



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

RESPUESTA DE PROTEÍNA C REACTIVA, LEUCOCITOS Y VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN
GLOBULAR AL SULFATO CÁLCICO CON ANTIBIÓTICO EN EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES OSEAS DE FÉMUR Y TIBIA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA

PRESENTA:
Dr. Johny Peñaloza Millan

PROFESOR TITULAR:
Dr. Marcos Alfonso Fuentes Nucamendi

ASESOR DE TESIS:
Dr. Marcos Alfonso Fuentes Nucamendi

Ciudad de México, Agosto 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



RESPUESTA DE PROTEÍNA C REACTIVA, LEUCOCITOS Y VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR AL SULFATO CÁLCICO CON ANTIBIÓTICO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES OSEAS DE FÉMUR Y TIBIA

Tipo de investigación
Retrospectivo

Tipo de financiamiento
Propio y recursos del hospital

Tipo de apoyo que se solicitará
Recursos existentes en el Hospital



ÍNDICE

Resumen	4
MARCO TEÓRICO	
Antecedentes.....	5
INTRODUCCIÓN	
Planteamiento del problema.....	8
Justificación del tema	8
Hipótesis	9
Objetivos.....	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.....	9
METODOLOGIA	
Metodología	9
Tipo y diseño de estudio.....	10
Población	10
Tamaño de la muestra.....	10
Criterios de inclusión y exclusión	10
Definición de variables.....	11
Procedimiento.....	13
Análisis estadístico.....	13
Cronograma de actividades	14
Aspectos éticos y de bioseguridad	14
Relevancia y expectativas.....	15
Recursos disponibles (humanos, materiales y financieros).....	15
Recursos necesarios	15
RESULTADOS	
Resultados.....	16



Discusión	21
CONCLUSIÓN	
Conclusión	22
Referencias bibliográficas	23
Anexos	25



RESPUESTA DE PROTEÍNA C REACTIVA, LEUCOCITOS Y VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR AL SULFATO CÁLCICO CON ANTIBIÓTICO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES OSEAS DE FÉMUR Y TIBIA

Introducción: Inicialmente el tratamiento antibiótico para las infecciones óseas era dado de manera sistémica, obteniendo una respuesta pobre o parcial del control de estas. Con el paso de los años algunos autores quisieron valorar la respuesta de este tipo de condiciones a los antibióticos locales para lo cual se comenzaron a usar diversas técnicas y materiales con dos objetivos en mente: rellenar el espacio generado por la pérdida ósea y otorgar la mayor cantidad de antibiótico posible directamente en el sitio de la infección. Entre los sustitutos óseos que tienen la capacidad de acarrear consigo antibiótico y ser biodegradados con el tiempo se encuentra el sulfato cálcico. La literatura actual reporta disminución de los reactantes de fase aguda (PCR, VSG y leucocitos) tras la administración de sulfato cálcico con antibiótico, sin embargo, no hay datos de este esquema de manejo en México.

Objetivos: demostrar la respuesta de las infecciones óseas de fémur y tibia al sulfato cálcico con antibiótico (gentamicina) haciendo uso de parámetros laboratoriales (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, recuento de leucocitos) al inicio, 3 y 6 meses después de la colocación del material biodegradable intralesional.

Materiales y métodos: Estudio de tipo retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo, que se realizara en el servicio de ortopedia del hospital general de México "Dr. Eduardo Liceaga". se ingresarán expedientes clínico radiológicos de pacientes con diagnóstico de infecciones óseas de fémur o tibia, de ambos sexos, con edad entre los 18 y 65 años, los cuales fueron tratados con la colocación intralesional de sulfato calcio impregnado con antibiótico en el año 2018. Se valorarán resultados de los parámetros de los siguientes estudios: velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y leucocitos antes de la cirugía, a los 3 y a los 6 meses posteriores a la intervención quirúrgica. Se realizaran medidas de tendencia central y dispersión para las variables demográficas y para las variables de interés una prueba de T de student de comparación de medias de la misma población con una alfa 0.5%, un índice de confianza 95%

Palabras clave: sulfato cálcico, osteomielitis, pseudoartrosis séptica, gentamicina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, leucocitos.



RESPUESTA DE PROTEÍNA C REACTIVA, LEUCOCITOS Y VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR AL SULFATO CÁLCICO CON ANTIBIÓTICO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES OSEAS DE FÉMUR Y TIBIA

1. ANTECEDENTES

Según mandell en su trabajo sobre la osteomielitis, definen esta patología como el proceso inflamatorio acompañado por destrucción ósea y causada por una infección; pudiendo esta limitarse a una sola porción del hueso o puede involucrar a varias regiones, como médula ósea, corteza, periostio y el tejido blando circundante. (1)

La tasa de velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son marcadores inflamatorios que pueden medirse mediante el uso de pruebas de laboratorio de bajo costo y han demostrado ser útiles en el diagnóstico de infecciones óseas en columna vertebral, huesos largos, tejido óseo periprotésico y pie diabético. La mayoría de los pacientes con infecciones óseas tendrán una velocidad de sedimentación globular (VSG) y una proteína C reactiva (PCR) elevadas. (2)

En un análisis de casos de osteomielitis vertebral llevado a cabo por Rowson y cols, la VSG media fue de 89 (rango 12–143 mm/hr) y PCR media 115 (rango 28.3–364 mg/dL). El recuento de glóbulos blancos (GB) con frecuencia era normal, o solo ligeramente elevado: media 13.1 (rango 4.700–27.200 × 10³/mm³). Evidenciaron además, que la PCR se normaliza más rápido que la VSG y es un marcador útil para monitorear la respuesta al tratamiento antibiótico. Greidanusy cols demostraron que un umbral de 22,5 mm/hr para la VSG y un umbral de 1,35 mg/dL para la PCR proporcionan un rendimiento diagnóstico excelente para las infecciones óseas periprotésicas de rodilla. Simi-larly, Ghanem et al. Establecieron cortes predictivos de 31 mm/hr 2,05 mg/dL para VES Y PCR respectivamente, con una sensibilidad del 97,6% y una especificidad del 81% para las infecciones óseas periprotésicas de cadera (2,3).

