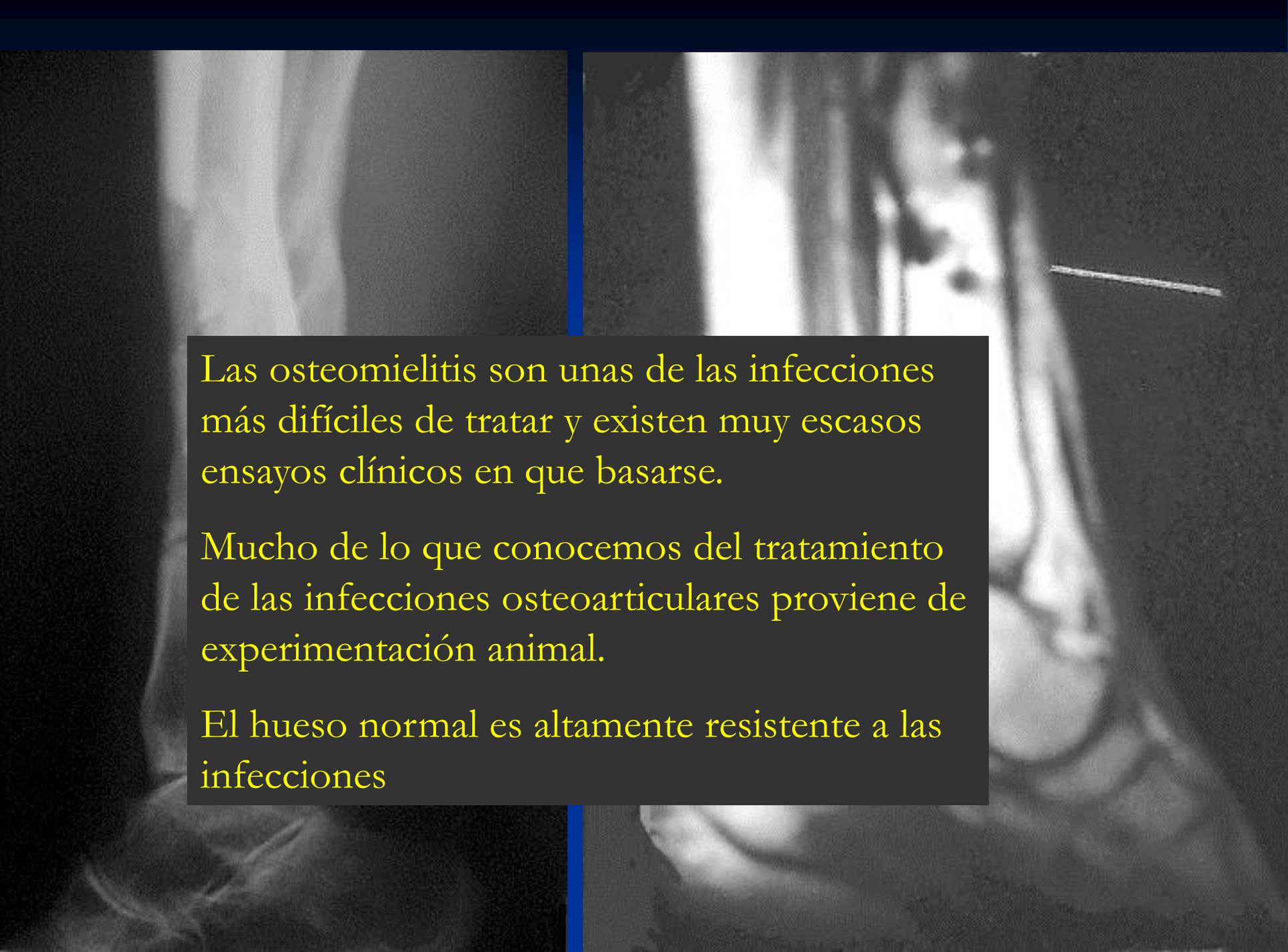


Tratamiento de infecciones osteoarticulares

M.Riera.

Unitat d'Infeccioses. Servei de Medicina
Interna. HOSPITAL SON DURETA

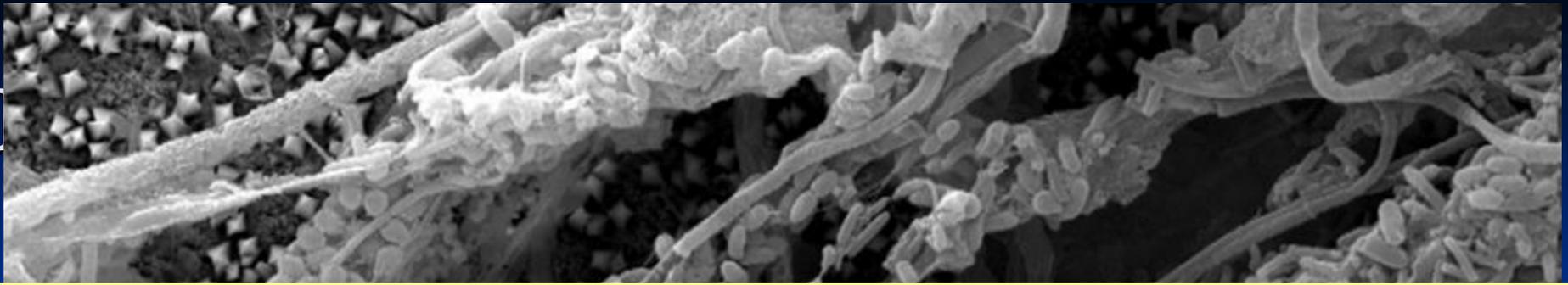
- Consideraciones patogénicas y generalidades del tratamiento.
- Tratamiento de las artritis protésicas.
- Tratamientos de artritis sépticas no protésicas.
- Tratamiento de las fracturas abiertas.



