



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

**"EFECTO DE LA VANCOMICINA TOPICA EN LA CONSOLIDACION OSEA PRIMARIA  
DE LA FRACTURA QUIRURGICA DE ESTERNON."**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA**

PRESENTA:

**DR. LUIS ALBERTO MACHUCA MALDONADO**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL**

CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



CIUDAD DE MÉXICO. 2019



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.

---

**Dr. Mauricio DiSilvio López**  
Subdirector de Enseñanza e Investigación  
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**Dr. Guillermo Díaz Quiroz**  
Profesor Titular de la Especialidad de Cirugía Cardiotorácica  
en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**Dr. Guillermo Díaz Quiroz**  
Jefe del servicio de Cirugía Cardiotorácica  
en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**Dr. Jose Luis Aceves Chimal**  
Director de Tesis  
Servicio de Cirugía cardiotorácica  
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**Dr. Luis Alberto Machuca Maldonado**  
Tesista  
Residente de Cuarto año del Servicio de Cirugía Cardiotorácica  
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE



## INDICE

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| I: Resumen                     | 7  |
| II: Introducción               | 8  |
| III: Marco teórico             | 9  |
| IV: Planteamiento del problema | 16 |
| V: Justificación               | 17 |
| VI: Objetivo general           | 18 |
| VII: Objetivos específicos     | 18 |
| VIII: Diseño del estudio       | 19 |
| IX: Resultados                 | 22 |
| X: Discusión                   | 26 |
| X: Conclusiones                | 29 |
| XI: Fuentes de información     | 31 |

## **AGRADEDIMIENTOS**

**A mi esposa Adriana Susana Cabrera Davila Garibi que sin su apoyo esto no hubiera sido posible, gracias a su amor incondicional, a su paciencia eterna, a sus consejos, sus cariños y estar a mi lado en cada paso que he dado, por ser mi mas grande pilar, mi todo.**

**A mi familia la cual ha festejado cada uno de mis logros asi como a estado a mi lado en cada uno de mis caidas, mis padres que han sido mas que un modelo a seguir y me dieron todas las armas para que mis metas se cumplieran, mis hermanos esero poder haberles enseñado un poco de lo que he aprendido y que esto sirva de escalera para su propio éxito.**

**A mi hijo, al cual dedico cada una de mis victorias en la vida, espero la vida me permita acompañarte en cada uno de los tuyos, estar presente para apoyarte en cada uno de tus desaciertos y poder ser un modelo a seguir ante tus ojos.**

**A todos aquellos que se preocuparon cada dia por que mi aprendizaje aumentara y mis habilidades se afinaran, a mi gran maestro el Dr. Jose Luis Aceves Chimal el cual dia a dia se intereso por enseñarme, no solo el arte de la cirugia cardiovascular sino la importancia de ser un mejor ser humano antes de poder lograr ser cirujano, asi como tambien fue mi mas grande apoyo durante este camino. Al Dr. Octavio Flores Calderon el cual con un particular interes y cariño estuvo a mi lado todos estos años. Al Dr. Andres Jaime Uribe, Dr. Eduardo Gonzalez Rodriguez y al Dr. Joaquin Zepeda**

**Sanabria por aportar con tanto entusiasmo, interes y amor todo su conocimiento para que esto fuera realidad.**

**A mis compañeros residentes que siempre estuvieron ahí, en las buenas y en las malas, compartiendo interminables horas de trabajo, gracias por su respaldo y amistad, sobre todo a mi compañero de aventuras al Dr. Luis Felix Campos Muzquiz el cual hizo este camino un poco mas facil cada dia, amigo mis mas grandes respetos.**

**A todas las personas de las que recibí ayuda y apoyo incondicional durante mi estancia en la ciudad de México y por haberme dado la oportunidad de convivir. A todas ellas mi mayor agradecimiento y gratitud.**

**Las palabras nunca serán suficientes para demostrar mi gratitud que siento por todos los que influyeron en esta aventura.**

## **I: Resumen**

El proceso fisiológico de consolidación ósea de la fractura quirúrgica de esternón en pacientes sometidos a cirugía cardíaca podría ser prolongada por la invasión de bacterias saprofitas gram positivas que perpetuar el proceso inflamatorio local. La eliminación de bacterias gram positivas en la fractura quirúrgica de esternón por la aplicación tópica de Vancomicina, podría impedir la perpetuación del proceso inflamatorio local, permitiendo la consolidación ósea primaria de la fractura quirúrgica de esternón en menor tiempo.

**Objetivo:** Determinar la eficacia de la Vancomicina tópica en la consolidación ósea primaria de la fractura quirúrgica de esternón en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto.

**Método:** Los pacientes fueron aleatorizados para aplicación tópica de para hueso (Controles) o pasta con Vancomicina (Casos) en el tejido esponjoso expuesto por la fractura quirúrgica de esternón, previo al Cierre esternal. En el postoperatorio se evaluó la estabilidad del esternón y a las 3, 8 y 12 semanas con TAC simple de tórax.

**Resultados:** Analizamos 33 pacientes casos y 19 control. La continuidad medular, ósea y callo óseo se observó significativamente en más pacientes del grupo casos a 4 y 8 semanas postoperatorias ( $p = < 0.05$ ), sin diferencias entre grupos a las 12 semanas postquirúrgicas ( $p = > 0.05$ ). El análisis bivariado mostró una correlación de moderada a fuerte y significativa de la aplicación de Vancomicina tópica a las 4 y 8 semanas y solo significativa a las 12 semanas, con un efecto muy elevado ( $>90\%$ ) y protector ( $RR < 1$ ) en la cicatrización de la fractura quirúrgica del esternón a 3, 8 y 12 semanas postquirúrgicas.

**Conclusión:** La Vancomicina tópica en la fractura quirúrgica de esternón tiene un elevado efecto positivo y protector que promueve el desarrollo precoz de las etapas de consolidación ósea en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto.

## II: Introducción

En cirugía a corazón abierto es indispensable realizar una fractura quirúrgica de esternón para tener acceso al mediastino anterior, lo cual se encuentra estandarizado en todos los centros hospitalarios que ofrecen cirugía cardiaca en el mundo. Esta fractura esternal debe cicatrizar normalmente en un promedio de 12 semanas, sin embargo, su retraso propicia dehiscencia esternal que favorece el desarrollo de infección local de la herida quirúrgica, osteomielitis y mediastinitis con elevada morbilidad y mortalidad.<sup>1, 2</sup>

El proceso de consolidación ósea posterior a una fractura involucra un fenómeno inflamatorio, que generalmente se autolimita cuando el proceso se realiza de manera normal, pero cuando el proceso inflamatorio se prolonga, la consolidación ósea se retrasa o no se realiza completamente. Este retraso, en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto, propicia inestabilidad esternal e incremento del riesgo de osteomielitis y mediastinitis.<sup>2</sup>

Algunos autores informan que a pesar de las medidas de asepsia y antisepsia estandarizadas en cirugía cardiaca, existe invasión por bacterias gram positivas presentes como flora saprofita, lo cual podría obedecer a que durante la incisión en piel, la apertura esternal (Esternotomía), la manipulación de los tejidos y el trauma óseo durante el cierre del esternón, se propician condiciones que favorecen esta invasión bacteriana que prolonga la etapa inflamatoria en la consolidación ósea primaria de la fractura quirúrgica del esternón retrasando las etapas de consolidación ósea.<sup>27-30</sup>

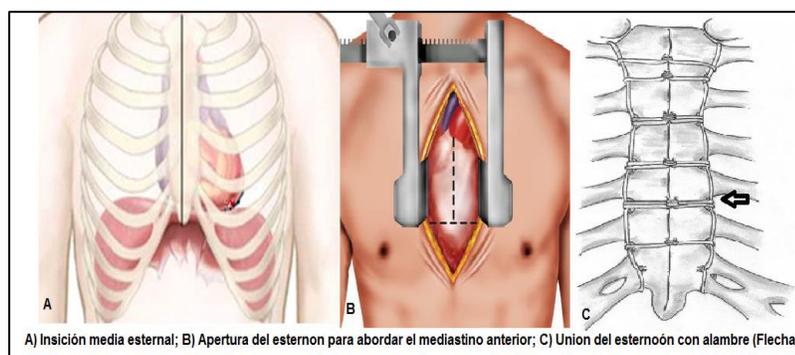
La Vancomicina aplicada localmente no ha mostrado ningún evento adverso en diversos ensayos clínicos reduciendo la incidencia de infección local hasta 45%, posiblemente por la eliminación de bacterias gram positivas residuales en la fractura quirúrgica de esternón.<sup>34</sup> Consideramos que la eliminación bacteriana en la fractura quirúrgica de esternón, podría

promover una evolución más rápida del proceso de consolidación ósea primaria reduciendo el tiempo de consolidación ósea.

