

Un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que compara un sustituto óseo bioabsorbible impregnado con antibióticos con microesferas de cemento impregnadas de antibióticos estándar en el tratamiento de la osteomielitis crónica y falta de unión infectada

Michael D. McKee, MD, FRCS, Esther A. Li-Bland, MD, Lisa M. Wild, BSc (N),
y Emil H. Schemitsch, MD, FRCS (C)

Objetivos: Intentamos comparar la efectividad de un sustituto óseo bioabsorbible impregnado con antibiótico (BBS, sulfato de calcio de grado médico impregnado con tobramicina) con gránulos de cemento de polimetilmetacrilato (PMMA) impregnados con antibiótico después del desbridamiento quirúrgico en pacientes con osteomielitis crónica no hematogena y/o pseudoartrosis infectada.

Diseño: Un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado.

Ajuste: Un hospital de enseñanza afiliado a la universidad.

Pacientes / Participantes: Se incluyeron 30 pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico por infección crónica de huesos largos o pseudoartrosis infectada: BBS (15 pacientes, edad media 44,1 años) PMMA (15 pacientes, edad media 45,6 años).

Intervención: Los pacientes fueron aleatorizados para recibir BBS o PMMA en el vacío óseo creado por el desbridamiento quirúrgico.

Principales medidas de resultado: Erradicación de la infección, crecimiento de hueso nuevo, tasa de unión, complicaciones de procedimientos quirúrgicos repetidos.

Resultados: Los pacientes fueron seguidos durante una media de 38 meses (rango, 24-60 meses). Un paciente se perdió durante el seguimiento en cada grupo. En el grupo BBS, la infección se erradicó en el 86 % (12 de 14) de los pacientes. Siete de ocho pacientes lograron la consolidación de su pseudoartrosis y cinco pacientes se sometieron a siete procedimientos quirúrgicos adicionales. En el PMMA

grupo, la infección se erradicó en el 86% (12 de 14) de los pacientes. Seis de ocho pacientes lograron la consolidación de su pseudoartrosis y nueve pacientes requirieron 15 procedimientos quirúrgicos adicionales. Hubo más reintervenciones en el grupo de PMMA (15 frente a siete, $PAG = 0,04$), y estos procedimientos tendieron a ser de mayor magnitud.

Conclusiones: Los resultados de este estudio preliminar sugieren que, en el tratamiento de la osteomielitis crónica y la pseudoartrosis infectada, el uso de un BBS impregnado de antibiótico es equivalente a la terapia quirúrgica estándar para erradicar la infección y que puede reducir el número de procedimientos quirúrgicos posteriores. Se requiere un estudio más amplio y definitivo sobre este tema.

Palabras clave: infección ósea, sustitutos óseos impregnados de antibióticos, ensayo clínico aleatorizado

(J Orthop Trauma 2010; 24: 483-490)

INTRODUCCIÓN

El protocolo estándar actual para el tratamiento de la osteomielitis crónica no hematogena incluye el desbridamiento quirúrgico, la obliteración del espacio muerto con administración local de antibióticos mediante la implantación de material sintético impregnado de antibióticos y la posterior terapia sistémica con antibióticos. Las perlas de cemento de polimetilmetacrilato (PMMA) se consideran el vehículo estándar para la administración local de antibióticos.¹⁻⁶ Sin embargo, existen desventajas: el PMMA no es biodegradable, el material no permite el crecimiento óseo y, en la mayoría de los casos, se requiere un procedimiento quirúrgico adicional para la extracción de las perlas y el posterior injerto óseo.^{1,6,7} Como resultado de estas desventajas, ha habido interés en los sustitutos óseos bioabsorbibles (BBS), que se pueden impregnar con antibióticos, son osteoconductivos y no requieren un procedimiento de "dos etapas" para su extracción. Uno de estos materiales es el sulfato de calcio alfa-hemihidrato de grado médico, que se ha caracterizado clínicamente como un relleno de huesos óseos.⁸⁻²⁰ Las ventajas incluyen su reabsorción constante y gradual, su naturaleza osteoconductora, la ausencia de efectos secundarios sistémicos y sus resultados clínicos consistentes.^{8-10,14,17-20}

Aceptado para su publicación el 4 de diciembre de 2009.

De la División de Ortopedia, St Michael's Hospital y la Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá. Se recibieron fondos para apoyar este trabajo.

Se han recibido o se recibirán beneficios de alguna forma de una parte comercial relacionados directa o indirectamente con el objeto de este artículo. Si bien uno o más de los autores ha/han recibido o recibirán beneficios para uso personal o profesional de una parte comercial relacionada directa o indirectamente con el tema de este artículo, los beneficios se dirigirán únicamente a un fondo de investigación, fundación, institución educativa, u otra organización sin fines de lucro a la que el/los autor(es) haya(n) estado asociado(s).

Este estudio fue presentado en parte en la Reunión Anual de Orthopaedic Asociación de Trauma, Boston, MA, 2007.

Reimpresiones: Michael D. McKee, MD, FRCS, 800-55 Queen Street East, Toronto, Ontario, Canadá (correo electrónico: McKeeM@smh.toronto.on.ca).

Derechos de autor - 2010 por Lippincott Williams & Wilkins

La incorporación de tobramicina en la estructura cristalina de sulfato de calcio hemihidrato produce una concentración local extremadamente alta de antibióticos a medida que se reabsorben los gránulos.^{8,15-17,19} Numerosos estudios en animales y humanos respaldan la eficacia del sulfato de calcio impregnado de antibióticos. Sulo et al. utilizaron microesferas de sulfato de calcio impregnadas con gentamicina como relleno de huecos óseos en 409 pacientes con osteomielitis crónica e informaron que aproximadamente el 95 % de los pacientes no presentaron recurrencia de la infección en una media de 37 meses después de la operación.²¹ y Gitelis y Brebach trataron con éxito a seis pacientes osteomielíticos con un compuesto similar.¹¹ Un estudio prospectivo de un solo brazo informó la erradicación de la infección en 23 de 25 pacientes (92 %) tratados con gránulos de sulfato de calcio impregnados con tobramicina para defectos óseos infectados.¹³ Sin embargo, hasta donde sabemos, no ha habido ningún estudio comparativo directo entre el estándar de atención para defectos óseos infectados (PMMA) y el BBS impregnado de antibiótico más nuevo. Planteamos la hipótesis de que un compuesto de BBS daría como resultado una tasa de repeticiones quirúrgicas más baja y, al mismo tiempo, mantendría un alto nivel de erradicación de infecciones en comparación con el uso estándar de PMMA en defectos óseos infectados y pseudoartrosis.

