

# Polimetilmetacrilato impregnado con antibiótico en el tratamiento de la pseudoartrosis infectada y en defectos óseos segmentarios

ALFONSO LUGONES, FEDERICO PAGANINI, EMANUEL FATTOR  
y BARTOLOMÉ L. ALLENDE

*Servicio de Ortopedia y Traumatología  
Sanatorio Allende. Córdoba*

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento de las infecciones óseas es variable e incluye: extracción del material de osteosíntesis, limpieza y desbridamiento quirúrgicos, administración de antibiótico sistémicos y, en algunos casos, colocación de cemento impregnado con antibiótico. Presentamos una serie retrospectiva de pacientes con pseudoartrosis infectada y defectos óseos segmentarios tratados mediante la colocación de cemento impregnado con antibiótico.

**Materiales y métodos:** Evaluamos retrospectivamente 13 casos de pseudoartrosis infectadas de huesos largos y 4 casos de defectos óseos segmentarios. En todos se usó cemento impregnado con antibiótico. La técnica consistió en forrar materiales de osteosíntesis con cemento con antibiótico en los casos de pseudoartrosis y, en los defectos óseos segmentarios, el moldeado del cemento según el defecto por rellenar.

**Resultados:** Se efectuó un seguimiento mínimo de un año. En 4 casos no se extrajo el material y fue el tratamiento definitivo. En los 13 casos restantes se extrajo el material, y se realizó un segundo acto quirúrgico, para la osteosíntesis definitiva y la reconstrucción ósea. En todos se utilizó injerto óseo autólogo con antibiótico. En 15 pacientes (88,2%) no se halló recurrencia de la infección y hubo consolidación ósea. En un paciente debió amputarse el miembro y el restante continúa en tratamiento, por recurrencia de la infección.

**Conclusiones:** El cemento impregnado con antibiótico permite el control local de la infección, rellena el espacio muerto y forma una membrana pseudosinovial que prepara

ra un espacio receptor apropiado para la reconstrucción e incorporación ósea. En algunas pseudoartrosis infectadas sirve como tratamiento definitivo.

**PALABRAS CLAVE:** Polimetilmetacrilato. Pseudoartrosis infectada. Defecto óseo segmentario.

ANTIBIOTIC-IMPREGNATED POLYMETHYLMETHACRYLATE  
IN THE TREATMENT OF INFECTED NONUNIONS AND SEG-  
MENTAL BONE DEFECTS

## ABSTRACT

**Background:** Treatment of bone infections is variable and includes: removal of osteosynthesis, surgical toilette and debridement, systemic antibiotics, and in some cases antibiotic-loaded cement. We present a retrospective review of patients with infected non-unions and segmental bone defects treated with antibiotic-loaded cement spacers.

**Methods:** We retrospectively reviewed thirteen cases of long bone infected non-unions and four cases of segmental bone defects. Antibiotic-loaded cement was used in all cases. The surgical technique consisted in covering the osteosynthesis with antibiotic-loaded cement in non-unions; in segmental bone defects; the cement was molded according to the defect size.

**Results:** Minimum follow up was one year. In four cases the spacer was not removed, and served as the definitive treatment. In the remaining 13 cases, the material was removed, and a second surgery was performed for final osteosynthesis and bone reconstruction. In all cases autogenic bone graft with antibiotic was used. Fifteen patients (88.2%) healed uneventfully without recurrence of infection. One patient received a below knee amputation, and one is under treatment, both for recurrent infection.

**Conclusions:** Antibiotic-loaded cement allows to locally control infections, fills dead space and forms a pseudo

Recibido el 21-1-2009. Aceptado luego de la evaluación el 24-8-2009.

Correspondencia:

Dr. ALFONSO LUGONES  
alfonso\_lugones@hotmail.com

synovial membrane which favors osteointegration. In some infected non-unions it serves as definitive treatment.

