

Uso de antibióticos profilácticos en aloinjertos masivos para pacientes con tumores óseos

Dr. Andrés Gilberto Correa Restrepo* Dr. Pedro Antonio Sánchez ** Dr. Santiago Escandón Villota***

*Residente IV año Ortopedia y Traumatología .Universidad del Rosario. Dirección: Diagonal 147 # 34-59 apto 103-A

**Residente IV año Ortopedia y Traumatología. Fundación Universitaria San Martín

***Jefe Grupo de Tumores Oseos y Enfermedades Metabólicas. Instituto Nacional de Cancerología

Resumen

El objetivo del estudio fue describir los esquemas de profilaxis antibiótica después de la resección de tumores óseos malignos o benignos de comportamiento agresivo y salvamento de extremidad con aloinjertos óseos masivos. Además, identificar la asociación de variables relacionadas con dichos esquemas y con el acto operatorio mismo, con la complicación infecciosa. Se incluyeron en el estudio 21 pacientes de los cuales 17 pertenecen al grupo de los no infectados y 4 al grupo de pacientes que se infectaron. Se compararon características demográficas, los tiempos totales de profilaxis antibiótica, tiempo quirúrgico, de hospitalización, de hemovac y número de cirugías adicionales, mediante procedimientos de regresión logística con pruebas exactas. Encontramos gran variabilidad de los esquemas antibióticos utilizados. No hubo diferencias significativas en las características demográficas, ni en los tiempos de duración de los esquemas antibióticos. El número de cirugías adicionales fue de 2.25 ± 1.70 en los pacientes infectados y de 0.05 ± 0.24 en los que no hubo infección. (OR: 8.07). La diferencia entre las demás variables no fue significativa. Los hallazgos sugieren que no hay beneficio al prolongar el tiempo de profilaxis antibiótica y aumenta el costo.

Palabras clave: Aloinjertos, Infección, Tumores óseos, Antibióticos profilácticos

Abstract

The Purpose of this study was to describe the outlines of antibiotic prophylaxis after the resection of malignant or benign bone tumors of aggressive behavior and extremity salvage with massive bone allografts. Also, to identify the association of variables related to this outlines and to the surgery itself, with the infectious complication. There were 21 patients included in the study of which 17 belong to the group of those not infected and 4 to the group of patients that became infected. We compared demographic characteristics, the total time of antibiotic prophylaxis, surgical time, time of hospitalization, time of hemovac, and the number of additional surgeries, by means of logistical regression procedures with exact tests. We found great variability of the used antibiotic outlines. There were not significant differences in the demographic characteristics, neither in the times of duration of antibiotic outlines. There were 2.25 ± 1.70 additional surgeries in group of infected patients and 0.05 ± 0.24 in those that didn't became infected. (OR: 8.07). The differences among the other variables were not significant. These findings suggest that there is not benefit when prolonging the time of antibiotic prophylaxis and the cost increases.

Keywords: Allografts, Infection, Bone tumors, Prophylactic antibiotics

Introducción

El uso de aloinjertos masivos en la cirugía reconstructiva de los pacientes con tumores óseos sometidos a resecciones en bloque es cada vez más difundido, gracias a que las terapias adyuvantes han hecho que el salvamento de extremidades sea el tratamiento de elección en la mayoría de los casos.

La morbilidad del uso de estos aloinjertos es alta y dentro de las complicaciones, la más frecuente es la infecciosa.

Por esta razón es necesario implementar un adecuado protocolo de manejo para prevenirla. Hay múltiples factores de riesgo para que se presente esta complicación en un paciente sometido a un procedimiento quirúrgico mayor, en el que además, hay una enfermedad de base que lo hace de características especiales para su manejo y prevención. Uno de los mecanismos para tratar de controlar el riesgo de infección es el adecuado uso de los antibióticos profilácticos.

No existe en la literatura médica, información al respecto del uso profiláctico de los antibióticos en cirugías con aloinjertos masivos.

En el Instituto Nacional de Cancerología se adelantó un estudio descriptivo observacional retrospectivo tipo serie de casos en el cual se revisaron las historias clínicas de los pacientes sometidos a cirugías reconstructivas con aloinjertos estructurales entre los años de 1999 y 2001 con el fin de comparar los esquemas de profilaxis antibiótica utilizados en ellos y correlacionar esos datos con la aparición de la infección, de esta manera, identificar el tiempo adecuado de la administración de los antibióticos en nuestros pacientes. El presente trabajo pretende continuar la recolección de los datos correspondientes a los casos en los cuales se realizó el mismo tipo de tratamiento durante el año 2002, para formular las hipótesis que permitan iniciar a partir del mes de julio de 2003 un estudio prospectivo, comparando dos esquemas de profilaxis antibiótica en este tipo de pacientes.