El objetivo de este estudio prospectivo aleatorizado fue comparar la eficacia y la seguridad de un BBS (sulfato de calcio alfa hemihidratado) impregnado con antibiótico con microesferas de cemento de PMMA impregnadas con antibiótico estándar cuando se usa para llenar los vacíos creados por el desbridamiento quirúrgico en pacientes con osteomielitis crónica y/o pseudoartrosis infectada.

PACIENTES Y MÉTODOS

Criterios de inclusión/exclusión

Entre 2000 y 2003, 30 pacientes que requerían tratamiento quirúrgico por osteomielitis crónica o pseudoartrosis infectada se inscribieron en un ensayo prospectivo aleatorizado en un hospital afiliado a una universidad de atención terciaria. El estudio fue revisado y aprobado por la Junta de Ética en Investigación de St. Hospital de Miguel. Los pacientes adultos (mayores de 16 años) que dieron su consentimiento ingresaron en el estudio si se les diagnosticó osteomielitis o pseudoartrosis infectada caracterizada por síntomas clínicos presentes durante más de 90 días, presencia de hueso necrótico y cultivo de bacterias de procedimientos anteriores, biopsia quirúrgica o drenaje de senos paranasales. Modalidades estándar de diagnóstico por imágenes,²² incluyendo radiografía, tomografía computarizada y gammagrafía ósea/galio, para establecer el diagnóstico. El cierre definitivo de la herida al finalizar el procedimiento fue un requisito previo para la inclusión en el estudio. Se excluyeron las personas inmunocomprometidas, mentalmente incompetentes o embarazadas, así como los niños (menores de 16 años) y los pacientes con diabetes no controlada; hipersensibilidad a los aminoglucósidos; enfermedad ósea vascular, neurológica o degenerativa grave; hipercalcemia; Miastenia gravis; y los que reciben fármacos neurotóxicos y/o nefrotóxicos.

El BBS impregnado de antibiótico (Osteoset T; Wright Medical, Arlington, TN) está hecho de sulfato de calcio de grado médico y se proporciona en envases de 5, 10 y 20 cm.³viales Los gránulos son biodegradables y radiopacos. Cada pastilla pesa 0,1 g. 60,02 gy tiene aproximadamente 4,8 mm de diámetro y 3,3 mm de altura. Cada pastilla de BBS contiene 4% de sulfato de tobramicina,

lo que corresponde a 4,0 mg de sulfato de tobramicina (equivalente a 2,6 mg de tobramicina por gránulo). Se requieren aproximadamente 10 gránulos para llenar cada centímetro cúbico de hueso vacío. Los gránulos, en esta forma preparada, actualmente no están aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos.

Los pacientes que recibieron PMMA recibieron implantes de perlas de cemento de PMMA impregnadas con tobramicina. Un paquete (40 g) de cemento Simplex P (Stryker, Hamilton, Canadá) se mezcló con 2,4 g de tobramicina y la mezcla se moldeó en perlas a mano. Las perlas se ensartaron en un alambre quirúrgico y, una vez endurecidas, se aplicaron al defecto.

Aleatorización

Los pacientes fueron asignados al grupo de control o de estudio en base a la aleatorización por bloques con respecto al tiempo; entre cada conjunto secuencial de ocho pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión, cuatro fueron asignados al grupo de estudio y cuatro fueron asignados al grupo de control. Los pedidos aleatorios se generaron a partir de un generador de números aleatorios computarizado. Inmediatamente antes de la cirugía, el investigador abrió un sobre numerado secuencialmente en una serie de sobres de aleatorización sellados y numerados e inscribió al paciente en el brazo del estudio indicado en la hoja de papel.

Datos demográficos del paciente

El grupo de PMMA incluyó a 15 pacientes (11 hombres, cuatro mujeres) con una edad media de 45,6 años (rango, 24-70 años). Tres de los pacientes tenían antecedentes de diabetes, siete eran fumadores activos, uno tenía osteoporosis, tres tenían antecedentes de abuso de sustancias y uno era obeso. El grupo BBS estaba compuesto por 15 pacientes (10 hombres, cinco mujeres) cuya edad media era de 44,1 años (rango, 16-86 años). Dos de los pacientes tenían antecedentes de diabetes, cinco eran fumadores activos, tres tenían antecedentes de abuso de sustancias y cuatro eran obesos (tabla 1).

Clasificación

El grupo de PMMA incluyó 14 infecciones de origen postraumático, y los pacientes habían sido sometidos a una media de 3,7 cirugías previas en el sitio afectado (rango, 1-8). En el grupo BBS, 14 de las 15 infecciones fueron de origen postraumático, y cada paciente había sido sometido a cirugía previa en el sitio de la infección (media, 3,5 procedimientos; rango, 1-15).

Las infecciones de los pacientes se clasificaron según el sistema de clasificación de Cierny-Mader.²³ El grupo de PMMA incluyó un paciente con osteomielitis medular en estadio I, cuatro pacientes con osteomielitis localizada en estadio III y 10 pacientes con osteomielitis difusa en estadio IV. Había ocho hosts comprometidos sistémicamente (B) y siete hosts comprometidos localmente (B). En el grupo BBS, cinco pacientes tenían osteomielitis medular en estadio I, cuatro tenían osteomielitis localizada en estadio III y seis tenían osteomielitis difusa en estadio IV. En términos del estado fisiológico del huésped, tres eran huéspedes normales (A), siete eran huéspedes comprometidos sistémicamente (B) y cinco eran huéspedes comprometidos localmente (B).