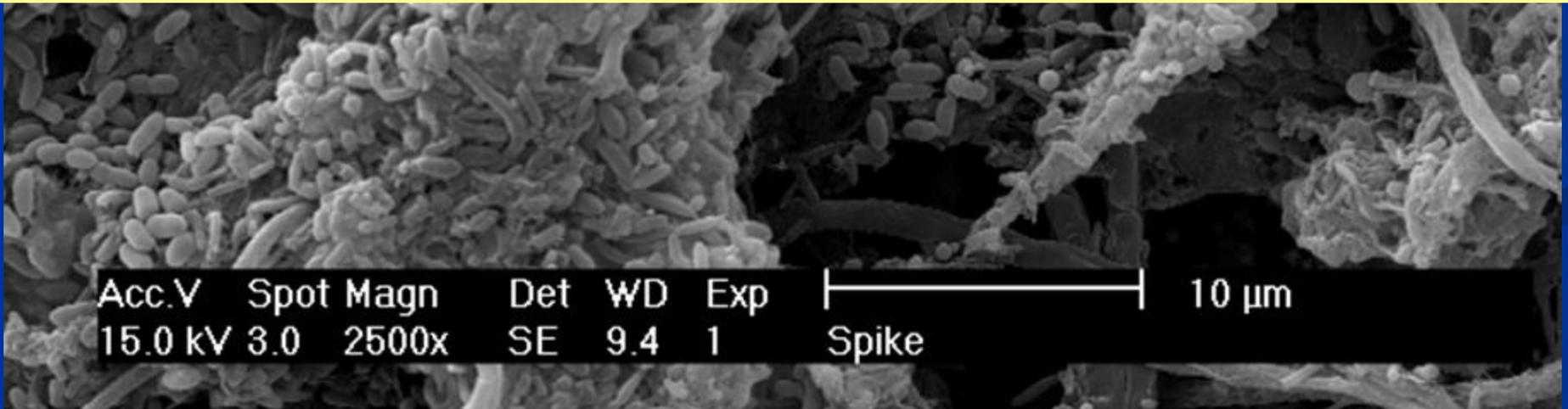
Las osteomielitis son unas de las infecciones más difíciles de tratar y existen muy escasos ensayos clínicos en que basarse.

Mucho de lo que conocemos del tratamiento de las infecciones osteoarticulares proviene de experimentación animal.

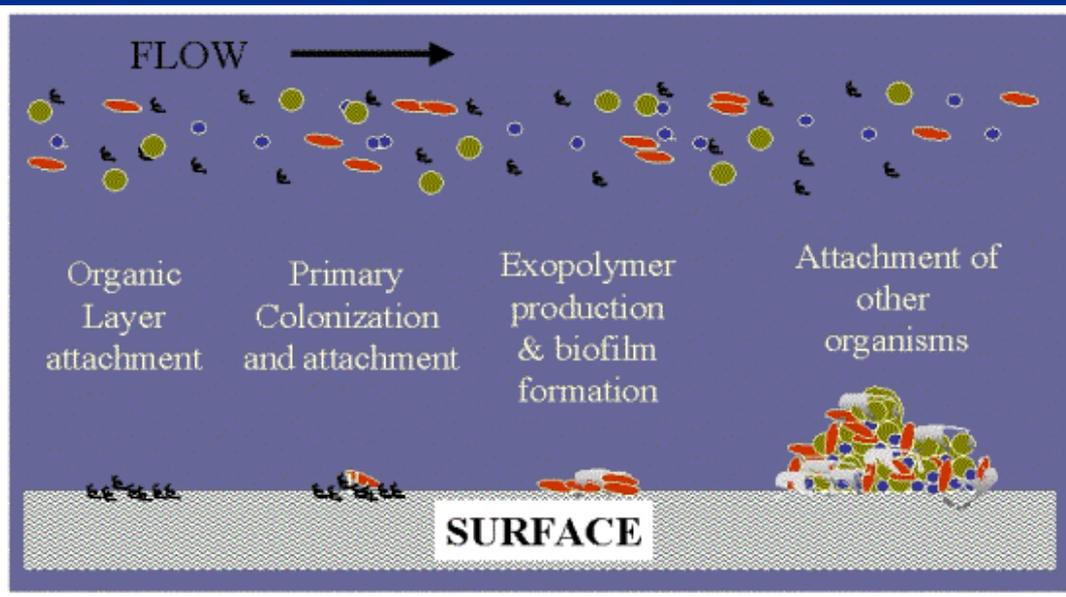
El hueso normal es altamente resistente a las infecciones



- Las infecciones osteoarticulares se producen en el seno del biofilm o película..
- Un biofilm es un sistema organizado de capas de células microbianas y de polímeros extracelulares asociados a una superficie.
- Los biofilm se pueden formar en una multitud de superficies bióticas (tejidos, células vivas) o en materiales inertes en contacto con fluidos.