El diagnóstico de la osteomielitis requiere de una serie de estudios para un diagnóstico certero; la radiografía, tomografía, resonancia magnética nuclear y pruebas de laboratorio son ayudas al momento de realizar un adecuado estudio del paciente; algunas de estas pruebas tienen un valor predictivo positivo mayor que otras, sin embargo, aún se considera como el "gold standard" la biopsia de tejido óseo en la cual se deben realizar el aislamiento del microorganismo y también evidenciar los cambios histopatológicos dependiendo de la etapa en la que se encuentra la infección (4).

Desafortunadamente, los cultivos de biopsia no son infrecuentemente negativos, lo que enfatiza la importancia de ambas muestras: histológicas y microbiológicas de tejido. En niños, se ha informado que los casos de osteomielitis con cultivo negativo son de hasta el 47%. La tasa de cultivos negativos en casos histológicamente



probados de osteomielitis obtenida de biopsias óseas guiadas por imágenes (excluyendo las biopsias de columna vertebral) es en algunos casos mayor (66%). En estudios recientes de osteomielitis vertebral, la tasa de cultivos negativos de la biopsia guiada por imagen también fue alta (68–70%) (5). Los factores que predicen resultados de cultivo positivos o negativos son en gran parte desconocidos, una de las razones son las condiciones inadecuadas del de la muestra, también los errores técnicos de las biopsias y el inicio del tratamiento con antibióticos antes de la biopsia.

A pesar de los avances en el tratamiento con antibióticos y técnicas quirúrgicas, la osteomielitis, especialmente la que es causada por el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) sigue siendo un desafío para los cirujanos ortopédicos. Es difícil realizar de manera simultánea la reparación del hueso e inhibir la infección. Los pilares fundamentales del tratamiento para la osteomielitis que se propusieron por muchos años eran basados en una combinación de múltiples desbridamientos quirúrgicos junto con antibióticos sistémicos y posteriormente uso de injerto óseo (6).

Uno de los condicionantes del tratamiento de la osteomielitis era lograr una adecuada concentración del agente antimicrobiano en el tejido afectado. Según Drusano y cols, la concentración es dependiente de una serie de factores, principalmente el suministro vascular. La pierna y el pie a menudo se ven afectados por insuficiencia vascular. Entre las muchas comorbilidades que contribuyen al deterioro vascular y la mala perfusión son diabetes, edad, insuficiencia hepática y/o renal, enfermedad vascular periférica y una variedad de enfermedades metabólicas (7).

Acharya y cols reportan en su estudio que los esquemas de antibióticos –solos- no tienen el adecuado nivel de evidencia y han demostrado un escaso éxito en el tratamiento de la osteomielitis de las extremidades inferiores, reportando tasas de éxito de entre 63% y 83% (8). Una terapia óptima debería ser aquella que establezca el hueso, promueva la reparación biológica de los defectos esqueléticos y erradique la infección. En muchos casos el tener la infección en estado latente o “no activa” ha sido aceptada como un resultado aceptable después del tratamiento quirúrgico y antibiótico (9).

En la década de los setenta Bucholz and Klemm’s comenzaron a implementar los sustitos óseos como parte integral de su manejo de la osteomielitis (específicamente del espacio muerto) después del retiro de tejido óseo necrótico o infectado. Para esto se usaba el polimetilmetacrilato con antibiótico (10); sin embargo, una limitación de este material y otros vehículos portadores de antibióticos no absorbibles es que no liberan lo suficiente de su antibiótico para tener un efecto bactericida en el biofilm encontrado en la osteomielitis o para penetrar en microcanales y cavidades óseas (11). Otro de los puntos en contra acerca del uso de polimetilmetacrilato es que, al ser un material no biodegradable, era necesario un segundo tiempo quirúrgico para removerlo correlacionándose con mayor tiempo de estancia hospitalaria. Por lo anterior se comenzó la búsqueda de



agentes que tuvieran la capacidad de biodegradación, adecuada liberación del medicamento y un efecto osteoconductor entre los cuales se encuentra el sulfato cálcico. (12)

Los nanobiomateriales cerámicos, debido a su biocompatibilidad y su estructura similar a la de los huesos naturales (especialmente los materiales a base de fosfato de calcio), han sido ampliamente estudiados para una gama de aplicaciones ortopédicas y dentales, incluido el fosfato β -tricálcico y la hidroxiapatita. Estos biomateriales pueden utilizarse para diversas aplicaciones biomédicas en forma de nanopartículas, cemento y revestimiento. Las aplicaciones biomédicas actuales de los materiales a base de fosfato de calcio incluyen la reconstrucción ósea, el revestimiento de implantes ortopédicos, las aplicaciones dentales y el suministro de fármacos entre ellos los antibióticos (13).

El sulfato de calcio usado como portador absorbible de antibióticos de liberación lenta es asequible, fácilmente disponible, fácil de esterilizar, biocompatible y visible bajo rayos X. Este llena temporalmente los defectos óseos o espacios muertos, sin dejar lugar para que crezcan las bacterias al mismo tiempo que proporciona una estructura osteoconductor para el hueso en crecimiento. Mientras que el cuerpo lo reabsorbe, el hueso natural puede reemplazar el material simultáneamente (14).

El uso de antibióticos locales disminuye el riesgo toxicidad sistémica. Los materiales como el sulfato cálcico son capaces de transportar y entregar altas dosis de antibiótico. McNally y Fergursson demostraron concentraciones de hasta 100 veces por encima de la Concentración inhibitoria mínima (MIC por sus siglas en ingles) para *Staphylococcus aureus* o especies de *Pseudomonas* sensibles a gentamicina en 47 pruebas in vitro. La rápida disolución previene un periodo prolongado de concentraciones bajas de antibiótico, lo que reduce el riesgo de resistencia en este caso a la gentamicina (12).

