PMMA, lo que facilitaría la degradación de los gránulos de sulfato de calcio y la liberación de antibióticos cargados en los gránulos de sulfato de calcio (Fig. . 1). En el otro grupo, los espaciadores de PMMA cargados con vancomicina antes del endurecimiento se implantaron en el espacio óseo después de retirar el material de fijación interna y realizar un desbridamiento quirúrgico completo (Fig. 2).

tabla 1Microbiología de los dos grupos antes de la cirugía y después de la cirugía

Tipos de bacterias	La combinación grupo de terapia (norte =26)		El PMMA grupo (norte =25)	
	preoperacion	postoperacion	preoperacion	postoperacion
Estafilococo aureus	10	1	9	2
Estafilococo warneri	1	-	2	-
Pseudomonas aeruginosa	3	1	3	2
Escherichia coli	3	1	2	1
Proteo mirabilis	2	-	2	-
Serratia marcescens	-	-	1	-
Enterobacter cloacas	-	-	1	-
klebsiella neumonía	3	-	1	-
SARM	1	1	1	1
Total	23	4	22	6

P>0.05

Terapia con antibióticos sistémicos

En todos los pacientes se realizó cultivo bacteriano preoperatorio o postoperatorio y clasificación bacteriana (tabla 1). Preoperatoriamente, todos los pacientes de los dos grupos recibieron combinaciones de dos tipos de antibióticos durante 1 semana para lograr un mejor control de la infección, informando o no el resultado del cultivo bacteriano. Cobertura antibiótica preoperatoria compuesta por Cefazolina (24 casos), Ceftazidima (10 casos), Ciprofloxacina (18 casos), Levofloxacina (16 casos), Clindamicina (13 casos), Amikacina (15 casos), Oxazocilina (13 casos). Después de la operación, se eligieron dos tipos de antibióticos intravenosos en función de los resultados del cultivo bacteriano de los tejidos obtenidos durante el desbridamiento quirúrgico y se administraron durante 2 a 3 semanas. la cobertura antibiótica operatoria incluyó Cefazolina (18 casos), Ceftriaxona (9 casos), Ceftazidima (6 casos), Ciprofloxacino (9 casos), Levofloxacino (10 casos), Clindamicina (9 casos), Amikacina (8 casos), Oxazocilina (6 casos), Fosfomicina (5 casos), Vancomicina (5 casos), Rifampicina (8 casos). La terapia antibiótica oral no se administró en todos los pacientes.

#### Evaluación de resultados

La seguridad y la eficacia de la terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio cargados con vancomicina y espaciadores de PMMA cargados con vancomicina, en comparación con espaciadores de PMMA cargados con vancomicina después del tratamiento quirúrgico de primera etapa, se evaluaron principalmente a través de la evaluación serológica, la erradicación de la infección, la tasa de recurrencia de tasa de infección y reoperación debido a la persistencia de la infección o a la recurrencia de la infección. Se empleó la tasa de complicaciones y eventos adversos en el grupo de terapia combinada, en comparación con el grupo de espaciadores de PMMA, para evaluar la seguridad. La ausencia de infección después del tratamiento quirúrgico de primera etapa se definió como la cicatrización clínica de la incisión sin drenaje local o eritema/hinchazón/dolor, sin fiebre sistémica y sin evidencia de infección en las pruebas serológicas (leucocitos elevados, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) o examen de imagen (evidencia de destrucción progresiva del hueso). Los espaciadores de PMMA tuvieron que ser retirados aproximadamente 2 meses después de la absorción completa de los gránulos de sulfato de calcio y la ausencia de infección resultó del tratamiento quirúrgico de primera etapa, y posteriormente se realizó la revisión quirúrgica de segunda etapa. La efectividad después de la revisión quirúrgica de la segunda etapa se evaluó principalmente a través de la tasa de recurrencia de la infección y la cicatrización y el crecimiento del injerto óseo implantado en el área del defecto óseo. y posteriormente se realizó la revisión quirúrgica de segunda etapa. La efectividad después de la revisión quirúrgica de la segunda etapa se evaluó principalmente a través de la tasa de recurrencia de la infección y la cicatrización y el crecimiento del injerto óseo implantado en el área del defecto óseo. y posteriormente se realizó la revisión quirúrgica de segunda etapa. La efectividad después de la revisión quirúrgica de la segunda etapa se evaluó principalmente a través de la tasa de recurrencia de la infección y la cicatrización y el crecimiento del injerto óseo implantado en el área del defecto óseo.

#### Seguimiento

El seguimiento medio tras la cirugía del primer tiempo fue de 24 meses (rango, 15-48 meses). La evaluación bacteriana, serológica, clínica y radiológica se realizó inmediatamente ya los 3 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 año y 2 años después del tratamiento quirúrgico de primera etapa.

