



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. "VICTORIO DE LA FUENTE NARVÁEZ", DISTRITO  
FEDERAL

EFICACIA DEL LINEZOLID VERSUS VANCOMICINA  
IMPREGNADO EN CEMENTO ÓSEO EN INFECCIONES  
PERIPROTÉSICAS

REVISIÓN SISTEMÁTICA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ORTOPEDIA

PRESENTA:

DR. ALBERTO HERNÁN RODRÍGUEZ PESINA

Médico Residente del 4º año Ortopedia



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
DR. "VICTORIO DE LA FUENTE NARVÁEZ", DISTRITO  
FEDERAL

EFICACIA DEL LINEZOLID VERSUS VANCOMICINA  
IMPREGNADO EN CEMENTO ÓSEO EN INFECCIONES  
PERIPROTÉSICAS

Tesis de posgrado para obtener la especialidad médica en:

ORTOPEDIA

Presenta:

Dr. Alberto Hernán Rodríguez Pesina<sup>a</sup>

Investigador Principal: Dr. Octaviano Rosalez Serafin<sup>b</sup>

Tutor: Dr. Pablo Tejerina Vargas<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Médico Residente del 4<sup>o</sup> año, Especialidad de Ortopedia y Traumatología, sede HTOVFN.

<sup>b</sup> Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología, Jefe de Servicio y Médico Adjunto del Servicio de Rescate Osteoarticular, Hospital de Ortopedia “Victorio de la Fuente Narváez”

<sup>c</sup> Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología, Médico Adjunto del Servicio de Rescate Osteoarticular, Hospital de Ortopedia “Victorio de la Fuente Narváez”

**Correspondencia: Dr. Octaviano Rosalez Serafin** . Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, 2do piso (Servicio de Rescate Osteoarticular) UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal. IMSS, México, D. F. Colector 15 s/n (Av. Fortuna) Esq. Av. Instituto Politécnico Nacional. Col. Magdalena de las Salinas, Deleg. Gustavo A. Madero. C.P. 07760. Tel: 5747 3500 ext. 25391

Email: octaviano.rosales@imss.gob.mx

**Correspondencia: Dr. Pablo Tejerina Vargas**. Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, 2do piso (Servicio de Rescate Osteoarticular) UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal. IMSS, México, D. F. Colector 15 s/n (Av. Fortuna) Esq. Av. Instituto Politécnico Nacional. Col. Magdalena de las Salinas, Deleg. Gustavo A. Madero. C.P. 07760. Tel: 5747 3500 ext. 25391

Email: pablo\_tejerina@hotmail.com

**Correspondencia: Dr. Alberto Hernán Rodríguez Pesina**. UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal. IMSS, México, D. F. Colector 15 s/n (Av. Fortuna) Esq. Av. Instituto Politécnico Nacional. Col. Magdalena de las Salinas, Deleg. Gustavo A. Madero. C.P. 07760. Tel: 5747 3500 ext. 25537

Email: hernan\_rodriguez21@hotmail.com

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**“ DR VICTORIO DE LA FUENTE NARVÁEZ ”**

**DISTRITO FEDERAL.**

Hoja de aprobación

---

Dr. Lorenzo Rogelio Bárcena Jiménez  
Director General de La Unidad Médica de Alta Especialidad  
“Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Distrito Federal.

---

Dr. José Jaime González Hernández  
Director de Hospital de Ortopedia La Unidad Médica de Alta Especialidad  
“Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Distrito Federal.

---

Dr. Uría M. Guevara López  
Director de Educación e Investigación en Salud de La Unidad Médica de Alta Especialidad  
“Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Distrito Federal.

---

Dr. Rubén Torres González  
Jefe de División de Investigación en Salud de La Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr.  
Victorio de la Fuente Narváez” Distrito Federal.

---

Dr. Leobardo Roberto Palapa García  
Jefe de División de Educación en Salud Hospital Traumatología de La Unidad Médica de  
Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Distrito Federal.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**“ DR VICTORIO DE LA FUENTE NARVÁEZ ”**

**DISTRITO FEDERAL.**

Hoja de aprobación

---

Dra. Elizabeth Pérez Hernández  
Jefe de División de Educación en Salud Hospital de Ortopedia de La Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Distrito Federal.

---

Dr. Manuel Ignacio Barrera García  
Coordinador Clínico de Educación en Salud Hospital de Ortopedia de La Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Distrito Federal.

---

Dr. Benjamín Joel Torres Fernández  
Profesor Titular de la especialidad de Ortopedia de La Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Distrito Federal.

---

Dr. Pablo Tejerina Vargas  
Médico Adjunto del Servicio de Rescate Osteoarticular, Hospital de Ortopedia “Victorio de la Fuente Narváez”. Tutor de Tesis

*A mi padre y a mi madre* por darme la vida y amor, ser mi inspiración y motivación. Sin ustedes no estaría aquí.

*A mi esposa Giselle* por su apoyo incondicional, estar siempre a mi lado en momentos difíciles y compartir éxitos. Ser mi mejor amiga.

*A Viri, Monica y Mauri* por ser los mejores hermanos que puede uno pedir.

*A mis compañeros* por brindarme la oportunidad de compartir con ellos una etapa importante en mi vida.

*Al Dr. Pablo Tejerina y Dr. Felipe Martinez Unda* por su apoyo para la realización de la presente tesis y la brindarme su amistad.

*A los pacientes* por brindarme su confianza y se parte importante en mis formación como ortopedista.

# Índice

- I. Resumen
- II. Antecedentes
- III. Justificación y planteamiento del problema
- IV. Pregunta de investigación.
- V. Objetivos
- VI. Hipótesis de trabajo
- VII. Material y métodos
  - VII.1 Diseño
  - VII.2 Sitio
  - VII.3 Período
  - VII.4 Material
    - VII.4.1. Criterios de selección
  - VII.5 Métodos
    - VII.5.1. Metodología
    - VII.5.2. Modelo conceptual
    - VII.5.3. Descripción de variables
    - VII.5.4. Recursos Humanos
    - VII.5.5. Recursos materiales
    - VII.5.6. Cálculo de tamaño de muestra
- VIII. Análisis estadístico
- IX. Consideraciones éticas
- X. Factibilidad
- XI. Resultados
- XII. Discusiones
- XIII. Conclusiones
- XIV. Referencias bibliográficas
- XV. Anexos



## **I.RESUMEN**

**Objetivo:** Identificar la eficacia del linezolid impregnado en cemento óseo en infecciones peri protésicas tanto de cadera como de rodilla mediante una Revisión Sistemática.

**Material y métodos:** se realizará un estudio con un diseño de Revisión Sistemática de acuerdo a las recomendaciones realizadas por el Grupo Cochrane estableciéndose 2 niveles o nodos.1.- La eficacia del linezolid versus vancomicina impregnado en cemento óseo en infecciones peri protésicas. 2.- Nivel de evidencia y grado recomendación, con base a la fase clínica en la que se encuentre. Se realizará la búsqueda de palabras clave acorde a los criterios del Medical Subject Headings (MeSH) y posteriormente se utilizarán gestores de búsqueda de fuente primaria: PubMed y posteriormente para descarga completa del artículo con OVID, Cochrane, EBSCOhost, Elsevier, Medigraphic, Google. Posteriormente serán evaluados por duplicidad en forma estandarizada y cegada entre dos observadores, utilizando los criterios Delphi.

**Análisis estadístico:** Se realizará una descripción de las variables, análisis de homogeneidad posteriormente se identificaron los valores de concordancia entre los observadores de acuerdo a los estadísticos Kappa y el porcentaje de concordancia inter-observador, siendo considerados como confiables los valores  $\geq 0.80$ .

**Resultados de la búsqueda:** el presente estudio mostro un porcentaje de concordancia inter-observador del 100% y un valor de Kappa del 1.00 mediante la evaluación analítica de la escala de evaluación de Jadad. Para el nivel de evidencia y el grado de recomendación el porcentaje de concordancia inter-observador fue del 100%. El 57% de los estudios fueron clínicos controlados y el 43% restante fueron estudios experimentales *in vitro*. El 71% fueron nivel IIIC y el 29% nivel IIb.

