



Infección asociada a fractura ¿Qué nos dice la literatura?

Fracture Related Infection - What Does the Literature Tell Us?

Tomás Pineda¹ Andrés Fuentealba² Álvaro Zamorano^{3,4}

¹Hospital el Carmen, Santiago, Chile

²Hospital de Urgencia y Asistencia Pública, Santiago, Chile

³Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

⁴Departamento de Traumatología y Ortopedia, Mutua de Seguridad, Santiago, Chile

Address for correspondence Tomás Pineda, MD, Hospital el Carmen, Avenida Camino a Rinconada 1201, Maipú, Santiago, Chile (e-mail: tpinedarojas@gmail.com).

Rev Chil Ortop Traumatol 2024;65(1):e23–e33.

Resumen

La infección asociada a fracturas (IAF) es una de las complicaciones más frecuentes y desafiantes del trauma ortopédico, sin embargo, su importancia ha sido subestimada existiendo históricamente una falta de estandarización en su manejo. En los últimos años la evidencia científica disponible ha ido en aumento, y a consecuencia de ello múltiples guías clínicas y consensos de expertos han sido publicados.

Palabras Clave

- ▶ infección
- ▶ fractura
- ▶ diagnóstico
- ▶ tratamiento

El objetivo de este trabajo es proporcionar una actualización, dirigida principalmente a especialistas en Ortopedia y Traumatología, buscado estandarizar criterios diagnósticos y de tratamiento basado en evidencia científica reciente.

Abstract

Fracture-related infection (FRI) is one of the most frequent and challenging complications of orthopedic trauma; however, its importance has been underestimated. Historically, there has been a lack of standardization in its management. However, the available scientific evidence has increased in recent years, given multiple clinical guidelines and expert consensus. This review aims to provide an update oriented to orthopedic trauma surgeons to standardize diagnostic and treatment criteria based on recent scientific evidence.

Keywords

- ▶ fracture
- ▶ infection
- ▶ diagnosis
- ▶ treatment

Introducción

La infección asociada a fracturas (IAF) es una de las complicaciones más importantes del trauma ortopédico. Este tipo de complicación presenta diferencias sustanciales al compararse con otras patologías infecciosas. La presencia de material de osteosíntesis, para otorgar la estabilidad

necesaria para la consolidación ósea, convierte a esta patología en un desafío importante desde su diagnóstico hasta su tratamiento.

A pesar de los avances en las medidas de prevención en las últimas décadas, la incidencia de esta complicación sigue siendo alta.^{1,2} Con tasas de tratamiento exitoso reportadas de tan sólo un 70 a 90%.^{3,4} Generando importantes secuelas y

recibido

14 de junio de 2022

aceptado

27 de noviembre de 2023

DOI <https://doi.org/>

10.1055/s-0043-177750.

ISSN 0716-4548.

© 2024. Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. All rights reserved.

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

representando un problema socioeconómico considerable en todo el mundo.^{5,6} Sin embargo, el impacto real de esta complicación es difícil de estimar debido a la falta de una definición clara y estandarización en los criterios diagnósticos. En una revisión sistemática reciente, Metsemakers y cols demostraron una significativa variabilidad en los criterios utilizados para definir esta patología, encontrando que del total de estudios randomizados controlados publicados a la fecha, sólo un 2% utilizaba una definición validada para el diagnóstico de IAF, un 27% utilizó una definición arbitraria creada por los mismos autores y los trabajos restantes no presentaban ningún tipo de definición de caso.⁷

La falta de rigurosidad en el diagnóstico de esta patología ha dificultado la evaluación de sus resultados y la adecuada comparación de los distintos tratamientos a la hora de dar recomendaciones con un alto nivel de evidencia. Debido a lo anterior, en los últimos años el número de publicaciones científicas sobre este tema ha ido en aumento, destacando diversos consensos y recomendaciones de expertos.⁸⁻¹²

Definición

En el año 2018 un grupo de expertos de distintas partes del mundo publicó, en base a la evidencia actual, una propuesta de definición de IAF utilizando una metodología similar a la descrita por Cats-Baril y cols para la definición de infección periprotésica (IPP).^{8,13} Con el fin de obtener una herramienta que permita estandarizar los estudios clínicos y mejorar la calidad de evidencia disponible en esta materia.

En dicho consenso, de manera unánime, se decidió que debe existir una única definición de IAF sin subdivisiones en cuanto a temporalidad (infección aguda o crónica), ubicación anatómica o profundidad de la infección (superficial o

profunda). Esto fundamentado en dos razones, en primer lugar, que una eventual subdivisión haría que tal definición fuese innecesariamente compleja y difícil de usar en la práctica diaria. Y, en segundo lugar, las clasificaciones descritas en la literatura hasta la fecha se basan principalmente en el tiempo de evolución, definiendo plazos de manera arbitraria.^{14,15}

Por supuesto, se reconoce la existencia de infecciones tanto agudas como crónicas y que estas son entidades diferentes que pueden requerir distintas estrategias de tratamiento; sin embargo, esto no debiese afectar la forma en que los médicos definen la presencia de IAF.⁸

Por otra parte, los expertos reconocen la existencia de infecciones superficiales que pueden no estar comunicadas con la fractura o el implante, sin embargo, entienden que la naturaleza superficial de una infección sólo puede definirse de manera retrospectiva y no puede usarse como una entidad que guíe el tratamiento.⁸ Por tanto, para los efectos de una definición (y recopilación de datos), es importante que los cirujanos determinen la presencia de infección, no su extensión, localización o clasificación.^{8,16}

Diagnóstico

Dos revisiones sistemáticas que analizan las características clínicas, de laboratorio e imagenológicas que componen esta entidad, han sido utilizadas para definir qué criterios se deben tener en cuenta para el diagnóstico.^{7,17}

Metsemakers y cols determinaron que algunas de estas pueden considerarse como prueba definitiva de infección, mientras que otras menos específicas pueden sugerir el diagnóstico, así como estar presentes en pacientes sin infección. Resultando esto en un conjunto de criterios confirmatorios y criterios sugerentes.⁸ (→ **Tabla 1**)