Realizamos la presente investigación para conocer la eficacia de la vancomicina tópica en la consolidación ósea primaria de la fractura quirúrgica de esternón para identificar la necesidad de incluirla en el cierre esternal en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto.

### III: Marco teórico

Los avances en la técnica quirúrgica, anestésica y procedimientos de apoyo ventricular y pulmonar han permitido desde mediados del siglo pasado el abordaje del corazón para resolver diversas patologías cardiovasculares. Desde entonces a la fecha, la apertura del hueso esternal mediante la fractura quirúrgica de la línea media, continúa utilizándose como estándar de oro para abordar el mediastino anterior, permitiendo así el acceso al corazón. Posterior al procedimiento quirúrgico, el esternón fracturado debe ser afrontado para favorecer su consolidación ósea primaria, utilizándose en población adulta la fijación de la fractura esternal con alambre de acero inoxidable.<sup>1</sup>



En el proceso de consolidación ósea primaria existen factores mecánicos, bioquímicos y vías moleculares complejas. En general es posible dividir el proceso de consolidación de una fractura ósea en 4 etapas: 1) Formación de un hematoma inicial; 2) Inflamación; 3)

Proliferación y diferenciación celular y 4) Osificación y remodelación. Inmediatamente después de la fractura ósea se produce lesión vascular del periostio, endostio y tejido circundante propiciando un estado de hipoperfusión. Simultáneamente se activa la cascada de la coagulación para la formación de un hematoma rico en plaquetas y macrófagos, iniciando las citosinas liberadas por macrófagos, un fenómeno inflamatorio que modifica la permeabilidad del endotelio vascular en el sitio de lesión.<sup>2</sup>

En las etapas iniciales posterior a la fractura ósea, las interleucinas inflamatorias 1, 6, 11, 18 y Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), responsable de la respuesta inflamatoria, reclutan células troncales con capacidad de diferenciación osteogénica y responsables de la generación de cartílago y callo óseo periosteal. En las etapas de formación del callo óseo, la angiogénesis activada por la presencia de angiopoyetina y el Factor de Crecimiento Endotelial y Vascular (VEGF por sus siglas en Ingles), juega un papel crucial en la reconstitución de la fractura ósea.<sup>3-5</sup>

Existen 4 formas de evaluar la consolidación ósea de una fractura: 1) Estudios de imagen; 2) Evaluación mecánica; 3) Marcadores séricos y 4) Examen clínico:

#### **Estudios de Imagen:**

- Radiografía simple: Es la técnica más ampliamente utilizada por su factibilidad y bajo costo, sin embargo, con gran variabilidad intra e inter evaluadores, por lo que la precisión diagnóstica igualmente es ampliamente variable.<sup>6,7</sup>
- Tomografía Axial Computarizada: Esta técnica de evaluación ha mostrado en diversos estudios una sensibilidad del 100% para identificar ausencia de unión entre los bordes óseos fracturados. Esta técnica tiene menor dependencia del evaluador con una variabilidad inter e intra evaluador menor del 10%.<sup>8-11</sup>

#### **Evaluación Mecánica:**

- **Análisis Vibracional:** En modelos experimentales la frecuencia resonante o sonometría computarizada ha mostrado una fuerte correlación de las frecuencias vibratorias con la osificación de fracturas de huesos largos, sin embargo, a la fecha existe poca evidencia sobre su utilidad en la evaluación de la reconstitución de fracturas óseas en seres humanos. Por otro lado, en cirugía cardíaca, la evaluación mecánica mediante la exploración manual de la estabilidad de la fractura quirúrgica post afrontamiento y fijación del esternón con alambre de acero inoxidable, continúa siendo una práctica común, aunque con gran variabilidad de acuerdo al evaluador que realiza la maniobra.<sup>12</sup>

### **Marcadores Serológicos:**

La enzima Tartrato fosfatasa ácido resistente 5b (TRACP 5b por sus siglas en Ingles) tiene actividad osteoclastica y participa en la resorción ósea, mientras que el Telopectido de colágena tipo I (CTX) refleja la degradación del colágeno en el proceso de reconstitución de una fractura ósea.<sup>13-15</sup> Moghaddam<sup>16</sup> mostró en un estudio de Cohorte que en pacientes con fracturas no consolidadas adecuadamente, los niveles de estos marcadores bioquímicos se encontraron en niveles significativamente bajos en comparación con pacientes con consolidación completa y normal ( $p = 0.001$ ).

Por otro lado, se conoce que el Factor Transformador Beta participa en la regulación de la reconstitución de las fracturas óseas, detectándose este biomarcador en el callo óseo de modelos experimentales y en algunos ensayos clínicos.<sup>14,15</sup> Zimmenmman<sup>17</sup> observó en un estudio de Cohorte que los niveles de este marcador se elevan consistentemente en las 2 a 4 semanas posteriores a la fractura ósea, manteniéndose elevados en pacientes con consolidación completa de la fractura y en pacientes donde la fractura no se consolidó apropiadamente los niveles declinaron significativamente después de las 4 semanas.

El péptido Amino Terminal Colágeno III (PIIINP) es un aminoácido que participa en la síntesis de colágeno.<sup>18</sup> Stoffel<sup>19</sup> observó niveles elevados de este biomarcador durante el proceso de reconstitución de fracturas óseas, alcanzando sus niveles máximos a las 12 semanas posteriores a la fractura ósea, disminuyendo en relación a mejoría de la fractura. Kurdy<sup>20</sup> por su parte, observó en 20 pacientes, que los niveles de este marcador permanecieron bajos en pacientes donde no se logró la consolidación de la fractura ósea.

La Fosfatasa Alcalina en ausencia de falla hepática, es un buen marcador de la actividad osteoblastica. La isoforma ósea de esta enzima es sintetizada por osteoblastos maduros y participa activamente en el inicio de la mineralización ósea. La determinación sérica de la fosfatasa alcalina en ausencia de falla hepática ha mostrado elevada sensibilidad (>90%) diagnóstica en el seguimiento del remodelado óseo en pacientes con fracturas óseas.<sup>21</sup>

La osteocalcina (OC) es el constituyente proteico no colágeno más importante de la matriz ósea con un porcentaje de alrededor de 15%. Cuando el hueso se degrada, la OC carboxilada que se encontraba unida a la hidroxapatita, pasa también a la circulación y sufre la misma metabolización que aquella fracción carboxilada que no fuera utilizada en el proceso de formación ósea. Por ello, actualmente la medición de OC carboxilada intacta se considera un marcador de remodelamiento más que de formación.<sup>22, 23</sup>

### **Dehiscencia esternal**

En cirugía a corazón abierto, la dehiscencia esternal postoperatoria es una de las complicaciones que ocurre cuando el esternón no consolida correctamente, permaneciendo separados los bordes de la fractura quirúrgica. Su frecuencia oscila entre el 1-8%, relacionándose en varios estudios a los siguientes factores de riesgo: Obesidad, diabetes, tiempo quirúrgico prolongado, ventilación mecánica prolongada, inestabilidad

cardiopulmonar, osteoporosis avanzada, desnutrición, infección local o sistémica y enfermedad pulmonar aguda o crónica.<sup>24, 25</sup>

La dehiscencia esternal suele asociarse a osteomielitis y mediastinitis infecciosa y no infecciosa, incrementando significativamente la estancia hospitalaria y costos de atención médica con una mortalidad que puede elevarse hasta el 47%, así como de una disminución de la supervivencia en el primer año posterior a la cirugía, además del deterioro en la calidad de vida.<sup>26-28</sup>

El trauma y la circulación extracorpórea utilizada para los procedimientos quirúrgicos a corazón abierto, han mostrado tener un efecto negativo en la respuesta inmunológica del organismo, asociada a una respuesta inicial exagerada y agotamiento de los mecanismos inmuno-moduladores de defensa, permitiendo la invasión de la flora saprofita gram positiva y no saprofita a los tejidos, en especial a aquellos que fueron traumatizados durante el procedimiento quirúrgico, que en cirugía cardíaca están representados esencialmente por los tejidos del mediastino y por el esternón.<sup>27-30</sup>