**Conclusiones:** La presente revisión sistemática no logro realizar una comparación entre el uso del linezolid y la vacomicina impregnados en cemento óseo debido a la limitada información que se obtuvo, ya que no se han realizado estudios de linezolid en la práctica clínica, solo estudios *in vitro*. Nosotros creemos que el uso de antibiótico en cemento óseo es un coadyuvante importante en el tratamiento de la infección peri protésica, que no sustituye al desbridamiento y escarificación realizado en la primera etapa, por lo que se tiene que considerar la piedra angular en el procedimiento. Con el aumento en la resistencia antibiótica el linezolid es una alternativa atractiva para su uso en espaciadores sin embargo se tendrán que realizar más estudios para poder llevarlo a la práctica clínica.

## **II. ANTECEDENTES**

La artroplastia total es uno de los tipos de operaciones más frecuentes y exitosas en ortopedia. La infección es una complicación rara, aunque devastadora, del procedimiento y tiene una prevalencia comunicada de 0.5-1% para la artroplastia total de cadera y de 0.5-2% para la artroplastia total de rodilla <sup>(1,2)</sup>. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son 20-40% *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus* en el 25-35% y *Enterococcus sp* en un 8-20%. <sup>(3,4,5)</sup>. Se considera que el estándar de oro para el tratamiento actual de la infección crónica tardía es la artroplastia de revisión en dos tiempos, que consiste en la extracción de la prótesis y el cemento, desbridamiento completo, colocación de un espaciador de cemento impregnado de antibiótico, un tratamiento con antibióticos intravenosos y un segundo tiempo para la artroplastia de revisión. Gracias al agregado de cemento con antibiótico, las tasas de erradicación exitosa de la infección son hasta del 91%.<sup>(6)</sup> En la actualidad, se considera que el empleo de espaciadores de cemento óseo de polimetilmetacrilato impregnado de antibiótico es el estándar de oro para los casos de infección crónica del sitio de artroplastia total, ya que liberan altas dosis de antibióticos en el sitio de infección y permiten alcanzar concentraciones locales más altas que las logradas con antibióticos sistémicos solos, con escaso efecto sobre los niveles séricos o urinarios. Se los puede utilizar incluso para tratar hueso avascular infectado, que está aislado de los antibióticos sistémicos, lo que evita la posible toxicidad sistémica que puede ocasionar la administración intravenosa. <sup>(7,8,9,10)</sup>

Durante décadas, se han usado con éxito espaciadores de cemento óseo de polimetilmetacrilato con altas dosis de antibiótico hechos a mano, para el tratamiento de infecciones establecidas en los sitios de prótesis articulares. Es importante destacar que la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) ha aprobado la producción comercial de solo de cementos óseos impregnados de antibióticos a dosis bajas, los cuales no son efectivos para el tratamiento de infecciones establecidas en los sitios de prótesis articulares, , aunque se los puede usar con fines profilácticos en los pacientes con alto riesgo que van a ser sometidos a artroplastía total de cadera o rodilla , o en el segundo tiempo de una revisión de artroplastia total en dos tiempos, después de haber erradicado la infección. Por lo tanto los cirujanos deben agregar antibióticos al cemento para alcanzar las altas dosis sugeridas para el tratamiento de la infección articular protésica. Hay dos variantes de cemento óseo de polimetilmetacrilato impregnado con antibiótico, las formas comerciales pre mezcladas en donde el antibiótico es mezclado con el

polímero (polvo) del cemento manufacturado por la casa comercial y las formulaciones no comerciales en donde el antibiótico es mezclado manualmente con el polímero (polvo) del cemento óseo en quirófano en el momento de realizar el procedimiento. Para ambas variantes el antibiótico cargado es bajo (0.5-1.0 gr por 40 gr de polvo) y alto (2.0-4.0 gr por 40 gr de polvo), cuando el cemento óseo impregnado de antibiótico es utilizado para profilaxis (artroplastia primaria y la segunda etapa en artroplastia de revisión en dos tiempos) y para el tratamiento de una infección peri protésica activa (artroplastia secundaria) respectivamente. (1,11,12)

El efecto antibiótico documentado para las altas dosis del cemento óseo impregnado con antibiótico está limitada al hematoma de la herida y a aproximadamente 1 cm de hueso y unos cuantos centímetros de los tejidos blandos inmediatamente adyacentes a los depósitos de liberación del antibiótico. Durante la extracción de la prótesis, bacterias pueden ser diseminadas desde el sitio infectado, y estas células planktonicas tienen el potencial de sembrarse y sobrevivir en sitios remotos de los depósitos locales de antibiótico. Los niveles de antibiótico requeridos para erradicar las bacterias en el biofilm son más de 100 veces más altas que el nivel requerido para erradicar a las misma bacteria en su forma planktonica. (12)

En la infección periprotésica la resistencia antibiótica por bacterias gram positivas se han incrementando en la última década, en particular el *S.aureus* metilicilino resistente, la cual se ha asociado a estancias intrahospitalarias prolongadas, con incremento en la mortalidad en un rango de 7- 62% y en los costos hospitalarios los cuales son de 3 a 6 veces mayores que el procedimiento de artroplastia primario. (13,14)

La elución de antibióticos a partir de cemento óseo depende de varios factores, el tipo de antibiótico, la concentración y el número de antibióticos, la porosidad y el tipo de cemento, la superficie del espaciador, todos participan en la liberación del antibiótico. Durante los estudios *in vitro* se ha visto que la cinética de elución del antibiótico ocurre en tres fases, un fase ráfaga (el índice de elución es muy alto y esta toma lugar dentro de las primeras 24 horas), una fase en donde la elución disminuye y una fase final en donde el índice es muy bajo y estable, con la consecución en un valor constante. El consenso es que el cemento impregnado con antibiótico es hidrofóbico, su matriz es impermeable a la difusión del antibiótico, y que el periodo ráfaga es un efecto de área de superficie, con papeles adicionales que se están produciendo por la porosidad del cemento y la humectabilidad de la superficie. La porosidad determina la aspereza del cemento que a su

vez determina la cantidad de fluido que se pondrá en contacto con la superficie para efectuar la elución del antibiótico. La elución del antibiótico es facilitado por la penetración de fluido mas allá de la interfaz de la superficie dentro de una serie de huecos y grietas interconectadas en el cemento. Así solo unas moléculas de antibiótico que son localizadas en capas en el camino de fluido se pueden disolver a través de estos huecos y grietas (partículas de antibiótico absorbido) y entonces eludir. Además alguna elución será causada por la difusión de partículas de antibiótico cercanas a la superficie. En la segunda etapa (típicamente a las 36-72 hrs) los niveles de elución disminuyen porque sólo unas pequeñas moléculas de antibiótico permanecen al final de la primer etapa estas son cubiertas por la matriz, de este modo protegiéndolas del fluido. Los hallazgos en la tercera etapa (elución estable al tiempo de más de 14 días) sugieren un papel del fenómeno químico específico de la solución. (11)

La elección del antibiótico está limitada a aquellos que son termoestables, pues la polimerización del cemento es una reacción exotérmica que genera una cantidad sustancial de calor, así como también debe ser hidrosoluble para que pueda difundir a los tejidos circundantes, mientras permite una liberación gradual a lo largo del tiempo para lograr un efecto bactericida sostenido. Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia son tobramicina, vancomicina, gentamicina y cefalosporinas y se las puede combinar para tener una cobertura de amplio espectro. (15,16)

Actualmente la vancomicina ha sido recomendada para tratar este tipo de infecciones, ya que es un inhibidor de la pared celular al unirse a las terminaciones D-Ala-D-Ala del peptidoglucano. Es bactericida para bacterias gram positivas en concentraciones de 0.5 a 10 µg/ ml incluyendo los productores de β-lactamasa y aquellos resistentes a metilicina los cuales son destruidos mediante concentraciones de 4 µg/ ml o menos. Es absorbida del tracto gastrointestinal de manera escasa y la dosis paraenteral debe ser administrada por vía intravenosa, una infusión por una hora de 1 gr produce concentraciones sanguíneas de 4 µg/ ml para 1-2 horas, el 90% del fármaco se excreta por filtración glomerular. (17) Sin embargo esta requiere de monitorización de los niveles séricos, y ajustar la dosis para reducir los efectos ototóxicos y nefrotóxicos, además de no contar con presentación vía oral. Los datos del período de efectividad bactericida de la vancomicina muestran un 99.9% de reducción de una carga de *Staphylococcus* de  $10^7$  en menos de 16 hrs con una concentración por debajo de 20 µg/ ml. Ha habido controversias en el uso de vancomicina sola por su inefectividad para esterilizar hueso infectado sin embargo se ha combinado

con otros antibióticos como la rifampicina en donde su tasa de éxito ha sido variable. Esta combinación parece estar entre el 84% al 90% de efectividad en esterilizar hueso infectado con *S.aureus* metilicilino resistente *in vitro* posterior a 14 y 28 días respectivamente. La concentración ósea fue de 8.4 µg/g. En pacientes la concentración después de una dosis de 15 mg/kg los radios de concentración ósea y sérica fueron de 0.013 para hueso cortical y de 0.07 en hueso esponjoso. El síndrome del hombre rojo, una reacción anafiláctica es evitada cuando la vancomicina es impregnada en cemento óseo. Muerte celular ha sido documentada cuando hay exposiciones de más de 10 000 µg/ml de vancomicina. (12)