Tabla 1 Criterios Diagnósticos

Confirmatorios	Sugerentes
1. Fístula o dehiscencia operatoria (exposición de material de osteosíntesis o hueso)	1. Clínicos: Dolor (sin carga, que aumenta en el tiempo, o de inicio reciente), calor o rubor local, hinchazón local, aumento de temperatura local, Fiebre.
2. Drenaje purulento de la herida o presencia de pus durante cirugía	2. Radiológicos: Osteólisis (En el foco de fractura o en relación al implante), Aflojamiento de implante, Secuestro, falta de progreso en la consolidación, formación de periostio (no en foco de fractura o con fractura consolidada)
3. Patógeno identificado en al menos dos muestras profundas (interface implante-hueso) cultivadas por separado (Consideran también muestras obtenidas por sonicación)	3. Patógeno identificado en una única muestra de cultivo profundo
4. Presencia de microorganismos en tejido profundo detectadas utilizando técnicas especiales de tinción (tuberculosis, hongos, etc)	4. Laboratorio: Elevación de marcadores séricos de infección (Recuento de glóbulos blancos, VHS, PCR)
	5. Drenaje persistente, en aumento o nuevo, más allá del primeros días del postoperatorio, sin una explicación alternativa válida.
	6. Derrame articular de nueva aparición en pacientes con fractura (tener en cuenta que la IAO puede presentarse como una artritis séptica adyacente (Osteosíntesis que para su aplicación penetra la cápsula articular o Fracturas intraarticulares)

Recientemente, Onsea J y Cols evaluaron el rendimiento de los criterios diagnósticos previamente mencionados en un estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva demostrando excelentes resultados con una sensibilidad y especificidad de 97,5% y 100% respectivamente para la presencia de un criterio confirmatorio y una especificidad sobre el 95% para los criterios clínicos sugerentes (fiebre, secreción, calor local y enrojecimiento) reafirmando la importancia del examen físico en el diagnóstico de esta patología.¹⁸

Es importante mencionar que, en múltiples aspectos, existe una escasez de evidencia científica sólida, y por tanto, muchos de los criterios incluidos se basan en la opinión de expertos.^{8,17} La evidencia científica sobre el diagnóstico histopatológico, por ejemplo, es limitada.¹⁹ A diferencia de la definición de IPP, el panel de expertos del consenso recientemente publicado no incluyó la presencia de un infiltrado de células inflamatorias en el examen histopatológico (es decir, recuento de polimorfonucleares). Debido a la falta de evidencia científica clara sobre un valor de corte por encima del cual pueda establecerse un diagnóstico de manera confiable. En la actualidad todavía no existe un protocolo estandarizado y reproducible descrito para la evaluación de muestras histopatológicas obtenidas durante la cirugía por IAF.^{8,20}

Por otra parte, en una revisión sistemática y metaanálisis reciente, se evaluó el valor diagnóstico de distintos marcadores inflamatorios séricos (proteína C reactiva, recuento de glóbulos blancos y velocidad de hemossedimentación) en la sospecha de IAF crónica o de inicio tardío. Este metaanálisis demostró un valor diagnóstico limitado para los distintos exámenes concluyendo que estos son insuficientes para confirmar o descartar la presencia IAF crónica o de inicio tardío y por tanto sólo deben ser considerados como un criterio sugerente.²¹

Con respecto al estudio de imagenológico, existen 3 indicaciones básicas descritas para su indicación, adquirir mayor certeza sobre la presencia o ausencia de IAF, visualizar aspectos como la extensión, la presencia de secuestro o abscesos y para establecer el grado de consolidación de la fractura y estabilidad del implante.¹¹ Dependiendo de la preferencia local y disponibilidad, estas técnicas van desde la radiografía convencional, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) hasta técnicas más complejas y menos disponibles en nuestro medio como la gammagrafía ósea trifásica (GOT), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM).

La radiografía convencional, un estudio ampliamente disponible y de bajo costo, no cuenta con estudios de buena calidad metodológica para evaluar su utilidad diagnóstica, sin embargo aportan información básica en cuanto a el estado de consolidación de la fractura y la estabilidad del implante.

La TC con una sensibilidad del 47% y una especificidad del 60% es un examen útil para la determinación de secuestro o cavidades óseas, permite también observar aflojamiento del implante, signos de osteólisis y no-uniión.^{8,22,23}

La RM, útil para la evaluación de tejidos blandos, también es muy sensible para detectar cambios morfológicos en el hueso, permitiendo evaluar la extensión del compromiso óseo y de tejidos blandos, así como la presencia de secuestro, tractos sinusales y/o abscesos subcorticales. Sin embargo, puede ser difícil distinguir entre los cambios debidos a la infección, la inflamación y la cicatrización normal del tejido, y el efecto generado por los implantes metálicos puede afectar la calidad de la imagen. Su sensibilidad y especificidad reportada para esta patología se encuentran entre el 82% y el 100% y entre el 43% y el 60%, respectivamente.²²⁻²⁴

Los estudios de medicina nuclear descritos en la literatura incluyen la gammagrafía ósea trifásica (GOT), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM). A lo anterior, se ha sumado en los últimos años la posibilidad de la obtención de imágenes híbridas (TC de emisión de fotón único [SPECT] / CT, PET / CT, PET / MRI), que han permitido mejorar sus resultados.²²

La GOT presenta una alta sensibilidad (89-100%) pero una muy baja especificidad (0-10%) por lo que no se recomienda para el enfrentamiento de esta patología.²⁴⁻²⁶

La GLM + SPECT ha reportado una alta sensibilidad (79-100%) y especificidad (89-97%).^{22,27,28} Tiene el beneficio de no ser influenciado por la cirugía reciente.²⁸

A diferencia del PET que presenta una sensibilidad (65-94%) y especificidad (76-100%) levemente menor pero que no debiese ser utilizada para el diagnóstico de IAF en un periodo postoperatorio de un mes.²⁹

A pesar de la utilidad previamente descrita de los estudios de imágenes, aún existe una falta de evidencia científica para determinar si alguno de ellos puede ser categórico a la hora de diagnosticar una IAF, por lo que se considera actualmente un criterio sugerente.^{8,11}

La determinación del patógeno causante, piedra angular del tratamiento, se logra habitualmente a través del cultivo intraoperatorio. La prolijidad a la hora de la toma de esta muestra radica en que los resultados falsos positivos o falsos negativos pueden llevar a decisiones de tratamiento erróneas comprometiendo los resultados del tratamiento. Los protocolos de muestreo han sido validados para el manejo de la IPP y actualmente son utilizados para el diagnóstico de IAF, siguiendo una serie de recomendaciones^{8,11,12}:

- Evitar en uso de antibióticos al menos dos semanas previo a la toma de muestra
- Se deben tomar al menos 5 muestras de tejido o líquido profundo idealmente de la interfase entre el hueso y el implante.
- Cultivar todas las muestras por separado
- Para evitar contaminación cruzada se recomienda la toma y manipulación de las muestras con instrumentación quirúrgica diferente para cada una.
- Evitar la toma de muestras de la piel o de trayectos fistulosos.
- Evitar el uso de hisopos para la toma de muestra