En estudios con animales, Branstetter y cols, mostraron que los antibióticos locales administrados en compañía de sulfato de calcio erradicaban de manera más eficiente las bacterias después del desbridamiento quirúrgico en comparación con el sulfato de calcio solo (15). RandPenn-Barwell y Wencke confirmaron en su trabajo publicado en 2015 que la concentración local de antibióticos en una porción de hueso infectado (con o sin implante de osteosíntesis) era superior a aquella que se lograba solo con antibióticos sistémicos al cabo de 14 días de la cirugía si se usaba sulfato cálcico como medio de transporte y liberación local del antibiótico (16). McNally y Fergurson realizaron un estudio con 100 pacientes a los cuales se les dio manejo de la infección ósea con la colocación intralesional en cirugía de sulfato calcio impregnado con antibiótico y un posterior seguimiento por 2 años, evidenciando una erradicación de la infección en 94% de ellos al cabo de 1 año siendo solo necesario un tiempo quirúrgico para la colocación del material biodegradable y con el cierre directo de la piel. Dentro de las complicaciones que se reportaron mencionan que en 6 pacientes se evidencio exudado blanquecino que se consideró como licuefacción del sulfato cálcico y solo se dio manejo con cambio de gasas y vendajes mas



frecuentes. En 11 pacientes de los estudiados, se evidencio situación extraósea del sulfato cálcico mediante rayos x sin embargo este se reabsorbió al cabo de 11 semanas en promedio y no hubo sintomatología alguna (12).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones óseas y dentro de estas la osteomielitis crónica junto con la pseudoartrosis séptica continúan siendo un reto tanto diagnostico como terapéutico para el cirujano ortopedista; durante las últimas décadas se ha visto un incremento de este tipo de patologías en México debido al incremento exponencial de las fracturas expuestas en las extremidades inferiores. Es de anotar que los manejos tradicionales basados en desbridamientos quirúrgicos y antibióticos sistémicos no ofrecen los mejores resultados en cuanto a erradicación y tratamiento de la osteomielitis. Hasta hace unos años los únicos esquemas de tratamiento propuestos eran los mencionados; con la llegada de nuevos materiales biodegradables y la innovación tecnológica en el campo de la medicina se vienen incorporando al arsenal terapéutico otras modalidades para el transporte y liberación de antibióticos intralesionales. Literatura internacional reciente muestra la disminución de niveles de VSG, leucocitos y PCR llegando estos a ser normales luego del uso de sulfato cálcico con antibiótico considerándose esta resultado como aceptable para a la hora de definir el control de la infección activa, sin embargo no disponemos de estudios realizados ni de datos en nuestro país, para lo cual luego de una revisión de la bibliografía reciente hecha para este documento, y al no encontrar estudios locales decidimos plantear la pregunta:

¿El tratamiento con sulfato cálcico impregnado con gentamicina colocado de manera intralesional disminuye a valores normales los resultados de laboratorio de la Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y leucocitos en pacientes con infecciones óseas en fémur y tibia?

3. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de las infecciones óseas se encontraba determinado otrora por manejo antibiótico sistémico junto con desbridamiento quirúrgico, aunque los resultados obtenidos no siempre fueron los mejores. Los avances tecnológicos han permitido encontrar nuevas líneas terapéuticas para las patologías óseas infecciosas. Se debe enfatizar que el tratamiento de cualquier tipo de patología debe ir encaminado a mejorar la condición de salud del paciente, disminuir su tiempo de estancia intrahospitalario, disminuir complicaciones asociados al método, disminuir costos médicos y administrativos etc. La utilización de materiales biodegradables como transporte y entrega de antibióticos a nivel del sitio de infección ha sido estudiada a nivel internacional obteniendo buenos resultados, finalizando en un estado "no activo" de las infecciones óseas que se considera aceptable y es medido con hallazgos radiográficos, ausencia de lesiones clínicas y normalización de parámetros paraclínicos (VSG, PCR y leucocitos). Cabe recalcar que luego de una revisión de la literatura disponible no encontramos datos del uso de esta técnica en México, pretendo entonces dar a conocer la respuesta de las infecciones en fémur y tibia al sulfato cálcico con gentamicina usando como referentes de mejoría del proceso infeccioso/inflamatorio el descenso a niveles normales de la velocidad de sedimentación globular, proteína c reactiva y leucocitos en pacientes del hospital general de México "Dr. Eduardo Liceaga"



4. HIPÓTESIS

El tratamiento con sulfato cálcico impregnado con gentamicina colocado de manera intralesional disminuye a valores normales los resultados de laboratorio de la Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y leucocitos en pacientes con infecciones óseas en fémur y tibia

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Valorar la respuesta de las infecciones óseas de fémur y tibia al sulfato cálcico con antibiótico (gentamicina intralesional) haciendo uso de parámetros laboratoriales (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, recuento de leucocitos) al inicio, 3 y 6 meses después de la colocación del material biodegradable intralesional.

5.2. Objetivos específicos

Comparar los niveles de PCR, VSG y leucocitos antes y después del tratamiento con sulfato cálcico impregnado con gentamicina en los pacientes con infecciones óseas

Evaluar mejoría que se presentó en los signos locales de infección en extremidades pélvicas de acuerdo a lo reportado en el expediente

Medir tiempo de estancia intrahospitalaria tomando fechas de inicio y fin de esta según expediente

Medir cual fue la prevalencia de complicaciones en pacientes tratados

Estimar cual fue la prevalencia de infecciones óseas de fémur y tibia en el servicio de ortopedia en el periodo de estudio

reportar comorbilidades asociadas en los pacientes según datos registrados en el expediente clínico

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio de tipo retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo, se realizara en el servicio de ortopedia del Hospital General de México del 1 de enero de 2018 a 31 de diciembre de 2018, se ingresaran expedientes clínico-radiológicos de pacientes con diagnóstico de infecciones óseas de fémur y tibia, de ambos sexos, con edad de 18 a 65 años, tratados a través de manejo con sulfato cálcico con gentamicina intralesional en quirófano, se valorarán niveles de BH, VSG, PCR, medidos al inicio, a los tres meses y a los 6 meses.



6.2. Población

Expedientes clínicos de pacientes masculinos y femeninos de 18 a 65 años de edad, con diagnóstico clínico radiológico de infecciones óseas de fémur y tibia, tratados con sulfato cálcico impregnado con gentamicina intralesional durante el año 2018 en el hospital general "Dr. Eduardo Liceaga"

6.3. Tamaño de la muestra

Tamaño de la muestra se realizó un cálculo de muestra sobre una población de 30 ingresos por infección ósea en un año con una confianza del 90% y un alfa del 10, con un margen de error del 10% quedando el cálculo de 21 pacientes, con fórmula de proporciones. Se realizará un muestreo aleatorio a través del cálculo de números aleatorios por el programa epi info. Utilizando la siguiente formula

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

• INCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico clínico-radiológico de: infección ósea de fémur o tibia, Sexo: Hombre o mujer, Edad entre 18 y 65 años.
- sin tratamientos previos con corticoides o inmunosupresores.
- sin compromiso inmunológico.
- sin diagnóstico previo de enfermedad neoplásica.
- sin malformaciones congénitas óseas asociadas.
- compromiso neurológico asociado.
- Expediente clínico radiológico completo.
- con exámenes paraclínicos completos previos al inicio del tratamiento (PCR, VSG, biometría hemática).