El uso de antibióticos sistémicos ha reducido importantemente la incidencia de mediastinitis infecciosa e infecciones sistémicas en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto, pero a pesar de ello, la dehiscencia esternal e infección local asociada, aún persiste en prácticamente todos los centros hospitalarios del mundo, favoreciendo morbilidad en el paciente, mayor estancia hospitalaria y costos de atención médica, dejando en muchos de los casos secuelas que limitan la calidad de vida. Algunos autores han asumido que a pesar de las medidas de asepsia y antisepsia estandarizadas en cirugía cardíaca, existe la posibilidad de que durante la incisión en piel, la fractura quirúrgica de esternón (Esternotomía), la manipulación de los tejidos y el trauma óseo durante el cierre del esternón, se propicia la invasión por bacterias gram positivas presentes como flora saprofita en cantidades poco significativas, pero que podrían mantener un proceso inflamatorio local

que modificaría la historia natural de la consolidación y osificación normal del esternón, propiciando así la dehiscencia esternal y eventualmente la infección local.<sup>30</sup>

### **Vancomicina**

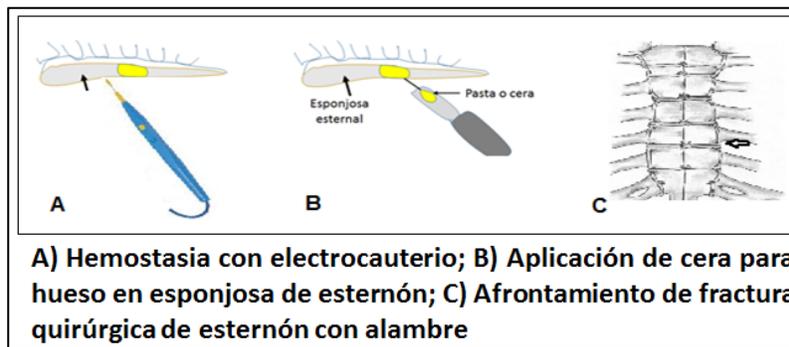
Este antibiótico es un glicopeptídico con efecto bactericida que actúa impidiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias, inhibiendo la síntesis del RNA bacteriano. Es eficaz en contra de bacterias gram positivas y se excreta por filtración glomerular, recuperándose el 80% del fármaco en orina 24 horas después de su administración. Cuando se administra por periodos prolongados (> de 7 días) puede ser nefrotóxica y ototóxica, pero su aplicación tópica no se ha relacionado con ningún efecto adverso. El rango terapéutico intravenoso aprobado oscila entre 5 y 15 µg/ml, recomendándose para infecciones profundas niveles entre 15 y 20 µg /ml.<sup>31</sup>

Matthew<sup>32</sup> determinó la farmacocinética de la vancomicina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, observando que la infusión intravenosa de 15 mg de vancomicina mantuvo una concentración en los tejidos del mediastino de 15 µg/ml durante la circulación extracorpórea y hasta el cierre esternal, sin eventos nefrotóxicos, ototóxicos ni anafilácticos. En pacientes a quienes se aplicó vancomicina tópica en la herida esternal, Harold<sup>33</sup> tampoco observó un incremento de los niveles séricos de vancomicina mayores a 12 µg/ml en las primeras 12 hrs y a 6 días postoperatorios los niveles fueron de  $2.12 \pm 0.79$  µg/ml.

Friberg<sup>34</sup> en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con la aplicación de 1 gr de vancomicina tópica en 419 pacientes no observó a 30 días y 12 meses ningún efecto adverso y por el contrario demostró una reducción significativa ( $p = 0.0001$ ) de infección local del esternón, con una incidencia anual de 0.45%. En 2008 Marcus<sup>35</sup> utilizando vancomicina tópica en pasta para la hemostasia y profilaxis de infección de la herida esternal observó una incidencia menor del 0.49% de osteomielitis esternal.

## Hemostasia y cierre de fractura quirúrgica de esternón

La técnica para el afrontamiento de la fractura quirúrgica del esternón, aprobada y estandarizada en prácticamente todos los centros hospitalarios nacionales e internacionales donde se realiza cirugía a corazón abierto, consiste en la electrocoagulación con bajo voltaje (10 Hz), lo cual no produce daño tisular importante. Posterior a este procedimiento, en el tejido esponjoso del esternón que se encuentra expuesto con pérdida hemática, se aplica cera para hueso de manera rutinaria para evitar la pérdida hemática. Al finalizar este procedimiento se afronta la fractura quirúrgica con alambre de acero inoxidable, como se aprecia en la siguiente figura.



La cera para hueso utilizada de manera rutinaria para la hemostasia de la esponjosa esternal ha sido considerada como factor de riesgo para infección esternal, sin embargo, Thomas no pudo demostrar esta relación debido a que la medición de la cantidad de cera necesaria por centímetro cuadrado de tejido esternal es subjetiva, variando la cantidad aplicada entre diferentes cirujanos y entre pacientes, no obstante su presencia física podría representar una barrera que impide la continuidad de la médula ósea, impidiendo los procesos de inter relación celular que promueva la reconstitución o continuidad de la médula ósea esternal y consolidación ósea final.<sup>36</sup>

## IV: Planteamiento del problema

La dehiscencia esternal en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto a través de esternotomía media, es una complicación postoperatoria que promueve mayor estancia hospitalaria, mayor atención médica e incluso someter al paciente a otra cirugía para la realización de nueva fijación esternal. Esta circunstancia mórbida postoperatoria, incrementa el riesgo de infección superficial y profunda del mediastino con mortalidad hasta del 48%.

El proceso de consolidación ósea posterior a una fractura involucra un fenómeno inflamatorio, que generalmente se autolimita cuando el proceso se realiza de manera normal, pero cuando el proceso inflamatorio se prolonga, la consolidación ósea se retrasa o no se realiza completamente. Esta condición en la fractura quirúrgica del esternón, realizada en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto, podría propiciar el desarrollo de inestabilidad esternal, retraso o ausencia de la cicatrización ósea, así como incremento del riesgo de osteomielitis y mediastinitis.

Algunos autores informan que a pesar de las medidas de asepsia y antisepsia estandarizadas en cirugía cardíaca, existe la posibilidad de que durante la incisión en piel, la apertura esternal (Esternotomía), la manipulación de los tejidos y el trauma óseo durante el cierre del esternón, se propicie la invasión por bacterias gram positivas presentes como flora saprofita, que aunque sea en cantidades poco significativas podrían perpetuar un proceso inflamatorio local que modificaría la historia natural de la consolidación ósea primaria normal del esternón, propiciando retraso del proceso de consolidación ósea y eventualmente dehiscencia esternal e infección local.<sup>30</sup>

En un estudio piloto realizado en el servicio de Cirugía Cardiorrástica del CMN 20 de Noviembre, identificamos una incidencia de bacterias de flora normal de piel (*Stafilococcus epidermidis* y *Stafilococcus coagulasa negativa*) en cultivos de raspado del borde de la fractura esternal obtenidos previo al cierre quirúrgico.

En ensayos clínicos, la Vancomicina aplicada localmente en fracturas quirúrgicas no ha mostrado eventos adversos reduciendo la incidencia de infección local hasta 45%. En este sentido, existe la posibilidad de que al eliminar la presencia residual de bacterias de flora saprofita que pudieran invadir la fractura quirúrgica de esternón, no perpetúe el proceso inflamatorio y en consecuencia tenga un efecto positivo en el proceso de consolidación ósea primaria de la fractura quirúrgica de esternón reduciendo el tiempo de consolidación ósea.

### **V: Justificación**

La fractura esternal indispensable para el abordaje quirúrgico del corazón normalmente cicatriza en un promedio de 12 semanas. Sin embargo, se ha observado que a pesar de las medidas de asepsia y antisepsia estandarizadas en cirugía cardíaca, existe invasión por bacterias saprofitas de la piel, secundario a la incisión en piel, la apertura esternal (Esternotomía), la manipulación de los tejidos y el trauma óseo durante el cierre del esternón.<sup>27-30</sup>

Esta invasión bacteriana prolonga el proceso inflamatorio inicial de la consolidación ósea primaria de la fractura esternal, retrasando el tiempo de reconstitución ósea final incrementando el riesgo de dehiscencia de la esternotomía, infección local y mediastinitis.<sup>2</sup>

La Vancomicina tópica ha mostrado reducción de infección local en fracturas óseas y podría impedir la persistencia del proceso inflamatorio inicial en la consolidación ósea posterior a la fractura quirúrgica del esternón, reduciendo el tiempo de consolidación ósea y restauración completa de la fractura esternal, permitiendo un menor tiempo de convalecencia del paciente sometido a cirugía de corazón abierto.