Aún existe controversia en la literatura respecto a la duración de los cultivos y, a pesar de que un tiempo de 7 a 14 días es considerado razonable, la decisión final debe basarse en la realidad local, por lo que una adecuada coordinación entre el cirujano tratante y el equipo de microbiología de cada centro resulta fundamental con el fin de equilibrar el riesgo de perder un patógeno difícil de cultivar versus obtener un cultivo contaminado con un patógeno irrelevante.³⁰

A su vez la recomendación de considerar el uso de cultivos específicos para micobacterias u hongos debe ser tomada en cuenta en función de factores de riesgo ambientales y epidemiológicos locales.³¹

Tratamiento

Conformación del Equipo Tratante

El manejo del paciente con una IAF representa un desafío para todo el equipo médico, actualmente la evidencia a favor del manejo multidisciplinario en este tipo de patologías va en aumento.^{1,32} La conformación de este equipo va a depender de los requerimientos de cada paciente, sin embargo se recomienda contar al menos con miembros del equipo de traumatología e infectología, necesitando además en muchos casos apoyo de otras especialidades como cirugía plástica, anestesiología, medicina Interna y nutrición. En casos de no contar con un equipo acorde a las necesidades del paciente, lo recomendable es derivar al paciente a un centro de mayor complejidad.¹

Optimización Preoperatoria

Es fundamental identificar y corregir desórdenes nutricionales y metabólicos en estos pacientes tales como la desnutrición y la diabetes mellitus, ya que estos pueden comprometer los resultados, aumentando el riesgo de complicaciones y el tiempo hospitalaria, elevando aún más los costos asociados.³³⁻³⁵ En este contexto diversas guías clínicas recomiendan la optimización preoperatoria e inclusive la monitorización intraoperatoria de glicemia con el fin de mantenerla entre 140 mg/dL y 180 mg/dL durante toda la cirugía.^{36,37}

La hipovitaminosis D, una condición frecuente entre pacientes traumatológicos, propuesta como factor importante para la consolidación ósea y la prevención de infección, aún no cuenta aún con evidencia suficiente para recomendar fehacientemente su búsqueda y suplementación de forma rutinaria.^{38,39}

Estrategia de Tratamiento

Existen dos estrategias principales en cuanto a tratamiento quirúrgico, y su elección va a depender del contexto en que nos encontremos. La primera alternativa consiste en la retención del implante sumado a un desbridamiento y antibioticoterapia, mientras que la segunda consiste en el retiro o recambio del implante asociado a desbridamiento y antibioticoterapia.

La importancia de la existencia de material de osteosíntesis radica en la capacidad de colonización y

formación de biofilm por parte de las bacterias, permitiendo desarrollar tanto una resistencia antibiótica local como una protección frente al propio sistema inmune, logrando así estos microorganismos sobrevivir a dosis de antibióticos hasta 1000 veces mayores que en su estado planctónico.⁴⁰

Si bien para establecer los criterios diagnósticos de IAF se utilizaron algunos conceptos descritos para IPP, una de las diferencias fundamentales entre estas patologías es que en la IAF los implantes pueden ser retirados una vez consolidada la fractura, con alta probabilidad de lograr erradicar la infección. Es por esto que la erradicación completa de la infección no siempre es el objetivo inicial, pudiendo el cirujano optar por un manejo supresivo manteniendo un implante, siempre que este otorgue adecuada estabilidad, hasta obtener la consolidación ósea.⁴¹

En las últimas décadas se han publicado diversos estudios preclínicos que demuestran la importancia de la estabilidad del foco de fractura en el manejo de la IAF. Los primeros en describir esto fueron Ritmann y Perren quienes realizaron un estudio en ovejas demostrando que, en presencia de una infección, la consolidación es posible cuando contamos con un implante estable, independiente de si brindamos una estabilidad absoluta o relativa.⁴²

En esa misma línea distintos trabajos han reafirmado la importancia de esta variable no sólo para la consolidación ósea, sino para la prevención y erradicación de la infección.⁴³⁻⁴⁵ La fisiopatología del porqué una fractura estabilizada es menos susceptible a una infección aún es poco clara siendo difícil determinar si la inestabilidad es la causa o la consecuencia de la infección, sin embargo, lo más aceptado actualmente es que ambas actúan de forma simultánea existiendo un feedback positivo entre ellas.⁴⁵

Considerando lo previamente mencionado los objetivos del tratamiento de la IAF propuestos por Metsemakers et al. son los siguientes⁴¹:

1. Consolidación de la fractura
2. Control de la infección (Erradicación v/s Supresión de la infección hasta consolidación de la fractura)
3. Cobertura de partes blandas
4. Prevención de osteomielitis crónica
5. Restaurar la función

Al momento de decidir entre el retiro o la retención del implante, el tiempo de evolución es un factor relevante, ya que se correlaciona directamente con el estado de madurez del biofilm y el grado de consolidación ósea. Se postula que ante la presencia de un biofilm inmaduro se puede erradicar la infección mediante aseo y desbridamiento asociado a antibioticoterapia sin necesidad de retirar el implante.⁴⁶

Morgenstern et al. recientemente publicaron una revisión sistemática en la que evaluaron los resultados de la retención de implante y su correlación con el tiempo de evolución, observando buenas tasas de éxito (86%-100%) definido como ausencia de infección recurrente, con la retención del implante en casos de infecciones en casos de menos de 3 semanas de evolución. Mientras que para los casos de infección con 3-10 semanas de evolución se reportó una

disminución en las tasas de éxito (82-89%), disminuyendo considerablemente (67%) en casos de más de 10 semanas de evolución, existiendo literatura disponible limitada para este último escenario. Sin embargo los autores concluyen que a pesar de la importancia de esta variable este no debe ser el único factor a considerar al momento de decidir si retener o retirar el implante.⁴⁶

Otros factores que deben ser tomados en cuenta a la hora de decidir entre retiro o cambio de implante, son la estabilidad del implante, si la reducción obtenida es o no aceptable, la condición médica basal del paciente en casos de infecciones muy severas y la presencia de un implante endomedular cuya mantención puede dificultar el aseo quirúrgico. En base a este último punto existe consenso sobre el retiro del implante endomedular como parte del tratamiento de una IRF una vez consolidada la fractura.^{12,41}

Tschudin-Sutter et al. proponen un algoritmo de manejo en el que consideraron criterios estrictos para optar por la retención del implante, obteniendo una tasa de éxito del 90% en una serie de 122 pacientes con un seguimiento de 2 años. Los criterios de inclusión utilizados fueron: Inicio de los síntomas menor a 3 semanas, implante estable, ausencia de absceso o fístula, patógeno identificado y sensibilidad del patógeno a un antibiótico activo contra el biofilm.⁴

En conclusión, la elección de la estrategia de tratamiento es un proceso complejo para el cual es importante realizar un estudio acabado de cada paciente y considerar las múltiples variables involucradas, donde el tiempo de evolución es un parámetro relevante a considerar pero no es el único factor a tomar en cuenta a la hora de tomar una decisión. (→ Fig. 1)