Linezolid puede ser una alternativa para este tipo de infecciones, posterior a un desbridamiento quirúrgico, cuando el tratamiento con vancomicina ha fallado debido al reciente aparición de *S.aureus* vancomicina resistente y cuando no es posible su administración vía oral (18,19,20)

Linezolid es el único miembro autorizado dentro de la clase de las oxazolidinonas que tiene actividad en contra de bacterias gram positivas y micobacterias. Su mecanismo de acción es la inhibición en el inicio de la síntesis de proteínas y su sitio de unión se encuentra a lo largo de las subunidad ribosomal (50s) y debido a esto no tiene resistencia cruzada con algún otro agente antimicrobiano. Se estudio la actividad *in vitro* de linezolid frente a *S. aureus* metilicilino y teicoplanina resistente así como *Enterococcus sp* vancomicina resistente encontrándose que estas cepas fueron inhibidas a concentraciones entre 1-2 mg/l. La dosis es de 600 miligramos cada 12 horas, muestran que las concentraciones en plasma se mantiene por arriba de la MIC90 para patógenos susceptibles (4.0 mg/l). Una de las características es que no se requiere ajustar la dosis cuando se cambia de la vía intravenosa a la vía oral, o cuando existe insuficiencia renal o hepática. El Linezolid es bien absorbido con una disponibilidad del 100%, la unión a proteínas plasmáticas es del 31%, el volumen de distribución se aproxima al contenido de agua corporal total de 40-50L. Su vida media es de 3.4 a 7.4 hrs. Para su eliminación el Linezolid no requiere su degradación a metabolitos por lo cual está sujeto a la reabsorción tubular renal y se excreta en la orina como fármaco original o como metabolitos de ácido carboxílico que tienen baja potencia antibacteriana. No hay interacciones farmacocinéticas cuando es administrado junto con aztreonam, gentamicina o warfarina. El espectro de acción es contra microorganismo gram positivos sensibles y multiresistentes como *Staphylococcus spp.*, incluyendo *S.aureus* y *S.epidermidis*, *Streptococcus spp.*, incluyendo *S.pneumoniae* y *S. pyogenes*, *Enterococcus spp.*,

incluyendo *E. faecalis* y *E. faecium*. Linezolid es ampliamente usado para tratar infección en hueso y articulación, ya que tiene adecuada penetración al tejido osteoarticular. Es una opción atractiva para estas infecciones por su actividad en contra de *Staphylococcus* meticilino resistente y *Enterococcus* glucopeptido resistente. Linezolid exhibe una rápida penetración a hueso, tejido celular subcutáneo y músculo en quienes cursan con una infección de artroplastía de cadera, la concentración media en el hueso fue de 9.1 mg/l fue documentada a los 10 minutos de administrar 600 mg, disminuyendo a 6.3 mg/l a los 30 minutos (21,22,23,24)

### **III. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La artroplastía total de cadera y rodilla es uno de los procedimientos quirúrgicos ortopédicos más frecuentes en nuestro medio, aunque la infección se ha reportado en un 1 y 2% respectivamente, es una complicación que tiene una elevada morbi mortalidad así como prolongadas estancias hospitalarias.

Los microorganismos que más frecuentemente son aislados son el *Staphylococcus coagulasa negativo*, *S.aureus* y *Enterococcus sp*; los cemento impregnados con antibiótico usados para tratar la infección utilizan gentamicina, tobramicina y vancomicina, sin embargo no tiene la cobertura apropiada para estos microorganismos; la emergencia de resistencia a la vancomicina es un problema que ha ido en aumento, por lo que nuevas generaciones de antibióticos como el linezolid podrían ser una alternativa ya que se ha comprobado su eficacia clínica, sin embargo no se tiene suficiente evidencia de su uso combinado con cemento óseo.

### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Tendrá más eficacia el linezolid que la vancomicina impregnado en cemento óseo para tratar infecciones peri protésicas ?

### **V. OBJETIVOS**

Objetivo general:

Identificar la eficacia de linezolid versus vancomicina impregnado en cemento óseo en infecciones peri protésicas.

Objetivo específico:

Identificar la eficacia de linezolid versus vancomicina impregnado en cemento óseo en infecciones periprotésicas

### **VI. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

No contará con evidencia clínica de la eficacia del linezolid impregnado en cemento óseo en infecciones peri protésicas.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **VII.1. Diseño**

Tipo de estudio: Revisión sistemática

### **VII.2 Sitio**

Hospitales de Ortopedia y Traumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez “Instituto Mexicano del Seguro Social, colector 15 s/n col. Magdalena de la Salinas, Delegación Gustavo A. Madero México DF. CP 07760

### **VII.3 Período**

La Revisión sistemática se realizará en los meses de Julio del 2012

### **VII.4 Material**

#### **VII.4.1. Criterios de selección**

##### **Criterios de inclusión:**

1. Artículos relacionados con la utilización del Linezolid y Vancomicina impregnado en cemento óseo para tratar infecciones peri protésicas de cadera y/o rodilla.
2. Artículos de revistas indexadas ( Medline-Pubmed).
3. Artículos publicados en lenguaje: Inglés y español.
4. Artículos realizados de acuerdo a su diseño: Meta análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, cohortes, descriptivos, comparativos, correlación, casos y controles, opinión de expertos.
5. En caso de que de que el número de estudios referentes sea limitado o nulo, se incluirán estudios experimentales *in vitro*, con la consecuente adecuación metodológica en la comprobación de la calidad de los mismos.



Criterios de no inclusión:

- 1.- Artículos publicados en otra lengua diferente al inglés o español.
- 2.- Artículos que no cumplan con las reglas internacionales de bioética.
- 3.- Artículos que presenten sesgo en su diseño.
- 4.- Artículos publicados en más de una revista (duplicidad).
- 5.- No se incluirán los estudios en los cuales se utilice el linezolid impregnado en cemento óseo en infección peri protésica que no sea de cadera o rodilla, así como uso de cualquier otro antibiótico diferente a linezolid o vancomicina.

Criterios de eliminación:

No se aplicaran ya que la variable dependiente solo fue medida en una ocasión.

Colección de datos y análisis.

Al término de la búsqueda y colección de la información, se realizó la comprobación de la calidad de los estudios de acuerdo al nivel de evidencia y grado de recomendación y posteriormente se llevará a cabo el análisis y evaluación de la misma utilizando la metodología Delphi. Esta metodología consiste en la selección de un grupo de evaluadores que analizará los artículos elegidos para la revisión, las estimaciones se realizaran en rondas sucesivas, anónimas con el objeto de llegar a un consenso con la máxima autonomía por parte de los participantes.

## VII.5 Métodos

### VII.5.1. Metodología

1. Utilización del Método del Grupo Cochrane.
2. Generación de los límites de búsqueda mediante la identificación de las palabras clave adecuadas en el Medical Subject Headings (MeSH).
3. Utilización del Método Booleano para identificación de los artículos que cumplirán con los criterios de selección con la clasificación de los mismos en un nivel o nodo.
4. Todos los artículos se evaluaron a través del método Delphi, la escala de validación de JADAD por 2 observadores en forma cegada
5. Selección de evaluadores relacionados con el campo de estudio, con la obtención del compromiso de colaboración correspondiente.
6. Explicación de la metodología de evaluación.
7. Primera ronda. Se llevó a cabo la primera evaluación de la información proporcionando a cada uno de los revisores un cuestionario desestructurado.
8. Recepción de resultados y análisis de la primera evaluación.
9. Segunda ronda. Se proporciono a los revisores el cuestionario de evaluación estructurado para nueva revisión.
10. Recepción de resultados y análisis de la segunda evaluación.
11. Foro de debate. Para consenso de opiniones, sobre todo en aquellos casos de mayor contraste.
12. Los registros se elaboraron en los anexos para su registro de concentrados y se analizaron con el método estadístico de análisis inferencial de Chi cuadrada.
13. Integración de informe de resultados.

Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Para la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión se utilizó la herramienta recomendada para tal fin de acuerdo a Cochrane:

Los ítems de calidad evaluados fueron la adecuación del proceso de asignación al azar, la adecuación de la ocultación de la asignación, el uso del análisis del tipo intención de tratar, el cegamiento de los investigadores, los participantes y la evaluación de los resultados.

#### 1. Adecuación del proceso de asignación al azar:

Los ensayos se calificaron en cuanto a la adecuación del proceso de asignación al azar, mediante el uso de una tabla de números aleatorios asignados a los artículos de revisión.

#### 2. Adecuación de la ocultación de la asignación

Respecto a la calificación para la ocultación de la asignación, se llevó a cabo la selección de un artículo para evaluación sin conocimiento del revisor en un sobre cerrado y numerado en forma consecutiva.

#### 3. Cegamiento

Se tomo en cuenta el cegamiento de los proveedores de los artículos, de los evaluadores, de los resultados y del análisis de la información.

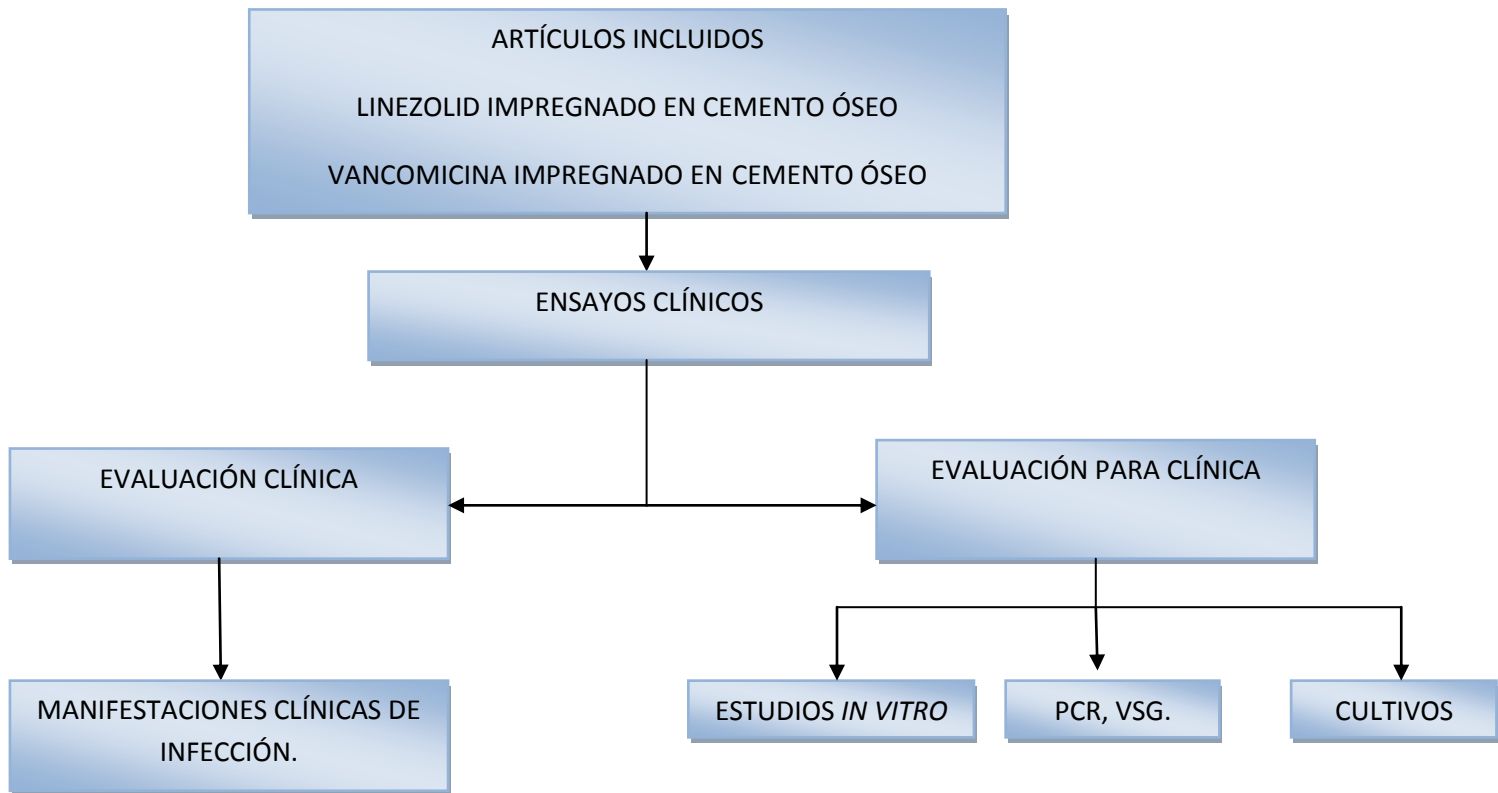
#### 4. Datos de seguimiento incompleto.

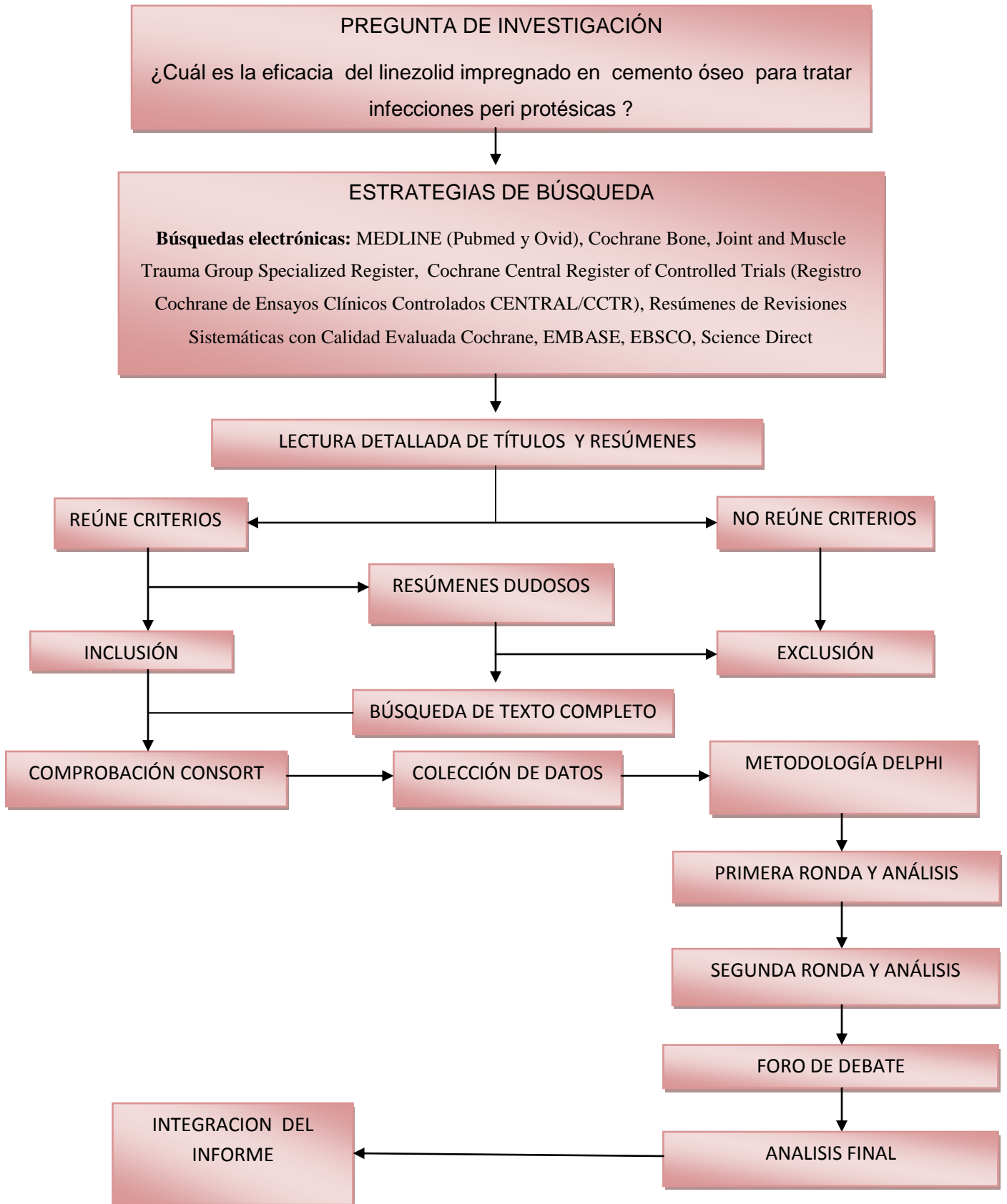
Para el análisis se incluyeron los resultados de evaluaciones completas.