**KEY WORDS: Polymethylmethacrylate. Infected non-unions. Segmental bone defect.**

Las infecciones ortopédicas son complicaciones poco frecuentes, pero de muy difícil tratamiento y muy traumáticas para el paciente. Las pseudoartrosis infectadas presentan un doble problema: controlar la infección y otorgar estabilidad al hueso afectado.<sup>6,16,18,20</sup> Varios factores contribuyen a la pseudoartrosis infectada: fracturas abiertas, infección luego de una fijación interna, fracturas espontáneas en pacientes con osteomielitis crónica, desbridamiento quirúrgico sobre huesos infectados.<sup>16,20</sup> Los defectos óseos segmentarios se dan en fracturas expuestas, en las cuales hay una significativa pérdida ósea, con déficit de las partes blandas.<sup>20</sup> El tratamiento de estas infecciones es la extracción del material de osteosíntesis, en el caso de las pseudoartrosis, el desbridamiento quirúrgico de la zona afectada, el lavado profuso sobre la región, la administración de antibióticos intravenosos y, en algunos casos, la colocación de polimetilmetacrilato impregnado con antibiótico.<sup>6-8,11,16,18,20,23,25</sup> El cemento impregnado con antibiótico sirve para llenar el espacio muerto, liberando altas concentraciones de antibiótico local, con una mínima distribución sistémica de este.<sup>1-5,9,13-15,22,24,26-28</sup> A su vez, una vez retirado el espaciador de cemento con antibiótico, se forma una membrana pseudosinovial que tiene factores de crecimiento y factores osteoinductivos que favorecen la formación ósea.<sup>19,21</sup> En la mayoría de las pseudoartrosis se necesita extraer el cemento con antibiótico para, en un procedimiento secundario, darle la estabilidad necesaria que permita la consolidación de la pseudoartrosis una vez que se cure la infección.<sup>6,20</sup> En los defectos óseos segmentarios el cemento cubre el espacio muerto, propiciando un ambiente apto para la reconstrucción ósea posterior.<sup>19-21</sup> El propósito de este estudio fue evaluar retrospectivamente pseudoartrosis infectadas tratadas con materiales de osteosíntesis forrados con cemento con antibiótico; y defectos óseos segmentarios tratados mediante cemento moldeado según el segmento por rellenar. Se presenta la técnica quirúrgica y los resultados con un seguimiento mínimo de un año.

## Materiales y métodos

### Técnica quirúrgica

En este trabajo se incluyeron defectos óseos segmentarios y pseudoartrosis infectadas, por lo que el procedimiento varió según la patología previa. En los casos de defectos óseos se comenzó con la extracción de todo tejido avascular necrótico e

infectado. El desbridamiento fue amplio. Luego se lavó profusamente toda la región afectada. La preparación del polimetilmetacrilato con antibiótico se efectuó en una mesa aparte, con todas las medidas de asepsia necesarias, con un equipo quirúrgico diferente. Se utilizaron en cada dosis de cemento 2 g de vancomicina en polvo. Una vez obtenida la consistencia necesaria, se moldeó el cemento con la forma del defecto por rellenar. Para obtener estabilidad en el segmento afectado, se colocó un fijador externo o interno, según el caso.

En los casos de las pseudoartrosis infectadas de huesos largos, se extrajo, como primera medida, el material de osteosíntesis. Luego se efectuó la apertura y el lavado del conducto endomedular. En una mesa aparte con un equipo quirúrgico diferente, se comenzaba a trabajar al recibir el material de osteosíntesis recibido, cuando este era un clavo endomedular. Se tomaban sus medidas y se decidía el largo del Steinman o del Rush que se iba a usar en cada caso. Una vez tomada la medida, se comenzaba con la preparación del cemento con antibiótico (2 g de vancomicina). Lograda la consistencia adecuada, se colocaba el cemento dentro de una jeringa de 60 ml. Se tomaba un tubo de polietileno transparente (tubo de cristal) previamente cortado al mismo largo del Steinman y con el diámetro interno adecuado para ser colocado intramedular y se colocaba el cemento con antibiótico a través de la jeringa. Una vez rellenado por completo el tubo, se ponía el clavo de Steinman o el de Rush dentro de este con cemento con antibiótico a presión. Siempre se dejaba el gancho del Rush o la punta del Steinman por fuera del tubo de cristal para poderlo extraer con facilidad. Se esperaba entre 3 y 5 minutos y una vez que el cemento comenzaba a fraguar, se cortaba longitudinalmente el tubo de polietileno transparente con bisturí 24, para que no se derritiera el polietileno. Se dejaba enfriar durante 5 minutos el Steinman forrado con cemento con antibiótico antes de colocarlo en el hueso afectado. El tubo de polietileno transparente viene con medidas estándares de diámetros internos (9 mm, 10,5 mm, 13 mm y 14,5 mm), por lo que se debe realizar una correcta planificación preoperatoria en todos los casos (Fig. 1).