Materiales y métodos

1. Revisión de las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y consignar los datos requeridos para el estudio en el formulario diseñado para tal fin.
2. Interrogatorio a los pacientes para confirmar esquema y duración del antibiótico ambulatorio recibido
3. Se utilizarán estadísticas de tendencia central y dispersión, y pruebas de significancia mediante procedimientos de regresión logística con pruebas exactas
4. Se utilizarán los programas estadísticos SPSS versión 10.0 para Windows, StatXact y Excel 2000

Consideraciones éticas

El presente protocolo corresponde a un estudio sin riesgo de acuerdo a los lineamientos de la resolución 8430 del Ministerio de Salud. Por ser un estudio observacional no hay intervención sobre pacientes. La confidencialidad se mantendrá durante todo el estudio.

El protocolo cumple con los requerimientos de la declaración de Helsinki y las consideraciones éticas de las investigaciones biomédicas.

Resultados

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se consignaron los datos en el formulario de recolección de datos. Se realizaron bases de datos de los pacientes incluidos (EXCEL).

Características generales de la población

Se obtuvo una muestra de veintiún pacientes llevados a resección en bloque de tumores óseos benignos o malignos y reconstrucción con aloinjertos óseos masivos durante el año 2002, que cumplieron con los criterios de inclusión. Un total de doce hombres (57%) y nueve mujeres (43%) entre los 9 – 85 años de edad con un promedio de 27.8 años y mediana de 21 años. El promedio de edad de los hombres es de 20.8 y el de las mujeres de 37.1. El diagnóstico más frecuente es el tumor de células gigantes en seis pacientes y le siguen en orden descendente el osteosarcoma, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, displasia fibrosa, quiste óseo aneurismático, condroblastoma y carcinoma metastásico. Los sitios que con mayor frecuencia estaban comprometidos son en su orden: Fémur en catorce (14) pacientes, húmero, iliaco, radio y talo. (Fig. 1 y 2)

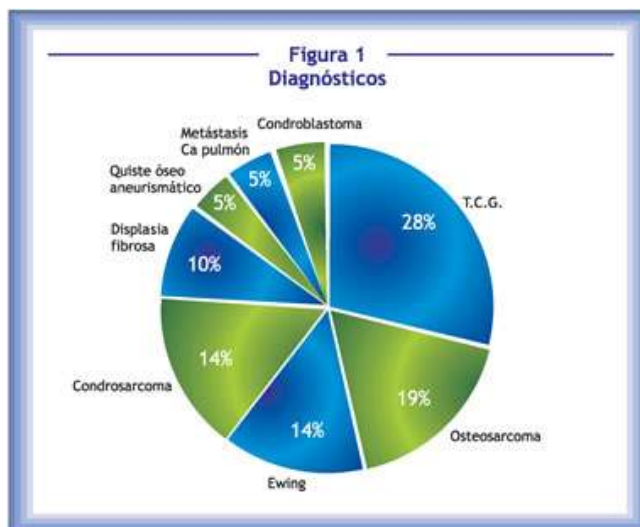


Figura 1. Diagnósticos

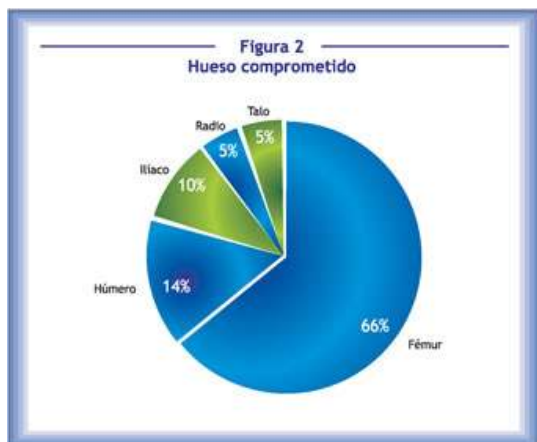


Figura 2. Hueso comprometido

El recuento Leucocitario preoperatorio fue en promedio de 9.954 (\pm 9.34) y mediana de 8.170 con 60.21% PMN. Los valores para el promedio de hemoglobina y hematocrito fueron de 12.45 mg/dL y 37.29% respectivamente.

De los veintiún (21) pacientes, siete recibieron quimioterapia preoperatoria (33.3%). Cuatro pacientes con osteosarcoma de fémur, dos pacientes con sarcoma de Ewing y un paciente con carcinoma de pulmón. Se utilizó aloinjerto óseo intercalar en once de los pacientes (52%), osteocondral en nueve (43%) y aloprótesis en uno (5%) (Figura 3). El tiempo quirúrgico fue en promedio de 149.75 (\pm 65.12) minutos y mediana de 120 minutos (de 90 – 300 min). No se registraron complicaciones intraoperatorias. Se utilizó Hemovac en 18 pacientes durante 58.66 horas en promedio, (24-144 horas). El tiempo de hospitalización postoperatoria fue en promedio de 4.6 días (2 a 10 días).