#### 5. Reporte de seguimiento selectivo.

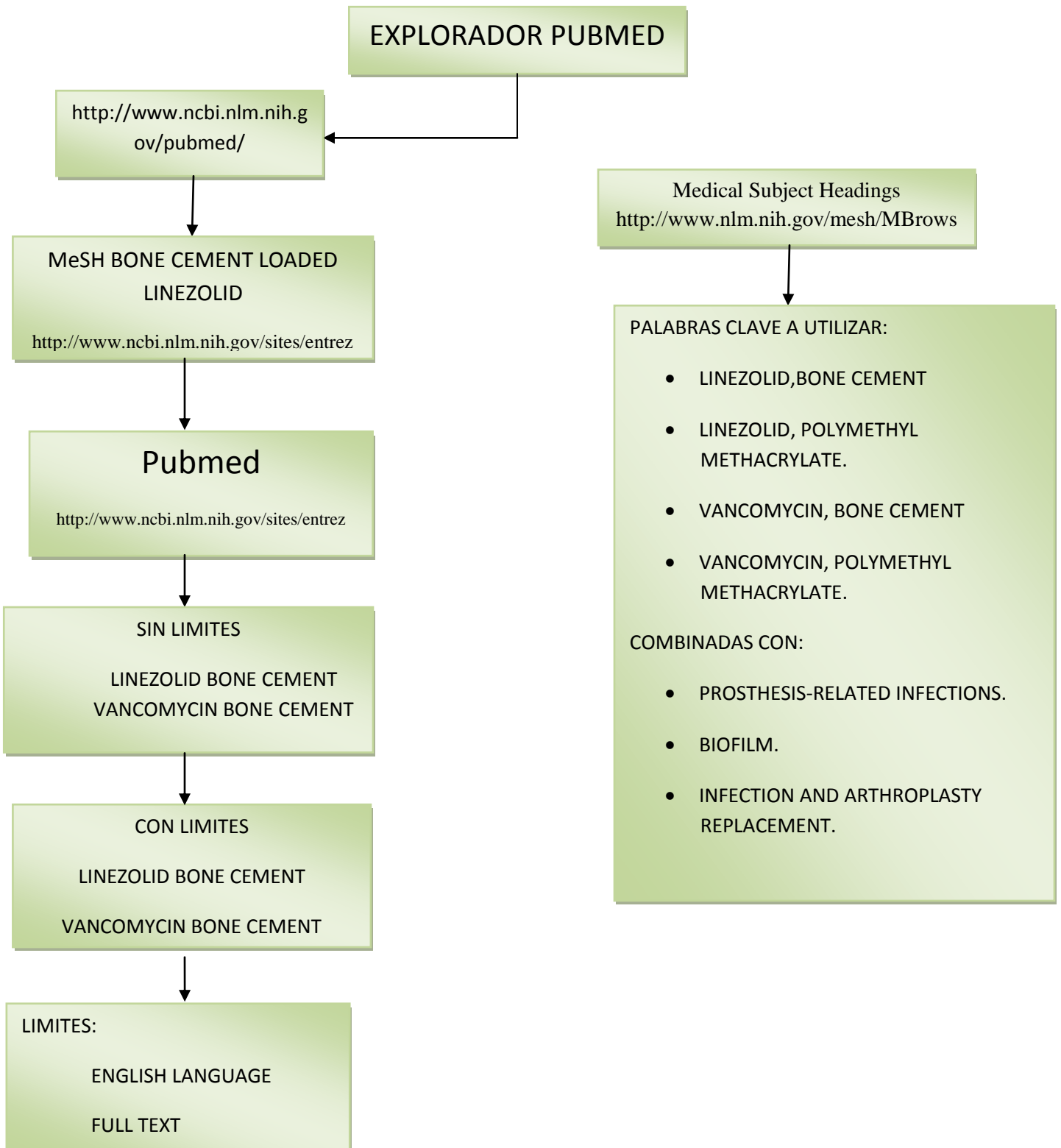
Los revisores tuvieron disponibles para la evaluación los artículos completos y resúmenes seleccionados para tal fin.

### VII.5.2 Modelo Conceptual





## ESTRATEGIA DE BUSQUEDA



### VII.5.3.Descripción de variables

#### Variables dependientes:

-Eficacia

-Niveles de evidencia y grado de recomendación de los artículos.

#### Definición conceptual:

Eficacia: capacidad del linezolid y la vancomicina para la erradicación de la infección periprotésica mediante parámetros clínicos y para clínicos.

Niveles de evidencia y grado de recomendación de los artículos: es la confianza generada sobre la exactitud real del estimado del efecto de un estudio, mientras que el grado de recomendación es el nivel de seguridad que me genera la adherencia a dicho consejo es más beneficiosa que perjudicial.

#### Variables independientes:

-Vancomicina

-Linezolid

#### Definición conceptual:

Vancomicina: glucopéptido bactericida inhibidor de la pared celular de las bacterias gram positivas.

Linezolid: oxazolidinona que tiene actividad en contra de bacterias gram positivas y micobacterias. Su mecanismo de acción es la inhibición en el inicio de la síntesis de proteínas y su sitio de unión se encuentra a lo largo de la subunidad ribosomal (50s).

#### VII.5.4. Recursos Humanos

Investigador responsable y tutor: Dr. Pablo Tejerina Vargas

Dr. A. Hernán Rodríguez Pesina R4tyo

#### VII.5.5. Recursos materiales

Equipo de cómputo con acceso a Internet, Acceso a Bases de datos: PubMed, OVID, EBSCO host, Springer Link, Dynamed, Science Direct, Google-Academic, lápices, hojas de papel bond, Impresora, Hojas de registro ( hojas de captación de información), Área física: aulas del Hospital de Traumatología y Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narvaez”, IMSS. Programa estadístico SPSS® v.17 en español-



### VII.5.6. Cálculo de tamaño de muestra

La siguiente tabla muestra la recolección de artículos que cumplieron con los criterios de selección de acuerdo a los términos MESH.

Realizando la búsqueda hasta el 20 de julio del 2012.

<b>Palabras Clave</b>	<b>Búsqueda sin límites</b>	<b>Búsqueda con límites</b>
Linezolid, bone cement	<b>4</b>	<b>4</b>
Vancomycin, bone cement	<b>139</b>	<b>55</b>
Linezolid, bone cement AND Prosthesis-Related Infections	<b>0</b>	<b>0</b>
Vancomycin, bone cement AND Prosthesis-Related Infections	<b>60</b>	<b>55</b>
Linezolid, bone cement AND infection and arthroplasty replacement	<b>0</b>	<b>0</b>
Vancomycin, bone cement AND infection and arthroplasty replacement	<b>46</b>	<b>43</b>
Linezolid, bone cement AND biofilm	<b>1</b>	<b>1</b>
Vancomycin, bone cement AND biofilm	<b>11</b>	<b>11</b>
Resultados	<b>261</b>	<b>169</b>

## **VIII. Análisis estadístico**

Se realizó una descripción de las variables, análisis de homogeneidad posteriormente se identificaron los valores de concordancia entre los observadores de acuerdo a los estadísticos Kappa y el porcentaje de concordancia inter-observador, siendo considerados como confiables los valores  $\geq 0.80$

## **IX. Consideraciones Éticas**

Al no modificar la historia natural de ningún paciente y al optimizar los recursos provistos por las instituciones de salud, como las bases de datos gestionadas por el IMSS y la UNAM, se cumple con las recomendaciones éticas vigentes en materia de salud del IMSS, SSA, así como de la Declaración de Helsinki, revisada en Edimburgo en el año 2000.