Defectos Estructurales

Los huesos afectados en el grupo de PMMA incluyeron la tibia (10 casos), el fémur (tres casos) y el húmero (dos casos). Hubo ocho casos de pseudoartrosis infectada y siete casos de osteomielitis crónica. El tamaño del defecto/hueso óseo osciló entre 4,4 y 126 cm³

con una media de 27,5 cm³(medido y calculado inmediatamente después del desbridamiento). En el grupo BBS, los huesos infectados incluyeron la tibia (ocho casos), el fémur (cuatro casos), el húmero (dos casos) y el cúbito (un caso). Ocho pacientes fueron diagnosticados con pseudoartrosis infectada y siete con osteomielitis crónica. El tamaño medio del defecto óseo/vacío fue de 37,5 cm³con un rango de 3,1 a 120 cm³(medido y calculado inmediatamente después del desbridamiento). Con el número de pacientes disponibles, no pudimos detectar una diferencia estadística en los defectos óseos entre los dos grupos. (P=0,77).

Tratamiento quirúrgico

Todos los procedimientos fueron realizados por el autor principal (MDM). El tratamiento de la infección siguió un protocolo quirúrgico estándar con múltiples pasos quirúrgicos secuenciales: extracción del hardware implantado, desbridamiento del tejido óseo de granulación, cicatrizado y necrótico (con tejido enviado para cultivo definitivo), irrigación copiosa, obliteración del espacio muerto utilizando perlas de PMMA o Gránulos de BBS, refijación o entablillado, cierre o cobertura de tejidos blandos y terapia antibiótica sistémica posoperatoria.¹³Los principios y la secuencia del tratamiento quirúrgico para los grupos de PMMA y BBS fueron idénticos excepto por el material agregado para rellenar el defecto o vacío óseo (Figs. 1 y 2).

A ambos grupos se les realizó la estabilización esquelética según correspondía: seis pacientes recibieron fijación interna (cinco placas de compresión y una fijación con alambre de Kirschner) y nueve recibieron fijación externa (siete marcos de Ilizarov y dos fijadores externos grandes AO). Un paciente fue tratado con un yeso. Se logró la cobertura de tejido blando en todos los pacientes (incluido el uso de tres colgajos libres y un colgajo de piel) y el cierre de los sitios operatorios se logró utilizando técnicas de cierre estándar. En ningún caso se utilizaron drenajes.

Microbiología

En el grupo de PMMA, ocho de 15 pacientes tenían senos paranasales con drenaje activo. Se encontró un solo organismo infeccioso en 10 casos: *Staphylococcus aureus* (Tres); *Staphylococcus epidermidis* (dos); y uno de cada uno *Corynebacterium amycolstum*, *Streptococcus milleri*, cocos Gram-positivos anaerobios, *neisseria weaveri*, y *Streptococcus pyogenes*. Las infecciones fueron polimicrobianas en cinco casos e incluyeron *S. epidermidis* y bacilos difteroides (dos) y uno de cada uno de *Pseudomonas aeruginosa* y *peptostreptococcus magnus*; *S. aureus*; *S. epidermidis*; y *S. epidermidis* y *Enterococcus faecium*. Diez de 15 pacientes en el grupo BBS tenían senos paranasales con drenaje activo antes de la cirugía. Se encontraron organismos infecciosos únicos en nueve casos, incluidos *S. epidermidis* (Tres); *S. aureus* (Tres); y uno de cada uno *Serratia marcescens*, *Staphylococcus lugdunensis*, y *Enterococcus casseliflavus*. Seis pacientes tenían infecciones polimicrobianas, incluyendo uno de cada uno de *S. epidermidis* y bacilos difteroides; *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia marcescens*, y bacilos coliformes; *enterococo faecalis* y *citrobacter*; *S. aureus*, *S. epidermidis*, y *Enterococcus faecalis*; y *S. aureus*, *S. epidermidis*, y *Peptostreptococcus anaerobius*.

Terapia con antibióticos

Los pacientes que recibieron terapia con antibióticos antes de la cirugía suspendieron sus antibióticos 14 días antes de la operación para permitir que se obtuvieran cultivos definitivos de hueso y tejido blando tomados en el momento de la reconstrucción quirúrgica. A diferencia del ciclo tradicional de seis semanas de antibióticos intravenosos, nuestro protocolo posoperatorio requería un ciclo corto de antibióticos intravenosos seguido de una terapia oral adecuada, de acuerdo con los regímenes de tratamiento más recientes.^{13,24} En el grupo de PMMA, se administraron antibióticos intravenosos durante una media de 11,9 días, seguidos de antibióticos orales durante una media de 19,2 días. En el grupo de BBS, se administraron antibióticos intravenosos durante una media de 11,6 días, seguidos de antibióticos orales durante una media de 20,4 días. La cobertura antibiótica posoperatoria se basó en las sensibilidades bacterianas de los cultivos de tejidos profundos obtenidos en el momento de la cirugía e incluyó cefazolina (14 casos), clindamicina (14), cefalexina (13 casos), ciprofloxacina (12 casos), vancomicina (seis casos), cloxacilina (cinco casos), sulfametoxazol (dos casos), linezolid (un caso), amoxicilina (un caso) y gatifloxacina (un caso) (algunos pacientes recibieron combinaciones de medicamentos). Después del curso inicial de antibióticos, se inició un tratamiento adicional con antibióticos de forma individualizada en caso de complicación,

Medidas de resultado

La seguridad y eficacia de BBS en comparación con PMMA se evaluó mediante un criterio de valoración principal y tres secundarios. Los parámetros de resultado definidos fueron la ausencia de infección activa (punto final primario), el crecimiento de hueso nuevo en el vacío, la cicatrización de la pseudoartrosis y las complicaciones/operaciones repetidas (puntos finales secundarios).^{13,24} Se utilizó la tasa de complicaciones y eventos adversos en el grupo de BBS, en comparación con el grupo de PMMA, para evaluar la seguridad. La ausencia de infección activa se definió como una herida limpia y seca sin drenaje ni eritema/hinchazón/dolor local, sin signos/síntomas sistémicos de infección (fiebre, malestar) y sin evidencia de infección en los análisis de sangre (velocidad de sedimentación globular elevada) o radiografías (evidencia de destrucción ósea progresiva) a los 24 meses después de la operación. La evaluación del crecimiento óseo nuevo en el vacío se basó en el porcentaje de crecimiento óseo (medido en una escala categórica del 0 % al 100 % con incrementos del 20 %) según lo determinado mediante la lectura de películas radiográficas por un revisor independiente. La cicatrización de la pseudoartrosis se definió como la unión de tres de cuatro cortezas en dos radiografías ortogonales. Se registraron las complicaciones.