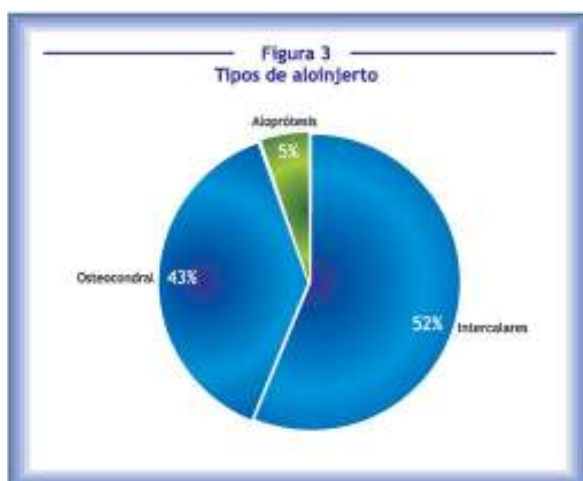


Figura 3. Tipos de aloinjertos

El esquema de antibiótico profiláctico utilizado en los pacientes fue muy variable.

En la tabla 1 y figura 4 se relacionan los diferentes esquemas antibióticos utilizados y las características de cada uno de ellos.

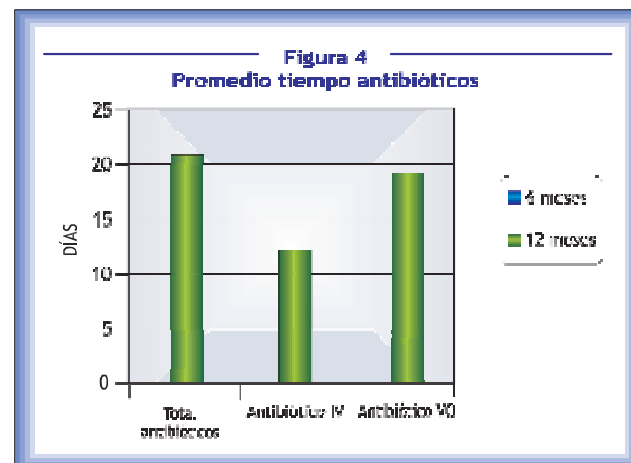


Figura 4. Promedio tiempo antibióticos

	ANTIBIÓTICO PRINCIPAL (%)	ANTIBIÓTICO INTERVENCIO (%)	ANTIBIÓTICO VA (%) (%)
# ESQUEMAS DISTINTOS UTILIZADOS	5	6	5
PAcientes (Tratados/no tratados)	14 / 7	20 / 1	20 / 1
PROMEDIO TIEMPO DE APLICACIÓN (Rango)	29.64 minutos antes de la cirugía	4.15 Días (2-20)	17.25 Días (10-32)
ANTIBIÓTICO UTILIZADO (Pacientes / porcentajes)	Cefazolina (9 / 64.28%) Cefradina (4 / 28.57%) Cefalotina-Gentamicina (1 / 7.14%)	Cefazolina (5 / 25%) Cefazolina-Amoxicilina (5 / 25%) Cefradina (6 / 30%) Cefradina-Ceftriaxona (1 / 5%) Gentamicina (1 / 5%) Dosis (2 / 10%)	Cefazolina (14 / 70%) Cefradina (5 / 25%) Ciprofloxacina (1 / 5%)

Tabla 1. Uso de los antibióticos profilácticos

La complicación mas frecuente fue la infección profunda que se presentó en cuatro pacientes (19%) El tiempo de manifestación clínica de la infección fue en promedio de 22.5 días después de la cirugía (de 8-38 días). Las demás complicaciones que se observaron fueron: Trauma vascular y síndrome compartimental en un paciente (4.7%) e inestabilidad articular en otro (4.7%) (Figura 5).

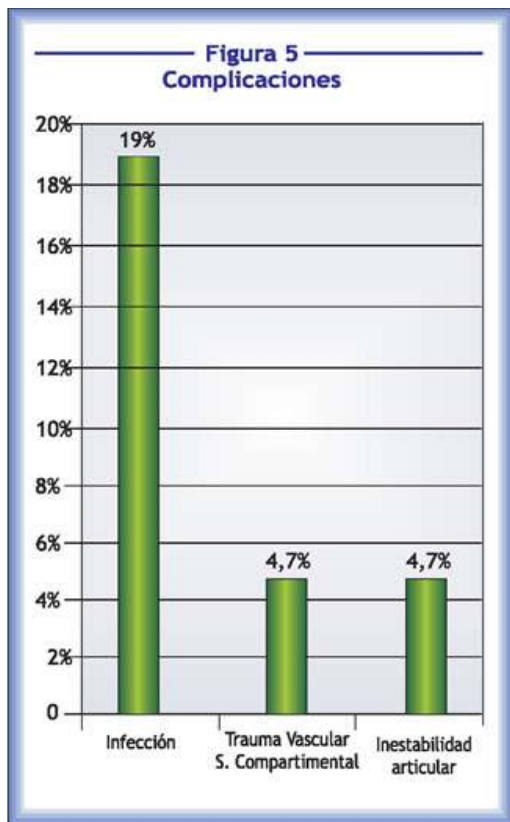


Figura 5. Complicaciones

Los gérmenes aislados de los pacientes que se infectaron se relacionan en la tabla 2.