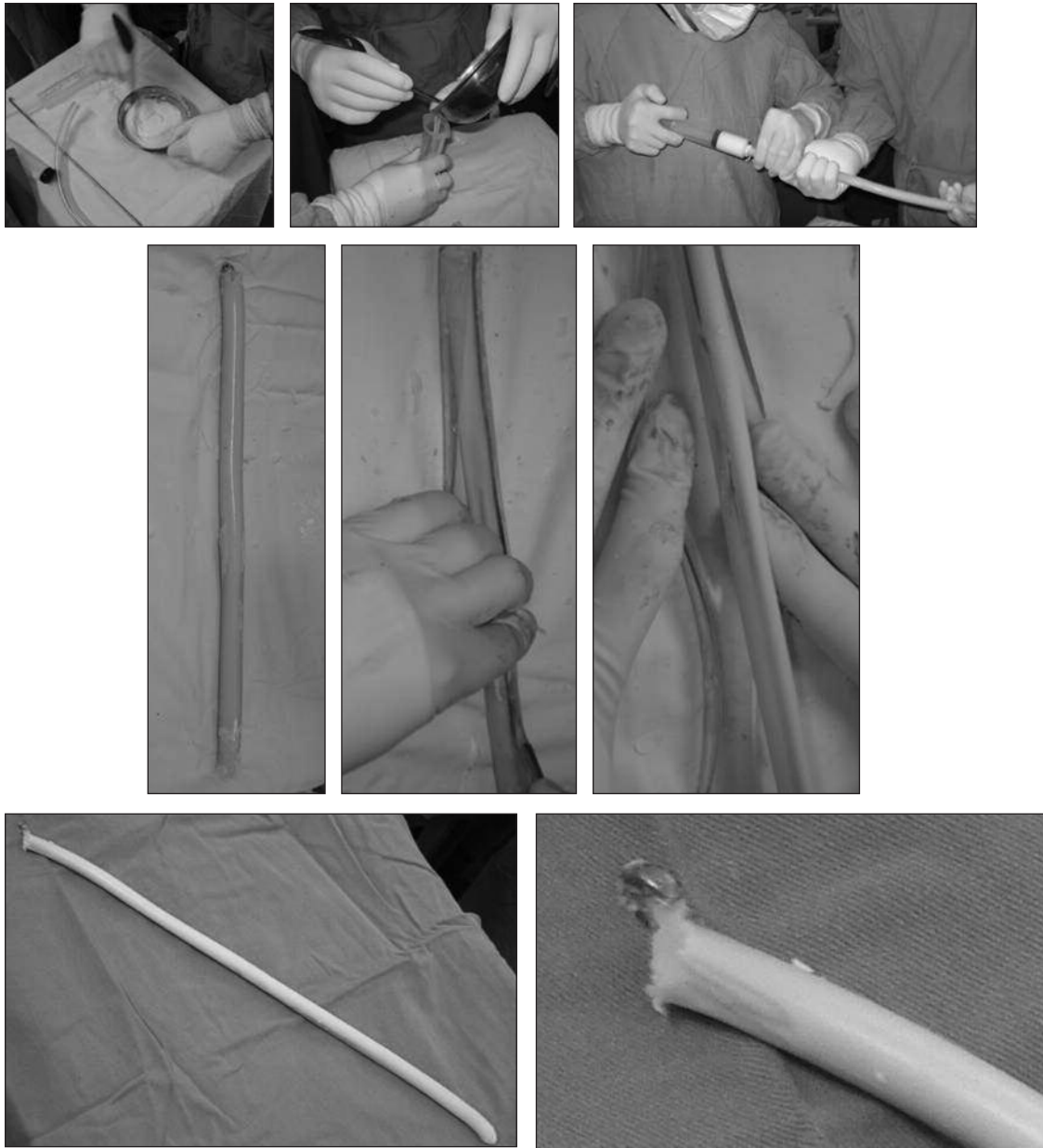
En los últimos dos casos, se colocó un clavo endomedular macizo forrado con cemento con antibiótico, en lugar de un Steinman o un Rush (Fig. 2). La técnica fue similar a la descrita, sólo que luego de liberar el clavo forrado con cemento con antibiótico del tubo de polietileno, se lo colocó a la par de otro de igual medida y se pasó un Steinman por los orificios de bloqueo del clavo sin cemento para hacerlos en el clavo forrado con cemento.

Los clavos macizos vienen de 8 y 9 mm de diámetro, por lo que para poder colocarles un manto de cemento uniforme, el diámetro interno del tubo de polietileno debe tener un mínimo de 13 mm, por lo que más precisamente en estos casos es necesario realizar una correcta elección del paciente y, más aún, una correcta planificación preoperatoria.

En estos casos, se dejaron 10 mm proximal del clavo endomedular macizo sin forrar con cemento con antibiótico por si era necesario extraer el material. Se lo montaba siguiendo la técnica del enclavado endomedular y se bloqueaban los tornillos que fueran necesarios según el paciente.

### Materiales

Entre julio de 1997 y julio de 2007 se evaluaron retrospectivamente 17 pacientes, que fueron intervenidos en forma quirúrgica, por presentar pseudoartrosis infectadas o defectos óseos



**Figura 1.** Secuencia de pasos en la elaboración del Steinman forrado con cemento con antibiótico. Se mezcla el cemento con el antibiótico; por cada dosis de cemento se colocan 2 g de vancomicina. Una vez obtenida la consistencia necesaria, se pasa el cemento a una jeringa de 60 ml. Se coloca a presión el cemento dentro del tubo de cristal y una vez rellenado por completo el tubo se coloca el Steinman. Se espera de 3 a 5 minutos y se libera el espaciador del tubo de cristal con un bisturí. Se deja reposar durante 5 minutos, con lo que queda listo para su colocación.

segmentarios, tratados mediante la colocación de un espaciador de cemento con antibiótico.