Realizamos la presente investigación para conocer la eficacia de la vancomicina tópica en la consolidación ósea primaria de la fractura quirúrgica de esternón para identificar la

necesidad de incluirla en el cierre esternal en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto.

#### **VI: Objetivo general**

Determinar la eficacia de la Vancomicina tópica en la consolidación ósea primaria de la fractura quirúrgica de esternón en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto.

#### **VII: Objetivos específicos**

En pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto mediante fractura quirúrgica del esternón (Esternotomía media) con la aplicación tópica de Vancomicina:

- Conocer el tiempo y características de consolidación ósea de la fractura quirúrgica del esternón.
- Conocer la frecuencia de dehiscencia de fractura esternal.
- Conocer la frecuencia de infección de herida quirúrgica, de esternón y de mediastino.
- Conocer la relación de los factores de riesgo conocidos para dehiscencia esternal con el tiempo y características de la consolidación ósea primaria.

#### **VIII: Diseño del estudio**

Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego.

#### **Poblacion de estudio**

Pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto mediante fractura quirúrgica de esternón (Esternotomía media) en el servicio de Cirugía Cardiorácica del CMN 20 de Noviembre.

#### **Criterios de Selección**

**Inclusión.**

- Pacientes adultos del sexo masculino entre 50 y 60 años de edad (Ver variables edad y sexo)
- Pacientes aceptados en sesión médico quirúrgica entre los servicios de Cardiología y Cirugía Cardiorádica para ser sometidos a cirugía a corazón abierto como parte del tratamiento específico de su valvulopatía cardiaca.
- Pacientes que firmaron consentimiento informado

### **Exclusión.**

- Pacientes del sexo femenino puesto que se conoce que el patrón de pérdida de masa ósea es significativamente diferente al sexo masculino. <sup>40,41</sup>
- Pacientes con densidad ósea > de 2.5 DE (Ver variables)
- Pacientes con insuficiencia renal puesto que cursan con desmineralización crónica que modifica el proceso de consolidación ósea primaria de fracturas.
- Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. (Ver variables)
- Pacientes con ingesta crónica de corticoides puesto que modifica el proceso de cicatrización ósea normal. <sup>40, 41</sup>
- Pacientes con enfermedad de glándula paratiroides puesto que cursan con trastornos en los procesos de calcificación y remodelación ósea. <sup>24, 28, 40, 41</sup>
- Pacientes con cardiopatía isquémica (Ver variables)
- Pacientes con alergia al medio de contraste.

### **Eliminación.**

- Pacientes con deseo de retirar su consentimiento informado.

- Pacientes con apoyo ventilatorio mecánico mayor de 7 días (Ver variables)
- Pacientes con paro cardiaco postoperatorio que requirió masaje cardiaco compresivo externo, puesto que promueve la presencia de fracturas traumáticas que modifican el proceso de consolidación ósea normal.
- Pacientes sometidos a re-exploración quirúrgica por sangrado (Ver variables)
- Tiempo de circulación extracorpórea > 2 horas (Ver variables)

### **Definición de variables y unidades de medida**

#### **Independientes**

**Vancomicina:** Glicopeptídico derivado de *Amycolatopsis orientalis* (*Nocardia orientalis*). Tiene efecto bactericida al impedir la síntesis de la pared celular e inhibir la síntesis del RNA de la bacteria. Es eficaz en contra de bacterias gram positivas y se excreta por filtración glomerular, recuperándose el 80% del fármaco en orina 24 horas después de su administración intravenosa. Cuando se administra por vía intravenosa por periodos prolongados puede ser nefrotóxica y ototóxica, pero su aplicación tópica no se ha relacionado con ningún efecto adverso. El rango terapéutico aprobado oscila entre 5 y 15 µg/ml, recomendándose para infecciones profundas niveles entre 15 y 20 µg /ml.<sup>31-34</sup> La preparación para su aplicación tópica consiste de la mezcla de 1 gr. de Vancomicina contenida en 2 viales con 500 mg /Equivalente a 0.34 mmol) de hidrocloreuro de Vancomicina en polvo, con 5 ml de solución salina. La mezcla produce una masa de 2 x 5 cm suficiente para cubrir un área de esponjosa esternal de pacientes con talla hasta de 180 centímetros. Variable Nominal presente/ausente.

**Cera para hueso:** Mezcla de cera de abeja (80%) e Isopropilo Palmitato (20%) que puede ser moldeada y aplicada manualmente. Disponible en barras de 2.5 g y esterilizadas por

rayos gamma. Es un hemostático sin acción farmacológica, con efecto puramente mecánico al rellenar los espacios dejados en el hueso después del corte. Una barra tiene la capacidad de cubrir la esponjosa esternal en pacientes hasta de 180 centímetros. Variable nominal presente/ausente

## **Dependientes**

**Dehiscencia esternal:** Complicación quirúrgica caracterizada por la separación de la fractura quirúrgica de esternón, de manera persistente en los primeros 2 meses posteriores a la cirugía. La dehiscencia puede estar o no asociada a infección, denominándose como Dehiscencia esternal no infecciosa o aséptica y Dehiscencia esternal combinada con infección (Ver definición de mediastinitis). Su diagnóstico se realiza mediante evaluación clínica combinada con algún estudio de imagen:<sup>27, 28</sup>

- Evaluación clínica: Inestabilidad del esternón a la palpación manual acompañada o no de salida de material seroso por la herida quirúrgica de la piel. Variable nominal presente/ausente
- Tomografía Axial Computarizada: Estudio de imagen que utiliza rayos X para obtener cortes o secciones de estructuras anatómicas con fines diagnósticos. El diagnóstico se realiza con la evidencia de separación de la fractura esternal mayor de 5 mm. Variable cuantitativa de acuerdo a la separación de la fractura quirúrgica de esternón medida en centímetros y nominal de acuerdo a su presencia o ausencia

**Consolidación de Fractura Quirúrgica de Esternón:** Proceso de cicatrización de la fractura esternal realizada para el procedimiento de cirugía a corazón abierto. Este proceso considera 4 etapas esenciales:<sup>40</sup>

1. Inicial (0-48 hrs): Formación de un hematoma fracturario que propicia acción plaquetaria, liberando sustancias como PDGF, TGF-B y FGF-B que asociado a la reducción del pH y de la tensión de oxígeno favorecen la aparición de células inflamatorias para eliminar células muertas, producir factores de crecimiento e iniciar la histogénesis. Esta etapa no es posible evaluarla mediante estudios de imagen.
2. Organización (3 semanas): Concluida la etapa inicial se produce la decalcificación de los extremos óseos y el hematoma fracturario se organiza dando lugar a la formación del callo fibroso (callo óseo primario o provisional). Mediante Tomografía Axial Computarizada se observa una ausencia de la línea inicial de unión de la fractura con sombra densa a los lados de la fractura (Densidad > 100 UH) y continuidad del tejido medular o esponjosa del esternón. Variable nominal presente/ausente y cuantitativa de acuerdo a la densidad en unidades Hounsfield.
3. Normalización (4 semanas): Formación de callo óseo secundario o definitivo. Durante esta etapa se produce el nuevo tejido óseo, también llamado hueso laminar. Es en este momento en que se produce la osteogénesis periférica de la fractura quirúrgica y la osteogénesis medular (Osteogénesis intrafragmentaria), originando la formación del callo óseo perióstico y endóstico. Mediante Tomografía Axial Computarizada se observa continuidad medular y ósea con hiperdensidad en la línea de fractura quirúrgica inicial.
4. Remodelamiento (4 semanas): Se produce después de la formación de los callos perióstico y endóstico, se remodela la cortical y el canal medular, desapareciendo los callos interno (endóstico) y externo (perióstico) con restablecimiento completo de la cavidad medular. Mediante Tomografía Axial Computarizada se observa

continuidad ósea con densidad similar al resto del hueso esternal. Variable nominal presente/ausente.