CASO INFECTADO	GERMEN AISLADO
1	Staphylococcus Aureus
2	Enterobacter Agglomerans
3	Pseudomonas Aeruginosa + E. Coli
4	Morgagnella Morgagni + Enterococcus

Tabla 2. Gérmenes aislados. Comparación entre pacientes infectados (grupo 1) y no infectados (grupo 2).

Discriminamos los resultados de cada una de las variables descritas entre el grupo de pacientes no infectados (diecisiete) y el de los infectados (cuatro).

- *Sexo*: El grupo de pacientes infectados cuenta con tres (3) mujeres y un (1) hombre. En el grupo de los que no se infectaron hay seis (6) mujeres y once (11) hombres.
- *Edad*: El promedio de edad para el grupo 1 fue de 30 años (15-48 años), mediana de 28.5 años y para el grupo 2 de 27.29 (9-85 años), mediana de 21 años. En la figura 6 se discriminan el número de pacientes por edades en cada uno de los grupos.

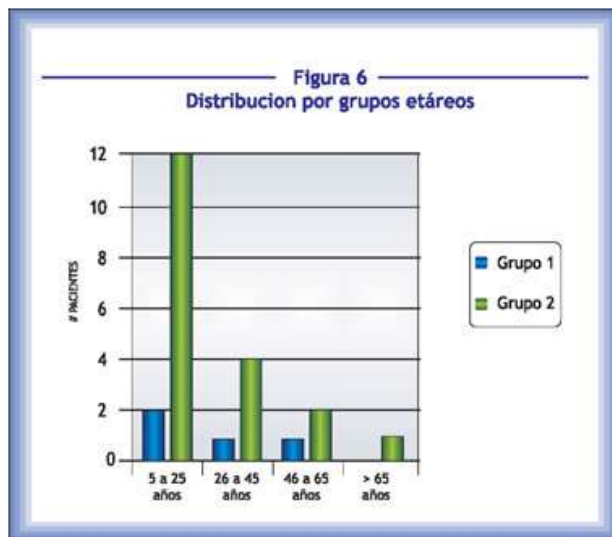


Figura 6. Distribución por grupos etáreos

Diagnóstico

En el grupo 1 el diagnóstico mas frecuente fue condrosarcoma mientras que en el grupo 2 fue el tumor de células gigantes.

Para todos los pacientes del grupo 1 el diagnóstico corresponde a una patología maligna: Condrosarcoma en dos (2) pacientes, sarcoma de Ewing y osteosarcoma en un paciente cada uno.

En el segundo grupo los diagnósticos encontrados: Tumor de células gigantes en seis (6) pacientes, osteosarcoma en tres pacientes, sarcoma de Ewing en dos (2) pacientes y displasia fibrosa en dos (2) pacientes; condrosarcoma, quiste óseo aneurismático, carcinoma de pulmón metastásico y condroblastoma en un paciente cada uno. (Figura 7).

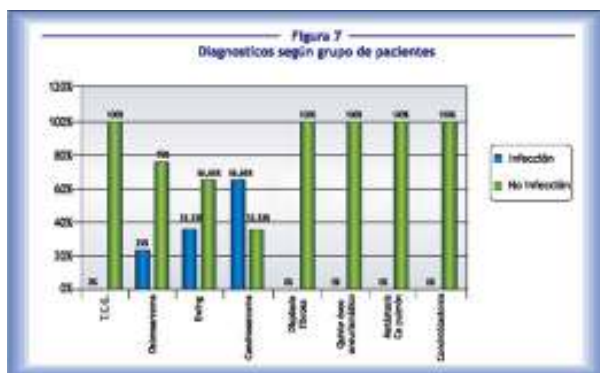


Figura 7. Diagnósticos según grupo de pacientes

Recuento leucocitario, diferencial y hemoglobina – hematocrito preoperatorios. Para los pacientes del grupo 1 el promedio de leucocitos fue de 5.315, mediana de 5.050, con 58.95% de neutrófilos, mientras que para el grupo 2 el recuento fue en promedio de 11.191, mediana de 10.200 con 60.53% de PMN. Los valores de hemoglobina y hematocrito fueron de 13.1mg/dL y 38.9% respectivamente para el grupo 1 y de 12.29mg/dL y 36.88% respectivamente para el grupo 2.

