

INFECCIONES RELACIONADAS A FRACTURAS

Dra Thery Álvarez
Dra Lucía Araújo
Asist. Dra K. Tenaglia

Julio 2020



Infección relacionada a fracturas

1. Epidemiología.
2. Definiciones.
3. Diagnóstico, rendimiento de los estudios.
4. Tratamiento y pronóstico.
5. Profilaxis.



Importancia del tema

- Patología relativamente infrecuente pero muy compleja.
- Asociadas a estadía hospitalaria prolongada, reintervenciones, tiempos de tratamiento y rehabilitación prolongados, mayor morbilidad y menor probabilidad de volver al empleo.
- Tratamiento antibiótico prolongado
- Múltiples cirugías
- Altos costos para sistema sanitario: costo 6.5 mayor de la cirugía original



Epidemiología

- En EEUU anualmente se resuelven 2.000.000 de fracturas con implante
- Se estima una prevalencia mundial de infecciones 2-3% en fracturas cerradas con colocación de implante y 5-30% en fracturas expuestas.
- En Uruguay: estudio retrospectivo en INOT, 1 de cada 4 ingresos fue por infecciones relacionadas a fracturas en un periodo de 1 año.

-Karina Tenaglia et al. Infecciones osteo-articulares por microorganismos multirresistentes: un reto actual. 2019. Revista de Medicina Interna del Uruguay.

-Fang et al. Journal of Orthopaedic Surgery, 2017.



Definición: Infección Relacionada a Fracturas

- No hubo una definición universal de caso hasta el consenso en 2018 Metsemakers *et al.*
- Múltiples complejidades para una definición general:
 - presentación clínica muy variable
 - variedad de sitios anatómicos, patrones de fractura y compromiso de tejidos blandos
 - variedad de pacientes: politraumatismos vs trauma único, comorbilidades
- Utilización del término Infección Relacionada a Fracturas (IRF) como término más general y abarcativo.



DEFINICIÓN: CONSENSO 2018

CRITERIOS CONFIRMATORIOS	CRITERIOS SUGESTIVOS
Fístula o dehiscencia de herida (en comunicación con hueso o implante)	Signos clínicos: dolor, signos fluxivos, fiebre
Drenaje purulento de la herida o en inspección quirúrgica	Signos radiológicos: lisis ósea, aflojamiento del implante, secuestro, no resolución de fractura, formación de hueso periosteal.
Microorganismos fenotípicamente iguales en por lo menos 2 tomas de tejido/implantes tomados por separado.	Cultivo de un solo microorganismo patógeno de tejido o implante (obtenido de un procedimiento en block)
Detección de 1 microorganismo en estudio histopatológico de toma de sitio quirúrgico	Reactantes de fase aguda elevados (VES, PCR, leucocitosis)
Biopsia con >5 polimorfonucleares (PMN) por campo de alta potencia	Supuración en HQ persistente, en aumento o nueva
	Nuevo derrame articular en fracturas con implantes que penetran la cápsula articular o fracturas intra-articulares.



Con uno de los siguientes criterios se confirma la IRF:

- a. Presencia de pus rodeando el implante
- b. Fístula que comunica con el implante
- c. 2 cultivos positivos a idéntico microorganismo en muestras obtenidas en block
- d. Biopsia con >5 polimorfonucleares (PMN) por campo de alta potencia.
- e. Microorganismos en estudio histopatológico de toma de sitio quirúrgico



CLASIFICACIÓN TEMPORAL



Importante: la clasificación temporal orienta a los microorganismos probables, y el tipo de implante por ej los clavos intramedulares a una pandiafisitis.



ETIOPATOGENIA

Inoculación directa

Vía hematológica

- La inoculación directa es la vía más frecuente: en el momento del trauma o durante el procedimiento quirúrgico.
- La vía hematológica es menos frecuente.
- Evento clave en patogenia:
 - colocación del implante
 - inhibe la respuesta inflamatoria del huésped
 - favorece adhesión bacteriana a su superficie
 - superficie buena para formación de biofilm.