Seis pacientes eran mujeres y 11 varones, con una edad promedio de 39,2 años (rango 13 a 69). En 13 casos el diagnóstico preoperatorio fue pseudoartrosis infectada, la cual se localizó en la tibia en 5 casos, en el fémur en 5 casos, en el húmero en 2 casos y en el radio distal en 1 caso. Los defectos óseos segmentarios fueron 4 casos (3 en la tibia, 2 en el tercio distal, 1 en el tercio medio y 1 en el tercio medio del radio). Estas fueron por fracturas expuestas, tipo III b, según la clasificación de Gustillo

y Anderson en las que había una gran pérdida ósea, signos de necrosis en las partes blandas y contaminación de la herida.

En todos los pacientes durante el acto quirúrgico se tomaron muestras para cultivo, tipificación y antibiograma. En el posoperatorio los pacientes se mantuvieron con fijadores externos o con valvas de yeso, de acuerdo con el hueso afectado y las lesiones asociadas. Durante la internación se implementó tratamiento intravenoso con antibiótico, el cual varió en cada paciente según el antecedente de la patología, el manejo previo de antibióticos, el grado de contaminación de la herida, las alergias del



**Caso 1 A.** Paciente varón de 48 años, con fractura mediodiáfisaria del fémur. Recibió múltiples tratamientos previos: tutor externo, placa bloqueada en onda, enclavado endomedular. Llegó a nuestro centro con diagnóstico de pseudoartrosis infectada de fémur.

**B.** Tratamiento final de clavo bloqueado macizo forrado con cemento impregnado con antibiótico, más injerto autólogo, con buen resultado definitivo.

paciente, etc. Al darles de alta se continuó con antibiótico por vía oral (ciprofloxacina y clindamicina), hasta tener los resultados de los cultivos de bacteriología y se cambió si era necesario. Toda la antibioticoterapia fue manejada según los criterios del servicio de infectología de nuestra institución.

Los pacientes realizaron controles clínicos a los 7, 14, 21 días, para evaluar principalmente las partes blandas. A los 60 días se evaluó en forma clínica, radiográfica y mediante laboratorio, la respuesta del tratamiento. En este control se revaluó la terapéutica por seguir.

## Resultados

En 8 pacientes que presentaban pseudoartrosis infectada de fémur, tibia y húmero se utilizó la técnica de forrar un Steinman o un Rush con cemento con antibiótico. En dos pseudoartrosis, una de fémur y otra de tibia, se forró un clavo endomedular macizo bloqueado y se utilizaron pernos de bloqueo a proximal y a distal. En los 7 casos restantes se utilizó cemento con antibiótico moldeado; la forma dependió del defecto por rellenar. En los 4 pacientes en quienes se usó esta técnica en el miembro inferior, se colocó un tutor externo para otorgar estabilidad. En los 3 del miembro superior, se usó yeso en un caso de radio y tutor externo en el otro, y un yeso colgante cuando se lo colocó en el húmero.

En 3 pacientes se asoció un colgajo de dorsal ancho e injerto libre de piel, para cubrir defectos de las partes blandas. En un caso, un colgajo dorsal ancho falló, por lo que se realizó un nuevo colgajo dorsal ancho del otro lado. En un caso se realizó colgajo rotatorio de gemelo interno más injerto de piel (Fig. 3). En todos estos casos