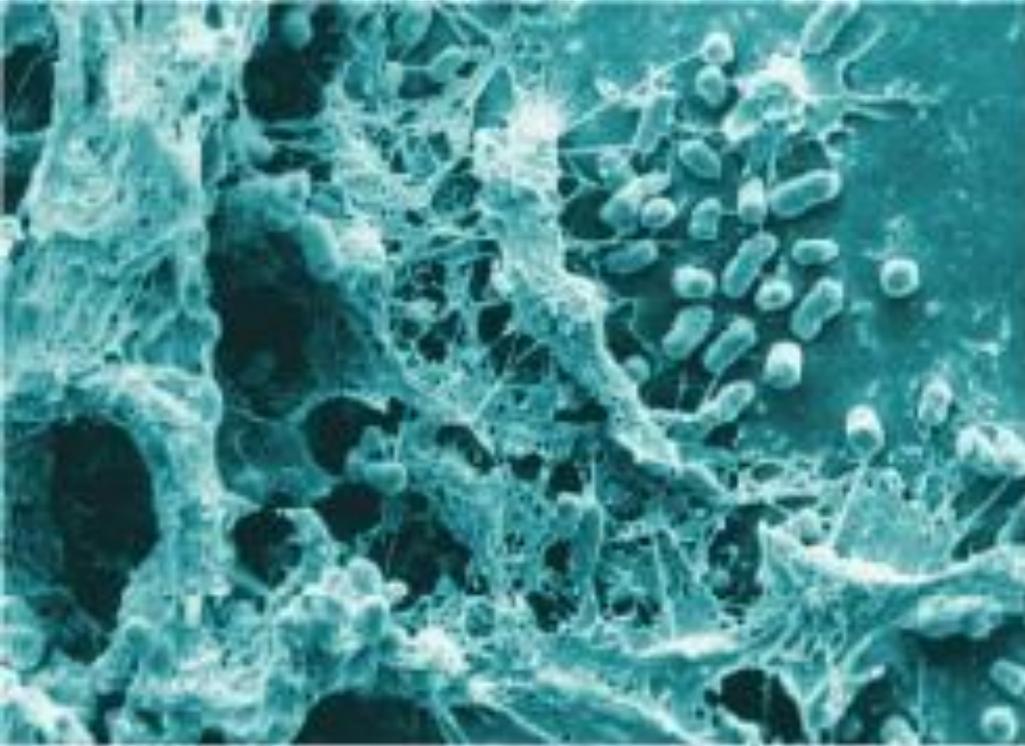


Infecciones en el seno del biofilm



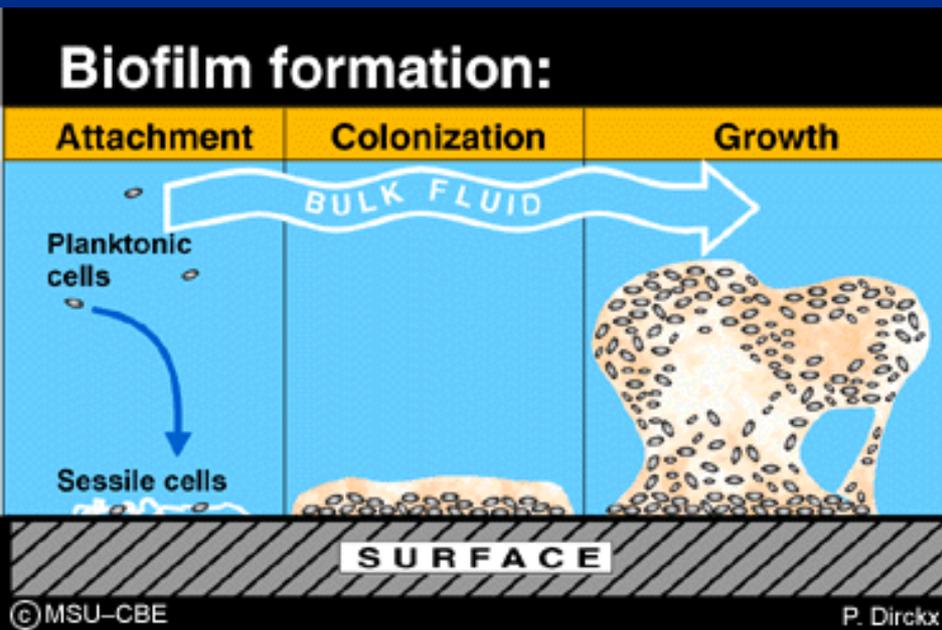
- Primera fase las bacterias se adhieren a la superficie.
- Segunda fase, las bacterias se anclan mediante la producción de slime por la acción de la adhesina intercelular.
- Se forman microcanales alrededor de las colonias que permite el acceso a los nutrientes, la eliminación de residuos y la comunicación interbacteriana.

