

ARTICULOS ORIGINALES

Las perlas y cadenas de gentamicina-polimetilmetacrilato (Septopal) Aspectos farmacocinéticos, bacteriológicos biológicos y biomecánicos

Dr. Antonio Barquet*

RESUMEN

Las perlas de Gentamicina-Polimetilmetacrilato liberan localmente al antibiótico por difusión, en elevadas cantidades y durante períodos prolongados. Estudios farmacocinéticos in vivo demuestran, luego de implantación de estas perlas y cadenas, la despreciable difusión de la Gentamicina a nivel sérico y urinario, y la obtención de elevadas concentraciones en el foco, que exceden la concentración mínima inhibitoria para la enorme mayoría de los gérmenes causales de la infección piógena ósea y de partes blandas.

Se consideran, asimismo, sus propiedades biológicas y biomecánicas que, en conjunción con los hallazgos farmacocinéticos y bacteriológicos, justifican la amplia difusión de su empleo, suplementario a la neirectomía, en los protocolos terapéuticos utilizados actualmente en infección piógena ósea y de partes blandas.

SUMMARY

Gentamycin-PMMA Chains and pearls (Septopal) Pharmacological, Bacteriological, Biological and Biomechanical Aspects.

Gentamycin-PMMA pearls release the antibiotic locally by diffusion in high quantities and for long periods of time.

Pharmacokinetic studies in vivo show; after the implantation of these chains and pearls; the neglectable urinary and serum diffusion of gentamycin, and the high concentrations at the focus.

These concentrations surpass the minimal inhibitory concentration for the big majority of germs that usually cause pyogenic infection of bone and soft tissue. Its biological and biomechanical properties are considered, along with the pharmacokinetic and bacteriological findings. All these properties and findings justify its widespread use supplementing neirectomy, in the therapeutic schemes

Cátedra de Ortopedia y Traumatología (Facultad de Medicina); Centro de Osteosiniosis (ANBP); Montevideo.

presently used in pyogenic infection of bone and soft tissues.

Palabras clave (Key words, Mots clés) MEDALRS:
Gentamicins/ Bone cements/Methylmethacrylate/ Osteitis

A partir del hallazgo que algunos antibióticos mezclados al Polimetilmetacrilato, empleado para la cementación en las sustituciones osteoarticulares, eran liberados localmente, y que entre ellos la Gentamicina resistía la elevada temperatura de polimerización —conservando su poder bactericida—, Buchholz emplea desde 1969 esa mezcla Gentamicina-Polimetilmetacrilato (G-PMMA) —denominada comercialmente Refobacin-Palacos (R)— para el tratamiento de las sustituciones osteoarticulares infectadas (en cadera y rodilla), y aun a título profiláctico con eficientes resultados (2, 3, 4).

Considerando tan alentadora experiencia con este procedimiento de “antibioticoterapia local”, algunos autores emplearon la G-PMMA como material de relleno de las cavidades osteíticas residuales luego de neirectomía (15), pero con elevado índice de fracasos. Ello ha resultado, presumiblemente, de que la obturación de la cavidad con la masa de cemento impedía el drenaje indispensable (8, 13), haciendo imposible por otra parte el ulterior relleno de la cavidad mediante tejido óseo.

En 1972 Klemm desarrolla su idea de emplear la mezcla G-PMMA pero bajo la forma de pequeñas perlas esféricas (4), y este procedimiento de la neirectomía suplementada por el empleo de perlas o cadenas de G-PMMA ha sido ya comunicado en la literatura con resultados altamente satisfactorios (1, 7, 8, 9, 12, 14).

Las primeras perlas utilizadas por Klemm eran preparadas manualmente durante la intervención. Más tarde se emprendió la fabricación industrial de las mismas, en forma de pequeñas esferas de 7 mm de diámetro, de 210 mg de peso, contien-

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 13 de Octubre de 1982.

* Ex-Médico Residente de Ortopedia y Traumatología.

Dirección: 21 de Setiembre 2531 Apto. 202. Montevideo (Dr. A. Barquet)

do 7.5 mg de sulfato de Gentamicina (correspondiente a 4.5 mg de Gentamicina base), y 20 mg de dióxido de zirconio como material radiopaco. Estas perlas se presentan comercialmente ya libres —en sachets de 10—, o bien montadas sobre hilos polifílicos de acero en forma de cadenas de 10, 30 y 60 perlas —una cadena en cada sachet—, esterilizadas a gas de etileno (Fig. 1), bajo la denominación de Septopal (R)*.