Aseo Quirúrgico y Desbridamiento

La irrigación permite disminuir la carga bacteriana y remover restos de debris por arrastre logrando obtener tejidos macroscópicamente limpios. En la actualidad la evidencia de mejor calidad sobre cómo realizar este procedimiento se extrapola del tratamiento de fracturas expuestas. El estudio FLOW, un estudio randomizado multicéntrico, demostró la utilidad de la irrigación con solución salina o ringer lactato a baja presión sin necesidad de adicionar sustancias jabonosas.⁴⁷ A pesar de que se han descrito soluciones antimicrobianas adicionales que podrían disminuir las tasas de infección, esto sigue siendo controversial ya que estudios *in vitro* han mostrado un efecto citotóxico en los osteoblastos con algunas de ellas.⁴⁸⁻⁵¹

El desbridamiento, un elemento clave en el tratamiento, consiste en la resección de todo el tejido necrótico y contaminado incluyendo tejido óseo. Debemos considerar que restos óseos periostizados son susceptibles de mantener, sin embargo fragmentos óseos no periostizados son considerados avasculares y deben ser removidos. Aún existe controversia sobre como definir un defecto óseo crítico que necesitará de intervenciones quirúrgicas adicionales y qué hacer con fragmentos estructurales no periostizados de gran tamaño, sin embargo en caso de ser removidos se debe tener en mente la estrategia de tratamiento a seguir.⁵²⁻⁵⁴

Idealmente debemos lograr rellenar este defecto óseo crítico con tejido vital que estimule la formación de neovascularización, permitiendo así la llegada de antibióticos sistémicos así como células del sistema inmune. El uso de antibióticos locales asociado a polimetilmetacrilato (PMMA), cómo se describe en la técnica de Masquelet, es una alternativa útil que debe ser considerada en estos casos ya que, además de lograr manejar dicho defecto, permite la liberación de antibiótico por más tiempo.^{12,41,55,56}

Finalmente, en los últimos años, ha cobrado interés la utilización de “vidrio bioactivo” un material sintético biocompatible que ha demostrado tener capacidad antibacteriana, osteoconductiva y angiogénica evidenciado resultados prometedores en el manejo de defectos óseos en infecciones.^{57,58}

Antibioticoterapia

La identificación del patógeno causal es fundamental durante todo el tratamiento, es por ello que la terapia antibiótica previo a la toma de cultivos intraoperatorios se debe reservar exclusivamente para pacientes graves con compromiso sistémico o con compromiso local de la extremidad que hace imperativo el inicio de terapia empírica.⁹

En términos generales los paciente con IAF deben contar con estudio de parámetros inflamatorios y hemocultivo previo a la administración de la terapia así como parámetros de control según el tipo de antibiótico a utilizar (hemograma, función renal, función hepática, etc). Lo que permitirá contar con un valor basal y así poder realizar una curva de seguimiento de la terapia.¹²

El tratamiento antibiótico endovenoso debe iniciarse de manera empírica tan pronto las muestras sean tomadas y el desbridamiento haya sido realizado con el fin de reducir la carga bacteriana local y el riesgo de generar resistencia antibiótica.^{9,10} Este debe ser inicialmente de amplio espectro, considerando la realidad local. En general debe incluir un lipopéptido o un glucopéptido y un agente que cubra bacilos gramnegativos y debe ser modificado de acuerdo a los resultados del cultivo y antibiograma lo antes posible.⁹ (→ Tabla 2)

La duración del tratamiento sigue siendo controversial, sin embargo, la tendencia actual es a disminuir el tiempo de tratamiento endovenoso. Un estudio randomizado controlado reciente demostró que los pacientes tratados con hasta 7 días de antibioticoterapia endovenosa seguido de terapia oral obtuvieron el mismo resultado que aquellos con terapia endovenosa prolongada.⁵⁹

El enfoque curativo de la antibioticoterapia en caso de retención de implante es solamente efectivo cuando tenemos un antibiótico activo contra el biofilm. En este contexto la rifampicina es el antibiótico de elección contra la mayoría de las bacterias gram positivas.⁶⁰⁻⁶² Mientras que las fluoroquinolonas se recomiendan para bacterias gram negativas.^{63,64} A pesar de ello, es importante mencionar que la rifampicina siempre debe combinarse con un segundo antibiótico debido al rápido desarrollo de