• EXCLUSION

- Falta de apego del tratamiento o las indicaciones dadas.
- Que se haya aplicado otro tipo de tratamiento local para la infección durante el seguimiento (ej. Terapia de presión de negativa)
- Que se haya realizado otro tipo procedimiento quirúrgico de la infección.
- Pacientes con presencia de compromiso vascular en miembro afectado

6.5. Definición de las variables

Independientes: edad, genero, tratamiento con sulfato cálcico con gentamicina intralesional en infecciones óseas.

Dependientes:

- Velocidad de sedimentación globular, Proteína c reactiva, leucocitosis, infección ósea, Osteomielitis crónica, pseudoartrosis infectada.

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ser vivo, duración de algunas cosas y entidades abstractas (para fines del presentes estudio se consideraran pacientes con edades entre 18 y 65 años) <i>-Larousse, diccionario usual, editorial Larousse, 8ª edición</i>	cuantitativa	discontinua	18 a 65 años
genero	Grupo formado por seres u objetos que tienen entre ellos características comunes, forma para denominar el sexo de los seres animados. <i>-Larousse, diccionario usual, editorial Larousse, 8ª edición</i>	Cualitativa	Nominal	Masculino femenino
Velocidad de sedimentación globular	Velocidad de decantación de eritrocitos expresada en milímetros por hora (mm/hr) - para fines del presente estudio se considerara positiva para infección valores superiores a 20mm/hr - <i>- Lemus ML, Villaseñor A. Determinación de la velocidad de sedimentación globular mediante micrométodo comparado</i>	cuantitativa	discontinua	Valor normal: menor a 20mm/hr, Indicativos de infección valores mayores a 20mm/hr



<p><i>con método Wintrobe, Enfermedades infecciosas y microbiología, 2009; 29 (2): 66-69</i></p>				
<p>Proteína C reactiva</p>	<p>Aumento de valores de PCR superiores al rango del laboratorio que para el presente estudio se considerara positiva para infección valores superiores a 8 mg/dL</p> <p><i>- Urquizo G, Arteaga R. Proteina C reactiva en el diagnóstico y pronostico de enfermedades infecciones en pacientes geriatricas. Revista medica La Paz, 2017; (23)2:69-73</i></p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Discontinua</p>	<p>Valor normal: menor a 8mg/dL, Indicativos de infección valores mayores a 8 mg/dL</p>
<p>Aumento de Recuento de leucocitos</p>	<p>elevación en el número total de glóbulos blancos circulantes mayor que 2 desviaciones estándar por encima del recuento medio de glóbulos blancos circulante basado en la edad, en adultos se considera punto de corte recuentos mayores a $10 \times 10^3/\text{mm}^3$. - para fines del presente estudio se consideraran sugestivos de proceso infeccioso valores superiores a $10 \times 10^3/\text{mm}^3$-</p> <p><i>Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al, editors. Hematology: basic principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.</i></p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Discontinua</p>	<p>Valor normal: entre $4 - 10 \times 10^3/\text{mm}^3$, Indicativos de infección valores mayores de $10 \times 10^3/\text{mm}^3$</p>



6.6. Procedimiento

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, con revisión de expedientes clínicos, el cual se presentará al Comité Local de Investigación del Hospital General de México. Una vez obtenida la autorización se procederá a la recolección de datos.

Se ingresarán expedientes clínicos de pacientes de ambos géneros, con edades comprendidas entre los 18 y 65 años, con diagnóstico de infecciones óseas de fémur y tibia. En la revisión del expediente clínico se indagarán: tratamientos de infecciones óseas a través de manejo con sulfato cálcico con gentamicina intralesional en quirófano, se valorarán niveles de BH, VSG, PCR, medidos al inicio, a los tres meses y a los 6 meses posquirúrgicos.

Los datos serán obtenidos del expediente clínico del paciente, seleccionando solo a los pacientes que cuenten con los criterios de inclusión. Al mismo tiempo se continuará con la captura de los datos en la hoja de recolección, posteriormente se realizará una base de Excel, y por último se realizará el análisis estadístico correspondiente, determinar los resultados, realizar la discusión de los mismos y conclusiones utilizando los programas epi info, epi tools y Excel.

Al finalizar la tesis se exhibirá ante el comité del departamento de enseñanza para su presentación y valoración por los médicos del servicio de Ortopedia del Hospital General de México.

6.7. Análisis estadístico

Se realizarán medidas de tendencia central y dispersión para las variables demográficas (media, moda, mediana, desviación estándar), para las variables de interés se realizará prevalencia, y una "t" de student de comparación de medias de una población con alfa de 0.05 ic 95%, para las pruebas de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, leucocitos realizando dicha prueba al inicio, 3 y 6 meses posquirúrgico, aplicando la siguiente prueba estadística a cada una de ellas con los parámetros que se describen a continuación.

Prueba de "t" de Student de comparación de medias de una sola población con cola a la derecha con un I.C: del 95% y un α de 0.05 % con 20gl y "t" tablas 1.7247

Ho: $\mu_1 \leq \mu_2$

HA: $\mu_1 > \mu_2$

Regla de decisión: se rechazará Ho si t calculada mayor que "t" de tablas



7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Mes	JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE			
	Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Revisión bibliográfica		■	■														
Elaboración de anteproyecto				■	■	■											
Presentación de protocolo de investigación a comité de retrospectivo							■	■									
Realización de correcciones y ajustes									■								
Recolección de la información										■	■						
Análisis estadístico												■	■				
Redacción definitiva														■	■		
Presentación definitiva																■	■

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Al ser un estudio de tipo observacional y de revisión de expedientes, no se pone en riesgo la integridad física, vida o salud de los pacientes. Por lo que no existe riesgo para los integrantes de la muestra de estudio. Se hará resguardo de la información y manejo de la misma en forma confidencial.