Dado que la investigación para la salud, es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y la sociedad en general; para desarrollar la tecnología e instrumentos clínicos mexicanos en los servicios de salud para incrementar su productividad. Conforme a las bases establecidas, ya que el desarrollo de la investigación debe atender los aspectos éticos que garanticen la libertad, dignidad y bienestar de la persona sujeta a investigación, que a su vez requiere de establecimientos de criterios técnicos para regular la aplicación de procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella; que sin restringir la libertad de los investigadores en la investigación en seres humanos de nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos, de diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación, debe sujetarse a un control de seguridad, para obtener un mayor eficacia y evitar riesgos a la salud de las personas. Por lo que el presente trabajo de revisión sistemática se llevara a cabo de manera observacional de la literatura mundial publicada, la cual se realizara con base al reglamento de la Ley General

de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentre en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos.

Título segundo: De los aspectos éticos de la Investigación de Seres Humanos, capítulo I, Disposiciones generales. En los artículos 13 y 27.

Título tercero: De la investigación de Nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos, y de Rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes contenido en los artículos 61 a 64. Capítulo III: De la Investigación de Otros Nuevos Recursos, contenidos en los artículos 72 al 74.

Título Sexto: De la Ejecución de la Investigación de las Instituciones de Atención a la Salud Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120.

Así como también acorde a los códigos internacionales de ética: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, Y enmendada por la 29ª Asamblea Médica de Tokio, Japón, Octubre 1975 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

El presente trabajo se presentó ante el comité local de investigación para evaluación.

Dado que no se modifica la historia natural de la enfermedad, en ningún paciente del instituto, ya que es derivado de fuentes secundarias públicas, se cumplen con las disposiciones en materia de investigación para la salud local, institucional, nacional e internacional. Además el realizar un estudio que permita identificar el

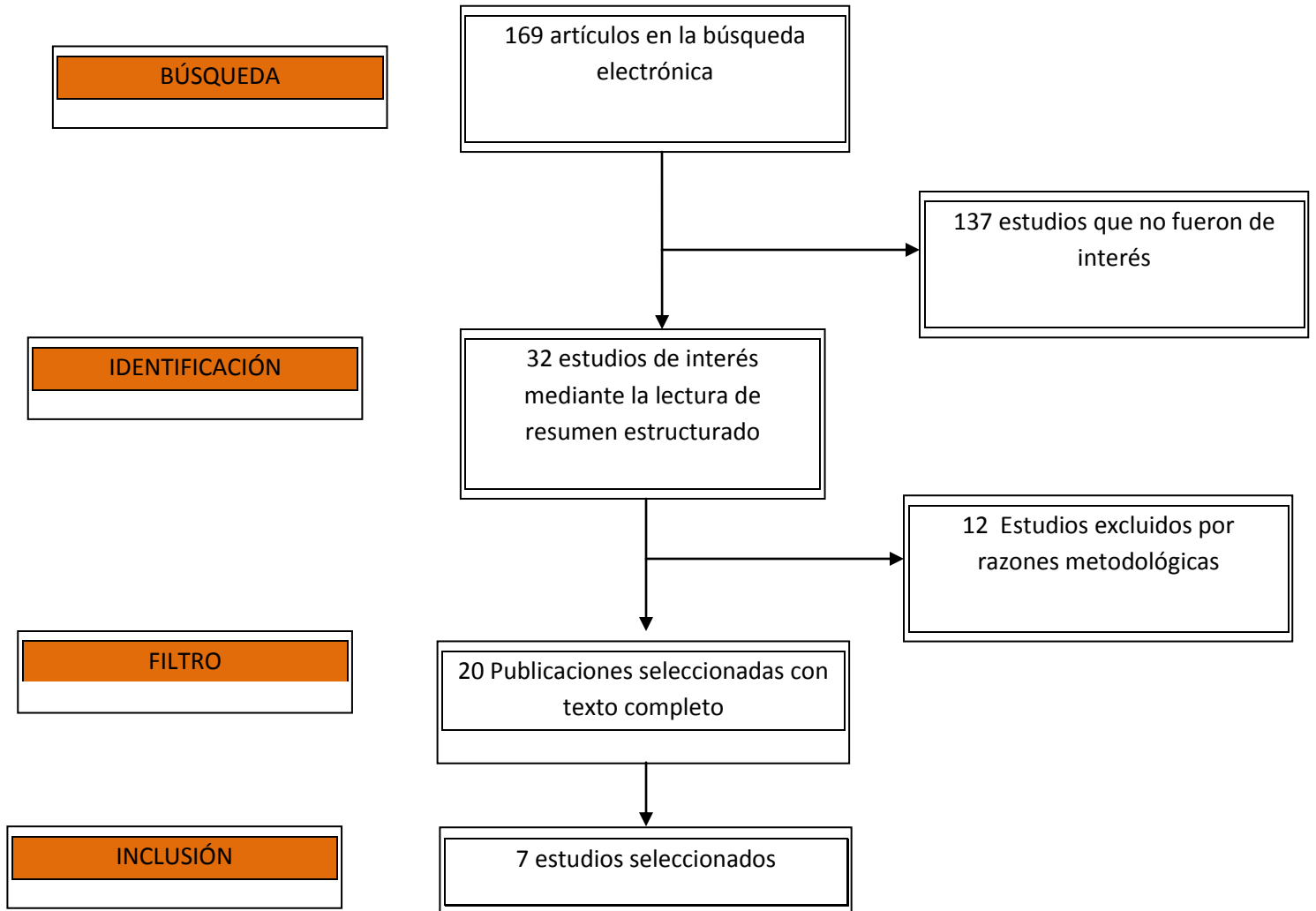
nivel de evidencia y grado de recomendación de una pregunta dada en la clínica, permite sentar las bases para una mejor atención.

#### **X.- Factibilidad**

Se contó con los Recursos Humanos y Materiales para el estudio. Se cuenta con personal de base o de confianza por vía institucional con acceso al internet, así como a las principales bases de datos en texto completo, así mismo como profesor e investigador de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México se tiene acceso a la Biblioteca Médica Digital de la UNAM. Además como miembro titular del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología, antes SMO se cuenta con acceso a textos completos. Para el análisis estadístico se contó con el programa estadístico SPSS v. 17 en español.

## XI.- Resultados

### FLUJOGRAMA DE LA REVISION SISTEMATICA



## Resultados de la búsqueda

Homogeneidad y Concordancia. El presente estudio mostro un porcentaje de concordancia inter-observador del 100% y un valor de Kappa del 1.00 mediante la evaluación analítica de la escala de evaluación de Jadad. Para el nivel de evidencia y el grado de recomendación el porcentaje de concordancia inter-observador fue del 100%

### **JADAD Observador 1**

#### EFICACIA

Puntaje Jadad	Art 1	Art 2	Art 3	Art 4	Art 5	Art 6	Art 7	Total
Igual o mayor a 4 puntos	0	0	0	0	0	0	0	0
Igual o menos a 3 puntos	1	1	1	1	1	1	1	100%
Total	14.28%	14.28%	14.28%	14.28%	14.28%	14.28%	14.28%	100%

### **JADAD Observador 2**

#### EFICACIA

Puntaje Jadad	Art 1	Art 2	Art 3	Art 4	Art 5	Art 6	Art 7	Total
Igual o mayor a 4 puntos	0	0	0	0	0	0	0	0
Igual o menos a 3 puntos	1	1	1	1	1	1	1	100%
Total	14.28%	14.28%	14.28%	14.28%	14.28%	14.28%	14.28%	100%

## **Evaluación de los artículos Jadad por observadores –congruencia inter-observacional**

Nº de artículo	Jadad obs 1	Jadad obs 2	Niv evid obs1	Niv evid obs2	G rec obs 1	G rec obs 2
1	1	1	III	III	C	C
2	2	2	III	III	C	C
3	2	2	II	II	B	B
4	2	2	II	II	B	B
5	2	2	III	III	C	C
6	1	1	III	III	C	C
7	1	1	III	III	C	C

### Evaluación de los artículos

Parámetro	Observador 1	Observador 2
Jadad $\geq$ 4 puntos	0	0
Jadad $\leq$ 3 puntos	7	7
Nivel de evidencia	la-0 lb-0 II-2 III-5 IV-0	la-0 lb-0 II-2 III-5 IV-0
Grado de recomendación	A-0 B-2 C-5 D-0	A-0 B-2 C-5 D-0

En la presente tesis se realizó una revisión sistemática de la eficacia del linezolid versus vancomicina impregnados en cemento óseo en infecciones peri protésicas realizadas en la bases de datos PubMed, EBSCO host, OVID, Springer link, Dynamed, Science direct , introduciendo las palabras clave en esta búsqueda: Linezolid, bone cement, linezolid polymethyl methacrylate, vancomycin, bone cement, vancomycin polymethylmethacrylate, combinadas con prosthesis-related infections, biofilm e infection and arthroplasty replacement. Los hallazgos de publicaciones relacionadas con términos Mesh fueron 169 en la búsqueda electrónica, 32 fueron de interés mediante lectura de resumen estructurado, 20 de estas fueron seleccionadas con texto completo, quedando 7 estudios para la presente revisión sistemática.