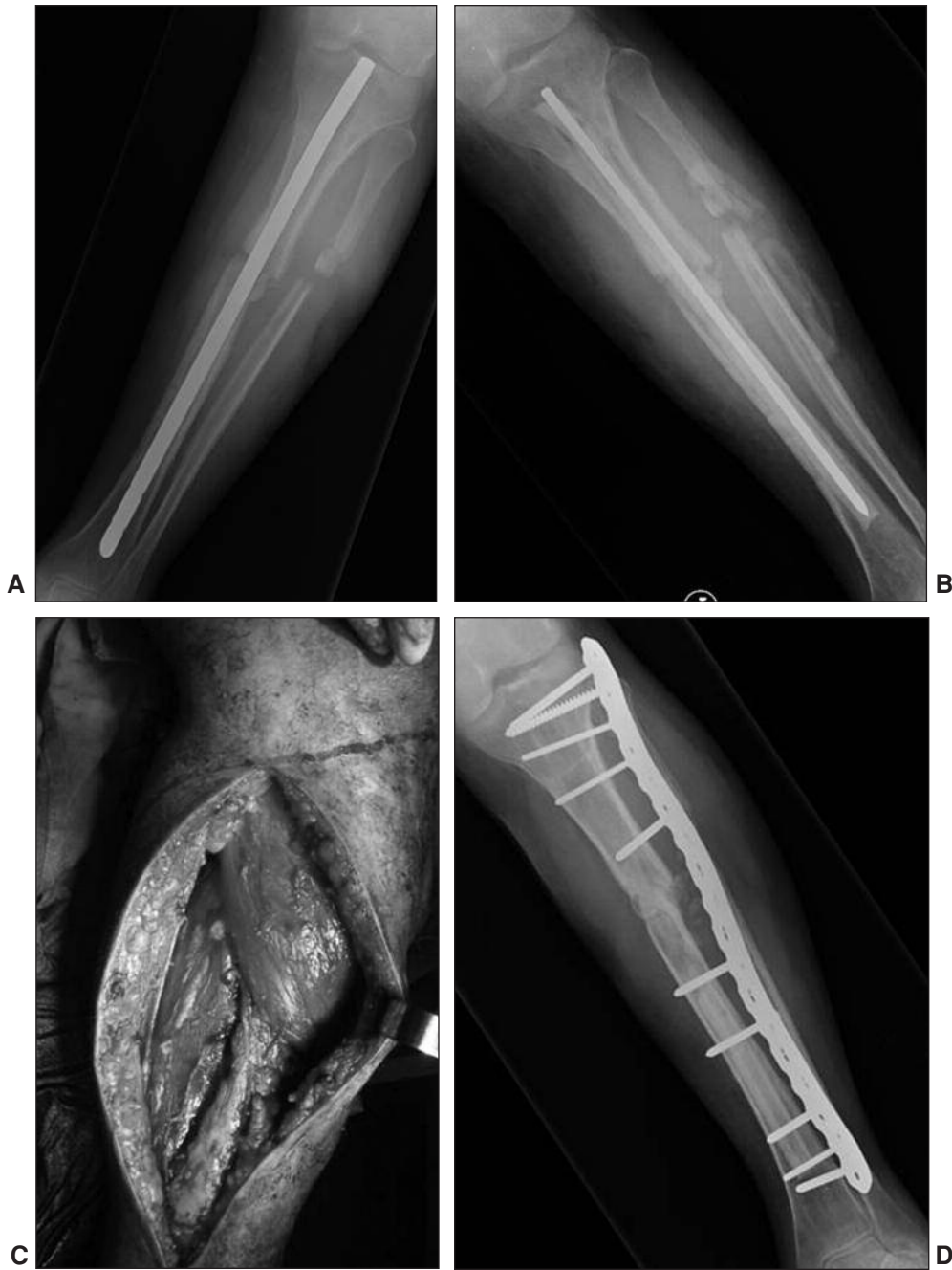
se efectuó este procedimiento luego de darle la estabilidad necesaria al segmento afectado.

En los 7 casos en que se utilizó el espaciador sin material de osteosíntesis, los defectos para rellenar tuvieron un promedio de 10,3 cm. Todos los pacientes durante su internación recibieron antibióticos intravenosos. El promedio de internación fue de 4,2 días. En 10 casos, luego del cultivo se continuó con los mismos antibióticos, ciprofloxacina más clindamicina, y en los 7 casos restantes se cambiaron los antibióticos siguiendo los criterios del servicio de infectología de nuestra institución.

En los 13 pacientes en quienes no se utilizó el sistema en forma permanente, en el control de los 60 días se comprobó que presentaban partes blandas adecuadas para la segunda cirugía, la cual se programó a corto plazo. El tiempo promedio del uso de cemento con antibiótico fue de 3,3 meses.

De los 13 pacientes que tuvieron un segundo acto quirúrgico, se usó en 4 casos un enclavado endomedular fresado y bloqueado; en 5, placas bloqueadas compresivas; en 1, placa compresiva de bajo contacto; en 1, un DCS y en 1, se realizó una artrodesis de tobillo con injerto del peroné proximal homolateral con tutor externo (Fig. 4). En un caso se utilizó en la región mediodiáfisaria de la tibia, un injerto intercalar, con un clavo endomedular macizo. En todos los pacientes en que se realizó un segundo acto, se colocó injerto óseo autólogo de cresta ilíaca mezclado con 2 g de vancomicina en polvo.

En 4 casos el material forrado con cemento con antibiótico fue de uso permanente: 3, en la tibia y 1, en el fémur. Dos casos fueron clavos endomedulares macizos



**Caso 2 A.** Paciente varón de 23 años, con pseudoartrosis infectada de tibia mediodiafisaria tratado previamente con clavo endomedular. Presentaba una fístula activa. Se extrajo el material de osteosíntesis. **B y C.** Se realizó un colgajo rotatorio de gemelo interno y se colocó un Steinman forrado con cemento impregnado con antibiótico durante tres meses. **D.** Recibió como tratamiento definitivo LCP en onda más injerto óseo autólogo, con buen resultado.

bloqueados, uno en la tibia y otro en el fémur. Los dos casos restantes fueron Steinman forrados.