En el presente proyecto el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, el investigador principal se apegará a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud. Esta investigación se considera sin riesgo.

Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes que se respetarán cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Núremberg, el informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Dado el tipo de investigación se clasifica sin riesgo.

Sin embargo se respetarán en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo a lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.





La información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer los nombres de los pacientes y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo a la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia, autonomía.

En el artículo 13 por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

- Obtener tesis de posgrado en traumatología y ortopedia en el Hospital General de México
- Generar líneas de investigación hacia el manejo de infecciones óseas, en el servicio de ortopedia, con los resultados obtenidos de las intervenciones realizadas en el mismo
- Publicación de resultados obtenidos en revista de investigación médica indexada.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

- **HUMANOS**
Residentes de la especialidad de Ortopedia
Médicos Adscritos de Ortopedia
- **MATERIALES**
Expedientes del Servicio de Ortopedia
- **FINANCIEROS**
Propios del servicio

11. RECURSOS NECESARIOS

Propios del servicio



RESULTADOS

Se tiene una población de 30 pacientes que se ingresaron al servicio de ortopedia del hospital general de México "Dr. Eduardo Liceaga" en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2018, de los cuales se realizó un cálculo de muestra de 21 expedientes de los cuales 8 fueron dados de baja por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando una población final de estudio de 13.

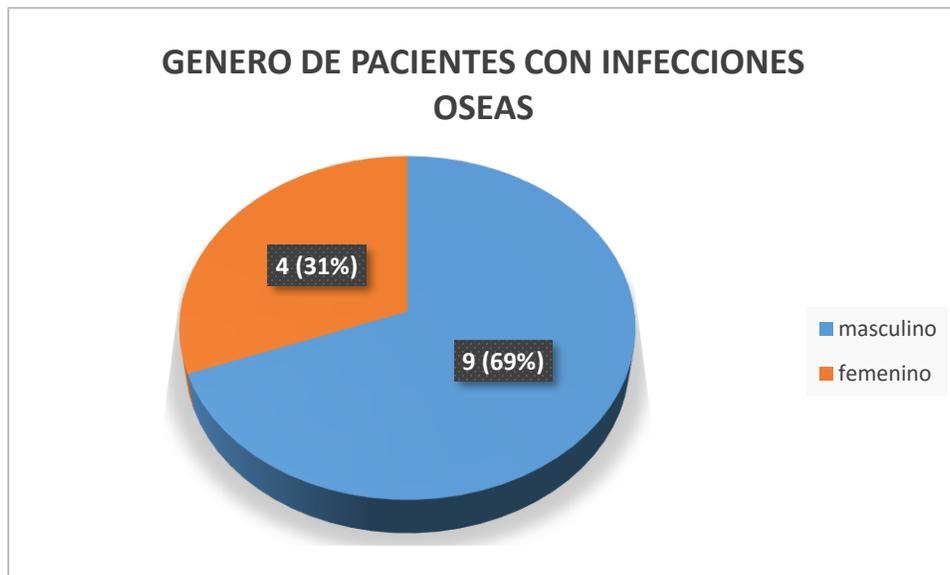
Los datos demográficos como edad, género y razón se muestran en la tabla 1 y grafico 1.

Tabla 1. – Edad en pacientes con infecciones óseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018

media edad	49,53846
moda edad	52
mediana edad	49
rango edad	31

Fuente: archivos del servicio de ortopedia

Gráfico 1. – Genero de pacientes con infecciones Oseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018

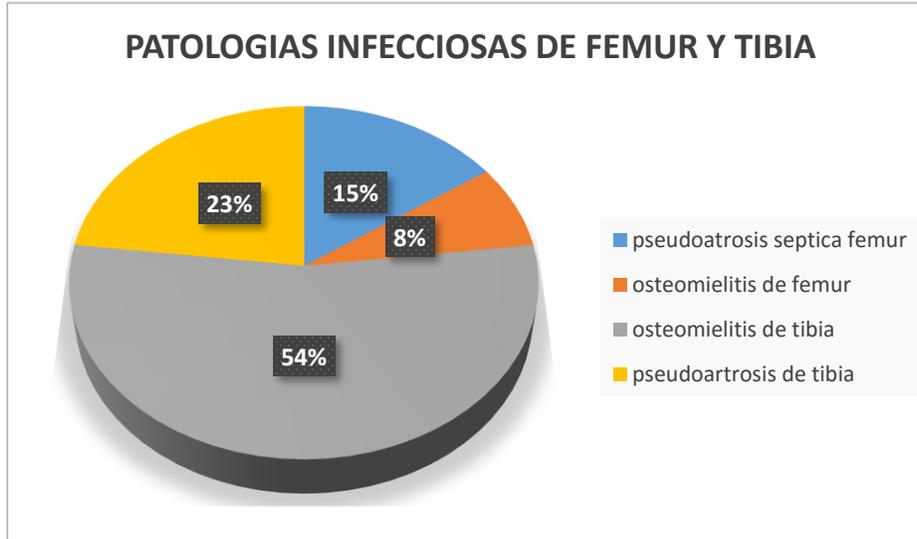


Fuente: archivos del servicio de ortopedia



Los datos de patologías óseas infecciosas de los pacientes de este estudio se muestran en el grafico 2.

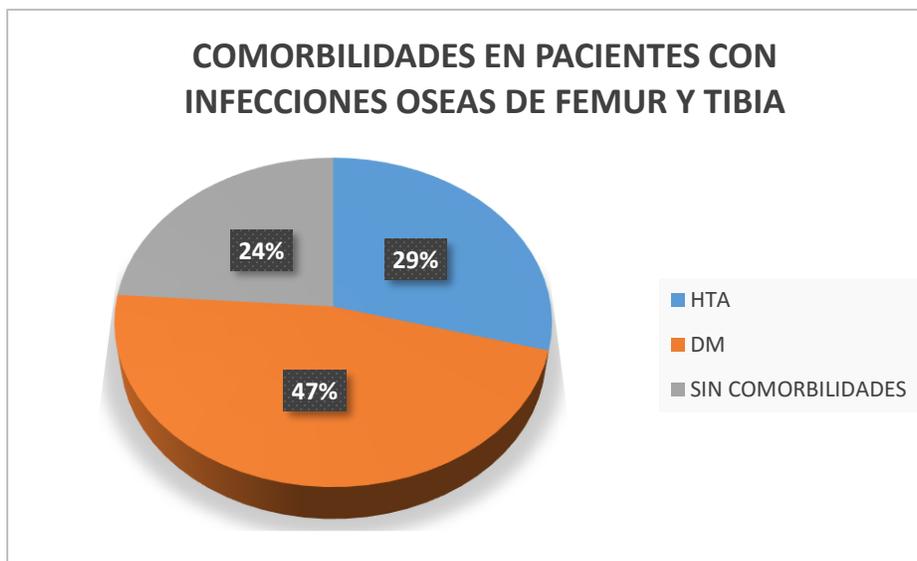
Grafico 2. – Diagnostico de infecciones óseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018



Fuente: archivos del servicio de ortopedia

Los datos de las comorbilidades de los pacientes con infecciones óseas de este estudio se muestran en el grafico 3.