MICROBIOLOGÍA

- Principales MO implicados: *Staphylococcus aureus* 32%
Estafilococos Coagulasa Negativos 28%
Bacilos Gram Negativos 22%
Pseudomonas sp 7%
Enterococcus sp 5%
Polimicrobiano 5-9%
10% de los cultivos negativos
- Perfiles intrahospitalarios en infección precoz cocos gram (+) y BGN de perfil intrahospitalario en aumento relativo.
- INOT. Estudio observacional, retrospectivo, 2016 al 2017. Pacientes adultos ingresados con planteo clínico de IOA con uno o más cultivos microbiológicos profundos. Se aislaron:
- CGP 56%, BGN 44%
- 2 de cada 10 pacientes: CGP meticilino resistentes o enterobacterias multirresistentes.

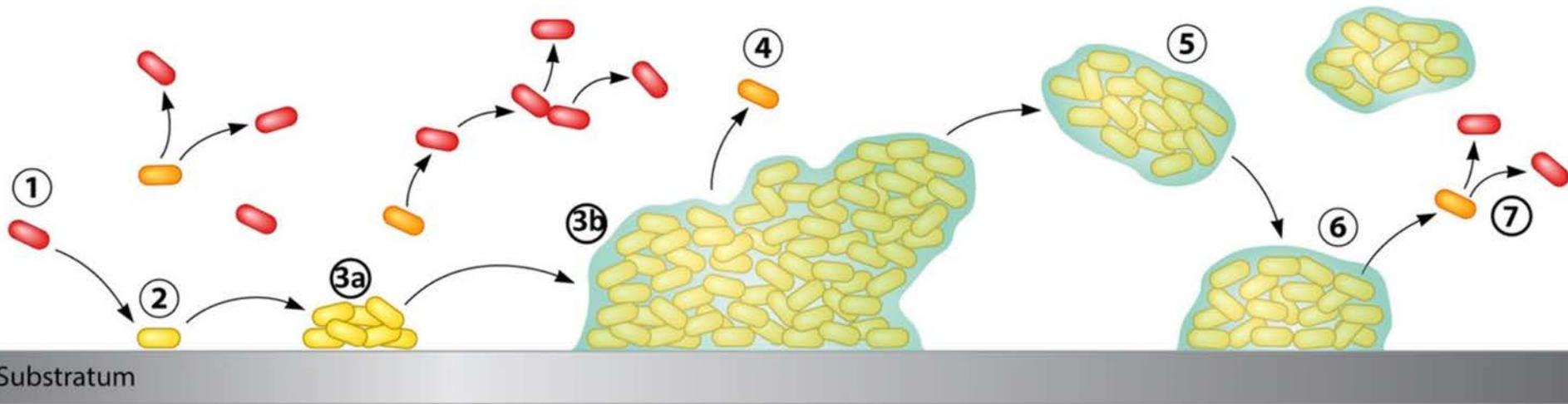


DIFICULTAD 1: EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE Y ACTIVIDAD ANTIBIÓTICA

FORMACIÓN DE BIOFILM

- Comunidad bacteriana adherida a la superficie embebida en una matriz extracelular.
- En el biofilm las bacterias se comportan con un fenotipo resistente:
 - aumento de CIM hasta 1000 veces.
 - relacionado a inactividad metabólica y poco acceso de antibióticos
- Con el tiempo el biofilm madura, siendo cada vez más difícil erradicar la infección sin la ayuda de un procedimiento quirúrgico
- Antibióticos activos a nivel de la pared bacteriana en fase de multiplicación: indicados en la primera etapa del tratamiento.
- Antibióticos con capacidad de ingresar al biofilm e intracelular: indicados en la segunda fase del tratamiento