Infecciones en el seno del biofilm



- El inóculo mínimo bacteriano capaz de sobrevivir en este ambiente, causar daño y originar una infección es muy bajo. (<100 ufc/mL.)
- El biofilm facilita el papel patógeno de bacterias consideradas poco virulentas.

Metabolismo bacteriano en el biofilm



- Dependerá de su localización:
- Las bacterias más externas (población plactónica) muestran un estado metabólico activo y son más susceptibles a los antibióticos
- Las bacterias que viven en el interior del glicocalix (sesil) sufren una modificación fenotípica y su estado de inactividad energética las hace resistentes a los antibióticos.

Implicaciones terapéuticas

- Las bacterias en el biofilm son mucho más resistentes a los antibióticos (las CMB pueden aumentar de 10-1000 veces), esto es debido a:
 - Las concentraciones antibióticas alcanzadas en el biofilm suelen ser bajas, la matriz extracelular retrasa su difusión al reaccionar químicamente.
 - La modificación fenotípica de los microorganismos del biofilm comporta una tasa de replicación disminuida, se produce un entorno celular de hipoxia, depleción de nutrientes, pH ácido que enlentece la captación de antibióticos.
 - La respuesta antibiótica disminuye con la antigüedad del biofilm > 10 días.

Tiempo de tratamiento

- En experimentación animal en modelos de osteomielitis crónica por *S.aureus* que no incluía tratamiento quirúrgico después de 14 o 28 días de tratamiento con clindamicina seguía aislándose en 78% y 16% respectivamente.
- Porque se requieren 6 semanas para que un hueso desbridado sea recubierto por tejidos blandos y porque tratamientos más cortos se han asociado a recaídas, el tiempo mínimo aconsejado son 6 semanas.