Grafico 3. – Comorbilidades en pacientes con infecciones Oseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018



Fuente: archivos del servicio de ortopedia

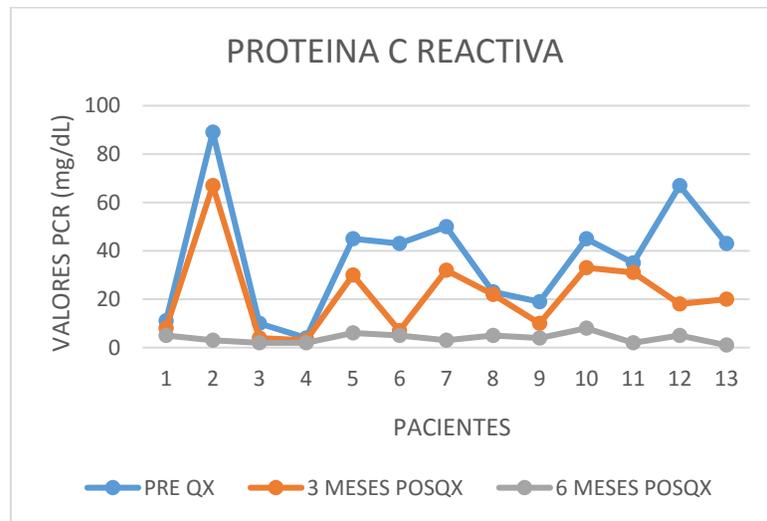




Los datos de tendencia de los valores de Proteína C reactiva tomados antes de la cirugía, 3 meses posquirúrgicos y 6 meses posquirúrgicos se presentan en la tabla 2 y grafico 4.

Tabla 2 - grafico 4. – valores de Proteína C reactiva en pacientes con infecciones Oseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018

paciente	PRE QX	3 MESES POSQX	6 MESES POSQX
1	11.4	8.0	5.0
2	89.3	67.5	3.0
3	10.0	4.5	2.0
4	3.96	3.0	2.3
5	45.2	30.0	6.1
6	43.1	7.0	5.0
7	50.0	32.5	3.0
8	23.1	22.0	5.9
9	19.0	10.5	4.0
10	45.0	33.3	7.9
11	35.5	31.0	2.1
12	67.1	18.2	5.1
13	43.0	20.3	1.0

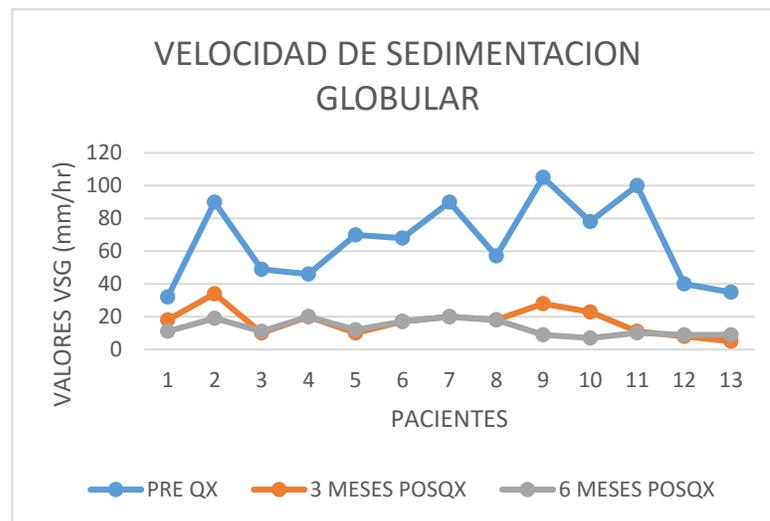


Fuente: archivos del servicio de ortopedia

Los datos de tendencia de los valores de Velocidad de Sedimentación Globular tomados antes de la cirugía, 3 meses posquirúrgicos y 6 meses posquirúrgicos se presentan en la tabla 3 y grafico 5.

Tabla 3 - grafico 5. – valores de velocidad de sedimentación globular en pacientes con infecciones Oseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018

paciente	PRE QX	3 MESES POSQX	6 MESES POSQX
1	32	18	11
2	90	34	19
3	49	10	11
4	46	20	20
5	70	10	12
6	68	17	17
7	90	20	20
8	57	18	18
9	105	28	9
10	78	23	7
11	100	11	10
12	40	8	9
13	35	5	9

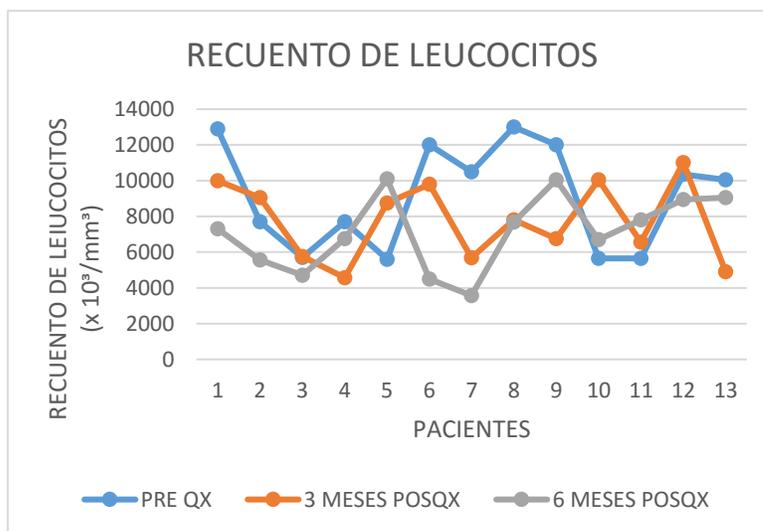




Los datos de tendencia de los valores de recuento de leucocitos tomados antes de la cirugía, 3 meses posquirúrgicos y 6 meses posquirúrgicos se presentan en la tabla 3 y grafico 5.