#### análisis estadístico

Se empleó el paquete de software SPSS (Versión 16) (SPSS Inc, EE. UU.) para el análisis estadístico. Las variables continuas como la edad y el recuento de leucocitos se analizaron estadísticamente utilizando Studenttprueba. Las variables categóricas como el sexo y la ausencia o presencia de infección se analizaron estadísticamente mediante la prueba de Chi cuadrado. Si las variables esperadas eran menores de cinco, se empleó la prueba exacta de Fisher para el análisis estadístico. El nivel de diferencia estadística se definió en unpag <nivel 0.05.

#### Resultados

##### Grupo de espaciadores de PMMA

Erradicación de la infección, tasa de recurrencia de la infección y tasa de reoperación

Para aquellos pacientes tratados con espaciadores de PMMA cargados con vancomicina, se logró la ausencia de infección en 16 de 25 (64,00%) pacientes a los 2 meses después de la primera etapa.

tratamiento quirúrgico, según la definición del estudio. La infección persistente ocurrió en cuatro pacientes y

La recurrencia de la infección se produjo en cinco pacientes después de la tratamiento quirúrgico de primera etapa. La tasa de reoperación por infección persistente o recurrente después de la cirugía de primera etapa fue del 36,00% (9 de 25).

Terapia quirúrgica adicional relacionada con infección persistente o recurrente

Cuatro casos requirieron terapia quirúrgica adicional para un total de 12 procedimientos adicionales debido a la infección persistente después del tratamiento quirúrgico de primera etapa. Uno de los cuatro casos logró la erradicación de la infección. Cinco casos se sometieron a terapia quirúrgica adicional para un total de 14 procedimientos adicionales debido a la infección recurrente después del tratamiento quirúrgico de primera etapa. La recurrencia de la infección ocurrió más de 3 meses después de la operación. Uno de los cinco casos logró la erradicación de la infección. En el tratamiento quirúrgico adicional, se realizaron múltiples pasos quirúrgicos consecutivos. Estos pasos incluyeron la eliminación de los espaciadores de PMMA previamente implantados, el desbridamiento del tejido infectado y la eliminación del espacio muerto con espaciadores de PMMA cargados con vancomicina nuevamente.

Terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio y espaciadores de PMMA grupo erradicación de la infección, tasa de recurrencia de la infección y tasa de reoperación

Para aquellos pacientes tratados con terapia combinada **CON** cargado de vancomicina **calcio** gránulos **y** espaciadores de PMMA cargados con vancomicina, la infección se erradicó principalmente en el 92,31 % de los pacientes (24 de 26 casos) según la definición de este estudio después del tratamiento quirúrgico de primera etapa. Dos pacientes se sometieron a una nueva operación quirúrgica debido a una infección recurrente en el seguimiento. Uno de los dos casos logró la erradicación de la infección, con una tasa de erradicación de la infección secundaria del 96,15% (25 de 26). La tasa de reintervención por infección recurrente fue del 7,69 % (2 de 26) tras la primera fase quirúrgica. No hubo infecciones persistentes en este grupo.

Terapia quirúrgica adicional relacionada con infección persistente o recurrente

Dos casos requirieron terapia quirúrgica adicional para un total de 4 procedimientos adicionales debido a la infección recurrente después del tratamiento quirúrgico de primera etapa. Uno de los dos casos logró la erradicación de la infección. La recurrencia de la infección ocurrió más de 3 meses después de la operación. Uno de los dos casos logró la erradicación de la infección. En el tratamiento quirúrgico adicional, se realizaron múltiples pasos quirúrgicos consecutivos. Estos pasos incluyeron la eliminación de la combinación previamente implantada con



HIGO. 3C. Las radiografías posoperatorias mostraron que la combinación de gránulos de sulfato de calcio y espaciador de PMMA se llenó en la cavidad ósea después del tratamiento quirúrgico, y los gránulos de sulfato de calcio se absorbieron en un promedio de 6 semanas (rango, 30 a 60 días)

gránulos de sulfato de calcio y espaciadores de PMMA, desbridamiento del tejido infectado y eliminación del espacio muerto con combinación con gránulos de sulfato de calcio y espaciadores de PMMA cargados con vancomicina nuevamente. Un paciente requirió amputación por infección recurrente en este grupo.

#### Reabsorción de gránulos de sulfato de calcio

Los gránulos de sulfato de calcio se absorbieron por completo en un promedio de 6 semanas (rango, 30-60 días) en todos los pacientes (Fig. 3). Los gránulos de sulfato de calcio eran radiográficamente invisibles a las 4 semanas (tres casos), 5 semanas (cinco casos), 6 semanas (seis casos), 8 semanas (cinco casos).