- 1) Planktonic phenotype
- 2) Newly attached planktonic cells – “settler” biofilm phenotype*
- 3a) Maturing biofilm stage – biofilm phenotype
- 3b) Fully mature biofilm stage – biofilm phenotype
- 4) Newly single cells dispersed from the biofilm – newly dispersed phenotype
- 5) Detached biofilm aggregates – biofilm phenotype
- 6) Reattached biofilm aggregates – biofilm phenotype
- 7) Newly dispersed phenotype cells from the biofilm giving rise to planktonic phenotype cells

ASM - American Society for Microbiology

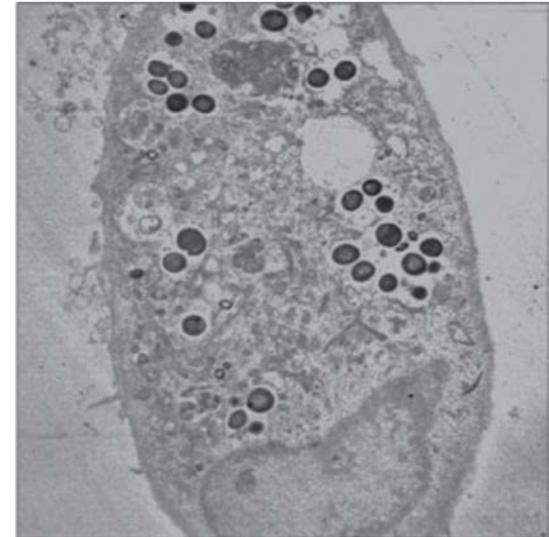
VARIANTE COLONIAS DIMINUTAS EN *Staphylococcus aureus*:

- Fenotipo particular encontrado en infecciones crónicas: infecciones relacionadas a implantes y osteomielitis crónicas.
- Poblaciones heterogéneas de *S. aureus*

- Crecimiento lento y colonias muy pequeñas en agar
- Tasa metabólica reducida
- Invasión celular y supervivencia
- Origen: genes específicos pero también ambiente adecuado y bajas concentraciones de antibióticos en forma prolongada.

- Consecuencias:
 - evasión de la respuesta inmune
 - antibióticos sin penetración intracelular inactivos
 - MO sensibles in vitro pero no in vivo
 - falla terapéutica

- Importancia de tenerlas en cuenta en tratamiento



DIFICULTAD 2: RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

METICILINO RESISTENCIA EN ESTAFILOCOCOS:

- perfiles multi y no multi-resistente es un término preferible a comunitario y hospitalario (cada vez más “comunitario” en hospitales)
- es una limitante no poder usar betalactámicos, sobre todo en la primera etapa del tratamiento, y de varias familias en SAMR-multi resistente.

RESISTENCIA EN BGN:

- BLEE y carbapenemasas en aumento en nuestro país.
- BLEE en enterobacterias: resistencia hasta cefalosporinas de 3°-4, acompañadas de resistencia a quinolonas, SXT y aminoglucósidos.
- Carbapenemasas en enterobacterias pero también en no fermentadores: KPC, NDM, VIM, GES, OXA-48.