Tabla 4 - grafico 6. – valores de leucocitos en pacientes con infecciones Oseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018

paciente	PRE QX	3 MESES POSQX	6 MESES POSQX
1	12900	10000	7300
2	7700	9050	5560
3	5700	5760	4700
4	7700	4570	6750
5	5600	8750	10100
6	12000	9800	4500
7	10500	5690	3570
8	13000	7800	7680
9	12000	6750	10050
10	5650	10050	6700
11	5650	6550	7800
12	10350	11000	8950
13	10050	4900	9050



Fuente: archivos del servicio de ortopedia

Se realizo el análisis estadístico usando la prueba de t de student para las variables del estudio, los cuales se presentan en las tablas 5 a la 7.

Tabla 5. – resultados de prueba de t student para valores de Proteína C Reactiva en pacientes con infecciones Oseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018

	PCR	
	Variable 1	Variable 2
Media	37,23076923	3,923076923
Varianza	582,525641	3,91025641
observaciones (n)	13	13
t Stat	5,020310944	
P(T<=t) one-tail	0,000149488	
t Critical one-tail	1,724787556	



Por lo que se rechaza la hipótesis de nulidad y se corrobora que los valores de PCR disminuyen a niveles de normalidad con la terapéutica empleada para este estudio.

Tabla 6. – resultados de prueba de t student para valores de Velocidad de Sedimentación Globular en pacientes con infecciones óseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018

	VSG	
	Variable 1	Variable 2
Media	66,15384615	13,2307692
Varianza	629,6410256	23,025641
observaciones (n)	13	13
t Stat	7,596839801	
P(T<=t) one-tail	0,000003	
t Critical one-tail	1,724787556	

Por lo que se rechaza la hipótesis de nulidad y se corrobora que los valores de VSG disminuyen a niveles de normalidad con la terapéutica empleada para este estudio.

Tabla 7. – resultados de prueba de t student para valores de recuento de leucocitos en pacientes con infecciones óseas en el servicio de ortopedia del hospital general de México en el periodo enero 2018-diciembre2018

	LEUCOCITOS	
	Variable 1	Variable 2
Media	9138,461538	7131,538462
Varianza	8534230,769	4451330,769
Observaciones (n)	13	13
t Stat	2,041257138	
P(T<=t) one-tail	0,031924559	
t Critical one-tail	1,724787556	

por lo que se rechaza la hipótesis de nulidad y se corrobora que el recuento de Leucocitos disminuye a niveles de normalidad con la terapéutica empleada para este estudio.

**DISCUSIÓN:**

Las infecciones óseas son causa de elevada morbilidad y aumento de costos en el sistema de salud entre otros. El diagnóstico de la osteomielitis y demás patologías infecciosas óseas requiere de una serie de estudios para un diagnóstico certero; la radiografía, tomografía, resonancia magnética nuclear y pruebas de laboratorio son ayudas al momento de realizar un adecuado estudio del paciente (4). Como parte integral del manejo del paciente se debe indicar un tratamiento antibiótico que idealmente logre concentraciones elevadas en el sitio de infección y que tenga adecuada cobertura contra el germen causal.

Es de suma importancia conocer durante el transcurso del tratamiento la evolución de la enfermedad, la respuesta a la terapéutica antibiótica y el estado del paciente, pudiendo usar diferentes marcadores séricos. En este estudio tomamos 3 de las variables que más se ven alteradas al momento de presentar un cuadro infeccioso.

Con respecto al análisis de resultados de las variables de este estudio, no se encontraron precedentes en México al momento de realizar la búsqueda en las principales bases de datos; evidenciamos con los expedientes analizados que la edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 49.5 años con un rango de 31 (34-65 años), el predominio de género fue masculino con un 69%, y la patología infecciosa ósea más prevalente fue la osteomielitis de tibia.

Considerando que los marcadores séricos como velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y recuento de leucocitos elevados se pueden correlacionar con una infección -en el caso de este estudio una patología infecciosa ósea-, la disminución de estos a sus valores normales supondría una desaparición de la infección.

Rowson y cols, en su estudio sobre la osteomielitis vertebral evidenciaron que tanto la VSG como la PCR se encontraban elevadas respecto a los parámetros normales y el recuento de glóbulos blancos con frecuencia era normal, o solo ligeramente elevado. Demostraron, además, que la PCR se normaliza más rápido que la VSG y es un marcador útil para monitorear la respuesta al tratamiento antibiótico (2), datos que son acordes a los obtenidos con este estudio donde se evidencio que los marcadores séricos de infección analizados disminuyen a niveles de normalidad al cabo de 6 meses posterior al inicio de terapéutica con antibiótico local implantado quirúrgicamente en el sitio de la lesión ósea.

Branstetter y cols, mostraron que los antibióticos locales administrados en compañía de sulfato de calcio erradicaban de manera más eficiente las bacterias después del desbridamiento quirúrgico en comparación con el sulfato de calcio solo (15). La correlación del descenso de VSG, PCR y leucocitos posteriores a la implantación del sulfato cálcico con antibiótico en nuestro estudio apoya los resultados obtenidos por branstetter y cols.

Entre los hallazgos descritos en los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró exudado blanquecino escaso posterior a la implantación del sulfato cálcico, adjudicando este a la licuefacción del material implantado intralesional y correlacionándose con lo que McNally y Ferguson demostraron en su estudio con 100 pacientes a los cuales se les dio manejo de la infección ósea con la colocación intralesional en cirugía de sulfato calcio impregnado con antibiótico y un posterior seguimiento por 2 años (11).



En revisión de la literatura, se halló un artículo publicado por Wei-Tao J y cols, en el cual se realizó inoculación de cepas de *S. aureus* en tibias de conejos para la posterior implantación de sulfato cálcico con teicoplanina encontrando concentraciones muy superiores del antibiótico a nivel intralesional, llama la atención que se describe un aumento de los valores de glóbulos blancos en las etapas iniciales discreto en los animales tratados con sulfato cálcico (20) hallazgos que no se relaciona con los obtenidos en este estudio.