#### Parámetros hematológicos e inspección histopatológica en los dos grupos

En los dos grupos, la mediana de los recuentos de leucocitos, el valor de la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentaron anormalmente dentro de 1 semana después del tratamiento quirúrgico de primera etapa y luego regresaron gradualmente a la normalidad a los 2 meses. Después de la operación, a excepción de la infección persistente o recurrente, el examen de laboratorio no mostró efectos nefrotóxicos o hepatotóxicos en cada grupo. Todos los pacientes de los dos grupos fueron diagnosticados de osteomielitis crónica mediante examen histopatológico en el postoperatorio.

#### Complicaciones de los dos grupos después de la cirugía

La complicación en el grupo de espaciadores de PMMA cargados con vancomicina después de la cirugía incluyó drenaje persistente de la herida, infección de la uña de la fijación externa, tromboembolismo e infección recurrente. Cuatro pacientes tuvieron la complicación de drenaje persistente de la herida después de la cirugía de primera etapa. Dos pacientes tuvieron la complicación de infección recurrente, dos pacientes tuvieron la complicación de infección ungueal de fijación externa. Y un paciente tuvo la complicación de tromboembolismo en el grupo de terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio cargados con vancomicina y espaciadores de PMMA cargados con vancomicina. Ninguno de todos los pacientes en los dos grupos tuvo las complicaciones de formación de seroma, efectos nefrotóxicos, efectos hepatotóxicos, efectos secundarios gastrointestinales, etc. (Tabla 2).

#### análisis estadístico

No hubo diferencia estadística sobre todas las variables en los dos grupos comparándolos entre sí (Tabla 3). Después de la cirugía de primera etapa, el número de pacientes con erradicación de la infección en el grupo de terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio cargados con vancomicina y espaciadores de PMMA cargados con vancomicina fue más

Tabla 2 Complicaciones postoperatorias de los dos grupos

complicaciones	El grupo de terapia combinada (norte =26)	El PMMA grupo (norte =25)
Drenaje persistente de la herida.	0	4
Infección secundaria	0	2
Infección de uñas de fijación externa	0	2
Fracturas	0	0
Formación de seroma	0	0
Efectos nefrotóxicos	0	0
Efectos hepatotóxicos	0	0
neuropraxia	0	0
Efectos secundarios	0	0
gastrointestinales Tromboembolismo	1	0

pag &lt;0.05

que el grupo de espaciadores de PMMA cargado con vancomicina (grupo de terapia combinada, 24 versus grupo de PMMA, 16; PAG = 0,034) (Tabla 4), y el número de pacientes que requirieron cirugía repetida debido a infección persistente o recurrente en el grupo de terapia combinada con sulfato de calcio cargado con vancomicina y PMMA cargado con vancomicina fue menor que el grupo de PMMA cargado con vancomicina (grupo de terapia combinada, 2 versus grupo PMMA, 9; PAG = 0,034). Después de una cirugía repetida debido a una infección persistente o recurrente que ocurrió después de la cirugía de primera etapa, el número total de pacientes con erradicación de la infección en el grupo de terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio cargados con vancomicina y espaciadores de PMMA cargados con vancomicina fue más de

Tabla 3 Comparación de las variables en los dos grupos

Variables		El grupo de terapia combinada (norte =26)	El Grupo PMMA (norte =25)
género	Masculino	14	14
	Mujer	12	11
Edad media (años)		43,84 (rango, 15–64)	42,32 (rango, 17–68)
Categorías	Osteomielitis crónica postraumática	14	13
	Osteomielitis crónica postoperatoria	12	12
Ubicación del vacío/defecto	Fémur	4	5
	Tibia	19	17
	calcáneo	3	3
Volumen del defecto óseo después del desbridamiento		62,73 (rango, 10,3-163)	63,11 (rango, 11,7-168)
Clasificación de Cierny-Mader	Estadio 1: osteomielitis medular	11	10
	Estadio 2: osteomielitis superficial	0	0
	Estadio 3: osteomielitis localizada	9	8
	Estadio 4: osteomielitis difusa	6	7
Seudoartrosis infectada		10	10
Número de fijación externa		18	17

Tabla 4 El número de pacientes con erradicación de la infección después de la cirugía de primera etapa

Grupo	Infección Erradicación	persistente o Infección recurrente	Total	Porcentaje (%)
Grupo PMMA	dieciséis	9	25	64
Combinación	24	2	26	92.31
Grupo de Terapia				
Total	40	11	51	78.43

Prueba de chi-cuadrado, PAG = 0.034

el grupo de espaciadores de PMMA cargado con vancomicina (grupo de terapia combinada, 25 versus grupo de PMMA, 18); PAG = 0,047) (Cuadro 5). Para los grupos de recurrencia de infección local, no hubo diferencia estadística en los dos grupos (Tabla 6)