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 24 meses después de la operación (rango, 24-60 meses; media, 38 meses). La evaluación clínica, radiológica y serológica se realizó inmediatamente después de la operación y a las 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 año y 2 años. En el grupo de PMMA, se perdió el seguimiento de un paciente 2 semanas después de la operación, lo que dejó a 14 pacientes con seguimiento completo. Dentro del grupo BBS, un paciente murió por causas no relacionadas con

el estudio a los 6 meses. Esto dejó a 14 pacientes con seguimiento completo en el grupo de estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete de software SPSS (Versión 13) (SPSS Inc, Chicago, IL). La prueba se utilizó para variables continuas como la edad, la velocidad de sedimentación, el porcentaje de regeneración ósea, etc. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para variables categóricas entre los dos grupos como sexo, ausencia o presencia de infección, reoperaciones, etc. Se utilizó un chi cuadrado tradicional de Pearson cuando se cumplieron las condiciones estadísticas. Se utilizó la prueba exacta de Fisher en los casos en que una o más de las variables esperadas fuera menor de cinco. un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Grupo de polimetilmetacrilato

Infección

Para aquellos tratados con gránulos de cemento de PMMA impregnados con antibióticos estándar, se logró la erradicación de la infección en 12 de 14 (86 %) pacientes a los 24 meses después de la operación, según la definición del estudio. En este grupo, la tasa media de sedimentación de eritrocitos se redujo de 38,9 mm/h antes de la operación a 19 mm/h a los 6 meses después de la operación. Dos pacientes tuvieron recurrencia de su infección: uno sufrió amputación (*P. aeruginosa*) y el otro fue tratado médicamente con terapia antibiótica supresiva crónica (*S. epidermidis*).

Unión / Formación ósea

La unión ósea finalmente se logró en siete de ocho casos, aunque se produjo refractura en un caso que se curó con ferulización. Para los ocho casos de pseudoartrosis infectados, la unión radiográfica se logró a los 4 meses (un caso), 6 meses (un caso), 9 meses (un caso), 8 meses (un caso), 12 meses (un caso), 18 meses (un caso) y 24 meses (dos casos) para dar un tiempo medio de consolidación de 14 meses. La consolidación de la micción para los seis pacientes restantes ocurrió a los 3,5 meses (un caso), 6 meses (un caso), 8,5 meses (un caso) y 12 meses (tres casos) para un tiempo medio de consolidación de la micción de 9 meses. En general, el tiempo medio de curación ósea para los casos de vacío y pseudoartrosis fue de 10,8 meses.

Procedimientos quirúrgicos adicionales

Ocho pacientes regresaron al quirófano para cirugía adicional para un total de 15 procedimientos quirúrgicos adicionales. Seis pacientes se sometieron a una operación para retirar las perlas de cemento de PMMA implantadas y se realizó un injerto autógeno de cresta ilíaca (un caso con fijación concomitante) en la misma ocasión (media, 18 semanas después de la implantación; rango, 8-28 semanas). Se dejaron perlas de cemento en el lugar de la operación para los ocho pacientes restantes, quienes experimentaron la curación del hueso alrededor de las perlas. Tres cirugías fueron para revisión de fijación, dos para remoción de hardware y dos para reducción abierta y fijación interna después de refractura. Había dos pacientes en

este grupo que requirió amputación como resultado de infección recurrente (uno) o refractura (abierta, uno).

Grupo de sustitutos óseos bioabsorbibles

Infección

Para aquellos tratados con BBS, la erradicación de la infección se logró en el 86 % de los pacientes (12 de 14 participantes con seguimiento completo) según lo definido por la definición de este estudio a los 24 meses. La tasa media de sedimentación de eritrocitos se redujo de 32,2 mm/h antes de la operación a 16 mm/h a los 6 meses después de la operación. Hubo dos infecciones persistentes (*S. epidermidis*, *Serratia marcescens*).

Unión / Formación ósea

Todos los pacientes lograron consolidación ósea, aunque hubo un caso de refractura, que posteriormente curó. Para los casos de pseudoartrosis infectados, la unión radiográfica ocurrió a los 2 meses (un caso), 3 meses (un caso), 6 meses (tres casos), 12 meses (dos casos) y 24 meses (un caso) para dar una unión media tiempo de 9 meses. Para los pacientes con un defecto óseo, la consolidación ocurrió a los 3 meses (dos casos), 4 meses (un caso), 6 meses (dos casos) y 9 meses (dos casos) para un tiempo medio de consolidación de vacío de 6 meses.

Reabsorción de pellets

Los gránulos de BBS ya no eran visibles radiográficamente después de 4 semanas (un caso), 6 semanas (cuatro casos), 8 semanas (cuatro casos), 10 semanas (dos casos) y 12 semanas (tres casos) para dar una media del 100 % tiempo de reabsorción del pellet de 8 semanas.