- *Quimioterapia prequirúrgica:* En el grupo 1 50% de los pacientes recibieron quimioterapia previa mientras que en el grupo 2 la tuvo 29.41%. De los siete pacientes que recibieron quimioterapia dos cursaron con infección en el postoperatorio (28.57%).
- *Tipo de aloinjerto:* De los 11 pacientes en los que se utilizó aloinjerto óseo intercalar, 18.1% cursó con infección profunda. Se utilizó en 9 pacientes aloinjerto osteocondral de los cuales se infectó 22.2%. El paciente que fue sometido a reconstrucción con Aloprótesis evolucionó sin complicaciones (Figura 8).

El tiempo de manifestación de la infección fue en promedio de 22 días para los osteocondrales y 23 días para los intercalares.



Figura 8. Tipo de aloinjerto por grupo de estudio

Sitio receptor

De los catorce (14) pacientes en los cuales el injerto se utilizó en el fémur, dos (14.2%) cursaron con infección. De tres (3) pacientes operados en el húmero uno (33.3%) pertenece al grupo 1 y de los dos (2) pacientes que requirieron aloinjerto en pelvis uno se infectó (50%). En un paciente se usó aloinjerto masivo en el radio y en otro en el talo, los cuales pertenecen al grupo 2.

Tiempo quirúrgico

En promedio los pacientes del grupo 1 registraron tiempos quirúrgicos más prolongados comparados con el grupo 2. Los resultados que obtuvimos muestran que para los pacientes que se infectaron el tiempo quirúrgico fue en promedio de 187.5 (± 82.61) minutos y mediana de 195 minutos, mientras que para los que no se infectaron fue de 140.31 minutos (± 59.42) y mediana de 120 minutos.

Tiempo de hospitalización

Todos los pacientes incluidos en el estudio se hospitalizaron la víspera o el mismo día de la cirugía. En ningún caso con mayor antelación. Para los pacientes del grupo 1 el promedio de hospitalización postoperatoria fue de 7 días y para los del grupo 2 fue de 4.1 días.

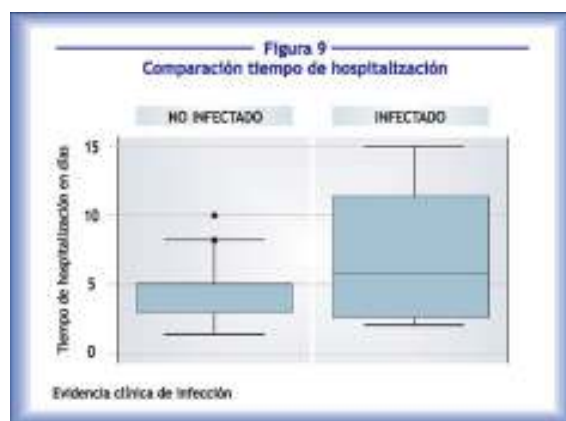


Figura 9. Comparación tiempo de hospitalización.

Tiempo de hemovac

El tiempo de utilización de drenajes (Hemovac) fue de 104 (± 69.28) horas para el grupo 1 y de 45.93 (± 29.78) horas para el grupo 2, en promedio. No se utilizó Hemovac en uno de los pacientes que cursó con infección ni en dos (2) pacientes de los que no se infectaron.

Transfusiones de sangre y sus derivados

Se requirió un promedio de 4.6 unidades de glóbulos rojos empaquetados u otros derivados (plasma fresco) para cada paciente incluido en el estudio. En el grupo 1 se transfundió un promedio de 9.25 (\pm 8.38) unidades por paciente y en el grupo 2 de 3.52 (\pm 4.6) unidades por paciente.

Esquema de antibióticos profilácticos

En la figura 11 se compara la duración en días de la profilaxis antibiótica utilizada en cada uno de los grupos, y en la tabla 3 se describen los esquemas antibióticos utilizados en cada grupo de pacientes y se comparan sus diferentes características.