## Discusión

El progreso significativo se ha hecho en la cirugía ortopédica y la terapia con antibióticos en las últimas décadas, sin embargo, el tratamiento de la osteomielitis crónica postraumática y postoperatoria sigue siendo un problema clínico difícilmente controlable. Es considerablemente difícil de tratar debido a los factores del paciente y del patógeno. Además del desbridamiento quirúrgico radical, los tratamientos apropiados consisten en terapia antibiótica sistémica a largo plazo, terapia antibiótica local mediante dispositivos de administración local que están compuestos de materiales biodegradables o no biodegradables y, a veces, la eliminación de la fijación interna. En el estudio, con el fin de reducir los efectos secundarios graves y la aparición de resistencia bacteriana, se administró terapia con antibióticos intravenosos durante solo 3 a 4 semanas. Pre-quirúrgicamente, se usó durante 1 semana, mientras que se usó durante 2 a 3 semanas después de la operación. efectos nefrotóxicos,



Tabla 5E número total de pacientes con erradicación de la infección después de la operación repetida

Grupo	Infección Erradicación	persistente o Infección recurrente	Total	Porcentaje (%)
Grupo PMMA	18	7	25	72
Combinación Grupo de Terapia	25	1	26	96.15
Total	43	8	51	84.31

PAG=0.047

efectos hepatotóxicos y otras reacciones adversas relacionadas con la terapia antibiótica intravenosa no aparecieron en este estudio.

Generalmente, el tratamiento antibiótico sistémico no puede lograr una liberación suficiente de antibiótico en el área del hueso infectado debido al suministro deficiente de sangre como resultado de la cicatrización de los tejidos blandos y la esclerosis ósea.

En comparación con el tratamiento con antibióticos sistémicos, los sistemas de administración local de antibióticos implantados con dispositivos de administración biodegradables o no biodegradables tienen varias ventajas, ya que se obtienen concentraciones de antibióticos más altas y efectivas en el área local del hueso infectado a través de los sistemas durante un período de tiempo prolongado. Además, el período de hospitalización del paciente se acorta significativamente, los eventos adversos relacionados con la quimioterapia sistémica se previenen fácilmente y se puede reducir el riesgo de toxicidad sistémica [14]. Las terapias con antibióticos locales juegan un papel fundamental en el tratamiento de la osteomielitis crónica. Por lo tanto, la aplicación local de relleno de huecos óseos

Tabla 6 Información de la recurrencia de la infección local en los dos grupos

		La combinación grupo de terapia	El PMMA grupo
Número de recurrencia de la infección		2	5
Fémur		0	1
Tibia		2	4
Cierny Mader clasificación	Etapa 1: medular osteomielitis	1	2
	Etapa 3: localizada osteomielitis	1	3
Osteomielitis crónica postraumática		1	3
Osteomielitis crónica postoperatoria		1	2
tipo bacteriano	S. aureus	1	3
	SARM	0	1
	Pseudomonas aeruginosa	1	1
	Seudoartrosis infectada	2	4
	Número de externo fijación	2	4
Antibiótico dado	levofloxacino	1	1
	cefazolina	0	3
	ceftazidima	1	1

P&gt;0.05

implantado con antibiótico indicó adecuada concentración local del antibiótico en el área del hueso infectado, simultáneamente, exposición sistémica suficientemente baja en pacientes que sufren de osteomielitis crónica. Se ha revelado que, después de la aplicación local de dispositivos de administración de antibióticos, la concentración efectiva de antibióticos en el área del hueso infectado está disponible hasta por 6 semanas en el tejido circundante.