El seguimiento promedio fue de 3,9 años, con un mínimo de un año. Quince de los pacientes presentan actualmente estudios de laboratorio sin parámetros de infección y partes blandas sin signos de flogosis. Todos ellos tuvieron consolidación ósea. A un paciente con una fractura expuesta Gustillo III B en la pierna con un defecto óseo

de 8 cm, se le realizó limpieza y desbridamiento, con la colocación de cemento con antibiótico y colgajo de dorsal ancho, que falló, por lo que se le realizó un nuevo colgajo de dorsal ancho del otro lado. Se debieron efectuar múltiples actos quirúrgicos para la reconstrucción ósea con injertos autólogos, homólogos, diferentes osteosíntesis, con malos resultados, por lo que en forma conjunta con el paciente se decidió la amputación del miembro.



**Caso 3.** A y B. Paciente varón de 32 años, con fractura expuesta IIIb de 10 días de evolución. Se realizó limpieza y desbridamiento amplio con resección de tejido óseo muerto. C. Se colocó un espaciador de cemento con antibiótico moldeado con tutor externo. D. Se realizó un colgajo de dorsal ancho más injerto de piel, con buena evolución de las partes blandas y buen manejo con tutor externo. E. Se efectuó transporte óseo con peroné más autoinjerto de cresta ilíaca.

Otro paciente con pseudoartrosis infectada del tercio proximal de fémur, tratada con cemento con antibiótico y con la colocación de un DCS como tratamiento definitivo, se presentó a los 3 años con dolor en cara lateral del fémur, fiebre, laboratorio con parámetros de infección, por lo que se decidió la extracción del material de osteosíntesis y la colocación de un nuevo espaciador de cemento con antibiótico. Este paciente se encuentra actualmente en tratamiento.

## Discusión

Las infecciones osteoarticulares postraumáticas son de difícil tratamiento para los cirujanos ortopédicos. Tanto las pseudoartrosis infectadas como los defectos óseos segmentarios demandan métodos de tratamiento que ofrezcan control de la infección y otorguen estabilidad al segmento afectado para restaurar la continuidad ósea.<sup>6-8,11,17,18,20,22,23,25</sup>

En este trabajo se propone la técnica de forrar el material de osteosíntesis, ya sea con un Rush o un Steiman o, más actualmente, con clavos endomedulares macizos, con cemento impregnado con antibiótico para el tratamiento de la pseudoartrosis infectada; y el moldeado del cemento con antibiótico para los defectos óseos segmentarios, lo que determina la curación de la infección local y otorga, en algunos casos, la estabilidad para la curación de la pseudoartrosis. En ciertas pseudoartrosis y en defectos óseos segmentarios, propicia un ambiente apto para una segunda intervención. Como limitación, puede decirse que fue una serie corta de casos, retrospectiva y sin un grupo de control.

Según un estudio de Kruger-Franke<sup>8</sup> y otro de Evans,<sup>3</sup> la extracción del material de osteosíntesis, el desbridamiento y la limpieza quirúrgica del área afectada, y el uso de antibiótico en forma sistémica, en la mayoría de los casos no es suficiente. Se recomienda el uso de polimetilmetacrilato mezclado con antibiótico para darle una gran concentración en el área local, con poco efecto sistémico y así, disminuir sus efectos secundarios.<sup>3,8</sup>

Se estudiaron varios vehículos de transporte para el antibiótico usado en forma local. Se investigaron sistemas de sustancias absorbibles, como el policaprolactone, las esponjas de colágeno, la hidroxiapatita de calcio y los implantes de fibrina. En todos estos trabajos no se observaron diferencias entre todos estos vehículos y el polimetilmetacrilato. Cuando se investigaron las sustancias bioabsorbibles, se observó el mismo efecto que con el uso de cemento. Autores como Rutledge,<sup>22</sup> Mader,<sup>12</sup> o Zalavras,<sup>27</sup> que estudiaron diferentes sustancias absorbibles, sostuvieron como gran ventaja de estos vehículos que no necesitarían un segundo acto quirúrgico para eliminar el material. Todos estos estudios fueron experimentales en ratas o conejos, y determinaron la eficacia en cuanto a la infección, pero estos métodos al no ser sólidos, no rellenan espacios muertos, por lo que se los recomienda principalmente para el tratamiento de la osteomielitis.<sup>1-5,9,12-15,22,24,26-28.</sup>

El polimetilmetacrilato, usado para forrar material de osteosíntesis, otorga estabilidad al segmento afectado. Cuando no se usa para ello sino para rellenar un defecto óseo, se lo moldea según el defecto acompañado con un tutor externo. En ambos casos otorga estabilidad al segmento afectado.<sup>16,20.</sup>