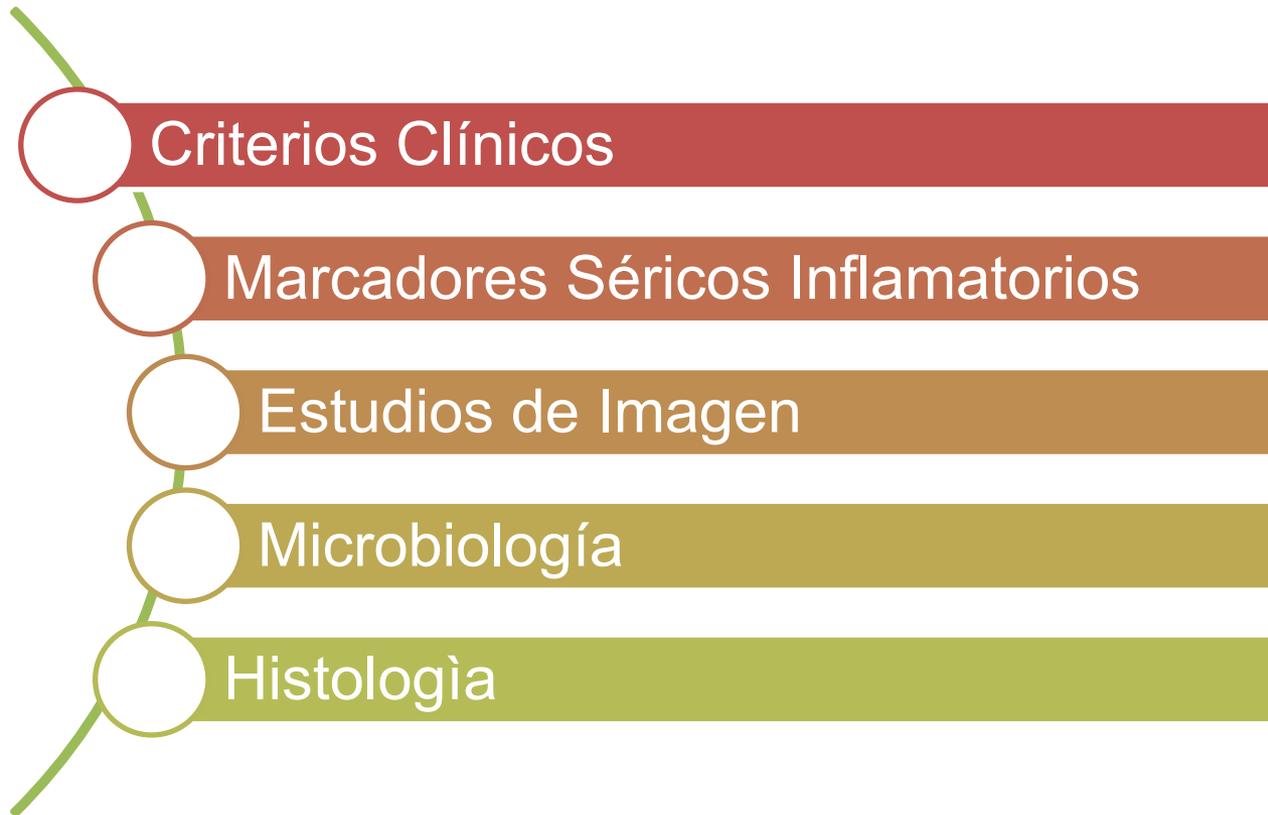


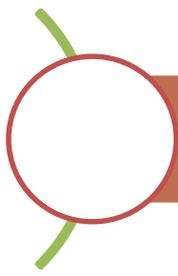
DIAGNÓSTICO

- Complicación grave que puede suponer un reto diagnóstico.
- Gran espectro de presentaciones clínicas.
- En el período postoperatorio temprano, los síntomas clínicos clásicos de infección - dolor, enrojecimiento, calor, hinchazón - se superponen con características de curación normal de fracturas
- Más tarde, presentaciones clínicas más sutiles, como no unión de la fractura o persistencia del dolor puede ser atribuible tanto a las enfermedades infecciosas como a condiciones no infecciosas



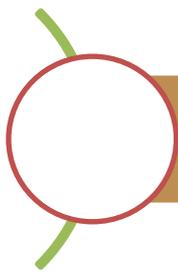
Diagnóstico





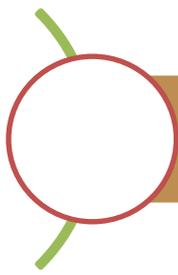
Marcadores Séricos Inflamatorios

- Recuento total de leucocitos. aumenta sobretudo en las infecciones agudas
- PCR: ↑ en respuesta a varios estímulos - infección, daño tisular, SCA, alergias. Los niveles aumentan hasta un máximo en el 2° día y normaliza después de 2 semanas. S: 60% y 100% y E: 34,3% y el 85,7%
- Velocidad de eritrosedimentación: Los valores alcanzan su máx nivel en días 7-11 después de la cirugía y disminuyen gradualmente hasta la semana 6.