Procedimientos quirúrgicos adicionales

Cinco pacientes experimentaron complicaciones durante el curso del estudio que requirieron siete procedimientos operativos adicionales. Un paciente experimentó una placa rota y una refractura un año después de la operación, lo que requirió una intervención quirúrgica repetida dos veces. Un paciente experimentó reinfección y refractura que requirió irrigación y desbridamiento repetidos seguidos de revisión de la fijación. Un paciente tuvo una infección de la herida que se resolvió después de la irrigación, el desbridamiento y el tratamiento con antibióticos. Un paciente tenía una rodilla rígida (menos de 90 de flexión), que requirió liberación quirúrgica. Otro paciente tenía una neuropraxia del nervio tibial que se resolvió después de la extracción del alambre de Ilizarov en la clínica. Este paciente desarrolló pseudoartrosis y requirió fijación repetida.^{9,12,13} Un paciente en quien la infección reapareció fue tratado con supresión antibiótica (*S. epidermidis*).

Aunque no hubo diferencia en el número de pacientes que requirieron intervención quirúrgica repetida (PMMA, ocho versus BBS, cinco; $P < 0,05$), el número total de procedimientos quirúrgicos repetidos requeridos en el grupo de PMMA fue mayor que en el grupo de BBS (PMMA, 15 versus BBS, siete; $P < 0,04$) (fig. 3).

DISCUSIÓN

La erradicación quirúrgica exitosa de la osteomielitis requiere un desbridamiento radical de los tejidos afectados y se ayuda con la administración de antibióticos locales además de los sistémicos.

terapia.^{2,4,8-12,14-21} Investigaciones anteriores muestran que la osteomielitis crónica en la mayoría de los casos es causada por bacterias que crecen en comunidades de biopelículas,²⁵⁻²⁷ que hacen que el organismo infectante sea resistente a niveles de antibióticos sistémicos hasta 1000 veces más altos que los niveles terapéuticos normales.²⁸ Esto ayuda a explicar la naturaleza persistente y recurrente de la osteomielitis y la dificultad para erradicar la infección establecida en el hueso. La inducción de niveles altos de antibióticos locales después de un desbridamiento quirúrgico completo es, por lo tanto, un componente crucial en la resolución a largo plazo de la osteomielitis crónica o la pseudoartrosis infectada.^{13,26,28}

Aunque existe consenso con respecto al tratamiento quirúrgico de la osteomielitis (desbridamiento radical del tejido infectado/necrótico combinado con administración local de antibióticos), la cuestión de cómo obliterar el espacio muerto que deja el desbridamiento quirúrgico mientras se inducen al mismo tiempo niveles elevados de antibióticos locales es actualmente un tema de escrutinio. Aunque el uso de microsferas de cemento de PMMA impregnadas de antibióticos seguidas de un injerto óseo autógeno todavía se considera el estándar de oro, sus desventajas son bien conocidas.^{5,1-8}

Debido a que el PMMA no es biodegradable y representa un cuerpo extraño, las perlas tienen el potencial de servir como sitios para infecciones recurrentes si se dejan en el vacío más allá del período de elución efectiva del antibiótico.^{4,5} El PMMA no ayuda en el crecimiento óseo y, en la mayoría de los casos, no se puede producir un crecimiento óseo significativo hasta que se retiran las perlas y se inserta un injerto óseo, lo que retrasa el proceso de curación. Además, es posible que los antibióticos incrustados dentro de las perlas de cemento no se eluyan por completo, lo que conduce a la liberación de niveles subterapéuticos de antibióticos durante un período sostenido de tiempo.^{4,29} Esto puede aumentar el riesgo de desarrollar organismos resistentes a los antibióticos. El propio PMMA también se ha asociado con una disminución de la función inmunitaria,

deteriorando la capacidad del cuerpo para erradicar cualquier infección restante.³⁰ Además de los problemas asociados con las perlas de cemento en sí, existe la morbilidad asociada con el injerto óseo autógeno de la cresta ilíaca, que se realiza más comúnmente como la segunda etapa del tratamiento estándar. Este procedimiento produce dolor adicional, tiempo de anestesia y pérdida de sangre y está asociado con riesgos, que incluyen inestabilidad, infección y fracturas por fatiga del sitio donante. Está claro que un sustituto óseo reabsorbible osteoconductor que es tan eficaz como el PMMA en la erradicación de la infección tiene muchas ventajas clínicas potenciales.¹³

Múltiples estudios previos han demostrado que el hemihidrato de sulfato de calcio impregnado de tobramicina tiene una alta eficacia clínica en la erradicación de infecciones y juega un papel permisivo en la formación de hueso nuevo. Sin embargo, ninguno de estos estudios tuvo un grupo de control comparable de la terapia estándar de microsferas de PMMA impregnadas con antibióticos seguidas de la inserción de un injerto óseo en la cresta ilíaca para promover la cicatrización del vacío óseo o la pseudoartrosis. Hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primer ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que compara la terapia estándar con PMMA con un BBS (sulfato de calcio impregnado con tobramicina hemihidrato) en el tratamiento de la infección ósea. Los resultados de nuestro estudio respaldan hallazgos previos con respecto a la efectividad y seguridad del sulfato de calcio impregnado de antibióticos en el tratamiento de la osteomielitis. Los grupos de PMMA y BBS experimentaron tasas de curación comparables, y el crecimiento de hueso nuevo se correspondió con las tasas de reabsorción de gránulos, lo que indica que el BBS desempeña un papel osteoconductor en el crecimiento de hueso nuevo. Blaha et al demostraron que el sulfato de calcio hemihidrato es osteoconductor, apoya la infiltración de nuevos vasos sanguíneos y células osteogénicas (se demostró que los osteoblastos se unen a la