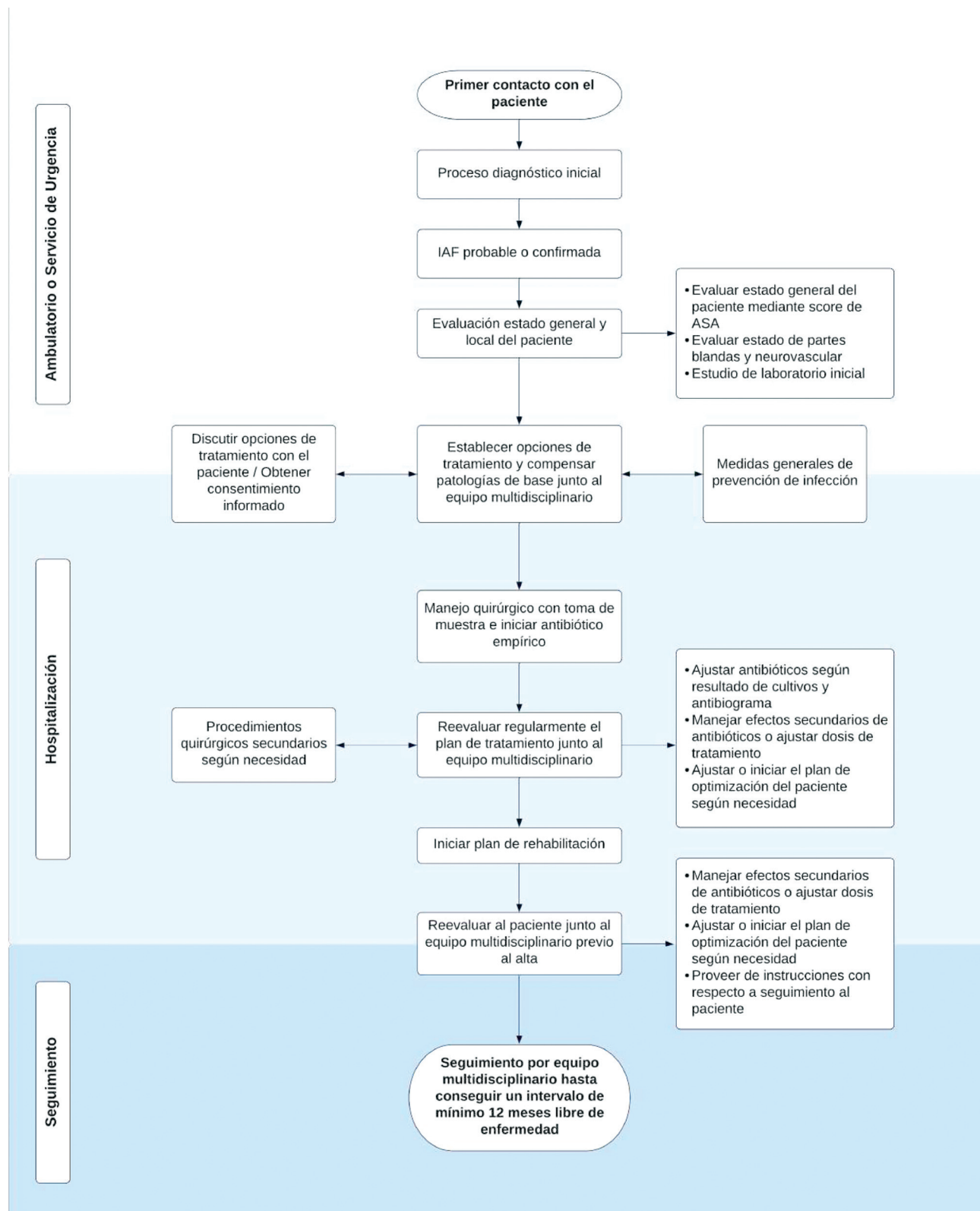


Fig. 1 Diagrama de flujo que representa el curso de tratamiento óptimo para un paciente con IAF. Adaptado de Metsemakers et al.¹²

resistencia antibiótica. Por la misma razón, no debe iniciarse antes de que se haya producido una reducción inicial de la carga bacteriana mediante cirugía y antibioticoterapia, se hayan retirado todos los drenajes y la herida esté cerrada y

seca.^{65,66} Para los estafilococos, el uso de quinolonas como el ciprofloxacino o el levofloxacino son los antibióticos orales más estudiados y efectivos en asociación con la rifampicina.⁶⁷

Tabla 2 Antibióticos

Microrganismo		Antibiótico	Dosis	Frecuencia	Vía
Staphylococcus spp.					
Meticilino sensible (MS).	–	Flucloxacilina	2gr	6 hrs	ev
	y	Rifampicina	300-450 mg	12 hrs	vo
		Seguido de tratamiento oral (Según susceptibilidad)			
	–	Rifampicina	300-450 mg	12 hrs	vo
		y (según susceptibilidad)			
	–	Levofloxacino	500 mg	12 hrs	vo
	o	Trimetoprim/Sulfametoxazol	960 mg	8 hrs	vo
	o	Doxiciclina	600 mg	12 hrs	vo
	o	Cindamicina	600 mg	8 hrs	vo
Meticilino resistente (MR)	–	Vancomicina	Dosis de carga: 25-30mg/kg Dosis de mantención: 15mg/kg	12 hrs	ev
	y	Rifampicina	300-450 mg	12 hrs	vo
		<i>Seguido de tratamiento oral (Según susceptibilidad)</i>			
	–	Rifampicina	300-450 mg	12 hrs	vo
		<i>y (según susceptibilidad)</i>			
	–	Levofloxacino	500 mg	12 hrs	vo
	o	Trimetoprim/Sulfametoxazol	960 mg	8 hrs	vo
	o	Doxiciclina	600 mg	12 hrs	vo
	o	Cindamicina	600 mg	8 hrs	vo
Resistencia a Rifampicina		<i>Tratamiento endovenoso según susceptibilidad, luego supresión antibiótica hasta consolidación ósea y retiro de implante</i>			
Streptococcus spp		<i>(según susceptibilidad)</i>			
		Penicilina G	5 millones de unidades	6 hrs	ev
	–		o		
			4 millones de unidades	5 hrs	ev
	o	Ceftriaxona	2 gr	24 hrs	ev
		<i>Seguido de terapia oral según susceptibilidad</i>			
	–	Amoxicilina	1gr	6-8hrs	vo
	o	Clindamicina	450-600mg	8 hrs	vo
Enterococcus spp.					
Penicilino Sensible	–	Ampicilina	2 gr	6 hrs	ev
	y	Gentamicina	3 mg/kg	24 hrs	ev
		<i>Seguido de terapia oral según susceptibilidad</i>			
	–	Amoxicilina	1 gr	6-8hrs	vo
Penicilino Resistente					
	–	Vancomicina	Dosis de carga: 25-30mg/kg Dosis de mantención: 15mg/kg	12 hrs	ev
		<i>Seguido de terapia oral según susceptibilidad</i>			
	–	Linezolid (Máximo 4 semanas)	600 mg	12 hrs	vo
Gram - Negativo					
Enterobacteriaceae (Ej.	–	<i>Betalactámico según susceptibilidad</i>			

(Continued)

Tabla 2 (Continued)

Microrganismo		Antibiótico	Dosis	Frecuencia	Vía
Escherichia coli, Klebsiella spp., and Enterobacter spp.)					
		Seguido de terapia oral según susceptibilidad			
	–	Ciprofloxacino	750 mg	12 hrs	vo
	o	Levofloxacino	500 mg	12 hrs	vo
No fermentadores (Ej. Ps. Aeruginosa, Acinetobacter spp.)	–	Meropenem	2 gr	8 hrs	ev
	o	Ceftazidima	2 gr	8 hrs	
	y	Gentamicina (Corto periodo)	5 mg/kg	24 hrs	ev
	o	Tobramicina (Corto periodo)	5 mg/kg	24 hrs	
	o	Amikacina (Corto periodo)	15 mg/kg	24 hrs	ev
		<i>Seguido de terapia oral según susceptibilidad</i>			
	–	Ciprofloxacino	750 mg	12 hrs	vo
	o	Levofloxacino	500 mg	12 hrs	vo
Resistentes a ciprofloxacino		<i>Tratamiento endovenoso según susceptibilidad, luego supresión antibiótica hasta consolidación ósea y retiro de implante</i>			
Cultivo negativo	–	Ampicilina/sulbactam (2 semanas)	3 gr	8 hrs	ev
		<i>Seguido de terapia oral</i>			
		Rifampicina	300-450 mg	12 hrs	vo
	y	Levofloxacino	500 mg	12 hrs	vo

Abbreviations: ev, endovenoso; vo, vía oral.

*El tratamiento antibiótico debe ser discutido con el equipo de infectología de cada centro para ser adaptado a la realidad local.