El propósito de este trabajo es el de analizar las bases farmacocinéticas bacteriológicas, biológicas y biomecánicas, que justifican el empleo de Septopal en los protocolos actualmente aplicados para la terapéutica de la infección piógena ósea y de partes blandas.

FARMACOCINETICA DEL SEPTOPAL

A) Aspectos Generales

El Polimetilmetacrilato es obtenido mediante la combinación de dos componentes, un polvo y un líquido. El polvo es esencialmente el polímero: metacrilato de metilo-acrilato de metilo copolímero, al que se agrega peróxido de benzoilo, dióxido de zirconio y clorofila. El líquido, que es el monómero, es metacrilato de metilo estabilizado con hidroqui-

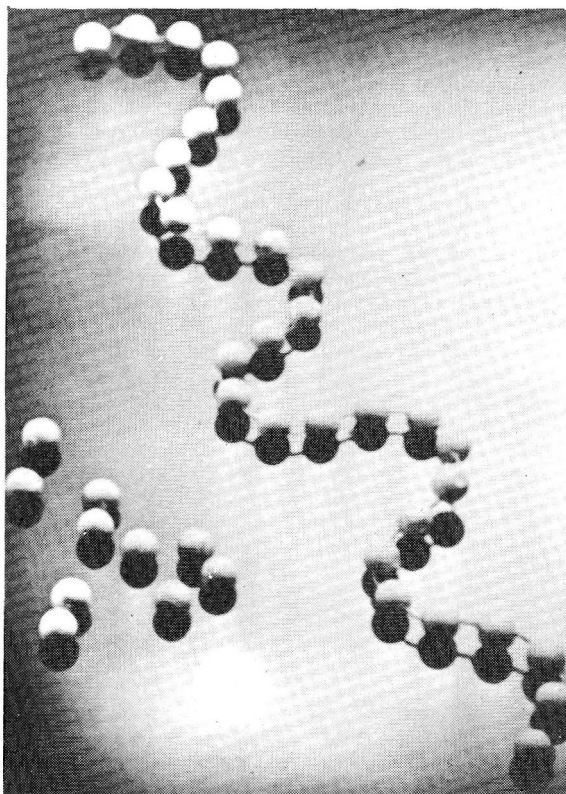


Fig. 1 - Perlas y Cadenas de Septopal. A izq., 10 perlas libres. A der., una cadena de 30 perlas montadas sobre hilo polifílico.

* Septopal (R) es manufacturado por Laboratorios Merck, Darmstadt, en colaboración con Kulzer & Co., Ltd., Bad Homburg v.d.H., República Federal de Alemania.

nona, un activador de la polimerización, la N.N. dimetil-p-toluidina, y clorofila.

Cuando el cemento se polimeriza absorbe un 2% de su peso en agua. Esta masa de agua queda incluida en forma molecular en los espacios comprendidos entre las macromoléculas del polímero (14). Así, a posteriori, las sustancias hidrosolubles previamente mezcladas al polímero, son liberadas del cemento fraguado por un proceso de difusión. Diversas investigaciones han demostrado que el Palacos (R) es el cemento que permite la mejor difusión de los antibióticos, y que los aminoácidos —familia que incluye la Gentamicina— son los que difunden durante períodos más prolongados en cantidades más elevadas (2, 3, 5, 16, 17).

La liberación de la Gentamicina se hace de modo pelicular, es decir desde las capas más superficiales de la masa de cemento acrílico: en consecuencia la cantidad de antibiótico difundida es proporcional a la superficie de la masa de cemento. Así, en aras de lograr la mayor liberación posible del antibiótico, la forma esférica es la ideal. En consecuencia, el empleo de la G-PMMA en forma de perlas permite obtener la máxima difusión local de Gentamicina con el mínimo volumen de material. Compárese, a tales efectos, la superficie de un volumen determinado con la superficie que alcanza el mismo volumen distribuido en pequeñas esferas de 7 mm de diámetro.

B) Liberación "in vitro" de Gentamicina a partir de perlas de G-PMMA

La difusión de Gentamicina a partir de las perlas fue investigada en un buffer de fosfato a un pH de 7.4 y dosificada diariamente por Wahlig y col. (16).