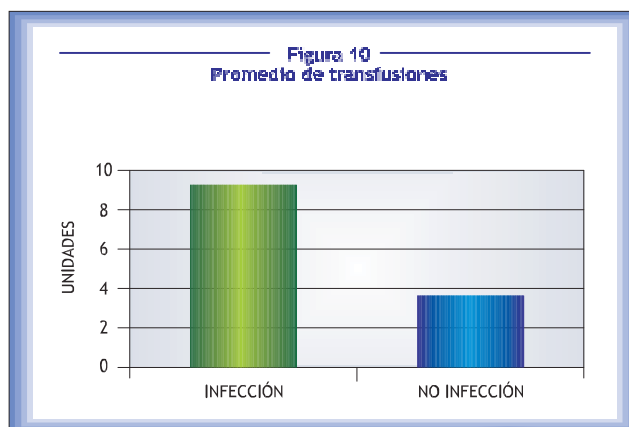


Figura 10. Promedio de transfusiones

TABLA 3.
Uso de los antibióticos profilácticos por grupo de estudio

		GRUPO 1	GRUPO 2
ANTIBIÓTICO PREQUIRÚRGICO	PACIENTES TRATADOS/NO TRATADOS	3/1	11/6
	FÁRMACO	Cefazolina (66 66%) Cefalotina gentamicina (33 33%)	Cefazolina (63 63%) Cefradina (27 27%)
ANTIBIÓTICO INTRAVENOSO	PACIENTES TRATADOS/NO TRATADOS	3/1	17/0
	FÁRMACO	Cefazolina amika (33 33%) Gentamicina (33 33%) Múltiples agentes (33 33%)	Cefazolina (29 41%) Cefazolina Gentamicina (23 52%) Cefradina (35 29%) Otros (11 76%)
	TIEMPO	9 66 días	3 17 días
ANTIBIÓTICO VÍA ORAL	PACIENTES TRATADOS/NO TRATADOS	3/1	17/0
	FÁRMACO	Cefalexina (100%)	Cefalexina (64 70%) Cefradina (29 41%) Ciprofloxacina (5 88%)
	TIEMPO	12 5 días	17 11 días

Tabla 3. Uso de los antibióticos profilácticos por grupo de estudio

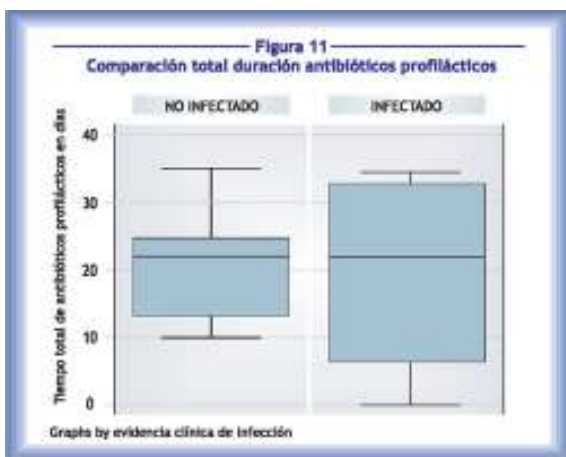


Figura 11. Comparación total duración antibióticos profilácticos

Complicaciones

En el grupo 1 se presentaron complicaciones diferentes de la infecciosa en dos de los cuatro pacientes: Caso1: Herida de la vena femoral. Desarrollo síndrome compartimental de la pierna, Caso 2: Luxación posterior de la rodilla en un aloinjerto osteocondral del extremo distal del fémur. Tres de los cuatro pacientes requirieron como tratamiento definitivo de la infección el retiro del aloinjerto y en dos de ellos se dejó espaciador de cemento. El cuarto paciente se controló con antibioticoterapia. En el grupo 2 se presentaron complicaciones en dos de los diecisiete (17) pacientes. Un paciente falleció por su patología de base (Carcinoma de pulmón) y el segundo requirió una desarticulación de cadera por recidiva de un osteosarcoma en el fémur. *Cirugías adicionales:* Se encontró que en los pacientes que cursaron con infecciones se realizó en promedio 2.25 (± 1.70) procedimientos quirúrgicos adicionales en la misma hospitalización, mientras que en los pacientes del grupo 2 el promedio fue de 0.05 (± 0.24).

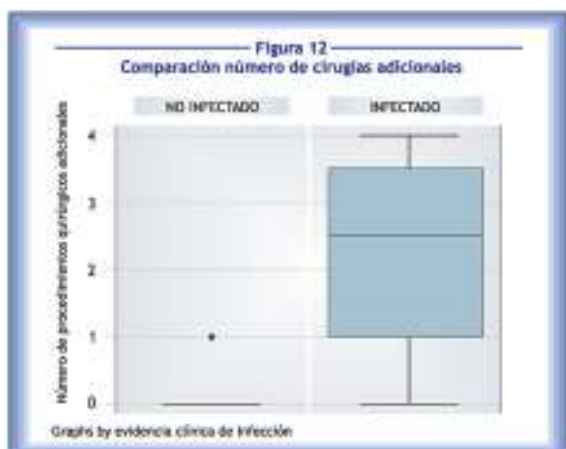


Figura 12. Comparación número de cirugías adicionales

Discusión

El grupo de pacientes que se incluyeron para el estudio es uniforme en cuanto a su distribución por sexos y por edades. Las características generales de la población se corresponden con la literatura que al respecto del uso de aloinjertos en pacientes oncológicos se revisa. Se utilizaron los tres tipos de aloinjertos siendo más frecuente el uso de intercalares y osteocondrales.

La complicación más frecuente fue la infección, sin embargo, en el presente estudio la incidencia es más elevada que la encontrada en la literatura (19% en nuestro trabajo Vs. 11-12% reportado en la literatura). En todos los pacientes la infección se manifestó durante las primeras ocho semanas siendo en promedio hacia la tercera, lo cual es similar a lo reportado.