Estudios de Imagen

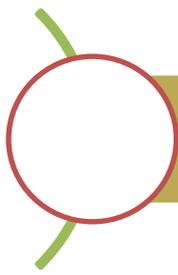
- Radiografías convencionales: Fácil, barato, rápido. Información de referencia sobre la posición de la fractura y estabilidad del implante ortopédico, lisis peri-implante o demarcación y fractura no consolidada. **Siempre solicitarla.**
- TAC: Más detallada y mejor visualización de cavidades óseas. Baja capacidad de discriminación de IRF (S-47% y E-60%)
- RMN: Útil para valorar tejidos blandos. Sensible para detectar la morfología de cambios óseos, detalles quirúrgicos específicos. La dispersión del metal puede oscurecer detalles a pesar de técnicas de reducción de artefactos. S- 82-100% y E- 43-60%



Estudios de Imagen

- PET: Ligeramente menos precisa en comparación con la gammagrafía GB, pero sigue siendo adecuado para el diagnóstico de IRF. No se debe utilizar en el 1er mes después de la cirugía. S- 65 y el 94% E- 76 y el 100%
- Centellograma con ciprofloxacina. Buena sensibilidad (70-100%) baja especificidad (40-90%), el aumento de la absorción se encuentra en diversas condiciones que aumentan el metabolismo óseo. Se recomienda en infecciones crónicas de fractura u osteosíntesis.





Microbiología

- **Cultivo de distintos patógenos de 2 muestras tejido profundo/implante separados - Confirmación de IRF**
- Toma de muestra y técnicas de cultivo meticuloso
- ATB preoperatorios deben evitarse al menos 2 semanas previas
- 5 o más muestras de tejido profundo - idealmente de la interfaz del hueso e implante
- Mínima manipulación – cada muestra debe tomarse con un bisturí distinto.
- No tomar muestras del tracto superficial. sin valor predictivo para el patógeno causante
- No deben utilizarse hisopos debido a su bajo rendimiento
- Se puede considerar la sonicación de materiales duros.





Histopatología

- La presencia de microorganismos visibles en muestras de tejido profundo usando técnicas de tinción específicas para bacterias y hongos se considera un signo **confirmatorio de IRF**
- La completa ausencia de PMN tiene una correlación muy alta con la pseudoartrosis no infectada (E - 98%, VPP - 98%)
- La presencia de 5 PMN/HPF está asociada con la infección (E - 100%; VPP - 100%). **Es confirmatorio**



TRATAMIENTO

Médico-quirúrgico la mayoría de las veces

Está dirigido a:

- 1) Resección del tejido desvitalizado
- 2) Correcto manejo del espacio muerto
- 3) Evaluar consolidación de la fractura
 - Equilibrio entre mantener la fractura estable y la necesidad de eliminar o cambiar el implante.
 - Importante el tiempo transcurrido desde el implante, ya que el biofilm que lo rodea y al hueso peri-implante se organiza y madura con el paso del tiempo, y en consecuencia le da más resistencia y protección a las bacterias siendo más compleja su eliminación y erradicación
 - A diferencia de la infecciones relacionadas a prótesis, estos implantes se pueden mantener hasta lograr la consolidación de la fractura, momento en que se puede retirar



Infección precoz

- Diagnóstico clínico, ningún estudio que lo confirme en esta etapa
- Primeras 2 semanas signos fluxivos en el sitio quirúrgico, secreción serohemática, dolor, +/- fiebre
- MO: Son más frecuente de perfil hospitalario
- Los RFA (PCR y VES) no son útiles en esta etapa dado que ambas se mantienen elevados las primeras 3 y 6 semanas siguientes al procedimiento quirúrgico. Importante la curva en el tiempo
- No realizar toma de cultivos superficiales de la herida (hisopo), solo son útiles los cultivos obtenidos en block.