Así se encontró que la Gentamicina es liberada por las perlas de G-PMMA por difusión, pudiéndose dosificar 500 ug/ml del antibiótico liberado por una perla el primer día, cantidad que disminuye progresivamente —120 ug/ml el décimo día, 50 ug/ml el vigésimo día, pero que al octagésimo día es todavía de 10 ug/ml.

C) Liberación de Gentamicina a partir de perlas de G-PMMA en animales de experimentación

Klemm y Dingeldein (13) y Wahlig y col. (16, 17) investigaron la liberación de Gentamicina mediante su implantación en la cavidad medular del fémur de perros alsacianos y beagle, seguida de su dosificación sérica, urinaria y tisular en forma seriada. Los hallazgos fueron los siguientes: a) la concentración sérica inicial más elevada fue de 0,3 ug/ml, luego de 6 horas los niveles eran inferiores a 0,1 ug/ml, y a los 12 días no podía dosificarse Gentamicina; b) la dosificación urinaria de Gentamicina alcanzó el máximo entre las 2 y las 4 horas de la implantación (10.2-14.3 ug/ml), y luego disminuyó progresivamente, existiendo aun trazas en un caso hasta los 117 días y en los otros dos hasta los días 99 y 110 respectivamente; y c) la concentración de Gentamicina en los distintos sectores tisulares en torno a las perlas resultó muy elevada en el hematoma, menor en el hueso esponjoso y algo menor aun en el hueso cortical, demostrándose además la persistencia de las concentraciones elevadas a nivel tisular durante períodos prolongados. Para ilustrarlo en números:

en una cavidad con 16 perlas, los hallazgos al 7o. día de la implantación fueron: 212 ug/gr de tejido en el hematoma, 16,4 ug/gr en la esponjosa, y 14.1 ug/gr en la cortical; y a los 116 días de implantación en una cavidad con 28 perlas, las concentraciones tisulares fueron: 5.6 ug/gr en el tejido conjuntivo, 5.1 ug/gr en la esponjosa y 0 ug/gr en la cortical.

D) Estudio farmacocinético en el hombre luego de la implantación de perlas de G-PMMA

Diversas investigaciones de la farmacocinética de la Gentamicina luego de implantar cadenas de G-PMMA en pacientes portadores de infección ósea y de partes blandas se han presentado en la literatura (5, 6, 9, 17, 18). A ellas desearíamos agregar un estudio personal del problema realizado en el Departamento de Cirugía Osea Séptica de la Clínica BG de Cirugía de Accidentes de Frankfurt am Main (Prof. Dr. K. Klemm) a principios de 1982.

Los hallazgos de estos diferentes análisis, consistentes en la dosificación en forma seriada de las concentraciones de Gentamicina mediante análisis microbiológicos de suero, orina y líquido de drenaje del foco séptico, luego de la implantación de dichas cadenas, son los siguientes: a) la concentración sérica de Gentamicina, efectuada hasta las 3 semanas, resultó siempre muy baja, inferior a 0,5 ug/ml, haciéndose indosificable al fin de ese período; b) la Gentamicina en la orina pudo ser dosificada durante períodos más largos que en el suero (aun hasta el 2o. mes si las cadenas se dejaban in situ), pero las concentraciones, aun en los primeros días, fueron siempre inferiores a 10 ug/ml; y c) el análisis del líquido de drenaje —Redón no aspirativo— se efectuó diariamente mientras hubiera secreción: los hallazgos mostraron que las concentraciones en el foco —medidas a través de dicho líquido— oscilaron estadísticamente entre 50 y 80 ug/ml, resultando que las variaciones individuales de las condiciones locales del foco séptico y del número de perlas implantadas.

E) Conclusiones

En consecuencia, las investigaciones precedentemente consideradas muestran: 1) la elevada concentración de Gentamicina en torno a las perlas y así directamente en el foco séptico (media de 50 a 80 ug/ml), concentración que, aunque ulteriormente disminuye, se mantiene a niveles altos durante largos períodos, mensurables en meses; y 2) la despreciable difusión de la Gentamicina a la circulación general, con niveles séricos inferiores a 0,5 ug/ml y urinarios inferiores a 10 ug/ml.

CONSIDERACIONES BACTERIOLÓGICAS

La Gentamicina es un aminósido, de amplia hidrosolubilidad y elevada termostabilidad, y con propiedades bactericidas de amplio espectro, incluyendo gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos.