La etiología es polimicrobiana en la mitad de nuestros pacientes, lo cual si se encuentra en concordancia con la literatura revisada. El tiempo de utilización de los antibióticos profilácticos es un aspecto muy controvertido y encontramos también que en nuestros pacientes se emplearon múltiples esquemas de duración y en algunos casos con diferencias en cuanto al agente antimicrobiano.

Las características demográficas son similares entre los pacientes que se infectaron y los que no. Tampoco hay diferencias en cuanto al tipo de aloinjerto que se utilizó. La mayoría de los pacientes que recibieron quimioterapia evolucionó satisfactoriamente sin infección. El sitio receptor que con mayor frecuencia se infectó corresponde al que con mayor frecuencia se operó, lo cual no indica que el fémur es más susceptible de infectarse.

Todos los pacientes del grupo 1 fueron diagnosticados con patologías de naturaleza maligna. Aunque la mayoría de pacientes que recibió quimioterapia no se infectó, y que la mitad de los pacientes infectados tampoco la recibió, es interesante el hallazgo de que la mayoría de los que no se infectaron nunca fueron tratados con este tipo de agentes.

El recuento leucocitario pre-quirúrgico es distinto en ambos grupos siendo aproximadamente la mitad del encontrado entre los pacientes que se infectaron. Sin embargo, el diferencial es similar entre ambos grupos. No hay

diferencias en cuanto a los valores de hemoglobina y hematocrito.

El tiempo quirúrgico fue más prolongado en los pacientes que se complicaron con infección (OR: 1.01). La utilización del hemovac también fue más prolongada en los pacientes que se infectaron y el tiempo en promedio es el doble del que encontramos en los pacientes que no presentaron dicha complicación (OR: 1.01). Los pacientes que se infectaron requirieron mayor cantidad de unidades de sangre en promedio, aproximadamente el doble de las requeridas por el promedio de los pacientes en general y casi tres veces más que el de los pacientes que no se infectaron. El tiempo de hospitalización fue mayor en los pacientes del grupo 1 (OR: 1.23).

La mayor diferencia entre estos dos grupos está en la cantidad de procedimientos quirúrgicos adicionales que requirieron. A los pacientes que no se infectaron en promedio se les realizó menos de una cirugía adicional, a diferencia de los que se infectaron que tuvieron al menos dos procedimientos además de la reconstrucción con el aloinjerto. (OR: 8.07).

En cuanto a los hallazgos que se relacionan con el tiempo total de utilización de los antibióticos profilácticos vemos que no hay diferencias entre el promedio de los dos grupos. Únicamente las hay en el tiempo de antibiótico intravenoso, siendo mucho más corto en el grupo de los que no se infectaron.

Si se discriminan los pacientes de acuerdo a los distintos esquemas de duración de los antibióticos vemos que no hay hallazgos que sugieran que los pacientes incluidos en el estudio se beneficiaron recibiendo profilaxis por más de tres semanas, comparados con los pacientes que la tuvieron por una o dos semanas. (OR: 0.99).

Conclusiones

Está revisión de los esquemas de profilaxis antibiótica en los pacientes con tumores óseos malignos o benignos de comportamiento agresivo sometidos a salvamento de extremidad con la utilización de aloinjertos óseos masivos nos muestra que no hay asociación entre la duración de la administración de los antibióticos y la complicación infecciosa.

Esto podría sugerir que el prolongar el tiempo de utilización de los antibióticos profilácticos no provee beneficios para el tratamiento integral de estos pacientes y si, por el contrario, aumenta los costos y el tiempo de hospitalización.

Después de aplicar las pruebas de significancia estadística para establecer la asociación entre las diferentes variables con la complicación infecciosa encontramos que la más importante de ellas es la realización de procedimientos quirúrgicos adicionales. En nuestra serie, por cada cirugía adicional que se realiza, la asociación con infección aumenta en un factor de 8.07.

Otras variables como el tiempo quirúrgico, el tiempo de hospitalización, el tiempo de utilización de hemovac y el recuento leucocitario muestran diferencias entre los dos grupos de pacientes, que aunque estadísticamente no tienen una asociación con el desenlace infeccioso, se deben tener en cuenta para estudios posteriores.

Recomendaciones

Identificar y en lo posible controlar las situaciones preoperatorias, intra y posquirúrgicas que podrían configurar factores de riesgo para la complicación infecciosa:

- Selección adecuada de los pacientes para el tratamiento descrito: Factores asociados con la patología de base y el tratamiento preoperatorio (Naturaleza biológica de la lesión, quimioterapia, etc.). Valoración clínica y paraclínica de posibles infecciones previas activas o latentes, así como de estados de inmunosupresión
- Disminuir el sangrado intraoperatorio así como los tiempos quirúrgicos
- Indicación precisa de los drenajes (Hemovac) y cuidadosa vigilancia de su utilización para evitar hacerlo por tiempo prolongado.
- Planeamiento preoperatorio juicioso y técnica quirúrgica depurada (mínimo traumatismo de las partes blandas y asegurar cobertura muscular del aloinjerto) que disminuyan la posibilidad de complicaciones intra y postoperatorias que requieran de intervenciones adicionales.