Tabla adaptada de Depypere et al.⁹

En el caso de identificarse bacterias resistentes a los antibióticos activos contra el biofilm la alternativa de erradicación reteniendo el implante no es viable por lo que el cirujano debe considerar seriamente la extracción de este para realizar un tratamiento adecuado.⁶⁸

La duración del seguimiento de pacientes tratados por IAF debe extenderse por un mínimo de 12 meses después del cese de la terapia antibiótica debido al riesgo de recurrencia.⁹

Cultivo Negativo

Las IAF con cultivo negativo representa un desafío mayor para el equipo multidisciplinario tratante. La tasa estimada de IAF con cultivos negativos va del 1% al 16%, sin embargo la incidencia pudiese ser incluso mayor, sobre todo en casos de no unión.⁶⁹⁻⁷³

Las causas de este fenómeno son variables (bajo número de cultivos, inadecuada ubicación de la toma de muestra, mala manipulación de la muestra, microorganismos de difícil crecimiento, etc). En estos casos, dependiendo de la disponibilidad de cada centro, se debe considerar la utilización de métodos adicionales para aumentar la detección de microorganismos, como la sonicación de implantes o técnicas moleculares. En caso de no lograr la

identificar al agente causal, debe optarse por un tratamiento dirigido hacia el microorganismo más probable.

Por otra parte, en caso de no confirmar el diagnóstico de IAF y presentar cultivos negativos, la recomendación actual es de suspender el tratamiento antibiótico empírico para observar la evolución clínica, y eventualmente repetir la toma de muestras de tejido, lo que permite evitar la toxicidad antibiótica y el riesgo de generar resistencia antibiótica.⁹

Antibióticos Locales

La aplicación de antibióticos locales es un complemento importante en el tratamiento de la IAF, especialmente en presencia de un defecto óseo.¹⁰ Una revisión sistemática reciente evidenció una reducción considerable del riesgo de infección en fracturas expuestas con su uso, siendo su asociación con polimetilmetacrilato (PMMA) la forma de distribución más habitual.⁵⁵

Fuera de las preparaciones comercialmente disponibles de PMMA con antibiótico, la adición de antibióticos es una alternativa válida, para lo cual se debe considerar la estabilidad estructural resultante. Para ello Metsemakers y cols recomiendan agregar hasta un 10% del peso de la bolsa

de cemento respetando las dosis máximas de cada antibiótico.¹⁰

La gentamicina y la vancomicina son los antibióticos más comúnmente utilizados en nuestro medio. Sin embargo en la actualidad no existe evidencia sólida para recomendar la dosis máxima de antibiótico que debe adicionarse al PMMA. En un artículo reciente del grupo de consenso para infecciones asociadas a fractura, Metsemakers y cols describen, en base a la literatura disponible, una dosis de 4.8 gr para la Gentamicina y de 6 gr para Vancomicina, recomendando finalmente utilizar 4 gr de Vancomicina por bolsa (40 g) de PMMA.¹⁰

Otros antibióticos, menos frecuentemente utilizados para este fin como la Clindamicina, el Colistin, la Anfotericina B, la Cefazolina y la Ampicilina, han sido descritos como alternativas.¹⁰ Mientras que antibióticos β -lactámicos no se recomiendan debido a su limitada estabilidad térmica.⁷⁴ Y las fluoroquinolonas, la rifampicina, las tetraciclinas y los macrólidos no se recomiendan debido a sus posibles efectos locales perjudiciales sobre la viabilidad celular y la actividad osteogénica.⁷⁴⁻⁷⁶

Por otra parte, el estudio VANCO, recientemente publicado, demostró que el uso de vancomicina tópica directamente aplicada en la zona operatoria al momento del cierre permite disminuir la tasa de infecciones asociada a fracturas por bacterias gram positivas.⁷⁷ A su vez la aplicación local de esta ha demostrado tener una limitada absorción sistémica siendo una alternativa segura del punto de vista de nefrotoxicidad.⁷⁸

Debemos mencionar que, aunque la administración local de antibióticos generalmente se considera segura.^{78,79} No se debe descuidar el potencial de toxicidad local y sistémica.^{75,80,81} Y que la utilidad de los antibióticos sin un método de distribución local, a excepción de la vancomicina, no cuentan con evidencia sólida a su favor en la actualidad.⁸²⁻⁸⁴ Sin existir estudios que evalúen su utilización directamente para el tratamiento de IAF.

Conclusiones

La IAF sigue siendo una complicación desafiante para todo el equipo de salud y por tanto el enfrentamiento multidisciplinario es fundamental para la evaluación y manejo de estos pacientes en toda su dimensión. Existe en la actualidad evidencia científica limitada que permita guiar con un alto nivel de evidencia el manejo de estos pacientes, debido a esto la estandarización del diagnóstico y el tratamiento en base a guías clínicas recientemente publicadas busca mejorar los resultados y permitir obtener a futuro un mejor nivel de evidencia que guíe el enfrentamiento de estos pacientes.

Funding

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica.

Conflicto de Interés

No.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Willem-Jan Metsemakers por su importante contribución en esta materia durante los últimos años y por permitirnos adaptar sus figuras para esta publicación.

Bibliografía

- Metsemakers WJ, Onsea J, Neutjens E, et al. Prevention of fracture-related infection: a multidisciplinary care package. *Int Orthop* 2017;41(12):2457-2469
- Morgenstern M, Moriarty TF, Kuehl R, et al. International survey among orthopaedic trauma surgeons: Lack of a definition of fracture-related infection. *Injury* 2018;49(03):491-496
- Berkes M, Obremsky WT, Scannell B, Ellington JK, Hymes RA, Bosse M Southeast Fracture Consortium. Maintenance of hardware after early postoperative infection following fracture internal fixation. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(04):823-828
- Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, et al. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(05):457.e1-457.e9
- Thakore RV, Greenberg SE, Shi H, et al. Surgical site infection in orthopedic trauma: A case-control study evaluating risk factors and cost. *J Clin Orthop Trauma* 2015;6(04):220-226
- Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004;350(14):1422-1429
- Metsemakers WJ, Kortram K, Morgenstern M, et al. Definition of infection after fracture fixation: A systematic review of randomized controlled trials to evaluate current practice. *Injury* 2018;49(03):497-504
- Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury* 2018;49(03):505-510
- Depypere M, Kuehl R, Metsemakers WJ, et al; Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group. Recommendations for Systemic Antimicrobial Therapy in Fracture-Related Infection: A Consensus From an International Expert Group. *J Orthop Trauma* 2020;34(01):30-41
- Metsemakers WJ, Fragomen AT, Moriarty TF, et al; Fracture-Related Infection (FRI) consensus group. Evidence-Based Recommendations for Local Antimicrobial Strategies and Dead Space Management in Fracture-Related Infection. *J Orthop Trauma* 2020;34(01):18-29
- Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, et al; Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group. Diagnosing Fracture-Related Infection: Current Concepts and Recommendations. *J Orthop Trauma* 2020;34(01):8-17
- Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, et al; Fracture-Related Infection (FRI) group. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg* 2020;140(08):1013-1027
- Cats-Baril W, Gehrke T, Huff K, Kendoff D, Maltenfort M, Parvizi J. International consensus on periprosthetic joint infection: description of the consensus process. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(12):4065-4075
- Kleber C, Schaser KD, Trampuz A. [Complication management of infected osteosynthesis: Therapy algorithm for peri-implant infections]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizin* 2015;86(10):925-934
- Patzakis MJ, Zalavras CG. Chronic posttraumatic osteomyelitis and infected nonunion of the tibia: current management concepts. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13(06):417-427
- Bonneville P, Bonnomet F, Philippe R, et al; SOFCOT. Early surgical site infection in adult appendicular skeleton trauma surgery: a multicenter prospective series. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012;98(06):684-689