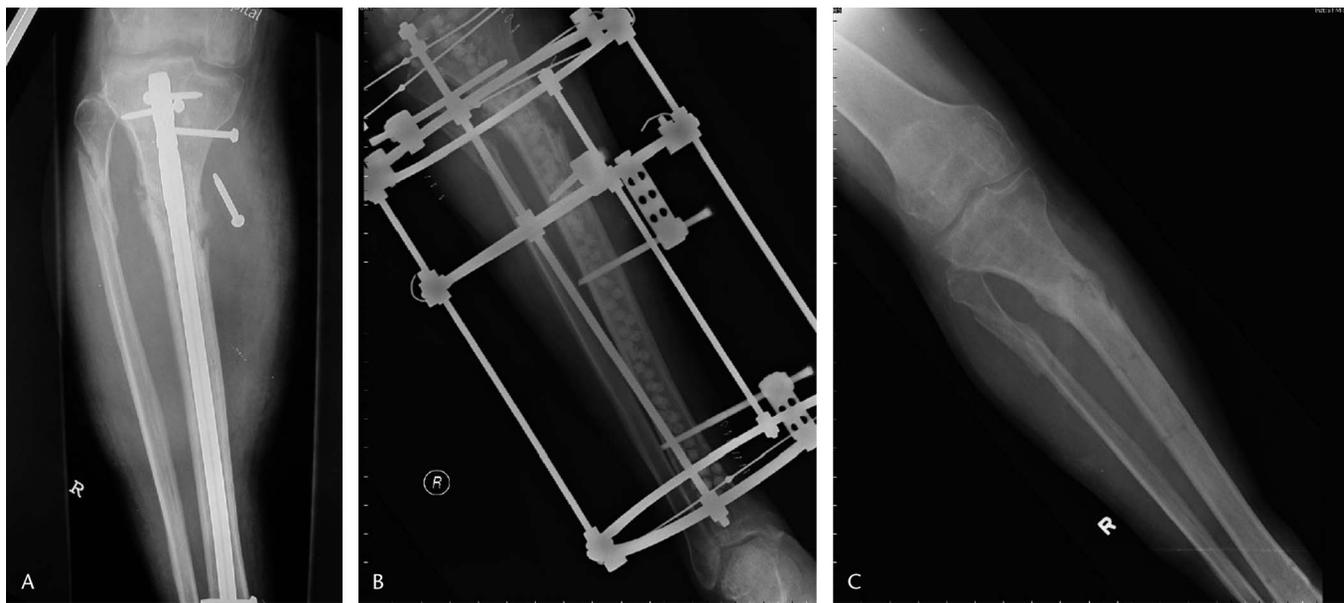


FIGURA 1. (A) Radiografía anteroposterior de una pseudoartrosis tibial proximal infectada en un médico varón de 47 años con sepsis intramedular, drenaje activo, pérdida de fijación y deformidad en varo significativa. (B) Radiografía anteroposterior después de la extracción del hardware, el desbridamiento radical, la irrigación, la inserción de gránulos de sulfato de calcio impregnados de antibiótico y la aplicación de un fijador externo de anillo. (C) Radiografía anteroposterior 1 año después de la operación después de la extracción del fijador que muestra una unión ósea sólida y una alineación anatómica. Clínica y radiográficamente, el paciente estaba libre de infección.



FIGURA 2.A - B, Radiografías anteroposterior y lateral de un hombre de 54 años con osteomielitis crónica postraumática de la tibia proximal después de retirar el hardware, desbridamiento radical, irrigación e inserción de microesferas de polimetilmetacrilato impregnadas con tobramicina. La pseudoartrosis fue relativamente estable clínicamente y no se utilizó fijación adicional. (C - D) Radiografías anteroposterior y lateral después de la extracción de cuentas, injerto óseo de cresta ilíaca y fijación interna de revisión. A los 3 años después de la operación, era evidente una unión ósea sólida y no había evidencia de recurrencia de la infección.

superficie de los gránulos) y previene el crecimiento interno de tejido blando.³¹ Otros han demostrado que el sulfato de calcio es osteoconductor y actúa como andamio para la reparación ósea.^{14,18-20} En nuestro estudio, el grupo BBS demostró una erradicación de la infección similar a la del grupo PMMA, lo que indica capacidades microbicidas comparables con el beneficio clínico de requerir menos procedimientos posteriores.

Aunque se puede incorporar cualquier antibiótico soluble en agua al cristal de sulfato de calcio hemihidrato o PMMA, la elección ideal de antibiótico(s) sigue siendo controvertida. Aunque los perfiles de resistencia microbiológica actuales pueden hacer que la terapia combinada sea más atractiva, consideramos que era necesario elegir un solo antibiótico consistente para minimizar las variables y tener un estudio lo más científicamente válido posible. Cuando comenzamos este estudio en 1999, elegimos la tobramicina como antibiótico por varias razones. Las bacterias comunes responsables de la osteomielitis son estafilococos, pseudomonas, y Escherichia especie con la Estafilococcus especies

siendo la bacteria causante del 65% al 85% de los casos osteomielíticos^{7,13,24,26,27,29}; la tobramicina es generalmente eficaz contra la mayoría de estas especies. Además, aunque ciertos organismos no son sensibles a la tobramicina en los niveles que se pueden obtener con la terapia sistémica, las concentraciones locales extremadamente altas liberadas por el implante pueden, no obstante, resultar en la erradicación de la infección.^{7,32} Sin embargo, creemos que es probable que la tobramicina sola no fuera la elección óptima de antibiótico para algunos pacientes en nuestro estudio, especialmente cuando se consideran los fracasos del tratamiento (dosS. epidermidis, unaserratia, una Pseudomonas). Existe abundante información sobre las características de elución de la tobramicina tanto a partir de PMMA como de sulfato de calcio. Turner et al realizaron estudios sobre las características de elución de tobramicina a partir de gránulos de sulfato de calcio.^{18,19}

Después de implantar gránulos de sulfato de calcio que contenían tobramicina al 10 % dentro de los defectos medulares de los húmeros caninos, encontraron que los niveles séricos aumentaron a 30,3 metrog/mL dentro de la primera hora (pero no excedieron los niveles tóxicos) y fueron indetectables