La disminución en la difusión no afecta por igual a todos los antibióticos

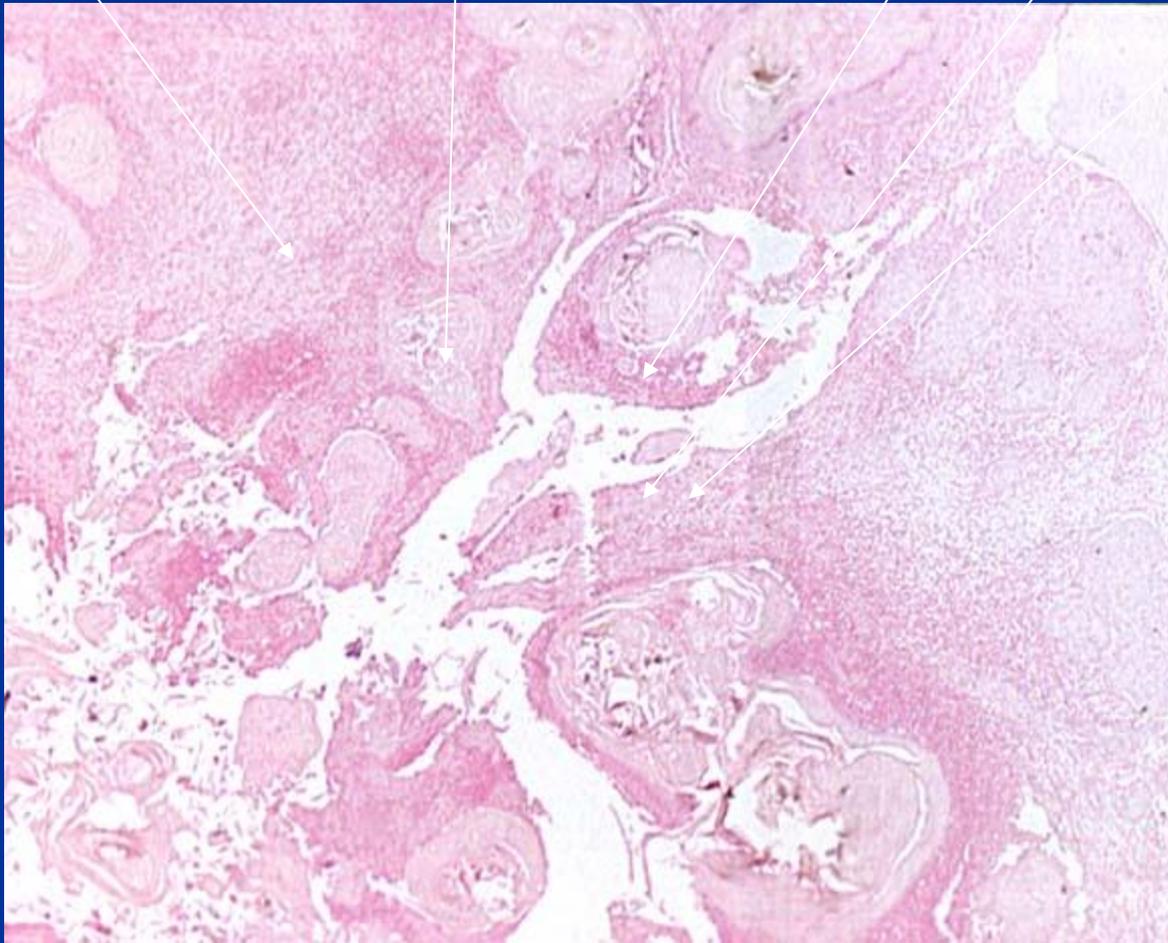
Gentamicina 14%

Quinolonas 66%

Ceftazidima 80%

Clindamicina

Rifampicina 100%



Propiedades de algunos antibioticos utilizados en inf osteoarticulares.

■ Rifampicina:

- Excelente actividad frente a *Staphylococcus* sp ,en experimentación animal la combinación de rifampicina con otro atbco más eficaz que los tratamientos con antibiotico en monoterapia.
- Actua en la fase estacionaria bacteriana
- Capacidad de acción en el interior del fagocito.
- Buenos resultados en OMC y artritis protésicas por estafilococos asociada a quinolonas o B-lactamidos.
- No puede administrarse en monoterapia al inducir rápidamente resistencias,

B-lactámidos

- Las penicilinas isoxazolicas son los fármacos de elección frente a *S.aureus* sensibles por su amplia experiencia, aceptables concentraciones óseas y espectro reducido. Principal problema absorción errática, e imposibilidad de administrar las dosis requeridas (8-12 grs/dia) por vía oral.
- Cefalosporinas de 1^a generación (Cefazolina), antibiótico de elección en profilaxis quirúrgica, buena alternativa frente a *S.aureus* MS y anaerobios.
- Cefalosporinas de 3^a generación alcanzan altas concentraciones óseas. Buenos resultados en osteomilitis por Gram negativos, pie diabetico y OM por contigüidad.

Clindamicina

- Alcanza altas concentraciones óseas, 98% de las séricas.
- Capacidad antiadherente en osteomielitis experimentales.
- Actividad frente a anaerobios y Gram +.

Quinolonas

- No esta indicada su utilización empírica en las infecciones osteoarticulares (no cubre anaerobios, *S.aureus* o enterobacterias resistentes) . Pueden ser muy útiles para infecciones con demostrada sensibilidad.
- Levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino son los más eficaces frente a *S.aureus*.
- Excelente farmacocinética (buena biodisponibilidad, larga vida media) , Concentración ósea 30-80% de las alcanzadas en suero, levofloxacino 50% en la cortical ósea, en sinovial > suero.
- Requiere utilización de dosis en el rango superior de las aprobadas. En experimentación animal 750 mgrs de levofloxacino parecen superiores a 500 mgrs.
- Baja toxicidad permite tratamientos prolongados. Dudas sobre toxicidad en la reparación ósea.

Ensayos comparativos quinolonas en osteomielitis

Regimen	Referencia	Duración Tto ,dias	Seguimiento meses	% curados
Ciprofloxacino vs atbco parenterales	Gentry LO 1990	56	>12	24/31 (77)
		47		22/28 (79)
Ciprofloxacino vs atbco parenterales	Mader JT 1990	35	27-38	11/14 (78)
		29	24-36	10/12 (83)
Ofloxacino vs cefazolina o ceftazidima	Gentry Lo 1991	54	18	14/19 (74)
		30	18	12/14 (86)

Eficacia de diferentes antibióticos , disminución concentración bacteriana al finalizar el tratamiento en log de UFC