## **Covariables:**

**Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Considerando que la pérdida de minerales y densidad ósea es un factor de riesgo para la consolidación ósea primaria y que este fenómeno se modifica con la edad, se ajustará el protocolo propuesto a pacientes de un grupo etario donde las condiciones de densidad ósea son similares.<sup>40, 41</sup> Variable cuantitativa expresada en años.

**Densidad ósea:** Cantidad de materia mineral contenida por unidad de área de los huesos. Se evalúa mediante densitometría ósea en relación al estándar de pacientes jóvenes sanos entre 25 y 35 años de edad y en relación al sexo de cada persona: Normal entre -1 a +1 DE; Baja densidad ósea entre -1.5 a 2.5 DE; Osteoporosis avanzada > 2.5 DE. Variable cuantitativa expresada en DE (Desviación Estándar). En pacientes con densidad ósea > de 2.5 DE el riesgo de fractura y de no unión de fracturas es mayor (RR = 5.1 IC 3.2-7.3).<sup>40, 41</sup>

**Factores de riesgo para retraso de consolidación ósea:** Condiciones de enfermedad que incrementan el riesgo de retraso del proceso fisiológico de cicatrización de una fractura ósea:

- **Diabetes Mellitus:** Trastorno metabólico caracterizado por mantener niveles de glicemia elevados por resistencia de las células a la insulina, baja producción de insulina o trastorno metabólico que promueve hiperglicemia. Variable nominal presente/ausente.
- **Obesidad:** Condición patológica que se caracteriza por un incremento de grasa en el cuerpo. Se evalúa mediante el índice de masa corporal de la siguiente

manera: Sobre peso >25 -29.99; Obesidad leve 30 – 34.99; obesidad moderada 35-39.99; obesidad mórbida > 40.

- **Diseción de Arteria Torácica Interna Izquierda:** La disección de esta arteria es indispensable para la cirugía de revascularización a corazón abierto. Mediante este procedimiento se propicia disminución de la irrigación del esternón lo cual podría promover isquemia y retraso de la consolidación de la fractura quirúrgica del esternón. Variable nominal presente/ausente.
- **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica:** Trastorno pulmonar caracterizado por la obstrucción del flujo aéreo en las vías respiratorias. Es representada por bronquitis crónica y enfisema pulmonar, que en estadios avanzados contraindican la realización de cirugía cardíaca por aumento del riesgo de complicaciones pulmonares severas que promueven apoyo ventilatorio mecánico prolongado y mayor mortalidad. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca el riesgo de dehiscencia esternal es mayor (OR 4.5 IC95 2.4-6.7).<sup>24, 28</sup> Variable nominal presente/ausente.
- **Apoyo ventilatorio mecánico prolongado:** Dispositivo mecánico que aporta ventilación y oxigenación de las vías aéreas en pacientes con imposibilidad para mantener una mecánica ventilatoria autónoma. Cuando este apoyo ventilatorio es > de 7 días se incrementa importantemente el riesgo de infección pulmonar (OR 3.4 IC95 2.3-5.7) y de dehiscencia de fractura quirúrgica de esternón en pacientes sometidos a cirugía cardíaca a corazón abierto (OR 3.2 IC95 1.9-4.8).<sup>24</sup> Variable nominal presente/ausente
- **Re-exploración quirúrgica:** Procedimiento quirúrgico utilizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que en el postoperatorio presentan sangrado en

cantidad suficiente que justifique una nueva cirugía para identificar el sitio de sangrado. El retiro de material de osteosíntesis utilizado para el cierre de la fractura quirúrgica de esternón y la re-sutura intensifican el proceso inflamatorio y en consecuencia la consolidación ósea primaria de la fractura quirúrgica de esternón. Variable nominal presente/ausente

- **Tiempo de Circulación Extracorpórea:** Dispositivo mecánico en el cual se deriva la circulación venosa del paciente hacia un oxigenador de membrana, para posterior a la oxigenación de la sangre venosa se impulsa a la circulación arterial para mantener una perfusión y oxigenación tisular del organismo. Este procedimiento es indispensable en cirugía cardíaca para la sustitución de válvulas cardíacas enfermas. Este procedimiento de apoyo circulatorio se considera prolongado cuando es mayor de 2 horas, relacionándose con morbilidad metabólica y hemodinámica que incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias, entre las que se encuentra la dehiscencia de la fractura quirúrgica del esternón (OR 4.5 IC95 2.4-7.8).<sup>24, 28</sup> Variable nominal presente/ausente y cuantitativa de acuerdo al tiempo de circulación extracorpórea utilizado en cada procedimiento, expresado en minutos.

## **Método**

El estudio fue autorizado por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. Todos los pacientes fueron aceptados para procedimiento quirúrgico en sesión médico quirúrgica entre los servicios de Cardiología y

Cirugía Cardiotorácica de acuerdo a la patología cardíaca de cada paciente. Los pacientes fueron asignados a uno de los grupos de acuerdo a la terminación del número de expediente clínico: 1) Casos: Pacientes con terminación en número non que recibieron 1 grs. de vancomicina en pasta. 2) Control: Pacientes con terminación en número par que recibieron cera para hueso.

Los procedimientos considerados dentro del protocolo preoperatorio para cirugía a corazón abierto estandarizados en el servicio de Cirugía Cardiotorácica del CMN 20 de Noviembre fueron los siguientes:

- Cultivos de canal auditivo externo, faringe y cornetes nasales y en mujeres se adiciona cultivo de exudado vaginal, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función respiratoria, pruebas de función hepática, examen general de orina, radiografía de tórax, electrocardiograma, pruebas de serología (HIV, hepatitis, VPH, CMV, enfermedad de chagas) y perfil hormonal de tiroides y paratiroides.
- Previo a la cirugía, el paciente es valorado por los servicios de Otorrinolaringología y dental para descartar la presencia de proceso infeccioso activo; por el servicio de medicina interna para identificar ausencia de patología que contraindique el procedimiento quirúrgico cardíológico; por el servicio de anestesiología para identificar condiciones que contraindiquen el procedimiento anestésico y por el cirujano tratante para identificar condiciones mórbidas que contraindiquen el procedimiento quirúrgico.

El procedimiento quirúrgico se realizó de acuerdo a los procedimientos estandarizados en el servicio de Cirugía Cardiotorácica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. La descripción resumida de la técnica quirúrgica es la siguiente: Con el paciente monitorizado y con apoyo ventilatorio, bajo los efectos de anestesia general, en condiciones de asepsia y antisepsia se realizará una incisión de la piel en la línea media esternal para tener acceso al esternón.

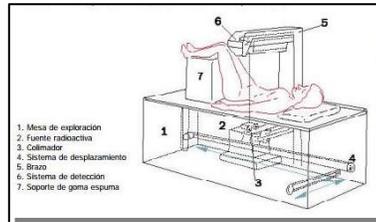
Con sierra eléctrica se secciona el hueso esternal en su línea media desde el manubrio hasta el apéndice xifoide. Se realiza hemostasia con electrocauterio en la tabla anterior y posterior del esternón. Se disecciona en forma roma el tejido conjuntivo y se abre el pericardio anterior para tener acceso al corazón. Se inserta una cánula en la cara anterior de la aorta ascendente y otra en la vena cava inferior y/o superior a través del atrio derecho. Estas cánulas se conectan a la máquina de circulación extracorpórea que derivará la sangre de la circulación venosa del paciente a un oxigenador de membrana para posteriormente ser bombeada a la circulación arterial a través de la cánula insertada en la aorta ascendente. Este apoyo circulatorio dura el tiempo necesario para la realización del procedimiento quirúrgico intracardiaco. Finalmente, se realiza hemostasia de las tablas anterior y posterior del esternón con electrocauterio y afrontando los bordes del esternón con alambre de acero inoxidable calibre número 5. El tejido celular subcutáneo se afronta con sutura de ethibond calibre 2 ceros y la piel con sutura de nylon calibre 4 ceros.

Posterior a la cirugía, el paciente se trasladará a la Unidad de Cuidados Intensivos para continuar su vigilancia hemodinámica y ventilatoria postoperatoria.