- 17 Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW, et al. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019; 139(01):61–72
- 18 Onsea J, Van Lieshout EMM, Zalavras C, et al. Validation of the diagnostic criteria of the consensus definition of fracture-related infection. *Injury* 2022;53(06):1867–1879
- 19 Tiemann AH, Hofmann GO. Principles of the therapy of bone infections in adult extremities: Are there any new developments? *Strateg Trauma Limb Reconstr* 2009;4(02):57–64
- 20 Omar M, Suero EM, Liodakis E, et al. Diagnostic performance of swab PCR as an alternative to tissue culture methods for diagnosing infections associated with fracture fixation devices. *Injury* 2016;47(07):1421–1426
- 21 van den Kieboom J, Bosch P, Plate DJ, et al. Diagnostic accuracy of serum inflammatory markers in late fracture-related infection: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J* 2018;100-B(12):1542–1550
- 22 Govaert GA, Ijpma FF, McNally M, McNally E, Reininga IH, Claudemans AW. Accuracy of diagnostic imaging modalities for peripheral post-traumatic osteomyelitis - a systematic review of the recent literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(08):1393–1407
- 23 Goebel M, Rosa F, Tatsch K, Grillhiesl A, Hofmann GO, Kirschner MH. [Diagnosis of chronic osteitis of the bones in the extremities. Relative value of F-18 FDG-PET]. *Unfallchirurg* 2007;110(10):859–866
- 24 Kaim A, Ledermann HP, Bongartz G, Messmer P, Müller-Brand J, Steinbrich W. Chronic post-traumatic osteomyelitis of the lower extremity: comparison of magnetic resonance imaging and combined bone scintigraphy/immunoscintigraphy with radiolabelled monoclonal antigranulocyte antibodies. *Skeletal Radiol* 2000;29(07):378–386
- 25 Ballani NS, Al-Huda FA, Khan HA, Al-Mohannadi S, Mahmood H, Al-Enezi F. The value of quantitative uptake of (99m)Tc-MDP and (99m)Tc-HMPAO white blood cells in detecting osteomyelitis in violated peripheral bones. *J Nucl Med Technol* 2007;35(02):91–95
- 26 Meller J, Köster G, Liersch T, et al. Chronic bacterial osteomyelitis: prospective comparison of (18)F-FDG imaging with a dual-head coincidence camera and (111)In-labelled autologous leucocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(01):53–60
- 27 Claudemans AWJM, de Vries EFJ, Vermeulen LEM, Slart RHJA, Dierckx RAJO, Signore A. A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with ^{99m}Tc-HMPAO-labelled leucocytes in musculoskeletal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(11):1760–1769
- 28 Govaert GAM, Bosch P, Ijpma FFA, et al. High diagnostic accuracy of white blood cell scintigraphy for fracture related infections: Results of a large retrospective single-center study. *Injury* 2018; 49(06):1085–1090
- 29 Lemans JVC, Hobbelen MGG, Ijpma FFA, et al. The diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in diagnosing fracture-related infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(04):999–1008
- 30 Schwotzer N, Wahl P, Fracheboud D, Gautier E, Chuard C. Optimal culture incubation time in orthopedic device-associated infections: a retrospective analysis of prolonged 14-day incubation. *J Clin Microbiol* 2014;52(01):61–66
- 31 Firoozabadi R, Alton T, Wenke J. Novel Strategies for the Diagnosis of Posttraumatic Infections in Orthopaedic Trauma Patients. *J Am Acad Orthop Surg* 2015;23(07):443–451
- 32 Greene LR. Guide to the elimination of orthopedic surgery surgical site infections: an executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology elimination guide. *Am J Infect Control* 2012;40(04):384–386
- 33 Myers WT, Leong M, Phillips LG. Optimizing the patient for surgical treatment of the wound. *Clin Plast Surg* 2007;34(04):607–620
- 34 Underwood P, Askari R, Hurwitz S, Chamarthi B, Garg R. Preoperative A1C and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. *Diabetes Care* 2014;37(03):611–616
- 35 Ernst A, Wilson JM, Ahn J, Shapiro M, Schenker ML. Malnutrition and the Orthopaedic Trauma Patient: A Systematic Review of the Literature. *J Orthop Trauma* 2018;32(10):491–499
- 36 Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology* 2017; 126(03):547–560
- 37 Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, et al; WHO Guidelines Development Group. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016;16(12):e288–e303
- 38 Haines N, Kempton LB, Seymour RB, et al. The effect of a single early high-dose vitamin D supplement on fracture union in patients with hypovitaminosis D: a prospective randomised trial. *Bone Joint J* 2017;99-B(11):1520–1525
- 39 Zargarani A, Zargarani D, Trompeter AJ. The role of Vitamin D in orthopaedic infection: a systematic literature review. *Bone Jt Open* 2021;2(09):721–727
- 40 Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol* 2001;9(01):34–39
- 41 Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, et al. Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts. *Injury* 2018;49(03):511–522
- 42 Rittmann WW, Perren SM, Furnas DW. CORTICAL BONE HEALING AFTER INTERNAL FIXATION AND INFECTION. *Plast Reconstr Surg* 1976;57(01):91
- 43 Worlock P, Slack R, Harvey L, Mawhinney R. The prevention of infection in open fractures: an experimental study of the effect of fracture stability. *Injury* 1994;25(01):31–38
- 44 Schmidt AH, Swiontkowski MF. Pathophysiology of infections after internal fixation of fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8(05):285–291
- 45 Foster AL, Moriarty TF, Zalavras C, et al. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury* 2021;52(01):43–52
- 46 Morgenstern M, Kuehl R, Zalavras CG, et al. The influence of duration of infection on outcome of debridement and implant retention in fracture-related infection. *Bone Joint J* 2021;103-B(02):213–221
- 47 Bhandari M, Jeray KJ, Petrisor BA, et al; FLOW Investigators. A Trial of Wound Irrigation in the Initial Management of Open Fracture Wounds. *N Engl J Med* 2015;373(27):2629–2641
- 48 Penn-Barwell JG, Murray CK, Wenke JC. Comparison of the antimicrobial effect of chlorhexidine and saline for irrigating a contaminated open fracture model. *J Orthop Trauma* 2012;26(12):728–732
- 49 O'Donnell JA, Wu M, Cochrane NH, et al. Efficacy of common antiseptic solutions against clinically relevant microorganisms in biofilm. *Bone Joint J* 2021;103-B(05):908–915
- 50 Markel JF, Bou-Akl T, Dietz P, Afsari AM. The Effect of Different Irrigation Solutions on the Cytotoxicity and Recovery Potential of Human Osteoblast Cells In Vitro. *Arthroplast Today* 2021; 7:120–125
- 51 Böhle S, Röhner E, Zippelius T, Jacob B, Matziolis G, Rohe S. Cytotoxic effect of sodium hypochlorite (Lavanox 0.08%) and chlorhexidine gluconate (Irrisept 0.05%) on human osteoblasts. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol* 2021
- 52 Zalavras CG. Prevention of Infection in Open Fractures. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(02):339–352