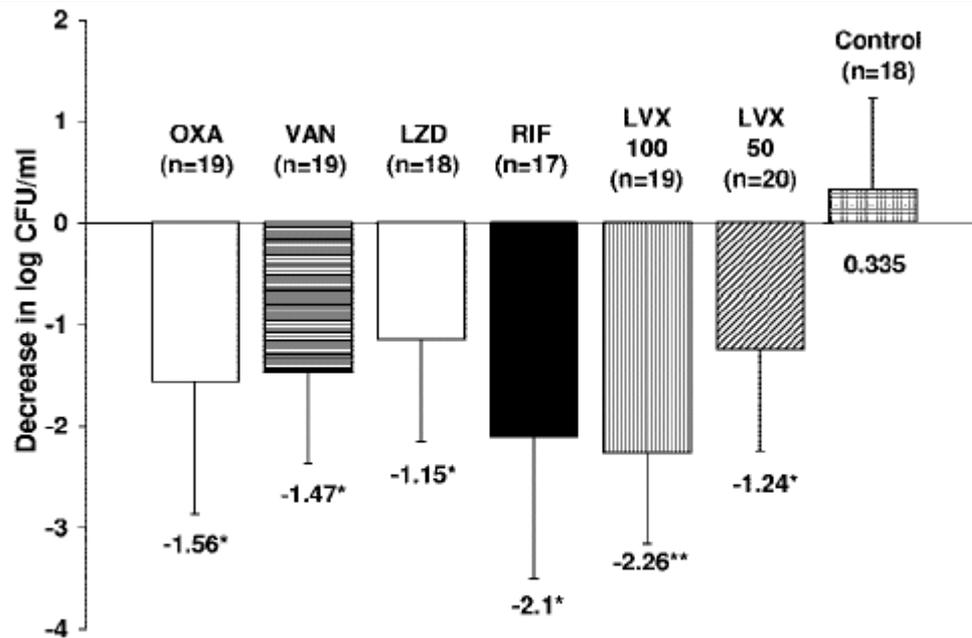


FIG. 3. Comparison of decreases in log CFU/ml (means) between groups at the end of therapy. Errors bars indicate standard deviations. Abbreviations: OXA, cloxacillin; VAN, vancomycin; LZD, linezolid;

Nuevos antibióticos frente a Gram +

- Linezolid:
 - Excelente biodisponibilidad y buena concentración ósea. Posibilidad de tto EV y oral.
 - Sensible frente a MARSA, SCN, y enterococos resistentes a Vanco.
 - Mala respuesta en osteomielitis experimentales por S.aureus.
 - Toxicidad importante en tratamientos prolongados: pancitopenia, neuropatías periféricas y neuritis óptica.

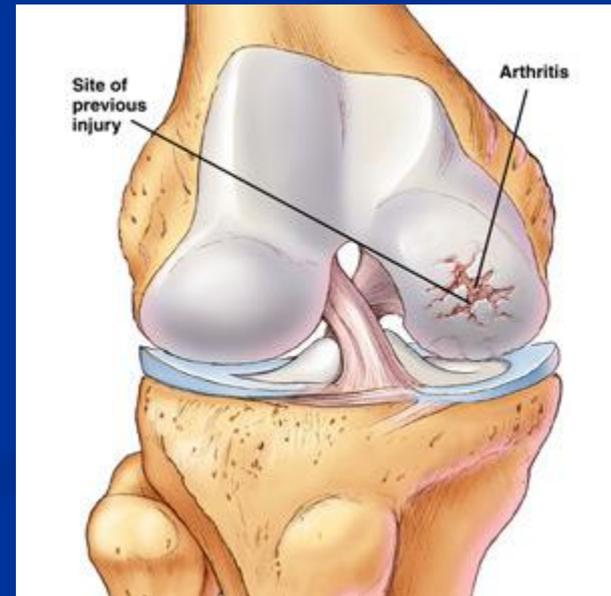
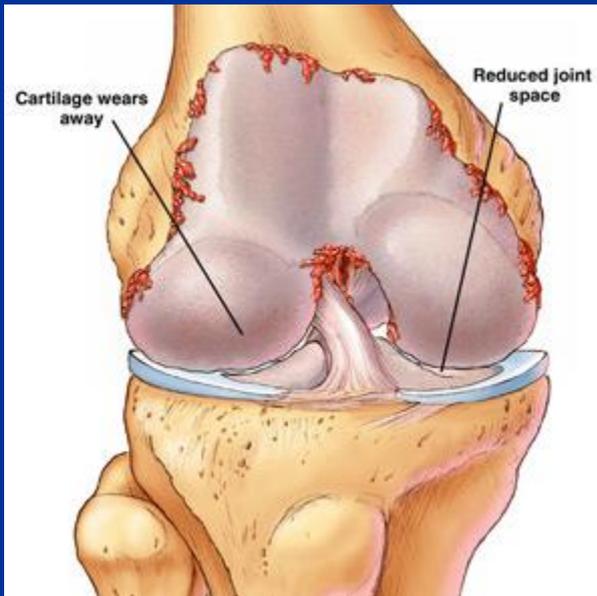
Conclusiones

- La antibioterapia aislada produce una mejoría sintomática al eliminar las bacterias planctónicas pero no erradica la población sesil.
- En las infecciones osteoarticulares con material protésico o osteomielitis crónica es necesario desbridar el tejido necrótico y retirar el material de osteosíntesis.
- Deben utilizarse antibióticos que alcancen buenas concentraciones en el biofilm (algunos B.lactámidos, clindamicina, quinolonas, rifampicina, cotrimoxazol) durante un tiempo prolongado.