El modo de acción esencialmente en alterar la incorporación y la secuencia de los aminoácidos de las bacterias, originando cadenas polipeptídicas anormales: a nivel de los ribosomas la Gentamicina altera la lectura del código genético del ácido ribonucleico mensajero. En menor grado, la Gentamicina entrañaría anomalías en el metabolismo del

ácido ribonucleico, así como alteraciones de la membrana celular.

En 284 pacientes portadores de osteítis crónica, Dingeldein y Klemm encontraron la siguiente incidencia de gérmenes causales: estafilococo dorado 61%, estafilococo blanco 5.4%, estreptococo b-hemolítico 1.9% y estreptococo fecalis 1.3%, dentro de los Gram-positivos; y *Escherichia coli* 4.5%, *Citrobacter* sp. 0.6%, *Salmonella* sp. 0.6%, *Klebsiella* 7.7%, *Serratia* 3.2%, *Proteus mirabilis* 2.9%, *Pseudomonas aeruginosa* 9.3% y *Bacteroides fragilis* 0.3%, entre los Gram-negativos (13). Estudios de la misma autora han permitido concluir que la infección primaria es monomicrobiana en dos tercios de los casos y polimicrobiana en el tercio restante, y que en la infección crónica hay un aumento en el número de infecciones mixtas, en las que más de la mitad de los gérmenes son Gram-positivos (5).

La susceptibilidad a los antibióticos en los estudios de laboratorio es generalmente determinada por el test de difusión en disco, y los gérmenes se clasifican en sensibles o resistentes según el diámetro de la zona de inhibición. Según el test en disco de Kirby-Bauer las bacterias deben clasificarse en resistentes a la Gentamicina si la zona de inhibición es menor a 13 mm, lo que corresponde a una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 6 ug/ml de Gentamicina. Los hallazgos de Kayser y col. (13) en cuanto a la resistencia de los gérmenes piógenos a la Gentamicina mostraron que ella es rara en el estafilococo dorado (2%), pero de incidencia más elevada en los organismos Gram-negativos, según el siguiente detalle: *Pseudomonas aeruginosa* 22%, *Klebsiella* sp. 8%, *Enterobacter* 5%, *Serratia* sp. 30%, etc.

La cifra predeterminada de 6 ug/ml corresponde a las concentraciones que pueden obtenerse en el sitio de infección mediante la administración enteral o parenteral del antibiótico. Sin embargo, con la aplicación local de Gentamicina mediante Septopal, al ser tan elevadas las concentraciones del antibiótico en el foco, la clasificación usual de los agentes

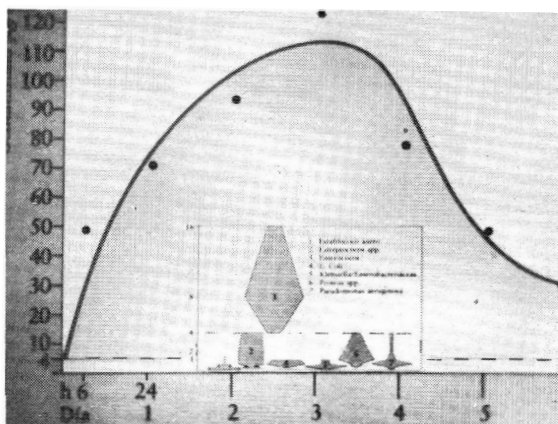


Fig. 2 - Concentraciones medias de Gentamicina en la secreción de la herida luego de implantación de perlas de Septopal (—). Concentraciones medias séricas y tisulares luego de administración parenteral de Gentamicina (---). Las figuras muestran los agentes patógenos causales más frecuentes de infección piógena ósea y de partes blandas y sus correspondientes valores de concentración mínima inhibitoria de Gentamicina. (Gentileza del Dr. G. Jenny y de Laboratorios Merck)

TABLA I
Actividad antimicrobiana de la Gentamicina sobre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas
(Instituto de Microbiología Médica, Universidad de Zurich)

BACTERIA	CEPAS SENSIBLES			CEPAS RESISTENTES		
	NUMERO DE CEPAS	CMI MEDIA (ug/ml)	DISTRIBUCION DE CMI	NUMERO DE CEPAS	CMI MEDIA (ug/ml)	DISTRIBUCION DE CMI
Estafilococo dorado	435	0.04	0.01-1.6	10	45	12.5-400
Pseudomona aeruginosa	62	2.4	0.3-4	14	74	12.5-200
Escherichia coli	110	0.9	0.4-4	8	15	12.5- 25
Klebsiella sp.	61	0.6	0.2-2	14	19	12.5- 50
Enterobacter sp.	46	0.6	0.4-2			
Proteus sp.	19	1.3	0.8-4	9	34	12.5-100
Streptococo b-hemolítico				16	15	8 - 32
Enterococo				381	25	12.5-125