Hay dos tipos de dispositivos de administración de antibióticos, sistema de administración no biodegradable y sistema de administración biodegradable. Con frecuencia, el sistema de administración de antibióticos no degradables consiste en portadores de PMMA. Se pueden obtener concentraciones de antibiótico locales más altas mediante el uso temporal de los dispositivos de administración de antibióticos, mientras que se puede lograr una concentración sistémica de antibiótico más baja, minimizando los eventos adversos. Por lo tanto, PMMA se ha convertido rápidamente en un protocolo estándar para la administración local de antibióticos en el tratamiento de la osteomielitis. El PMMA cargado con antibióticos a menudo se usa en forma de espaciadores, que no solo aumentan la concentración local de antibióticos en el área infectada, minimizan simultáneamente el nivel de antibióticos sistémicos, sino que también eliminan la cavidad vacía causada por el desbridamiento quirúrgico [14]. Es más, proporcionó una estabilización estructural inmediata [15] que puede ser ventajosa para el tratamiento de la osteomielitis. El PMMA cargado con antibiótico se establece como un estándar en el tratamiento de la osteomielitis crónica, que puede ofrecer concentraciones locales más altas de antibiótico, pero tiene sus propias desventajas, principalmente porque muestra una liberación en ráfaga y, en consecuencia, una cinética de liberación subterapéutica, especialmente el nivel de eluido. antibiótico disminuye con el tiempo [16]. Por lo tanto, lograr y mantener el nivel deseado del antibiótico es muy difícil en el tiempo esperado. Cuando los niveles de liberación de antibióticos cargados en PMMA son inferiores a la concentración inhibitoria mínima, los propios portadores de PMMA pueden representar un nido potencial para la infección y ofrecer un sustrato para la colonización bacteriana y la formación de biopelículas. Las bacterias en las biopelículas son menos sensibles a los antibióticos, porque las biopelículas bacterianas pueden impedir la penetración de los antibióticos [17], lo que puede promover la progresión y recurrencia de la infección crónica. En comparación con sus contrapartes planctónicas, las bacterias en biopelículas presentaron una tolerancia 1000 veces mayor a los antibióticos y una resistencia significativa a la inmunidad del huésped [18]. Esta puede ser una de las razones por las que se produce un número creciente de recaídas de osteomielitis y la resistencia a los antibióticos es cada vez más frecuente. La adhesión bacteriana y el crecimiento sostenido de bacterias en la superficie del PMMA cargado con antibióticos se han estudiado en profundidad [19–21]. las bacterias en las biopelículas presentaron una tolerancia de 1000 veces a los antibióticos y una resistencia significativa a la inmunidad del huésped [18]. Esta puede ser una de las razones por las que se produce un número creciente de recaídas de osteomielitis y la resistencia a los antibióticos es cada vez más frecuente. La adhesión bacteriana y el crecimiento sostenido de bacterias en la superficie del PMMA cargado con antibióticos se han estudiado en profundidad [19–21]. las bacterias en las biopelículas presentaron una tolerancia de 1000 veces a los antibióticos y una resistencia significativa a la inmunidad del huésped [18]. Esta puede ser una de las razones por las que se produce un número creciente de recaídas de osteomielitis y la resistencia a los antibióticos es cada vez más frecuente. La adhesión bacteriana y el crecimiento sostenido de bacterias en la superficie del PMMA cargado con antibióticos se han estudiado en profundidad [19–21].

La investigación de alternativas biodegradables se ha vuelto muy necesaria debido a estos inconvenientes. Es una alternativa muy atractiva que la aplicación de dispositivos biodegradables para la administración de antibióticos en el

tratamiento de la osteomielitis crónica. Los dispositivos degradables producen una cinética de liberación de orden cero, que no promoverá el crecimiento de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos debido a la falta de liberación de la cola de concentración a largo plazo y subterapéutica. Una revisión que incluyó 15 estudios mostró un rango de resultados de 80 a 100% de erradicación en todos los pacientes en los que no había infección después del tratamiento con el uso de sustitutos óseos bioabsorbibles impregnados con antibióticos [22]. El sulfato de calcio es un tipo de dispositivo de administración biodegradable que puede cargarse con antibióticos. Las ventajas del sulfato de calcio es que puede ofrecer la posibilidad de administrar una concentración efectiva de antibióticos locales con la biodegradación después de la implantación [23–26]. A diferencia de los espaciadores de PMMA, la estructura porosa del sulfato de calcio puede hacer que el antibiótico penetre lo suficiente, puede ser absolutamente absorbido en el tejido humano y tiene una elución más adecuada de los antibióticos, además, no promueve la inflamación [27–30]. El sulfato de calcio puede liberar completamente la carga antibiótica en ellos después de la degradación, mientras que la ausencia de sustrato para la colonización bacteriana. Recientemente, un estudio reveló que las perlas de sulfato de calcio cargadas con antibióticos pudieron prevenir la colonización bacteriana y reducir efectivamente la formación de biopelículas [31]. Sin embargo, el sulfato de calcio tiene sus propias deficiencias inherentes. La absorción de sulfato de calcio puede ocurrir rápidamente in vivo y la resistencia mecánica del material puede perderse rápidamente con la degradación [32, 33]. Por lo tanto, el sulfato de calcio no está destinado a brindar soporte estructural. Los productos de degradación de los portadores de sulfato de calcio generalmente dieron como resultado un drenaje persistente de la herida que puede agravar la infección profunda [34]. El sulfato de calcio absorbe mucha agua, promoviendo posteriormente la formación de seromas y aumentando el riesgo de infección secundaria [35]. Además, no se puede esperar que los gránulos de sulfato de calcio reemplacen a los espaciadores de PMMA en situaciones donde el soporte mecánico y la integridad son importantes para el procedimiento (como los espaciadores en la revisión por etapas).