Artritis sépticas

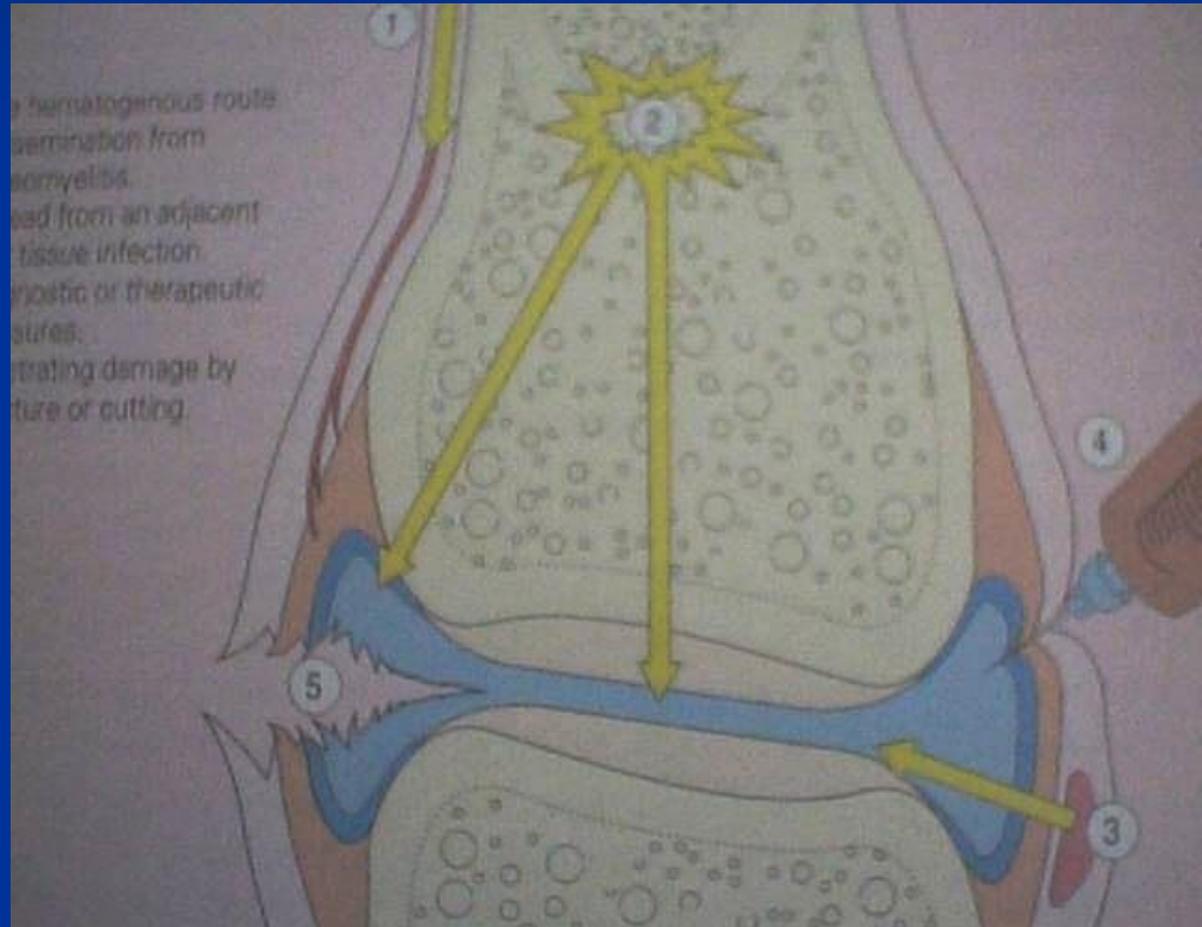
Definición

- Es una reacción inflamatoria de la sinovial, con tendencia a la supuración y destrucción articular, secundaria a la colonización de un microorganismo dentro de la articulación .



Artritis séptica: Patogenia.

- 1 Via hematológica
- 2 Extensión local
- 3 Inoculación directa:



Caso 1

- Paciente de 34 años jugador de baloncesto, es intervenido por hernia discal en L2-L3. En el curso del postoperatorio presenta una flebitis supurada por *S.aureus* que es drenada. Dos semanas después del alta acude a Urgencias por dolor e impotencia funcional en cadera izda y fiebre de 38,5°C. En la exploración se aprecia dolor y limitación en la rotación externa y en la flexión y abducción de la cadera.

Caso 1

¿ Que actitud adoptaría en urgencias ?

- a) Analítica gral con VSG y PCR, Hemocultivos y Rx pelvis.
- b) Analítica gral con VSG y PCR , Hemocultivos, Rx pelvis y G grafía ósea con leucocitos antes de iniciar tratamiento antibiótico.
- c) Analítica gral con VSG y PCR, Hemocultivos y Rx pelvis y artrocentesis en Urgencias.
- d) Analítica gral con VSG y PCR, Hemocultivos y Rx pelvis y artrocentesis en Urgencias e iniciaría Cloxacilina EV.

Artritis séptica

Patogenia

- La rapidez y el grado de destrucción articular dependerán del microorganismo implicado , del huesped afectado y de la precocidad en la instauración de un tratamiento.