El cemento con antibiótico tiene como función, aparte de liberar localmente grandes cantidades de antibiótico, rellenar espacios muertos. Este material tiene la propiedad de formar una membrana pseudosinovial alrededor del cemento. En el momento de la extracción del espaciador se observa esta membrana, la cual no debe ser retirada. Palissier y cols.<sup>19</sup> estudiaron las propiedades histológicas de esta membrana y descubrieron que puede generar factores de crecimiento (VEGF, TGFβ1) y factores osteoinductivos (proteínas morfogenéticas, BMP-2). La coloca-

ción del material de osteosíntesis definitivo, más injerto óseo autólogo, sobre la región donde se encuentra la membrana pseudosinovial, estimula la formación ósea por estos factores, obteniéndose mejores resultados en pseudoartrosis para la consolidación ósea o en reconstrucciones óseas en grandes defectos.<sup>19,21</sup>

En estas membranas quedan concentraciones del antibiótico, que en algunos casos se llegaron a captar hasta 36 semanas después de la extracción del cemento, según lo demostraron Nelson y cols.<sup>14</sup> en su trabajo. En ese estudio se comprobó que las concentraciones que quedaban de antibiótico luego de la extracción, eran mayores cuando se lo extraía alrededor de la décima semana y que disminuía significativamente si se lo hacía luego de la decimocuarta semana, por lo que se recomendó efectuar su extracción en ese lapso.<sup>14</sup>

Debido al antecedente infeccioso de los pacientes que necesitaron un segundo acto quirúrgico para la colocación del material de osteosíntesis definitivo, se decidió colocar injerto óseo autólogo con 2 g de vancomicina. Como lo demostraron Lindsey y cols.,<sup>10</sup> el uso del antibiótico impregnando el injerto autólogo no afecta en nada las características del injerto en su efecto de curación.<sup>10</sup>

En un trabajo de Raghuram y cols.<sup>20</sup> se estudió el uso del cemento con antibiótico para forrar clavos endomedulares bloqueados macizos, en una serie de 20 pacientes con pseudoartrosis infectada y defectos óseos segmentarios. Se concluyó que su aplicación servía como tratamiento definitivo en la mitad de los pacientes, por lo cual se lo recomendaba, ya que en el 50% de los casos se evitaba una segunda intervención quirúrgica. En nuestra serie, en los 2 pacientes en quienes se usó esta técnica sirvió como tratamiento definitivo. Sin embargo, creemos que tiene ciertas indicaciones, ya que al forrar un clavo endomedular macizo se obtienen 13 mm como mínimo de diámetro, por lo que se debe realizar una correcta planificación preoperatoria, y una adecuada selección del paciente.<sup>20</sup>

Según un trabajo de Seligson<sup>23</sup> y otro de Mader<sup>11</sup> sobre las infecciones de la tibia, el éxito se basa en tres factores que se interrelacionan: la vitalidad y estabilidad ósea, la virulencia y sensibilidad al antibiótico del germen aislado, y las condiciones de las partes blandas. Por lo tanto, la terapia se basa en un buen manejo de la inflamación, con un drenaje adecuado, desbridamiento amplio, extracción del tejido óseo muerto, obliteración del espacio muerto y colocación de un espaciador de cemento con antibiótico local, más terapia sistémica específica y estabilización ósea, ya sea con enclavados endomedulares o con tutores externos.<sup>11,23</sup>

Como conclusión podemos decir que el cemento mezclado con antibiótico para el control de las infecciones, ya sea por pseudoartrosis infectadas o por defectos óseos segmentarios, obtiene buen resultado para el control de la infección. En los defectos óseos segmentarios, en los cuales la estabilidad está controlada por un tutor externo,

llena el espacio muerto y forma una membrana pseudosinovial que por sus características, favorece la formación ósea en las siguientes cirugías para la reconstrucción del segmento. En los casos de las pseudoartrosis, como cubierta del material de osteosíntesis, oblitera el espacio muer-

to y prepara un espacio receptor apropiado para el material definitivo. En algunos casos como sucedió en esta serie, otorga la estabilidad necesaria para llegar a la curación de la pseudoartrosis, sin necesidad de una segunda intervención.