CONCLUSIÓN

las infecciones óseas continúan siendo frecuentes en nuestro medio, encontrando un aumento de estas en pacientes con ciertas comorbilidades que se consideran inmunodepresoras. En el estudio presentado se realizó la colocación de sulfato de cálcico impregnado con antibiótico en paciente con infección ósea de fémur y tibia con fin de llevar la mayor cantidad posible de este al sitio de infección. La literatura universal reporta concentraciones muy superiores a nivel del foco infeccioso haciendo uso de este método en comparación con el uso de antibioticoterapia intravenosa como manejo único.

Entre los múltiples métodos de los cuales se dispone en la actualidad para conocer la respuesta de una infección al tratamiento se encuentran los marcadores séricos de infección. Evidenciamos que posterior a la terapéutica empleada las medias de los valores de VSG, PCR y recuento de leucocitos disminuyeron e incluso alcanzaron límites de normalidad en la mayoría de los casos, mostrando una diferencia estadísticamente significativa valorada por medio de una prueba de "t" student.

diversos autores consideran las infecciones óseas como patologías de difícil manejo y erradicación, llegando incluso a mencionar la ausencia de curación por completo más si la quiescencia de la infección pese al manejo multidisciplinario. Valores normales de marcadores séricos inflamatorios y/o de infección se correlacionan con ausencia de actividad infecciosa en las personas con estos padecimientos.

En el presente estudio se demostró la disminución de los valores de marcadores séricos de infección a rangos de normalidad con el uso de antibioticoterapia local pudiéndose considerar una aceptable terapéutica y una opción más en el amplio arsenal contra el manejo de las infecciones.



12. REFERENCIAS

1. Mandell JC, Khurana B, Smith JT, Czuczman GJ, Ghazikhanian V, Smith SE. Osteomyelitis of the lower extremity: pathophysiology, imaging, and classification with an emphasis on diabetic foot infection. *Emerg Radiol.* 2018 Apr;25(2):175-188
2. Rowson C, Greig J, Spinal infections. *Surgery* 2015; 33(6): 281-287
3. Lankinen P, Seppänen M, Mattila K, Kallajoki M, Knuuti J, Aro HT. Intensity of 18F-FDG PET Uptake in Culture-Negative and Culture-Positive Cases of Chronic Osteomyelitis. *Contrast Media Mol Imaging.* 2017;10:692-8
4. Sehn J, Gilula A. Percutaneous needle biopsy in diagnosis and identification of causative organisms in cases of suspected vertebral osteomyelitis. *European Journal of Radiology.* 2012;81(5):940-946
5. Zhou J, Zhou X, Wang JW, Zhou H, Dong J. Treatment of osteomyelitis defects by a vancomycin-loaded gelatin/b-tricalcium phosphate composite scaffold. *Bone Joint Res.* 2018; 7:46-57
6. Drusano G. Quimioterapia antimicrobiana, En: Goldman L, Schafer A. *Tratado de medicina interna*, 25a ed. España. 2017; p 1885-1896
7. Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM. Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Sep;101(3): 18-20
8. Fleiter N, Walter G, Bösebeck H, Vogt S, Büchner H, Hirschberger W. Clinical use and safety of a novel gentamicin-releasing resorbable bone graft substitute in the treatment of osteomyelitis/osteitis. *Bone joint research.* 2014; (3)7:223-229
9. Buchholz HW, Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. *Chirurg.* 1970 Nov;41(11):511-5
10. Karr JC, Laretta J. In vitro activity of calcium sulfate and hydroxyapatite antifungal disks loaded with amphotericin B or voriconazole in consideration for adjunctive osteomyelitis management. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015 Mar;105(2):104-10
11. McNally MA, Ferguson JY, Lau AC, Diefenbeck M, Scarborough M, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: a prospective series of 100 cases. *Bone Joint J.* 2016 Sep;98-B(9):1289-96.
12. Alizadeh-Osgouei M, Li Y, Wen C. A comprehensive review of biodegradable synthetic polymer-ceramic composites and their manufacture for biomedical applications. *Bioact Mater.* 2018 Nov 27;4(1):22-36
13. Pfürringer D, Obermeier A, Kiokekli M, Büchner H, Vogt S, Stemberger A, Burgkart R, Lucke M. Antimicrobial Formulations of Absorbable Bone Substitute Materials as Drug Carriers Based on Calcium Sulfate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jun 20;60(7):3897-905.
14. Branstetter JG, Jackson SR, Haggard WO, Richelsoph KC, Wenke JC. Locally administered antibiotics in wounds in a limb. *J Bone Joint Surg.* 2009;91-B:1106-1109.
15. Rand BC, Penn-Barwell JG, Wenke JC. Combined local and systemic antibiotic delivery improves eradication of wound contamination: an animal experimental model of contaminated fracture. *Bone Joint J.* 2015;97-B:1423-1427
16. Hackett DJ, Rothenberg AC, Chen AF, Gutowski C, Jaekel D, Tomek IM, et al. The economic significance of orthopaedic infections. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015 Apr;23 Suppl:S1-7



17. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al, editors. Hematology: basic principles and practice. 5a ed. Philadelphia. 2009; p 654-713.
18. Lemus ML, Villaseñor A. Determinación de la velocidad de sedimentación globular mediante micrométodo comparado con método Wintrobe. Enfermedades infecciosas y microbiología. 2009; 29 (2): 66-69
19. Urquiza G, Arteaga R. Proteína C reactiva en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades infecciones en pacientes geriátricos. Revista medica La Paz. 2017; (23)2:69-73



13. ANEXOS

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

Hospital General de México

Residencia en Traumatología y Ortopedia

formato de Recolección de datos

**SULFATO CÁLCICO CON ANTIBIÓTICO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES
OSEAS DE FÉMUR Y TIBIA**

Ficha de Identificación de la Paciente

Folio:

Edad:

Sexo:

	Inicio	3 meses posqx	6 meses posqx
Velocidad de sedimentación globular			
Proteína C reactiva			
leucocitos			

Dr. Johny Peñaloza Millán

Médico Residente de Traumatología y Ortopedia





FLUJOGRAMA DE OBTENCIÓN DE DATOS