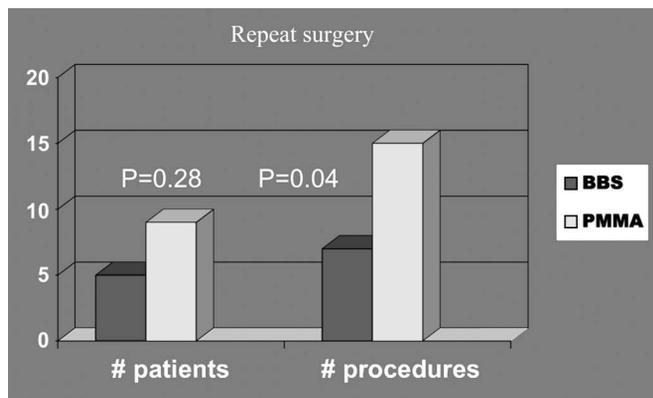


FIGURA 3. Repita los procedimientos quirúrgicos después del procedimiento quirúrgico inicial. Aunque no hubo diferencia en el número de pacientes que requirieron reoperación, se requirieron significativamente más procedimientos posteriores en el grupo de polimetilmetacrilato (PMMA). BBS, sustituto óseo bioabsorbible.

después de 24 horas independientemente del número de gránulos implantados. Las concentraciones terapéuticas locales de tobramicina se mantuvieron durante 14 días después de una ráfaga inicial hasta un máximo de 1099 metrog/ml (miles de veces mayor que la concentración inhibitoria mínima para la mayoría de las especies de estafilococos) 1 hora después de lo cual se produjo una disminución constante. Elución fue 3.1 metrog/mL a los 7 días y 2,6 metrog/mL a los 14 días; estos niveles todavía están muy por encima de la concentración inhibitoria mínima para *S. aureus*, el principal organismo infeccioso en la osteomielitis. Estudios anteriores informaron hallazgos similares y mostraron que los niveles terapéuticos locales de tobramicina se mantuvieron durante 22 a 28 días.^{15,16}

TABLA 1. Clasificación y datos demográficos de los pacientes

Demografía	Grupo BBS (n = 15)	Grupo PMMA (n = 15)
Masculino	10	11
Mujer	5	4
Edad media (años)	44,1 (rango, 16–86)	45,6 (rango, 24–70)
Infección postraumática en origen	14	14
Número medio de anteriores cirugías al sitio operatorio	3.5 (rango, 1–15)	3.7 (rango, 1–8)
Ubicación del vacío/defecto		
Fémur	4	3
Húmero	2	2
Tibia	8	10
Cubito	1	0
Clasificación de Cierny-Mader		
Etapa 1: osteomielitis medular	5	1
Etapa 2: osteomielitis superficial	0	0
Etapa 3: osteomielitis localizada	4	4
Etapa 4: osteomielitis difusa	6	10
Diagnóstico		
Seudoartrosis infectada	8	8
osteomielitis crónica	7	7

BBS, sustituto óseo bioabsorbible; PMMA, polimetilmetacrilato.

Nuestro estudio está sujeto a importantes limitaciones, especialmente el pequeño tamaño de la muestra (30 pacientes). Primero, este pequeño tamaño de muestra resultó en una falta de significación estadística en las diferencias observadas entre los grupos de estudio y control para la mayoría de los resultados. Esto podría dar lugar a un posible error beta: la incapacidad de mostrar estadísticamente una diferencia real como resultado de un tamaño de muestra pequeño. De manera similar, aunque no estadísticamente diferente, hubo más pacientes con afecciones sistémicas (tabaquismo, diabetes) en el grupo de PMMA que en el grupo de BBS (10 de 15 frente a siete de 15), lo que podría influir en los resultados. Además, es difícil basar las recomendaciones clínicas en tan pocos pacientes, y nuestro estudio debe considerarse preliminar y sugiere que los sustitutos óseos impregnados de antibióticos parecen seguros y relativamente efectivos clínicamente.

Otra limitación es la duración del periodo de seguimiento; La osteomielitis es notoria por su naturaleza recurrente y se sabe que las infecciones reaparecen muchos años después de una cura percibida.^{1,2,7,13,30} Nuestro seguimiento mínimo de 2 años (seguimiento medio, 34 meses), por lo tanto, puede ser un periodo de tiempo insuficiente para concluir que se ha producido la erradicación absoluta de la infección. Además, aunque utilizamos criterios objetivos para nuestro punto final primario (erradicación de la infección), uno de nuestros puntos finales secundarios (intervención quirúrgica repetida) se basó en la toma de decisiones del cirujano y, por lo tanto, está sujeto a posibles sesgos.

Nuestro trabajo preliminar se suma a la evidencia de que los gránulos de sulfato de calcio impregnados con antibióticos son una alternativa eficaz y segura a las perlas de PMMA impregnadas con antibióticos estándar en el tratamiento de la osteomielitis crónica y la pseudoartrosis infectada. Además de demostrar una tasa equivalente de erradicación de infecciones, disminuyen la tasa de procedimientos quirúrgicos secundarios y pueden ayudar a eliminar la movilidad asociada con la cirugía adicional requerida para la extracción de perlas de cemento y el injerto óseo en el procedimiento estándar de dos etapas. El tratamiento de esta condición sigue siendo un desafío clínico; se requiere más trabajo para confirmar nuestros hallazgos y dilucidar el antibiótico ideal o la combinación de antibióticos frente a los perfiles de sensibilidad microbiológica cambiantes.

REFERENCIAS

- Buchholz HW, Elson RA, Heinert K. Cemento acrílico cargado con antibióticos: conceptos actuales. *Clin Orthop Relat Res.* 1984, 190: 96–108.
- Cho SH, Song HR, Koo KH, et al. Perlas de cemento impregnadas de antibióticos en el tratamiento de la osteomielitis crónica. *Toro Hosp Jt Dis.* 1997, 56: 140–144.
- Evans RP, Nelson CL. Perlas de polimetilmetacrilato impregnadas con gentamicina en comparación con la terapia con antibióticos sistémicos en el tratamiento de la osteomielitis crónica. *Clin Orthop Relat Res.* 1993, 295: 37–42.
- Bowyer GW, Cumberland N. Liberación de antibióticos de gránulos y perlas impregnados. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 1994, 36: 331–335.
- Kanellakopoulou K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Sistemas portadores para la administración local de antibióticos en infecciones óseas. *drogas* 2000, 59: 1223–1232.
- Patzakis MJ, Mazur K, Wilkins J, et al. Cuentas septopales e injerto óseo autógeno para defectos óseos en pacientes con osteomielitis crónica. *Clin Orthop Relat Res.* 1993, 295: 112–118.
- 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 articulación infectada. *Cirugía de articulación ósea J Br.* 1999, 81: 440–443.