se prevé que los gránulos de sulfato de calcio cargados con vancomicina se puedan emplear en combinación con espaciadores de PMMA cargados con vancomicina en el tratamiento de la osteomielitis, con gránulos de sulfato de calcio que brindan la oportunidad de administrar concentraciones locales de antibiótico más altas con degradación y espaciadores de PMMA que brindan resistencia estructural e integridad. El análisis radiográfico mostró que los gránulos de sulfato de calcio se reabsorbieron por completo en aproximadamente 30 a 60 días en este estudio. En un estudio reciente, la implantación local de perlas de sulfato de calcio cargadas con antibiótico obtuvo un buen efecto terapéutico en el tratamiento de la osteomielitis de las extremidades inferiores en ausencia de antibióticos sistémicos [35]. En este estudio, aplicamos las ventajas de los espaciadores de PMMA y los gránulos de sulfato de calcio, respectivamente, para producir un efecto antiinfeccioso sinérgico.

cargado de vancomicina **calcio sulfato** gránulos y Los espaciadores de PMMA cargados con vancomicina presentaron un buen efecto en el tratamiento de la osteomielitis crónica postraumática y postoperatoria en este estudio, en comparación con los espaciadores de PMMA cargados con antibiótico. En este estudio, el grupo de terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio y espaciadores de PMMA mostró una menor tasa de infección persistente o recurrente y tasa de reoperación debido a infección persistente o recurrente que el grupo de espaciadores de PMMA después del tratamiento de primera etapa (  $p < 0,05$ ).

Los espaciadores de PMMA cargados con una combinación de diferentes antibióticos aumentarían potencialmente el espectro antimicrobiano. Se ha revelado que el cemento de PMMA cargado con más de un antibiótico podría elevar la elución del antibiótico, en comparación con el que contiene solo un antibiótico [36, 37]. Así, en el estudio se cargó vancomicina en potencia de PMMA con la adición de sulfato de gentamicina para producir un efecto sinérgico. En un artículo reciente, las perlas de sulfato de calcio cargadas con más de un antibiótico podían elevar y prolongar la elución de la vancomicina, en comparación con las perlas que solo contenían vancomicina [38].

#### Debilidad de este estudio

Este estudio en sí tuvo varias limitaciones que consistieron en un ensayo no aleatorio, muestras pequeñas y ausencia de medición de los niveles locales de antibiótico. Por lo tanto, es muy necesario un ensayo clínico controlado aleatorizado de muestra grande para evaluar el efecto de la terapia de combinación con antibióticos cargados con gránulos de sulfato de calcio y antibióticos cargados con espaciadores de PMMA en el tratamiento de la osteomielitis crónica postraumática y postoperatoria.

#### Conclusiones

En conclusión, el estudio demostró la viabilidad y eficacia de la terapia combinada con gránulos de sulfato de calcio cargados con antibiótico y espaciadores de PMMA cargados con antibiótico en el tratamiento de la osteomielitis crónica postraumática y postoperatoria.

#### abreviaturas

PMMA: Polimetacrilato de metilo

#### Expresiones de gratitud

Gracias por los médicos del Hospital Ortopédico de Medicina China y Occidental de Yulin. Y también le agradecemos el apoyo del Centro de Innovación Colaborativa de Medicina Biológica de Guangxi y el Centro de Investigación de Medicina Regenerativa de la Universidad Médica de Guangxi.

#### Fondos

Esta investigación ha sido apoyada financieramente por la Fundación de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico de Guangxi (Subvención No. Guikegong 1598013-15) y el Proyecto de Innovación de Educación de Graduados de Guangxi (Subvención No. YCSZ2015108).

#### Disponibilidad de datos y materiales.

Todos los datos generados o analizados durante este estudio se incluyen en este artículo y tablas publicados.

## Contribuciones de los autores

SL y JZ diseñaron este estudio. SL, YY y XY realizaron la cirugía. TJ recopiló las estadísticas. SL y TJ prepararon el borrador del manuscrito. Todos los autores ayudan a preparar los resultados y la discusión en el manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses contrapuestos.

## Consentimiento para

publicación No aplica.

## Aprobación ética y consentimiento para participar

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Ortopédico de Medicina China y Occidental de Yulin (NO.20150801c) y el ID de ClinicalTrials.gov es NCT02968693. Todos los pacientes han asignado la 'Hoja de Permiso e Información' y han dado su consentimiento para participar en este estudio.

## Detalles del autor

1. Departamento de Traumatología Ortopédica y Cirugía de la Mano, Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Guangxi, 530021 Nanning, Guangxi, China.  
2. Hospital de Ortopedia Yulin de Medicina China y Occidental, 537000 Yulin, Guangxi, China.  
3. Centro de Ingeniería de Guangxi en Materiales Biomédicos para la Regeneración de Tejidos y Órganos, Universidad Médica de Guangxi, 530021 Nanning, Guangxi, China.  
4. Centro de Innovación Colaborativa de Medicina Biológica de Guangxi, Universidad Médica de Guangxi, 530021 Nanning, Guangxi, China.  
5. Laboratorio clave de medicina regenerativa de Guangxi, Universidad Médica de Guangxi, 530021 Nanning, Guangxi, China.