### Características de los estudios

En la presente revisión sistemática los hallazgos fueron que el 57% de los estudios fueron clínicos controlados, con utilización de espaciadores de cemento óseo en infecciones peri protésicas, todos relacionados con vancomicina. El 43% restante fueron estudios experimentales *in vitro* estudiando la elución del antibiótico en espaciadores de cemento óseo, dos de ellos relacionados con linezolid y uno con vancomicina. El 71% fueron nivel IIIc y el 29% nivel IIb.

Hsieh y colaboradores en el 2009 realizaron un estudio retrospectivo en donde valora la efectividad de la vancomicina impregnada en cemento óseo para la artroplastia de cadera infectada combinada con antibioticoterapia intravenosa prolongada grupo I (4-6 semanas) y por corto tiempo grupo II (una semana), en el presente estudio se utilizaron 7 espaciadores en el grupo I y 12 espaciadores en el grupo II, se reporta éxito en el tratamiento de la infección de un 92% sin embargo hubo una re infección persistente en el grupo I. La antibioticoterapia intravenosa por corto tiempo parece no tener la suficiente cobertura, sin embargo esto no se asocio con re infección cuando se combino con cemento cargado con antibiótico aplicado localmente, y sin embargo si se asocio con menos días de hospitalización y menos costos hospitalarios.

Anguita-Alonso y col en el 2006 realizaron un estudio *in vitro* estudiando la liberación de Linezolid en esferas de cemento a diferentes concentraciones (2.5%, 7.5% y 15%) posterior a su polimerización, determinadas por bioensayo en triplicado usando como microorganismo indicador una cepa de *Bacillus subtilis*. La concentración más baja (2.5%) detectable de Linezolid fue de 4 µg/ml, además de mostrar la mayor estabilidad posterior a su polimerización con más del 80% detectable de antibiótico. Hubo una correlación entre el incremento en la concentración de antibiótico en el cemento óseo con



un incremento en el pico de concentración. El linezolid podría ser incorporado al cemento óseo para el tratamiento de las infecciones ortopédicas.

Taggart y col realizaron un estudio en el 2002 en el cual trataron 33 pacientes con infección peri protésica a causa de microorganismos gentamicina resistentes. Fueron 26 caderas y 7 rodillas las cuales fueron tratadas mediante el procedimiento de intercambio en 2 etapas. Se realizaron rosarios de cemento Palacos R 40 gr mas 2 gr de Vancomicina. La reimplantación de la prótesis en la segunda etapa se realizo en un promedio de 9.2 meses (2-36 meses) y fueron seguidos posteriormente a los 3, 6,12 meses y posteriormente anualmente. 2 pacientes se perdieron en el seguimiento. Los resultados de los cultivos tomados durante la segunda etapa de reimplante fueron 28 pacientes no tuvieron crecimiento bacteriano, 3 pacientes tuvieron cultivos positivos, uno a *S. coagulasa* negativo resistente a gentamicina y 2 pacientes positivos a *Enterococcus faecalis*. Durante el seguimiento radiográfico se detecto un caso de aflojamiento relacionado con el paciente con cultivo positivo.

Cabrita reporto en un estudio prospectivo realizado en 38 pacientes con infección peri protésica de cadera, tratados con espaciadores de Vancomicina mas cemento óseo, con un seguimiento promedio de 4 años posterior a la segunda etapa de reemplazo, la cual se llevo acabo cuando cifras de PCR y VSG fueron normales y no hubo crecimiento bacteriano en cultivo, observándose un 81.5% sin recurrencia de infección respecto al grupo control sin espaciador ( $p < 0.001$ ).

Fang-Yao realizo un estudio en el 2009 un estudio de cohorte prospectivo, en 183 artroplastias de revisión de rodillas, realizando la fijación de los componentes mediante cemento óseo impregnado con vancomicina comparado con un grupo control de cemento óseo sin antibiótico. No se observaron infecciones en el grupo de cemento óseo con

vancomicina, sin embargo se observó un 7% de infección profunda en el grupo que no usó antibiótico ( $p=0.0130$ )

Anagnostakos y cols. estudiaron 10 espaciadores de cemento óseo impregnados con Linezolid y gentamicina el cual consistía en 1 gr de gentamicina, 2.4 gr de linezolid y 80 gr de metilmetacrilato y fueron evaluados *in vitro* contra una cepa de *S.aureus* meticilino resistente tomando en consideración la inhibición del crecimiento bacteriano utilizando técnica de fotometría y la liberación del antibiótico mediante HPLC (High performance liquid chromatography), los resultados revelaron que todos los espaciadores tuvieron una inhibición del crecimiento de la cepa del *S. aureus* meticilino resistente por 8 días, la cinética de la elución de ambos antibióticos fue similar y las concentraciones pico registradas para Linezolid fueron de 71.76  $\mu\text{g/ml}$

Baleani y colaboradores realizaron un estudio *in vitro* los efectos biológicos de la mezcla de Vancomicina ( 1 gr) con cemento óseo, comparado con un grupo control y con la combinación de vancomicina y meropenem, los resultados mostraron que la vancomicina sola no tuvo crecimiento bacteriano a las 24 hrs frente a cepas de *S. epidermidis*, *S. aureus* y *Enterococcus*, con una concentración total liberada en 36 días de 2048  $\mu\text{g}$  y una concentración máxima de 81.3  $\mu\text{g/ml}$ . Sin embargo la combinación de vancomicina con meropenem tuvo actividad contra estas tres cepas y además contra *P. aeruginosa* y *E. coli* con una concentración total de vancomicina más alta en 36 días de 4249  $\mu\text{g}$  y una concentración máxima de 92.2  $\mu\text{g/ml}$ .

Evaluación de la calidad metodológica y características de los estudios

Estudio	Antibiótico empleado	Tamaño de muestra	Metodo estadístico empleado	Nivel de evidencia y grado de recomendación	Cemento óseo	Sitio de realización
1.- Hsieh (2009)	Vancomicina	13 espaciadores	Chi cuadrada, Fisher Test, Test no paramétrico de Mann-Whitney, Prueba de Wilcoxon	Nivel IIIC	Simplex P	Taiwan
2.- Anguita-Alonso (2006)	Linezolid	25 esferas	Análisis de regresión multiple	Nivel IIIC	Simplex P	Estados Unidos (E.U.A)
3.- Taggart (2002)	Vancomicina	33 pacientes	Descriptivo	Nivel IIb	Palacos R	Ucrania
4.- Cabrita (2007)	Vancomicina	38 pacientes	Chi-cuadrada, Fisher Test, T student, Test no paramétrico de Mann-Whitney, Prueba de Wilcoxon	Nivel IIb	Simplex P	Brasil
5.- Fang-Yao (2009)	Vancomicina	179 pacientes	Fisher Test, T student, Analisis de regresión.	Nivel IIIC	Simplex P	China
6.- Anagnostakos (2007)	Linezolid	10 espaciadores	Chi cuadrada, T test	Nivel IIIC	Palacos R	Alemania
7.- Baleani(2008)	Vancomicina	14 discos	ANOVA	Nivel IIIC	Cemex XL	Italia

## **XII. Discusiones**

Las infecciones peri protésicas reportan una frecuencia del 1-2%, siendo uno de los procedimientos ortopédicos frecuentes, teniendo un impacto importante en la morbimortalidad, sin que nuestro medio hospitalario sea la excepción.

Actualmente la artroplastia en dos tiempos es considerado el estándar de oro como tratamiento de las infecciones peri protésicas, con la colocación de espaciadores de cemento óseo impregnado de antibiótico como parte de este tratamiento. El aumento en la resistencia antibiótica ha sido un problema que ha ido en aumento, en especial el *S. aureus* meticilino resistente, por lo que las opciones son reducidas. La vancomicina y linezolid son alternativas atractivas para este problema sin embargo la información acerca de su eficacia en la literatura es limitada.