Cepas Sensibles: CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) Igual o Menor a 6 ug/ml
Cepas Resistentes: CMI Mayor a 6 ug/ml

bacterianos en sensibles y resistentes, basada en concentraciones séricas luego de administración parenteral, no es aplicable (6, 7). La implantación local de 30 a 180 perlas permite alcanzar concentraciones en el foco de hasta 350 ug/ml, con una media de 50 a 80 ug/ml de Gentamicina en los primeros 5 a 7 días (Fig. 2). Así, los gérmenes considerados resistentes según el test en disco de Kirby-Bauer son en realidad sensibles en elevado porcentaje a estas altísimas concentraciones locales de Gentamicina (6, 7, 12, 16). En la Tabla I se señala la CMI de Gentamicina para varios gérmenes piógenos: dentro de las cepas resistentes de estafilococo dorado, cuyas CMI oscilaban entre 12,5 y 400 ug/ml, con una media de 45 ug/ml, sólo una cepa de un total de 10 tenía una CMI de 400 ug/ml, mientras que el resto eran inhibidas por concentraciones de 50ug/ml o menos. Los hallazgos para otras bacterias fueron similares.

Así, puede considerarse que la resistencia de los gérmenes a los antibióticos no es un problema cualitativo sino realmente de orden cuantitativo (5, 6, 7).

En consecuencia, cuando se planea una antibioterapia con Septopal el primer paso es la ejecución del antibiograma mediante difusión en disco. Si una cepa bacteriana es Gentamicina-sensible, el empleo de Septopal será altamente efectivo. Si, por el contrario, una cepa es Gentamicina-resistente al test en disco, será necesario un estudio de dilución en tubo para cuantificar la "sensibilidad", de modo

de predecir la eficacia del tratamiento con Septopal: se considera que las cepas bacterianas inhibidas por concentraciones de hasta 50 ug/ml de Gentamicina son susceptibles para la antibioticoterapia local con Septopal.

Teniendo en cuenta estos principios y recordando las CMI de Gentamicina respecto de los diversos gérmenes infectantes habituales en infecciones óseas y de partes blandas de origen piógeno (Tabla I), reconoceremos que las concentraciones de Gentamicina a nivel del lugar de infección obtenibles mediante la aplicación de Septopal se sitúan para la enorme mayoría de esos gérmenes por encima de su CMI. Dicho de otro modo, la resistencia primaria a la Gentamicina de los gérmenes piógenos es realmente de baja "significación", especialmente considerándola desde el punto de vista "cuantitativo" a que hacíamos referencia. En cuanto a la resistencia adquirida, ya sea por mutaciones cromosómicas, de tipo plasmídico o enzimático no transferible, ella es asimismo rara: en una serie de 47 observaciones recibiendo aplicación local de Septopal, Dingeldein encontró sólo una con resistencia adquirida a la Gentamicina (5).

ASPECTOS BIOLÓGICOS

La implantación de perlas y cadenas de Septopal en el seno de una cavidad osteítica residual o en partes blandas, luego de la necrectomía:

A) Es Inocua, por diversos motivos: a) la polimerización del cemento ha tenido lugar previamente, fuera del organismo, previniéndose así la posibilidad de procesos secundarios a la reacción altamente exotérmica; b) la tolerancia tisular local es excepcionalmente buena: así lo ha demostrado la investigación con cultivos de tejidos efectuada por Wahlig y col. (16), c) la despreciable difusión de Gentamicina a la circulación general, que evita la incidencia de procesos tóxicos secundarios, especialmente a nivel renal y del VIII par; d) la posibilidad de fenómenos alérgicos es excepcional.

B) Al rellenar la cavidad residual, reduce el hematoma postoperatorio, y así el riesgo de recidiva por gérmenes subsistentes disminuye notoriamente.

C) Permite el drenaje de la cavidad, mediante uno o más tubos no aspirativos, pues no determina la obturación de la misma.