## Bibliografía

1. **Ambrose CG, Clyburn TA, Louden K, Joseph J, Wright J, Gulati P, Gogola GR, Mikos AG.** Effective treatment of osteomyelitis with biodegradable microspheres in a rabbit model. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Apr;(421):293-9.
2. **Askew MJ, Kufel MF, Fleissner PR Jr, Gradisar IA Jr, Salstrom SJ, Tan JS.** Effect of vacuum mixing on the mechanical properties of antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate bone cement. *J Biomed Mater Res.* 1990 May;24(5):573-80.
3. **Evans RP, Nelson CL.** Gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate beads compared with systemic antibiotic therapy in the treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1993 Oct;(295):37-42.
4. **Hanssen AD.** Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Aug;(437):91-6.
5. **Hendricks KJ, Lane D, Burd TA, Lowry KJ, Day D, Phaup JG, Anglen JO.** Elution characteristics of tobramycin from polycaprolactone in a rabbit model. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Nov;(392):418-26.
6. **Klemm KW.** Treatment of infected pseudoarthrosis of the femur and tibia with an interlocking nail. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Nov;(212):174-81
7. **Klemm KW, Börner M.** Interlocking nailing of complex fractures of the femur and tibia. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Nov;(212):89-100.
8. **Krüger-Franke M, Carl C, Haus J.** Treatment of infected intramedullary osteosynthesis. A comparison of various therapeutic procedures. *Aktuelle Traumatol.* 1993 Apr;23(2):72-6.
9. **Letsch R, Rosenthal E, Joka T.** Local antibiotic administration in osteomyelitis treatment—a comparative study with two different carrier substances. *Aktuelle Traumatol.* 1993 Nov;23(7):324-9.
10. **Lindsey RW, Probe R, Miclau T, Alexander JW, Perren SM.** The effects of antibiotic-impregnated autogeneic cancellous bone graft on bone healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1993 Jun;(291):303-12.
11. **Mader JT, Cripps MW, Calhoun JH.** Adult posttraumatic osteomyelitis of the tibia. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Mar;(360):14-21.
12. **Mader JT, Stevens CM, Stevens JH, Ruble R, Lathrop JT, Calhoun JH.** Treatment of experimental osteomyelitis with a fibrin sealant antibiotic implant. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Oct;(403):58-72.
13. **Mendel V, Simanowski HJ, Scholz HC, Heymann H.** Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005 Jul;125(6):363-8. Epub 2005 Apr 30.
14. **Nelson CL, Hickmon SG, Harrison BH.** Elution characteristics of gentamicin-PMMA beads after implantation in humans. *Orthopedics.* 1994 May;17(5):415-6.
15. **Nelson CL, Hickmon SG, Skinner RA.** Treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and the implantation of bioerodable, polyanhydride-gentamicin beads. *J Orthop Res.* 1997 Mar;15(2):249-55.
16. **Paley D, Herzenberg JE.** Intramedullary infections with antibiotic cement rods: preliminary results in nine cases (technical tricks). *J Orthop Trauma* 2002; 16(10):723-9.
17. **Pape HC, Zwipp H, Regel G, Hoffmann M, Maschek H, Tscherne H.** Chronic treatment refractory osteomyelitis of long tubular bones—possibilities and risks of intramedullary boring. *Unfallchirurg.* 1995 Mar;98(3):139-44.
18. **Patzakis MJ, Wilkins J, Wiss DA.** Infection following intramedullary nailing of long bones. Diagnosis and management. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Nov;(212):182-91.
19. **Pelissier PH, Masquelet AC, Bareille R, Mathoulin Pelissier S, Amedee J.** Induced membranes secrete growth factors including vascular and osteoinductive factors and could stimulate bone regeneration. *J Ortho Research* 2004 22; 73-79.
20. **Raghuram T, Orth MS, Ort DNB, Frcs E, Frcs G, Conway J.** Antibiotic cement-coated interlocking nail for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects. *J Ortho Trauma* 2007 apr; 21 (4), 258-68.



21. **Riley EH, Lane JM, Urist MR, Lyons KM, Lieberman JR.** Bone morphogenetic protein-2: biology and applications. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Mar;(324):39-46.
22. **Rutledge B, Huyette D, Day D, Anglen J.** Treatment of osteomyelitis with local antibiotics delivered via bioabsorbable polymer. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Jun;(411):280-7.
23. **Seligson D, Klemm K.** Adult posttraumatic osteomyelitis of the tibial diaphysis of the tibial shaft. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Mar;(360):30-6.
24. **Shirliff ME, Calhoun JH, Mader JT.** Experimental osteomyelitis treatment with antibiotic-impregnated hydroxyapatite. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Aug;(401):239-47.
25. **Ueng WN, Shih CH.** Management of infected tibial intramedullary nailing using an organized treatment protocol. *J Formos Med Assoc.* 1992 Sep;91(9):879-85.
26. **Wahlig H, Dingeldein E, Bergmann R, Reuss K.** The release of gentamicin from polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study. *J Bone Joint Surg Br.* 1978 May;60-B(2):270-5.
27. **Zalavras CG, Patzakis MJ, Holtom P.** Local antibiotic therapy in the treatment of open fractures and osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Oct;(427):86-93.
28. **Zelken J, Wanich T, Gardner M, Griffith M, Bostrom M.** PMMA is superior to hydroxyapatite for colony reduction in induced osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Sep;462:190-4.