8. Beardmore A, Brooks D, Wenke J, et al. Efectividad de la administración local de antibióticos con un sustituto de injerto óseo osteoinductivo y osteoconductor. *J Bone Joint Surg Am.*2005, 87: 107-112.
9. Borrelli J, Prickett WD, Ricci WM. Tratamiento de pseudoartrosis y defectos óseos con injerto óseo y sulfato de calcio. *Clin Orthop Relat Res.*2003; 411: 245-254.
10. Dahners LE, Funderburk CH. Yeso de París cargado con gentamicina como tratamiento de la osteomielitis experimental en conejos. *Clin Orthop Relat Res.*1987, 219: 278-282.
11. Gitelis S, Brebach G. El tratamiento de la osteomielitis crónica con un implante impregnado de antibiótico biodegradable. *J Orthop Cirugía.*2002, 10: 53-60.
12. Gitelis S, Haggard W, Piasecki P, et al. Uso de un sustituto de injerto óseo a base de sulfato de calcio para lesiones óseas benignas. *Ortopedia.*2001, 24: 162-166.
13. McKee MD, Wild LM, Schemitsch EH, et al. El uso de un sustituto óseo bioabsorbible, osteoconductor y impregnado de antibiótico en el tratamiento de defectos de huesos largos infectados: primeros resultados de un ensayo prospectivo. *J Orthop Trauma.*2002, 16: 622-627.
14. Nelson CL, McLaren SG, Skinner RA, et al. El tratamiento de la osteomielitis experimental mediante desbridamiento quirúrgico y la implantación de gránulos de sulfato de calcio tobramicina. *J Orthop Res.*2002, 20: 643-647.
15. Pujalte J, Wicklund B, Tsukayama D, et al. Elución de tobramicina a partir de gránulos de yeso de París. *Actas de la 44ª Reunión Anual de la Sociedad de Investigación Ortopédica;* 1998.
16. Richelsoff KC, Petersen DW, Haggard WO, et al. Características de elución del hemihidrato de sulfato de calcio de grado médico impregnado con tobramicina. *Actas de la 44ª Reunión Anual de la Sociedad de Investigación Ortopédica;* 1998.
17. Thomas D, Brooks D, Bice T, et al. El sulfato de calcio impregnado de tobramicina previene la infección en heridas contaminadas. *Clin Orthop Relat Res.* 2005, 441: 366-371.
18. 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 de injerto óseo reabsorbible, expansor de injerto óseo y método para la administración local de antibióticos. *La experiencia de una institución. J Bone Joint Surg Am.*2001; 83 (Suplemento 2): 8-18.
19. Turner T, Urban R, Hall D, et al. 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.
20. Urban RM, Turner TM, Hall DJ, et al. Cicatrización de grandes defectos tratados con gránulos de sulfato de calcio que contienen partículas de matriz ósea desmineralizada. *Ortopedia.*2003, 26 (Suplemento 5): 581-585.
21. Sulo I. Gránulos de yeso impregnados con gentamicina en el tratamiento del hueso infectado [en francés]. *Rev Chir Orthop Repairrice Appar Mot.*1993; 79: 299-305.
22. Termaat MF, Raijmakers PGHM, Scholten HJ, et al. la exactitud de diagnóstico por imágenes para la evaluación de la osteomielitis crónica: una sistemática revisión y metanálisis. *J Bone Joint Surg Am.*2005, 87: 2464-2471.
23. Cierny G 3ro, Mader JT, Penninck JJ. Un sistema de estadificación clínica para adultos osteomielitis. *Clin Orthop Relat Res.*2003, 414: 7-24.
24. Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB, et al. Una comparación de corto- y terapia antibiótica intravenosa a largo plazo en el manejo postoperatorio. *tratamiento de la osteomielitis del adulto. Cirugía de articulación ósea J Br.*1999, 81: 1046-1050.
25. Nickel JC, Ruseska I, Wright JB, et al. Resistencia a la tobramicina de las células de *Pseudomonas aeruginosa* creciendo como una biopelícula en el catéter urinario material. *Quimioterapia de agentes antimicrobianos.*1985, 27: 619-624.
26. Hashmi MA, Norman P, Saleh M. El manejo de enfermedades crónicas osteomielitis por el método de Lautenbach. *Cirugía de articulación ósea J Br.* 2004, 86: 269-275.
27. Lambe DW Jr., Ferguson KP, Mayberry-Carson KJ, et al. Cuerpo extraño-osteomielitis experimental asociada inducida con *Bacteroides fragilis* y *Staphylococcus epidermidis* en conejos. *Clin Orthop Relat Res.*1991; 266: 285-294.
28. Mayberry-Carson KJ, Tober-Meyer B, Smith JK, et al. Bacteriano adherencia y formación de glucocálix en osteomielitis experimentalmente inducido con *Staphylococcus aureus*. *Inmunidad a infecciones*1984, 43: 825-833.
29. Adams K, Couch L, Cierny G, et al. Evaluación in vitro e in vivo de difusión de antibióticos a partir de polimetilmetacrilato impregnado de antibiótico rosario. *Clin Orthop Relat Res.*1992, 278: 244-252.
30. Granchi D, Ciapetti G, Savarino L, et al. Efectos del cemento óseo extractos sobre la respuesta inmune mediada por células. *Biomateriales.*2002; 23: 1033-1041.
31. Bla JD. Relleno de huesos óseos de sulfato de calcio. *Ortopedia.*1998; 21: 1017-1019.
32. Wilson KJ, Cierny G, Adams KR, et al. Evaluación comparativa de la difusión de tobramicina y cefotaxima fuera de perlas de polimetilmetacrilato impregnadas de antibiótico. *J Orthop Res.*1988, 6: 279-286.