E) Estimula el crecimiento del tejido de granulación, de doble aporte benéfico. El rol bactericida del tejido de granulación, bien conocido, resulta de un mecanismo celular —su alto contenido en macrófagos— y de un mecanismo humoral —el lisado de tejido de granulación inhibe el crecimiento de colonias microbianas in vitro y aun presenta propiedades bactericidas, según se ha demostrado recientemente por Raguin (13). El otro aporte del tejido de granulación es su rol de “lecho” receptor para el injerto de hueso esponjoso, esencial para su adecuada incorporación: así se propicia el relleno de la cavidad residual mediante injertos óseos, si es necesario (14).

ASPECTOS BIOMECAVICOS

Las cadenas de Septopal, al no constituir una columna receptora de stress, como podría ser una masa compacta de cemento, no modifican las propiedades biomecánicas del hueso. Se evita así la posibilidad de soluciones de continuidad en el hueso por disminución de su resistencia, una vez retiradas las cadenas.

AGRADECIMIENTO

El autor agradece al Sr. Angel Cordero por la labor fotográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ASCHE, G.: Spulsaugdrainage oder Gentamycin-PMMA-Kugeln in der Therapie infizierter Osteosynthesen. *Unfallheilk*, 81: 463, 1978.
2. BUCHHOLZ, H.; ENGELBRECHT, H.: Uber die Depotwirkung einiger antibiotika bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. *Chirurg*, 41: 511, 1970.
3. BUCHHOLZ, H.; GARTMANN, H.: Infektionsprophylaxe und operative Behandlung der schleichende tiefen Infektionen bei totalen Endoprothesen. *Chirurg*, 43: 446, 1972.
4. BUCHHOLZ, H.; ENGELBRECHT, H.; ROTTGER, J.; SIEGEL, A.: Erkenntnis nach Wechsel von uber 400 infizierten Huftendoprothesen. *Orthop Prax*, 13: 1117, 1977.
5. DINGELDEIN, E.: Spektrum und Empfindlichkeit bakterieller Erreger unter der Behandlung von Knocheninfektionen mit Gentamycin-Polymethylmethacrylat. EN: Burri C, Ruter A. Lokalbehandlung chirurgischer Infektionen. Bern/Stuttgart/Wien. Verlag Hans Huber, 1979.
6. DINGELDEIN, E.; WAHLIG, H.: Gentamycinkonzentrationen in Korperflussigkeiten von Patienten nach Implantation von Gentamycin-PMMA-Kugeln. Symposium Merck, Munich, Nov. 1976.
7. HARLE, A.: Die Behandlung der Osteomyelitis mit den Gentamycin-PMMA. *Orthop Prax*, 14: 765, 1978.
8. JENNY G.; KEMPF, I.; JAEGER, J.; KONSBRUCK, R.: Utilisation de billes de ciment acrylique a la gentamicine dans le traitement de l'infection osseuse. *Rev Chir Orthop*, 63: 491, 1977.
9. JENNY, G.; KEMPF, I.; JAEGER, J.; BITAR, S.; GEBAUER, C.: Coloration vitale au bleu de Disulphine dans la cure chirurgicale de l'infection osseuse. *Rev Chir Orthop*, 63: 531, 1977.
10. KLEMM, K.: Die Behandlung der posttraumatischen Osteomyelitis mit Antibiotikahaltigen Kunststoffkugeln. Symposium Traumatol. Brunn, Sep. 1974.
11. KLEMM, K.: Treatment of chronic bone infections with Gentamicin-PMMA chains and beads. *Accident Surgery (Special Issue)*, 1976.
12. KLEMM, K.: Gentamycin-PMMA-Kugeln in der Behandlung abszedieren der Knochen und Weichteilinfektionen. *Zentralbl Chir*, 104: 934, 1979.
13. KLEMM, K.: Comunicación Personal.
14. VECSEI, V.; BARQUET, A.: Treatment of chronic osteomyelitis by necrectomy and Gentamicin-PMMA Beads. *Clin Orthop*, 159: 201, 1981.
15. VIDAL, J.; ALLIEU, Y.: Utilisation de méthacrylate de méthyle pour combler les cavités d'ostéite étendue des membres. *Rev Chir Orthop*, 55: 158, 1969.
16. WAHLIG, H.; DINGELDEIN, E.; BERGMANN, R.; REUSS, K.: The release of Gentamycin from polymethylmethacrylate beads. *J Bone Joint Surg.*, 60-B: 270, 1978.
17. WAHLIG, H.; DINGELDEIN, E.: Antibiotics and bone cements. *Acta orthop scand*, 51: 49, 1980.