Recibido: 9 julio 2016 Aceptado: 24 noviembre 2016

Published online: 22 December 2016

## Referencias

- Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D, Kohn D, Kelm J. Persistencia del crecimiento bacteriano en perlas cargadas de antibióticos: ¿es realmente un problema? *Acta Orthop*. 2008, 79 (2): 302-7.
- Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elución de gentamicina y vancomicina de perlas de polimetilmetacrilato y espaciadores de cadera in vivo. *Acta Orthop*. 2009, 80 (2): 193-7.
- Barrett RJ, Sandquist L, Richards BF, Soo TM. Polimetilmetacrilato impregnado de antibiótico como dispositivo biomecánico anterior para el tratamiento de discitis cervical y osteomielitis vertebral: reporte técnico de dos casos. *Turco Neurocirugía*. 2014, 24 (4): 613-7.
- Donlan RM. Biopelículas: vida microbiana en las superficies. *Emergent Infect Dis*. 2002, 8 (9): 881-90.
- El-Husseiny M, Patel S, MacFarlane RJ, Haddad FS. Sistemas de administración de antibióticos biodegradables. *Cirugía de la articulación del hueso J*. 2011, 93 (2): 151-7.
- Gauland C. Manejo local de la osteomielitis de las extremidades inferiores con desbridamiento quirúrgico y tabletas sintéticas de antibiótico de sulfato de calcio. *Cuidado avanzado de heridas en la piel*. 2011, 24 (11): 515-23.
- Goto B, Iriuchishima T, Horaguchi T, Tokuhashi Y, Nagai Y, Harada T, Saito A, Aizawa S. Efecto terapéutico de la terapia fotodinámica usando Na-Feophorbide a en modelos de osteomielitis en ratas. *Cirugía Láser Photomed*. 2011, 29 (3): 183-9.
- Harle A, Ritzfeld W. La liberación de gentamicina en las secreciones de heridas de perlas de polimetilmetacrilato. Un estudio con referencia al experimento con animales. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1979, 95 (1-2): 65-70.
- Heijink A, Yaszemski MJ, Patel R, Rouse MS, Lewallen DG, Hanssen AD. Administración local de antibióticos con OsteoSet, DBX y Collaraft. *Clin Orthop Relat Res*. 2006, 451: 29-33.
- Henry SL, Galloway KP. Terapia antibacteriana local para el manejo de infecciones ortopédicas. Consideraciones farmacocinéticas. *Clin Pharmacokinet*. 1995, 29 (1): 36-45.
- Jacobs JJ, Urban RM, Hallab NJ, Skipor AK, Fischer A, Wimmer MA. Superficies de apoyo metal-metal. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009, 17 (2): 69-76.
- Jia WT, Luo SH, Zhang CQ, Wang JQ. Eficacias in vitro e in vivo del sulfato de calcio cargado con teicoplanina para el tratamiento de la osteomielitis crónica por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina. *Quimioterapia de agentes antimicrobianos*. 2010, 54 (1): 170-6.
- Cierny G 3ro, Mader JT, Penninck JJ. Un sistema de estadificación clínica para la osteomielitis en adultos. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; (414): 7-24.
- Jaeblon T. Polimetilmetacrilato: propiedades y usos contemporáneos en ortopedia. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010, 18 (5): 297-305.
- König DP, Schierholz JM, Hilgers RD, Bertram C, Perdreau-Remington F, Rutt J. Adherencia y acumulación in vitro de *Staphylococcus epidermidis* RP 62 A y *Staphylococcus epidermidis* M7 en cuatro cementos óseos diferentes. *Langenbecks Arch Surg*. 2001, 386 (5): 328-32.
- Otto Kluin S, van der Mei HC, Busscher HJ, Danie 'lle N. Dispositivos de administración de antibióticos biodegradables frente a no biodegradables en el tratamiento de la osteomielitis. *Opinión experta Entrega de medicamentos*. 2013, 10 (3): 341-51.
- McLaren CA. Materiales alternativos al cemento óseo acrílico para la administración de antibióticos de depósito en infecciones ortopédicas. *Clin Orthop Relat Res*. 2004, 427: 101-6.
- Jensen PO, Givskov M, Bjarnsholt T, Moser C. El sistema inmunológico vs. Biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Immunol Con Microbiol*. 2010; 59 (3): 292-305.
- Nandi SK, Mukherjee P, Roy S, Kundu B, De DK, Basu D. Sistemas locales de administración de antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis - Una revisión. *Mater Sci Eng C*. 2009, 29 (8): 2478-85.
- Nelson CL, McLaren SG, Skinner RA, Smeltzer MS, Thomas JR, Olsen KM. El tratamiento de la osteomielitis experimental mediante desbridamiento quirúrgico y la implantación de gránulos de sulfato de calcio tobramicina. *J Orthop Res*. 2002, 20 (4): 643-7.