Infección precoz

- Antimicrobiano empírico dirigido a los principales MO: CGP (+) y BGN, el perfil de resistencia antimicrobiana debe contemplar la epidemiología local del centro que asiste el paciente
- Importante en esta etapa el uso de ATB que actúen en bacterias en fase activa de replicación, por ejemplo los que actúan en pared bacteriana (lipo/glicopéptidos, betalactámicos)
- Limpieza quirúrgica precoz (excepción en infecciones superficiales)
- Toma de 5-6 muestras profundas para cultivo
- En esta etapa se mantiene el material implantado porque la fractura es inestable
- Duración: 6-8 semanas dosis plena. Luego plan supresivo hasta consolidar la fractura.



Infección crónica

- Se manifiestan pasadas las 10 semanas con escasos síntomas, dolor, fístula, retraso en la consolidación de la fractura y pseudoartrosis infectada
- MO: Cobran relevancia los microorganismos con baja virulencia. ECN, *Propionibacterium sp*, *Corynebacterium sp*, adquieren valor como patógenos, no son contaminantes.
- RFA: PCR > 10 mg/dl y VES > 30 mm/hora apoyan el planteo
- Es imprescindible el retiro del implante para lograr la curación de la infección.



Infección crónica

- 1- Limpieza quirúrgica adecuada. Amplio desbridamiento de tejidos. Retiro el material de síntesis
- 2- Adecuado manejo del espacio muerto: Espaciadores de cemento cargados con antibiótico, liberan el ATB desde su superficie hasta por 3-6 semanas (luego actúa como cuerpo extraño, debe retirarse).
- 3- Toma de muestras profundas para cultivo
- 4- ATB empírico a MO más frecuentes. El plan empírico debe cubrir los MO más prevalentes, idealmente la cobertura con antibióticos debe iniciar posterior a la cirugía
- 5- Duración de 12 semanas o más a dosis plenas en la infecciones crónicas. Ajuste con resultado de cultivo.



Infección crónica

1- Limpieza quirùrgica adecuada. Amplio desbridamiento
Retiro el material de síntesis

2- Adecuado manejo del espacio. Implantes de cemento
cargados con antibiótico. De liberar ATB de 3-6
semanas

3- Toma de muestras para cultivo

Antibióticos más frecuentes. El plan empírico debe cubrir los
más comunes, idealmente la cobertura con antibióticos debe
ser superior a la cirugía

Duración de 12 semanas o más a dosis plenas en la infecciones
crónicas. Ajuste con resultado de cultivo.



La persistencia del implante se considera como
INFECCIÓN NO RESUELTA

Tratamiento Supresivo Crónico

Indicaciones:

- Comorbilidades y no pueden re-operarse
- Se niegan al procedimiento
- Dificultades técnicas

ATB alta concentración en hueso, con efectos secundarios reducidos.
Requiere el monitoreo en el tiempo de las toxicidades y efectos 2°.

- $\frac{1}{3}$ de los pacientes reactiva la infección al suspender el plan ATB.



Tratamiento Local

- Manejo del espacio muerto luego de las limpiezas quirúrgicas - Espaciadores de cemento de polimetilmetacrilato asociado a antibiótico
- Da estabilidad al miembro comprometido y es vehículo para liberar altas concentraciones de antimicrobiano en el sitio de la infección
- ATB termoestables: vancomicina, aminoglucósidos, polimixina, clindamicina, quinolonas y cefalosporinas
- Son liberados por difusión simple, 3-6 semanas. Luego actúan como cuerpo extraño y es necesario su retiro
- Otras sustancias bioactivas, biocompatibles y absorbible: Sulfato de calcio, vidrio bioactivo
- Se adhieren a los tejidos, estimulando a los osteoblastos y osteoclastos a remodelar la arquitectura del hueso. Ventaja: Integración total con el hueso, no requiere retiro. Desventajas: Alto costo y que no son estables en grandes defectos óseos