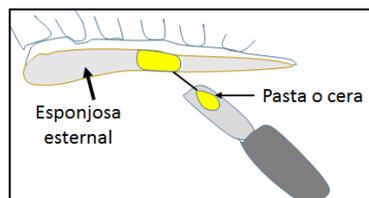
### **Procedimientos relacionados con el estudio**

**Densitometría ósea:** El estudio se realizó apegado a los lineamientos aceptados y estandarizados en el laboratorio de Densitometría Ósea. Con equipo Helgyc QDR4500 ELITE se realizó absorciometría fotónica dual, analizando cadera y columna lumbar. Se identificó la Concentración Mineral Ósea (gr) y la Densidad de Hueso Mineralizado ( $\text{gr}/\text{cm}^3$ ) en la cadera y columna lumbar (L1-L4). Se identificó la puntuación T y la escala Z para determinar el porcentaje y situación en los percentiles 25-75 de acuerdo a valores de referencia en población mestiza-mexicana. La técnica consiste en colocar al paciente en decúbito dorsal con elevación en escuadra de los miembros pélvicos como se muestra en

la imagen. Este procedimiento no representa ningún riesgo para el paciente y tiene una duración de aproximadamente 10 minutos.



**Hemostasia y cierre externo:** Posterior al procedimiento quirúrgico y después de realizar hemostasia con electrocauterio a 10 Hz en la tabla anterior y posterior del esternón (Procedimiento estándar explicado previamente), se aplicó con espátula estéril, cera para hueso (Grupo control) o masa con Vancomicina (Grupo casos) en la cara expuesta de la esponjosa esternal, como se muestra en la siguiente figura. Este procedimiento lo realizó por el médico residente de 4º año bajo la supervisión del cirujano adscrito y del investigador principal del estudio.



**Preparación de masa con Vancomicina:** Durante el procedimiento de hemostasia previo al cierre de la fractura quirúrgica de esternón. Bajo condiciones de asepsia en una mesa localizada en el área blanca de quirófano, con espátula de acero inoxidable estéril y en un lebrillo estéril, el investigador asociado 1 mezcló el contenido en polvo de 2 frascos con Vancomicina (Vancomicina 500 mg clave 425100 ISSSTE) con la agregación paulatina de solución fisiológica hasta formar una pasta que contenga 1 gr de Vancomicina.

**Postoperatorio:** Diariamente y hasta su egreso hospitalario el investigador principal y el investigador asociado revisaron manualmente la estabilidad de la fractura quirúrgica del

esternón. A las 3, 8 y 12 semanas del postoperatorio se realizó Tomografía Axial Computarizada de tórax con equipo Siemens CT Scanner y software Syngo2006A multicorte. Las imágenes en corte axial cada 5 mm, fueron evaluadas por un radiólogo experto y un cardiólogo radiólogo en sistema PACs (Picture Archiving and communication system) y KDS (Kanteron Systems version 3.1b2) Osirix Team 2004- 2007. Se evaluaron las características óseas propias de las etapas de consolidación de la fractura quirúrgica de esternón (Ver variable independiente). La variabilidad intra e inter observadores fue evaluada por el investigador principal con imágenes independientes previo al reclutamiento de pacientes para la presente investigación, mostrando una variabilidad del 5 y 8 % respectivamente.

#### **Cegamiento:**

Los evaluadores del estudio TAC y del análisis estadístico fueron cegados del tipo de tratamiento aplicado a la fractura esternal (Cera para Hueso vs Vancomicina tópica). El investigador principal abrió la clave de grupos posterior a la presentación de resultados.

#### **Registro de variables**

Del expediente clínico, de los reportes de densitometría y de tomografía axial computarizada registramos la siguiente información: Edad, sexo, peso, talla, IMC, resultado de densitometría ósea, tiempo de circulación extracorpórea, estabilidad de la fractura quirúrgica del esternón, resultado de la TAC a 3, 8 y 12 semanas postoperatorias, eventos adversos relacionados con el procedimiento quirúrgico y Vancomicina Tópica.

#### **Análisis Estadístico**

Utilizaremos el programa estadístico SPSS v25.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizó con media y desviación estándar. La distribución de datos cuantitativos fue determinada con prueba de Shapiro Wilks. La comparación entre grupos realizó con prueba

t de student y prueba Chi2. La magnitud del efecto de la Vancomicina se determinó con prueba Delta de Cohen. Consideraremos significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ .

## IX: Resultados

Analizamos 52 pacientes, 33 pacientes del grupo casos y 19 del grupo control. Las variables demográficas preoperatorias, trans y postquirúrgicas no mostraron diferencias entre grupos. Tabla 1 La osificación ósea a 4 y 8 semanas postoperatorias el número de pacientes en el grupo casos fue significativamente mayor que en el grupo control en continuidad medular, ósea y presencia de callo óseo ( $p = < 0.05$ ), sin observarse diferencias entre grupos a las 12 semanas postquirúrgicas ( $p = > 0.05$ ). Tabla 2

El análisis bivariado mostró una correlación de moderada a fuerte y significativa de la aplicación de Vancomicina tópica a las 4 y 8 semanas y solo significativa a las 12 semanas. Tabla 4 La vancomicina tópica mostró un efecto protector en la cicatrización de la fractura quirúrgica del esternón a 3, 8 y 12 semanas postquirúrgicas. Tabla 5 La magnitud del efecto de la vancomicina tópica fue elevada en las 3, 8 y 12 semanas de evaluación. Tabla 6

Tabla 1.- Variables demográficas preoperatorias, transquirúrgicas y postquirúrgicas

|  | Casos      | Control   | p    |
|--|------------|-----------|------|
| <b><u>Variables Demográficas</u></b>     |            |           |      |
| Edad (años)                              | 61.67±9.25 | 63.5±4.28 | 0.55 |
| Peso (kg)                                | 74±14      | 75±10     | 0.67 |
| Talla (cm)                               | 161±0.9    | 168±11    | 0.58 |
| Índice de Masa Corporal                  | 27±3       | 28±2      | 0.82 |
| Diabetes Mellitus (n)*                   | 22         | 20        | 0.45 |
| Hipertensión Arterial (n)*               | 17         | 18        | 0.56 |
| Dislipidemia (n)*                        | 20         | 17        | 0.34 |
| Densitometría ósea (gr/cm <sup>2</sup> ) | 11.8±6.7   | 13.6±2.4  | 0.27 |

|   |             |           |      |
|---|-------------|-----------|------|
| Fosfatasa Alcalina basal (UI/l)         | 92.6±5.3    | 78.6±4.0  | 0.55 |
| Aspartato Aminotransferasa basal (IU/l) | 76.3±16.3   | 26.5±6.8  | 0.47 |
| Alanina Aminotransferasa basal (IU/l)   | 54.09± 10.1 | 28.5± 5.4 | 0.56 |
| Nitrógeno Ureico basal (mg/dl)          | 17.6± 8.2   | 22.6± 8.8 | 0.21 |
| Creatinina basal (mg/dl)                | 0.9± 0.05   | 0.9± 0.03 | 0.93 |

**Variables Quirúrgicas**

|   |             |            |      |
|---|-------------|------------|------|
| Tiempo quirúrgico (min)                   | 237.15±64.7 | 243.1±47.3 | 0.80 |
| Tiempo de Circulación Extracorpórea (min) | 70.6±4.7    | 89.4±6.4   | 0.40 |
| Tiempo de pinzamiento de Aorta (min)      | 44.12±4.2   | 62.5±2.0   | 0.10 |

**Variables postquirúrgicas**

|                                    |         |         |      |
|------------------------------------|---------|---------|------|
| Estancia Hospitalaria total (días) | 7.6±2.9 | 9.8±2.3 | 0.22 |
| Dehiscencia esternal (n)           | 0       | 0       | -    |
| Inestabilidad esternal (n)         | 0       | 0       | -    |
| Infección de herida quirúrgica (n) | 0       | 0       | -    |
| Eventos adversos (n)               | 0       | 0       | -    |

El valor de p fue calculado con prueba t de student y \* con prueba Chi2.

Tabla 2.- comparación de la evolución en la osificación postoperatoria

|                                | CASO (n) | CONTROL (n) | p     |
|--------------------------------|----------|-------------|-------|
| <b><u>TAC 4 SEM POSTQX</u></b> |          |             |       |
| Continuidad Medular            | 31       | 12          | 0.008 |
| Continuidad Ósea               | 30       | 13          | 0.02  |
| Callo Óseo                     | 26       | 3           | 0.001 |

| <b><u>TAC 8 SEM POSTQX</u></b>  |    |    |      |
|---------------------------------|----|----|------|
| Continuidad Medular             | 33 | 16 | 0.04 |
| Continuidad Ósea                | 33 | 16 | 0.04 |
| Callo Óseo                      | 32 | 17 | 0.01 |
| <b><u>TAC 12 SEM POSTQX</u></b> |    |    |      |
| Continuidad Medular             | 33 | 19 | 0.05 |
| Continuidad Ósea                | 33 | 19 | 0.06 |
| Callo Óseo                      | 33 | 19 | 0.09 |

El valor de p fue calculado con prueba Chi2.