- 53 Schemitsch EH. Size Matters: Defining Critical in Bone Defect Size!. *J Orthop Trauma* 2017;31(Suppl 5):S20–S22
- 54 Giannoudis PV, Tosounidis TH. Acute and chronic infection: Is there a gold standard for management of the wound and bone defect? *OTA Int* 2020;3(01):e068
- 55 Morgenstern M, Vallejo A, McNally MA, et al. The effect of local antibiotic prophylaxis when treating open limb fractures: A systematic review and meta-analysis. *Bone Joint Res* 2018;7(07):447–456
- 56 ter Boo GJA, Grijpma DW, Moriarty TF, Richards RG, Eglin D. Antimicrobial delivery systems for local infection prophylaxis in orthopedic- and trauma surgery. *Biomaterials* 2015;52:113–125
- 57 Aurégan JC, Bégue T. Bioactive glass for long bone infection: a systematic review. *Injury* 2015;46(Suppl 8):S3–S7
- 58 Kojima KE, de Andrade E Silva FB, Leonhardt MC, et al. Bioactive glass S53P4 to fill-up large cavitory bone defect after acute and chronic osteomyelitis treated with antibiotic-loaded cement beads: A prospective case series with a minimum 2-year follow-up. *Injury* 2021;52(Suppl 3):S23–S28
- 59 Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al; OVIVA Trial Collaborators. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med* 2019;380(05):425–436
- 60 Fassbender M, Minkwitz S, Kronbach Z, et al. Local gentamicin application does not interfere with bone healing in a rat model. *Bone* 2013;55(02):298–304
- 61 Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279(19):1537–1541
- 62 El Helou OC, Barbari EF, Lahr BD, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(08):961–967
- 63 Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(06):862–867
- 64 Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamad E, Vilchez F, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(11):4772–4777
- 65 Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(12):1176–1184
- 66 Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, et al. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection* 2013;41(02):431–437
- 67 Senneville E, Joulie D, Legout L, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011;53(04):334–340
- 68 Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351(16):1645–1654
- 69 Morgenstern M, Athanasou NA, Ferguson JY, Metsemakers WJ, Atkins BL, McNally MA. The value of quantitative histology in the diagnosis of fracture-related infection. *Bone Joint J* 2018;100-B(07):966–972
- 70 Sheehy SH, Atkins BA, Bejon P, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. *J Infect* 2010;60(05):338–343
- 71 Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Morgenstern M, et al. Time-dependent differences in management and microbiology of orthopaedic internal fixation-associated infections: an observational prospective study with 229 patients. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(01):76–81
- 72 Gille J, Wallstabe S, Schulz AP, Paech A, Gerlach U. Is non-union of tibial shaft fractures due to nonculturable bacterial pathogens? A clinical investigation using PCR and culture techniques. *J Orthop Surg Res* 2012;7:20
- 73 Palmer MP, Altman DT, Altman GT, et al. Can we trust intraoperative culture results in nonunions? *J Orthop Trauma* 2014;28(07):384–390
- 74 Samara E, Moriarty TF, Decosterd LA, Richards RG, Gautier E, Wahl P. Antibiotic stability over six weeks in aqueous solution at body temperature with and without heat treatment that mimics the curing of bone cement. *Bone Joint Res* 2017;6(05):296–306
- 75 Rathbone CR, Cross JD, Brown KV, Murray CK, Wenke JC. Effect of various concentrations of antibiotics on osteogenic cell viability and activity. *J Orthop Res* 2011;29(07):1070–1074
- 76 Holtom PD, Pavkovic SA, Bravos PD, Patzakis MJ, Shepherd LE, Frenkel B. Inhibitory effects of the quinolone antibiotics trovafloxacin, ciprofloxacin, and levofloxacin on osteoblastic cells in vitro. *J Orthop Res* 2000;18(05):721–727
- 77 O'Toole RV, Joshi M, Carlini AR, et al; Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC) Effect of Intrawound Vancomycin Powder in Operatively Treated High-risk Tibia Fractures: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2021;156(05):e207259 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760010/>
- 78 O'Toole RV, Degani Y, Carlini AR, Castillo RC, O'Hara NN, Joshi M, Mand METRC. Systemic Absorption and Nephrotoxicity Associated With Topical Vancomycin Powder for Fracture Surgery. *J Orthop Trauma* 2021;35(01):29–34
- 79 Springer BD, Lee GC, Osmon D, Haidukewych GJ, Hanssen AD, Jacofsky DJ. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(427):47–51
- 80 Antoci V Jr, Adams CS, Hickok NJ, Shapiro IM, Parvizi J. Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity in vitro. *Clin Orthop Relat Res* 2007;462(462):200–206
- 81 van Raaij TM, Visser LE, Vulto AG, Verhaar JAN. Acute renal failure after local gentamicin treatment in an infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002;17(07):948–950
- 82 Tubaki VR, Rajasekaran S, Shetty AP. Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *Spine* 2013;38(25):2149–2155
- 83 Adogwa O, Elsamadicy AA, Sergesketter A, et al. Prophylactic use of intraoperative vancomycin powder and postoperative infection: an analysis of microbiological patterns in 1200 consecutive surgical cases. *J Neurosurg Spine* 2017;27(03):328–334
- 84 Ghobrial GM, Thakkar V, Andrews E, et al. Intraoperative vancomycin use in spinal surgery: single institution experience and microbial trends. *Spine* 2014;39(07):550–555