Profilaxis Fracturas Expuestas

Lesión	Descripción	Riesgo	Profilaxis perioperatoria	Duración de profilaxis
Fractura cerrada	Integridad piel no comprometida		Cefalosporinas 1 ^o generación	Una sola dosis 1 hora antes de la incisión
FE grado I	Herida <1cm	1,8%		24 hrs
FE grado II	Herida 1-10cm	3,3%		
FE grado IIIa	Herida >10cm	5%	Cefalosporinas 1 ^o generación + Cobertura BGN (Aminoglucósido)	72 hrs
FE grado IIIb	Perdida de tej blandos que no permite cierre de planos	12%		
FE grado IIIc	Con lesión arterial	16%		



Profilaxis pre-quirúrgica

- ATB: el uso de cefalosporinas de 1° o 2° generación asegura la cobertura de los principales MO de la piel, una sola dosis reduce el riesgo de infección
- El tiempo de administración es 30 min antes de la apertura de la piel, y en caso de fluorquinolonas o vancomicina 2 horas antes. El objetivo es lograr concentraciones adecuadas de antibiótico en los tejidos al momento de la apertura de la piel.
- Importante desinfectar la piel en el momento de la cirugía - clorhexidina alcohólica
- Preparación de la piel del paciente previa a la cirugía - baño con clorhexidina jabonosa
- Por lo súbito de estos cuadros es dificultoso la suspensión de tratamiento IS previo a la cirugía
- Otros: Control de glicemia, normotermia



Historia Clínica

- 24 años, Montevideo, actualmente en situación de calle.
 - AP: -Trastorno psiquiátrico severo sin diagnóstico claro
-VIH dg 04/2019, nunca TARV, CD4 al diagnóstico: 54
 - AEA:
 - IAE en 2015, precipitación 3-4 mts altura, máximo impacto MMII y columna lumbosacra. Balance OA:
 - *Fractura pilón tibial derecho expuesto
 - *Fractura pilón tibial izquierdo cerrada
 - *Fractura por aplastamiento de L4
- Resolución quirúrgica inicial mediante osteosíntesis la fractura de MID



Período 2015-2018:

- Múltiples cirugías con limpiezas quirúrgicas
- Colocación de un espaciador de cemento con ATB en el área de espacio muerto a nivel de la tibia distal y recambio de osteosíntesis planteo de infección relacionada a fracturas.
- Exposición a múltiples planes antibióticos.

Aislamientos microbiológicos intraoperatorios previos:

S. aureus metilino sensible

E. coli

Proteus spp



Internación Febrero-Marzo 2020:

- MI: Fístula en tercio distal de pierna derecha con exposición de cemento a través del orificio.
- Con planteo de OMC vinculada a cuerpo extraño se realiza limpieza quirúrgica en block con recambio del espaciador de cemento con antibiótico.
- Plan ATB inducción preoperatorio (por microbiología del centro):
 - vancomicina 30 mg/kg + amikacina 1,5 gr.
 - cultivos intraoperatorio negativos.
- Buena evolución herida, cefuroxime y doxiciclina vo.

Internación Abril 2020:

- Recidiva de fístula de pierna derecha: nueva limpieza quirúrgica con necrectomía.
 - ciprofloxacina + clindamicina iv
- Cultivos intraoperatorios: *K. pneumoniae* BLEE y *P. aeruginosa* MS
 - meropenem 1g c/8 hs iv por 14 días buena evolución clínica
 - switch a ciprofloxacina 500mg c/8 hs + doxiciclina 100mg vo c/8hs.





Aprendizajes

- IRF es poco frecuente pero con alta morbilidad para el paciente.
- La fístula confirma el diagnóstico.
- En infección aguda los microorganismos son sobretodo de perfil hospitalario y en crónicas los de baja virulencia.
- El tratamiento es médico quirúrgico la mayoría de las veces.
- Siempre deben tomarse muestras profundas para cultivo para dirigir el tratamiento.
- En infecciones agudas el implante se puede mantener hasta consolidar la fractura
- En infección crónica la persistencia del implante perpetúa el cuadro.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