Tabla 3.- Análisis de correlación de la aplicación de Vancomicina con la evolución en la osificación postoperatoria

|                                 | r    | p     |
|---------------------------------|------|-------|
| <b><u>TAC 4 SEM POSTQX</u></b>  |      |       |
| Continuidad Medular             | 0.40 | 0.004 |
| Continuidad Ósea                | 0.33 | 0.02  |
| Callo Óseo                      | 0.60 | 0.001 |
| <b><u>TAC 8 SEM POSTQX</u></b>  |      |       |
| Continuidad Medular             | 0.32 | 0.01  |
| Continuidad Ósea                | 0.32 | 0.01  |
| Callo Óseo                      | 0.26 | 0.06  |
| <b><u>TAC 12 SEM POSTQX</u></b> |      |       |
| Continuidad Medular             | 0.25 | 0.09  |
| Continuidad Ósea                | 0.22 | 0.10  |
| Callo Óseo                      | 0.21 | 0.11  |

La correlación fue evaluada con prueba Rho de Spearman

Tabla 4.- Riesgo de cicatrización ósea postoperatoria con Vancomicina tópica.

|                          | RR   | IC <sup>95</sup> |
|--------------------------|------|------------------|
| <b>TAC 4 SEM POSTQX</b>  |      |                  |
| Continuidad Medular      | 0.35 | 0.19-0.65        |
| Continuidad Ósea         | 0.40 | 0.21-0.76        |
| Callo Óseo               | 0.14 | 0.04-0.44        |
| <b>TAC 8 SEM POSTQX</b>  |      |                  |
| Continuidad Medular      | 0.32 | 0.21-0.48        |
| Continuidad Ósea         | 0.32 | 0.21-0.48        |
| Callo Óseo               | 0.34 | 0.23-0.50        |
| <b>TAC 12 SEM POSTQX</b> |      |                  |
| Continuidad Medular      | 0.35 | 0.28-0.55        |
| Continuidad Ósea         | 0.31 | 0.25-0.49        |
| Callo Óseo               | 0.29 | 0.21-0.43        |

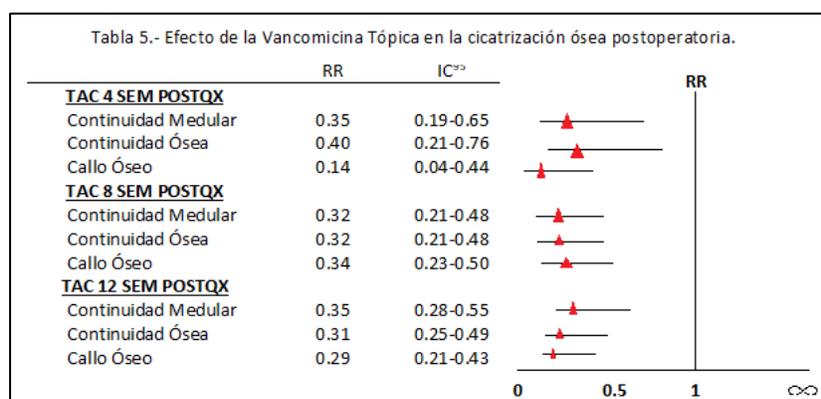


Tabla 6.- Efecto de la Vancomicina Tópica en la cicatrización ósea postoperatoria.

|                          | d    | p     |
|--------------------------|------|-------|
| <b>TAC 3 SEM POSTQX</b>  |      |       |
| Continuidad Medular      | 0.91 | 0.001 |
| Continuidad Ósea         | 0.91 | 0.001 |
| Callo Óseo               | 0.93 | 0.001 |
| <b>TAC 8 SEM POSTQX</b>  |      |       |
| Continuidad Medular      | 0.95 | 0.01  |
| Continuidad Ósea         | 0.95 | 0.01  |
| Callo Óseo               | 0.96 | 0.05  |
| <b>TAC 12 SEM POSTQX</b> |      |       |
| Continuidad Medular      | 0.98 | 0.06  |
| Continuidad Ósea         | 0.98 | 0.06  |
| Callo Óseo               | 0.98 | 0.09  |

## **X: Discusión**

La cicatrización de la fractura esternal es un evento que requiere de procesos fisiológicos secuenciados, que deben cumplirse para limitar complicaciones postoperatorias en cirugía a corazón abierto. Estos procesos usualmente se realizan sin contratiempos al menos en 12 semanas, asumiendo muchas publicaciones que este proceso puede ser retrasado por la presencia de contaminación de microorganismos en la herida quirúrgica esternal que propicia un fenómeno inmunológico inflamatorio prolongado.<sup>30</sup> La vancomicina tópica ha mostrado eficiencia en la reducción de infecciones postoperatorias, posiblemente por la eliminación de microorganismos que invaden la herida quirúrgica esternal a pesar de los procesos de asepsia y antisepsia estandarizados en cirugía a corazón abierto.<sup>31-34</sup>

Los hallazgos de este estudio muestran, que además de impedir el desarrollo de un proceso infeccioso local, la Vancomicina propicia condiciones que permiten que los procesos naturales de cicatrización de la fractura esternal se realicen a mayor velocidad, reduciendo a 8 semanas la continuidad medular, ósea y callo óseo, contrastando significativamente con los pacientes que únicamente recibieron cera para hueso convencional ( $p < 0.05$ ). Estos resultados sugieren fuertemente que la eliminación de una fuente antigénica que prolongue el proceso inflamatorio local permite un proceso fisiológico de reconstitución tisular en menor tiempo.

Contrario a lo anterior, la cera para hueso, utilizada en forma estandarizada para realizar hemostasia de la esponjosa ósea del esternón, no es absorbible y promueve un medio húmedo local que propicia condiciones adecuadas para la supervivencia de microorganismos que pudieran haberse alojado durante el procedimiento quirúrgico. Aunado a esto, el trauma quirúrgico y la circulación extracorpórea utilizada para los procedimientos quirúrgicos a corazón abierto, han mostrado tener un efecto negativo en la respuesta inmunológica del organismo, que agota los mecanismos inmuno-moduladores de

defensa, permitiendo la invasión de la flora saprofita gram positiva y no saprofita a los tejidos.<sup>27-30</sup>

En la literatura médica especializada en cirugía cardíaca se han identificado factores de riesgo intrínsecos del paciente (IMC y estado de osteoporosis), variables transquirúrgicas (Tiempo de circulación extracorpórea, pinzamiento de aorta) y marcadores séricos bioquímicos (AST, ALT y TGO) asociados a la cicatrización de la fractura quirúrgica del esternón, los cuales en situaciones de alteración crónica propician una reconstitución retrasada de la fractura ósea.<sup>13-21</sup> Esta circunstancia implica la posibilidad de modificación del efecto positivo de la Vancomicina tópica observada en la reducción del tiempo de cicatrización ósea, no obstante, consideramos que el efecto de la Vancomicina fue realmente el que permitió una cicatrización precoz, puesto que previo a la cirugía, los pacientes que la recibieron no mostraron diferencias significativas comparado con los pacientes que recibieron cera para hueso, además de haber mostrado una magnitud muy elevada del efecto (>90%) y una correlación fuerte y significativa con el proceso de cicatrización de la fractura quirúrgica de esternón, especialmente en las primeras 4 semanas, donde el proceso inflamatorio local es muy intenso, con un efecto protector significativo en las etapas de reconstitución ósea que permite una cicatrización en menor tiempo.

La aplicación tópica de Vancomicina en la fractura de esternón previo al cierre de esta al finalizar el procedimiento quirúrgico del corazón aporta adicionalmente una disminución de complicaciones relacionadas con infección local (Dehiscencia esternal, osteomielitis y mediastinitis, condiciones que propician morbilidad y mayor estancia hospitalaria con el consecuente consumo de recursos hospitalarios. En este estudio no observamos diferencias entre los grupos en la estancia hospitalaria, sin presencia de las complicaciones mencionadas, sugiriendo que el manejo transquirúrgico y de profilaxis pre y postoperatoria

que se realiza en la institución es apropiado y se apega eficientemente a los lineamientos estandarizados específicamente en los servicios tratantes de los pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto.