Una de las características importantes de los antibióticos que se combinan con el cemento óseo es su termoestabilidad a la reacción exotérmica. Anguita-Alonso en el 2006 realizó un estudio *in vitro* estudiando la elución de linezolid del cemento óseo a diferentes concentraciones encontrando una estabilidad del 80%, así como las concentraciones detectables de Linezolid estuvieron por encima de la concentración mínima inhibitoria para *Staphylococcus* spp ( $< 4 \mu\text{g/ml}$ ). La cepa *Bacillus subtilis* fue utilizado como marcador, sin embargo es un microorganismo que no es frecuente en las infecciones peri protésicas. Otro estudio *in vitro* es el realizado por Anagnostakos en el cual se utiliza una cepa de *S. aureus* y en el cual también se encontraron adecuadas concentraciones de elución del antibiótico.

En la actualidad no se cuenta con estudios de linezolid en la práctica clínica y estos son los dos únicos estudios *in vitro* de linezolid aunque aparentemente es termoestable hay

poca evidencia para recomendar su uso, se necesitarán mas estudios para tener resultados más concluyentes que nos permitan su uso en el futuro.

El uso de la vancomicina en cemento óseo parece ser un poco más clara, su termoestabilidad ya comprobada ha permitido su uso en la práctica clínica con espaciadores en la primera etapa del tratamiento, asociado con antibiótico terapia intravenosa como lo menciona Hsieh y colaboradores en el 2009, reportando una adecuada tasa de éxito del 92%, lo cual concuerda con los reportado en la literatura. No hay un estándar entre el tiempo trascurrido entre la primera y segunda etapa por lo que no existe un consenso, . Taggart reporta un tiempo promedio entre la primera y segunda etapa de 9.2 meses, sin embargo los estudios paraclínicos como la PCR y VSG pueden ser parámetros que nos ayuden a tomar una decisión no siendo específicos, los cultivos parecen ser un parámetro más confiable, encontrando negativización de los mismo en un 81.5% como lo reportó Cabrita en el 2007 comparándolo con grupos control sin antibiótico. Nosotros creemos que la decisión de realizar la artroplastia de revisión en la segunda etapa debe ser correlacionando exámenes para clínicos, cultivos y la clínica del paciente.

Los espaciadores prefabricados aprobados por la FDA no alcanzar concentraciones terapéuticas apropiadas, por lo que se ha recurrido a realizar espaciadores de manera manual con mayor cantidad de antibiótico alcanzando concentraciones locales más altas que con antibiótico sistémico y minimizando los efectos tóxicos, por el contrario la contractura de tejidos blandos y del espacio articular parecer ser una desventaja al utilizar estos últimos. La cinética de elución del antibiótico en cemento óseo inicia con una fase de inicio súbito, una estabilización y posteriormente un descenso a las 36-72 hrs lo cual se correlaciona con los estudios de Beleani y colaboradores. Sin embargo las condiciones

observadas in vitro no tienen las mismas condiciones generadas in vivo por lo que se podrían observar efectos diferentes en su elución.

### **XIII.- Conclusiones**

La presente revisión sistemática no logro realizar una comparación entre el uso del linezolid y la vancomicina impregnados en cemento óseo debido a la limitada información que se obtuvo, ya que no se han realizado estudios de linezolid en la práctica clínica, solo estudios *in vitro*.

Tanto la vancomicina como el linezolid ya han comprobado su termoestabilidad a la reacción exotérmica de la polimerización con concentraciones adecuadas de elución del antibiótico superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias para el *S. aureus in vitro*.

Nosotros creemos que el uso de antibiótico en cemento óseo es un coadyuvante importante en el tratamiento de la infección peri protésica, que no sustituye al desbridamiento y escarificación realizado en la primera etapa, por lo que se tiene que considerar la piedra angular en el procedimiento. Con el aumento en la resistencia antibiótica el linezolid es una alternativa atractiva para su uso en espaciadores sin embargo se tendrán que realizar más estudios para poder llevarlo a la práctica clínica.

#### **XIV.- Referencias bibliográficas**

1. Kienapfel H, Kuhn KD. The Infected Implant. Alemania:Springer; 2009.
2. Jämsen E, Varonen M, Huhtala H, Lehto M, Lumio J, Konttinen JT, Moilanen T. Incidence of Prosthetic Joint Infections After Primary Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2010; 25: 87-92.
3. Rafiq I, Gambhir AK, Wroblewski BM, Kay PR. The microbiology of infected hip arthroplasty. *Int Orthop* 2006; 30: 532–35.
4. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645–54.
5. Moran E, Byren I, Atkins BL. The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:45–54
6. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-Impregnated Cement Spacers for the Treatment of Infection Associated with Total Hip or Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89: 871-82.
7. Anagnostakos K, Fürst O, Kelm J. Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers. *Acta Orthop* 2006; 77: 628–37.
8. Senthil S, Munro JT, Pitto RP. Infection in total hip replacement: meta-analysis. *Int Orthop* 2011; 35:253–60.
9. Pang-Hsin Hsieh, Chun-Hsiung shih, Yu-han Chang, Mel S. Lee, Hsin-nung Shih, Wen-e Yang. Two-Stage Revision Hip Arthroplasty for Infection: Comparison Between the Interim Use of Antibiotic-Loaded Cement Beads and a Spacer Prosthesis. *J Bone Joint Surg* 2004;9: 1989-97.
10. Kuo-Ti Peng, Wei-Hsiu Hsu, Robert Wen-Wei Hsu. Improved Antibiotic Impregnated Cement Prosthesis for Treating Deep Hip Infection. *J Arthroplasty* 2010; 25:1304-05



11. Lewis G. Properties of Antibiotic-Loaded Acrylic Bone Cements for Use in Cemented Arthroplasties: A State-of-the-Art Review. *J Biomed Mater Res*. 2008;89:558-74.
12. Cierny G, McLaren AC, Wongworawat MD. Orthopaedic Knowledge Update: Musculoskeletal Infection. USA: J Am Acad Orthop Surg; 2009.
13. Engemann JJ, Carmeli J, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, Briggs JP, Sexton DL, Kaye KS. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection. *Clin Infect Dis* 2003;36: 592–98.
14. Hellmann M, Mehta SD, Bishai DM, Mears SC, Zenilman JM. The Estimated Magnitude and Direct Hospital Costs of Prosthetic Joint Infections in the United States, 1997 to 2004. *J Arthroplasty* 2010; 25:766-71.
15. Koo KH, Yang JW, Cho SH, Song HR, Park HB, Ha YC, Chang JD, Kim SY, Kim YH. Impregnation of vancomycin, gentamicin, and cefotaxime in a cement spacer for two-stage cementless reconstruction in infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2001;16:882-92.
16. Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003;11:38-47
17. Bertram G. Katzung. *Farmacología básica y clínica*. 8 ed. México, D.F: Manual Moderno; 2001.
18. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:747–50.
19. Isenberg J, Prokop A, Seifert H, Jubel A. Linezolid Treatment of Skeletal Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Eur J Trauma* 2004;30:387–93
20. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Koller M. Linezolid Penetration into Bone and Joint Tissues Infected with Methicillin-Resistant Staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003;47: 3964–66.

21. Muller M, Schimz KL. Oxazolidinones: a novel class of antibiotics CMLS. 1999; 56: 280-85.

22. Dryden MS, Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment, J Antimicrob Chemother 2011; 66: 7–15.

23. Cercenado E, Garcia-Garrote F, Bouza E. In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram- positive clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2001; 47:77-81.

24. Livermore DM. Linezolid *in vitro*: mechanism and antibacterial spectrum. J Antimicrob Chemother 2003; 51:9–16.

## XV. ANEXOS

### ANEXO1

#### Cronograma de actividades

	Marzo 2012	Abril 2012	Mayo 2012	Junio 2012	Julio 2012
Revisión bibliográfica					
Diseño de anteproyecto					
Comité local					
Recolección de la información					
Análisis e interpretación de datos					
Reporte					

## ANEXO 2

### Hoja de recolección de datos

Fecha:	
Autores:	
Objetivo del Estudio:	
Participantes:	
Tamaño de muestra:	
Métodos utilizados para evaluar la eficacia del linezolid impregnado e cemento óseo	Clínicos: Para clínicos: Cultivo negativo Inhibición crecimiento bacteriano Cuenta leucocitaria, PCR, VSG. Radiografías
Resultados obtenidos:	
Nivel de evidencia :	
Grado de Recomendación	
Comentarios:	