- Neut D, de Groot EP, Kowalski RS, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Cemento óseo cargado con gentamicina con adición de clindamicina o ácido fusídico: formación de biopelículas y liberación de antibióticos. *J Biomed Mater Res A*. 2005, 73 (2): 165-70.
- van Vugt TA, Geurts J, Arts JJ. Aplicación clínica del sustituto de injerto óseo antimicrobiano en el tratamiento de la osteomielitis: una revisión sistemática de diferentes sustitutos de injerto óseo disponibles en el tratamiento clínico de la osteomielitis. *BioMed Research International*, Volumen 2016 (2016), ID de artículo 6984656, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6984656>. Recibido el 31 de julio de 2015; Aceptado el 4 de enero de 2016
- Thomas MV, Puleo DA, Al-Sabbagh M. Sulfato de calcio: una revisión. *Implantes J Long Term Eff Med*. 2005, 15 (6): 599-607.
- 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 (1): 107-12.
- Thomas DB, Brooks DE, Bice TG, DeJong ES, Loneragan KT, Wenke JC. El sulfato de calcio impregnado de tobramicina previene la infección en heridas contaminadas. *Clin Orthop Relat Res*. 2005, 441: 366-71.
- Turner TM, Urban RM, Hall DJ, Chye PC, Segreti J, Gitelis S. Niveles locales y sistémicos de tobramicina administrados a partir de gránulos sustitutos de injerto óseo de sulfato de calcio. *Clin Orthop Relat Res*. 2005, 437: 97-104.
- Wahlig H, Dingeldein E, Bergmann R, Reuss K. La liberación de gentamicina de perlas de polimetilmetacrilato. Un estudio experimental y farmacocinético. *Cirugía de la articulación del hueso J*. 1978, 60-B (2): 270-5.
- Walter G, Kemmerer M, Kappler C, Hoffmann R. Algoritmos de tratamiento para la osteomielitis crónica. *Dtsch Arztebl Int*. 2012, 109 (14): 257-64.
- Winkler H. Justificación para el intercambio en una etapa de reemplazo de cadera infectado utilizando implantes no cementados e injerto óseo impregnado de antibiótico. *Int J Med Sci*. 2009, 6 (5): 247-52.
- Zalavras CG, Patzakis MJ, Holtom P. Terapia antibiótica local en el tratamiento de fracturas abiertas y osteomielitis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004, 427: 86-93.
- Howlin RP, Brayford MJ, Webb JS, Cooper JJ, Aiken SS, Stoodley P. Perlas de sulfato de calcio sintéticas cargadas con antibióticos para la prevención de la colonización bacteriana y la formación de biopelículas en infecciones periprotésicas. *Quimioterapia de agentes antimicrobianos*. 2015, 59 (1): 111-20.
- Rauschmann 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. *Biomateriales*. 2005, 26 (15): 2677-84.
- Chang W, Colangeli M, Colangeli S, Di Bella C, Gozzi E, Donati D. Osteomielitis en adultos: desbridamiento versus desbridamiento más gránulos OsteoSet T. *Acta Orthop Bélgica*. 2007, 73 (2): 238-43.
- Zilberman M, Elsnér JJ. Dispositivos médicos liberadores de antibióticos para diversas aplicaciones. *Liberación de control J*. 2008, 130 (3): 202-15.
- McCall WW, Edinger JD, Lininger A. Hallazgos neurológicos en insomnes con movimientos periódicos de las extremidades. *J Neuropsiquiatría Clin Neurosci*. 1991; 3 (4): 429-30.
- Cerretani D, Giorgi G, Fornara P, Bocchi L, Neri L, Ceffa R, Ghisellini F, Ritter MA. Las características de elución in vitro de la vancomicina combinada con

imipenem-cilastatina en cementos óseos acrílicos: un estudio farmacocinético. *J Arthroplastia*. 2002, 17 (5): 619–26.

37. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Características de elución de vancomicina y tobramicina combinadas en cemento óseo acrílico. *J Arthroplastia*. 1996, 11 (8): 939–44.
38. Roberts R, McConoughey SJ, Calhoun JH. El tamaño y la composición de las perlas de sulfato de calcio sintético influyen en las tasas de disolución y elución in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014, 102 (4): 667–73.

Envíe su próximo manuscrito a BioMed Central  
y lo ayudaremos en cada paso:

- Aceptamos consultas previas al envío
- Nuestra herramienta de selección le ayuda a encontrar la revista más relevante
- Brindamos atención al cliente las 24 horas
- Práctico envío en línea
- Revisión minuciosa por pares
- Inclusión en PubMed y todos los principales servicios de indexación
- Máxima visibilidad para su investigación

Envíe su manuscrito a  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