Adoptar un esquema de profilaxis antibiótica de aplicación uniforme en nuestros pacientes que permita una mejor evaluación de los resultados. Para tal fin se requiere el dise-

ño de un estudio prospectivo aleatorizado comparando al menos dos esquemas de duración de los antibióticos profilácticos, que proporcione evidencia clínica suficiente para determinar el esquema ideal de profilaxis antibiótica, el esquema en el que se encuentre la mejor relación entre el costo de la duración de los antibióticos y el beneficio para nuestros pacientes sometidos a salvamento de extremidad con aloinjertos óseos masivos.

Agradecimientos

Al grupo de epidemiología del Instituto Nacional de Cancerología: Dr. Marco Aurelio Venegas, Dra. Natasha Ortiz, Dr. Ricardo Sánchez. Al grupo de estadística y archivo de historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología.

Referencias

1. Harold, M. Robert, J. (1994). Infection of Massive bone Allografts. *Clinical Orthopaedics and related research*, No. 306, 46-53.
2. Tomford, WW. Starkweather, R.J. (1981). A study of the clinical Incidence of infection in the Use of Banked Allograft bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 63A, 2, 244-48.
3. Choong, P. (1997). The Role of Allografts in Tumour Surgery. *Acta Orthop Scand* (Suppl), Vol. 273, 68, 89-94.
4. Lietman, Steven. Tomford, William W. (2000). Complications of Irradiated Allografts in Orthopaedic Tumour surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, No. 375, 214-17.
5. Lord, Frederick. Gebhardt, Mark C. (1998). Infection in Bone Allografts: Incidence, Nature and Treatment. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 70A, 3, 369 -76.
6. Gebhardt, Mark C. (2000). Tumor Reconstruction Method: Allograft Reconstruction. *Current Opinion in Orthopedics*, Vol. 11, 486-492.
7. Dion, Norbert. Sim, Franklin H. (2002). The Use of Allografts in Orthopaedic Surgery. Part I: The Use of Allografts in Musculoskeletal Oncology. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 84, 4, 644 – 54.
8. Mankin, Henry J. Gebhardt, Mark C. Jennings, L. Springfield, Dempsey S. Tomford, William W. (1996). Long-Term Results of Allograft Replacement in the Management of Bone Tumors. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Vol. 324, 86 – 97.
9. Ortiz-Cruz, Eduardo. Gebhardt, Mark C. Mankin, Henry J. (1997). The Results of Transplantation of Intercalary Allografts after Resection of Tumors. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 79A, 1, 97 – 106.
10. Parada, Camilo. Escandón, Santiago. (2001). Profilaxis Antibiótica En El Uso De Aloinjertos Masivos En Pacientes Con Tumores Oseos En El Instituto Nacional De Cancerología. Tesis de grado. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana.
11. Bacci, G. Ferrari, S. Bertoni, F. Campanacci, M. (2001). Histologic Response of High-Grade Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity to Chemotherapy. *Clin Orthop*, Vol. 386, 186-196.
12. Blackley, H. Wunder, J. Davis, A. White, L. Bell, S. (1999). Treatment of Giant-Cell Tumors of Long Bones with Curettage and Bone Grafting. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 81A, 811-820.
13. Sim, F. Frassica, F. (1993). Use of Allografts Following Resection of Tumors of the Musculoskeletal System. *Instructional Course Lectures*, Vol. 39, 41, 405-413.
14. Clohisy, D. Mankin, H. (1994). Osteoarticular Allografts for Reconstruction After Resection of a Musculoskeletal Tumor in the Proximal End of the Tibia. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 76A, 549-554.
15. Garret, J. (1993). Osteochondral Allografts. *Instructional Course Lectures*, Vol. 34, 41, 355.
16. Gebhardt, M. (2001). What's New in Musculoskeletal Tumor Surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 83A, 629.
17. Mnaymneh, W. Malinin, T. (1989). Massive Allograft in Surgery of Bone Tumors. *Orthop Clin North America*, Vol. 20, 455-467.
18. Mankin, H. Gebhardt, M. Tomford, W. (1987). The Use of Frozen Cadaveric Allografts in the Management of Patients With Bone Tumors of the Extremities. *Clin Orthop North Am*, Vol. 18, 275-289.
19. Paprosky, W. Sekundiak, T. (1999). Total Acetabular Allografts. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 81A, 280-291.