En suma, la aplicación tópica de vancomicina en la fractura quirúrgica de esternón puede propiciar condiciones locales que permiten que las etapas de cicatrización fisiológica se realicen en menor tiempo, favoreciendo una evolución postoperatoria estable con menor posibilidad de complicaciones relacionadas a procesos infecciosos que desencadenen complicaciones esternales que requieran reintervenciones quirúrgicas con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

## **XI: Conclusión**

La Vancomicina tópica en la fractura quirúrgica de esternón tiene un elevado efecto positivo y protector que promueve el desarrollo precoz de las etapas de consolidación ósea en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto.

## XI: Referencias bibliográficas

1. Rodríguez Hernández J, Maroto Castellanos L. La cirugía convencional sigue siendo la mejor opción en el tratamiento quirúrgico de la valvulopatía aórtica. Argumentos en contra. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:483-9
2. Tsiridis E, Upadhyay M, Giannoudis P. Molecular aspects of fracture healing: which are the important molecules. *Injury* 2007;38 (1): S11–S25
3. W.Chu T, Wang ZG, Zhu PF, Jiao WC, Wen JL, Gong SG. Effect of vascular endothelial growth factor in fracture healing. *Chinese J Reparative and Reconstructive Surgery* 2002; 16 (2): 75–78
4. Street J, Bao M, De Guzman L. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc National Aca Scie USA* 2002; 99 (15): 9656– 9661
5. Hausman MR, Schaffler MB, Majeska RJ. Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis, *Bone* 2001; 29 (6): 560–564.
6. Blokhuis TJ, De Bruine JHD, Bramer JAM. The reliability of plain radiography in experimental fracture healing. *Skeletal Radiology*; 30 (3): 151–156
7. Davis BJ, Roberts J, Moorcroft JC, Brown MF, Thomas PBM, Wade RH. Reliability Rradiographs Indefining union of internally fixed fractures. *Injury* 2004; 35 (6): 557– 561
8. Bhattacharyya T, Bouchard KA, Phadke A, Meigs JB, Kassarian A, Malamipour H. The accuracy of computed tomography for the diagnosis of tibial nonunion. *J Bone Joint Surgery* 2006; 88 (4): 692–697.
9. Grigoryan M, Lynch JA, Fierlingere AL. Quantitative and qualitative assessment of closed fracture healing using computed tomography and conventional radiography. *Acad Radiol* 2003; 10 (11): 1267–1273
10. Robert sandl DL, Pallister L. Finite element analysis in trauma and orthopaedics – an introduction to clinically relevant simulation and its limitations. *Orthopaedics Trauma* 2012: 26 (6): 410–416
11. Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM. Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. *J Bone Mineral Research* 2009; 24 (3): 475–483,2009.
12. Alizad A, Walch M, Greenleaf UF, Fatemi M. Vibrational characteristics of bone fracture and fracture repair: application to excise drat femur. *J Biomechanical Engineering* 2006; 128 (3): 300–308.
13. Veitch SW, Findlay FC, Hamer AJ, Blumsohn A, Eastell R, Ingle BM. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. *Osteoporosis International* 2006; 17 (3): 364–372
14. Wildemann B, Schmidmaier G, Ordel S, Stange R, Haas NP, Raschke M. Cell proliferation and differentiation during fracture healing are influenced by locally applied IGF-

I and TGF-beta1: comparison of two proliferation markers, PCNA and BrdU. *J Biomedical Materials Research* 2003; 65(1): 150–156

15. Schmidmaier G, Wildemann G, Heegere J. Improvement of fracture healing by systemic administration of growth hormone and local application of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor- $\beta$ 1. *Bone* 2002; 31(1): 165–172

16. Moghaddam A, Muller M, Roth HJ, Wentzensen A, Grutzner A, Zimmermann G. TRACP 5b and CTX as osteological marker soft delayed fracture healing. *Injury* 2011; 42(8): 758–764

17. Zimmermann G, Henle P, Küsswetter M. TGF- $\beta$ 1 as a marker of delayed fracture healing. *Bone* 2005; 36 (5): 779–785

18. Sarahrudi K, Thomas A, Mousavi M. Elevated transforming growth factor-beta1(TGF- $\beta$ 1) levels in human fracture healing. *Injury* 2011; 42, (8): 833–837

19. Stoffel K, Engler LH, Kuster M, Riesen W. Changes in biochemical markers after lower limb fractures. *Clin Chem* 2007; 53 (1): 131–134

20. Kurdy NMG. Serology of abnormal fracture healing: the role of PIIINP, PICP, and BsALP. *J Orthopaedic Trauma* 2000; 14, (1): 48–53.

21. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover. Part II: Clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 123-38.

22. Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 534-40

23. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456-69.

24. Careaga Reynaa,G, Aguirre Baca,G, Medina Concebidab,L, Borrayo Sánchezc,G, Prado Villegasa,G y Argüero Sáncheza,R. Factores de riesgo para mediastinitis y dehiscencia esternal después de cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(2):130-5

25. Alassar Y1, Yildirim Y, Pecha S, Detter C, Deuse T, Reichenspurner H. Minimal access median sternotomy for aortic valve replacement in elderly patients. *J Cardiothorac Surg.* 2013 ; 20;8:103

26. Malani P, Dyke D, Pagani F, Armstrong W, Chenoweth C. Successful treatment of vancomycin resistant enterococcus faecium mediastinitis associated with left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1719-21.

27. De Feo M, Renzulli A, Ismeno G, Gregorio R, Della Corte A, Utili R, et al. Deep sternal wound infection: the role of early debridement surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:811-6.

28. Ridderstolpe L, Gill H, Ahlfeldt H, Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:1168-75

29. Braxton JH, Marrin CA, Mc Grath PD, Morton JR, Norotsky M, Charlesworth DC et al. 10-year follow-up of patients with and without mediastinitis. *Sem Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 1: 70-76.
30. Pezzella T. Mediastinitis following open heart surgery. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 1: 51-52.
31. Ely Lilly and Company, Ltd.: Manufacturers of Vancomycin Hydrochloride as Brand Name Vancocin, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, 2002
32. Matthew J. Hafermann, Tyree H. Kiser, Clark Lyda, Douglas N. Fish, Gerard R. Barber, Michael F. Wempe, Joseph C. Weight-based versus set dosing of vancomycin for coronary artery bypass grafting or aortic valve surgery *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* c Volume 147, Number 6 1925-1930
33. Harold L. Lazar, Tamar Barlam, Howard Cabral. The Effect of Topical Vancomycin Applied to Sternotomy Incisions on Postoperative Serum Vancomycin Levels *J Card Surg* 2011;26:461-465
34. Friberg O, Svedjeholm R, Soderquist B, et al: Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2005;79:153-162.
35. Marcus Vinicius Ferraz, Domingo Marcolino, Marcos Rogério, Fabio Augusto, Raquel Helena. The use of the vancomycin paste for sternal hemostasis and mediastinitis prophylaxis *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008; 23(1): 35-39
36. Thomas J, Kouchoukos N. A rational approach to wound difficulties after sternotomy: the problem. *Ann Thorac Surg*. 2001;72: 1411-8
37. Losanoff JE, Collier AD, Wagner-Mann C, Richman BW, Huff H, Hsieh F, et al. Biomechanical comparison of median sternotomy closures. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:203-9.
38. María Rieraa, Jaime Herreroa, Jordi Ibáñez, Carlos Campillo, Rocío Amézaga, José I. Sáez de Ibarra, Miguel Fiola, Oriol Bonnín. Supervivencia a medio plazo de los pacientes operados en cirugía cardiaca mayor *Mid-Term Survival of Patients Undergoing Major Cardiac Surgery*. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (6): 463–469
39. Schneider, H J; Friedrich, N; Klotsche, J; Pieper, L; Nauck, M; John, U et al. The Predictive Value of Different Measures of Obesity for Incident Cardiovascular Events and Mortality. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95 (4): 1777-85.
40. Resnick. *Huesos y articulaciones en imagen*. Ed. Marbán. 2ª Ed, USA 2007
41. Cole RE. Improving clinical decisions for women at risk of osteoporosis: dual-femur bone mineral density testing. *J Am Osteopath Assoc* 2008;108 (6): 289-95