Etiopatogenia artritis sépticas

microorganismo	Características clínicas
<i>S.aureus</i>	Adultos jóvenes, heridas cutáneas, ADVParticulaciones previamente dañadas (AR, DM)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Adultos jóvenes, disfunción esplénica
<i>N.gonorrhoea</i>	Adulto joven con factores de riesgo de ETS
Bacilos Gram negativos	Inmunodeprimidos, antecedentes epidemiológicos sospechosos
Infecciones fungicas	Inmunodeprimidos
Espiroquetas (<i>B.burgdorferi</i>)	Exposición a garrapatas, antecedentes de rash, afectación de rodilla
<i>Mycoplasma hominis</i>	Inmunodeprimidos con manipulación previa de tracto gastrointestinal

Actitud diagnóstica ante artritis en urgencias

Sospecha clínica ante toda monoartritis aguda

acompañada de fiebre o no

H^a clínica detallada, anteced Enfs reumáticas, anteced epidemiológicos

Hemograma. Bioquímica, VSG y PCR

Rx articulación afectada y homónima

Hemocultivos y cultivo de probables focos primarios

Artrocentesis:

Recuento celular, cristales, glucosa, proteínas

Gram y cultivo

Tratamiento de la AS

- Tratamiento antibiótico
- Drenaje de la articulación
- Inmovilización y rehabilitación.

Tratamiento antibiótico

■ Presencia de germen en tinción de Gram:

- Cocos Gram -: Ceftriaxona EV o IM 1g-2 /dia (6-12 días).
- Cocos Gram +: Cloxacilina EV 2 grs /4hs EV durante 4-6 semanas ± gentamicina 3-5 mgrs /Kg los primeros 3-5 días. Alergia B lact: Vancomicina 1 gr EV/12 hs.
- Bacilos Gram -: Ceftriaxona 2 grs EV /24 hs EV ± gentamicina 3-5 mgrs /Kg los primeros 3-5 días . Alergia a B lact: ciprofloxacino 400 mgrs EV/12 hs + gentamicina

■ Tinción de Gram negativa o no realizada:

- Cloxacilina 2 grs /EV cada 4 hs + Ceftriaxona 1-2 grs

Reevaluar el tratamiento tras el resultado del cultivo y el antibiograma
EV

Caso 3

- Paciente de 82 años con muy buena calidad de vida. Antecedentes de colocación de prótesis izqda hacia 7 años y dcha hacía 5 años. Refiere que nunca había presentado problemas con las prótesis hasta el día 26 de Octubre del 2006 en que notó en horas, dolor, tumefacción e impotencia funcional en la rodilla derecha. Acudió a su PAC donde se le administraron AINES, y acudió varias veces a su traumatólogo que le realizó artrocentesis en dos ocasiones, y le continuó con AINES y le administró Amoxicilina clavulánico. Desde entonces el paciente no ha podido salir de su casa, puede ir de la cama a la silla en andador.

¿qué actitud hubierais adoptado de estar en el PAC de guardia el 26 de Octubre?

- Igual que se hizo, administrar AINES y remitir a su Medico de cabecera al día siguiente.
- Si presentaba signos de artritis y/o fiebre remitir a Urgencias médicas del hospital para realizar analítica con VSG y PCR, Rx ósea, hemocultivos e iniciar antibióticos.
- Si presentaba signos de artritis y/o fiebre remitir a Urgencias de traumatología para realizar analítica, Rx ósea, hemocultivos, y artrocentesis o artroscopia urgentes.

Etiología de la infección prótesica articular

Mayo Clinic 1969-1991

N=1033

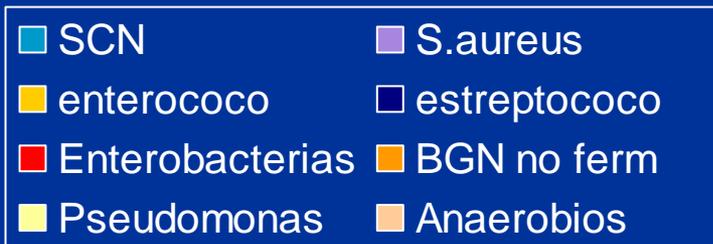
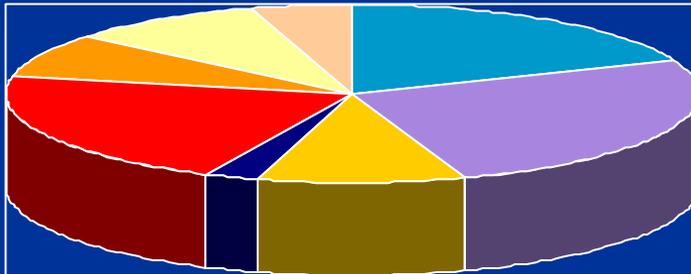
Reipi=358

<i>S. Epidermidis</i>	254	25%	37%
<i>S. aureus</i>	240	23%	25%
Gram negativos	114	14%	20%
<i>Streptococcus sp</i>	79	8%	5%
Enterococo	29	3%	6%
Anaerobios	62	6%	5%
Otros	25	2%	2%
Cultivo (-) ó ?	83	8%	--
<i>Polimicrobiana</i>	147	14%	?%

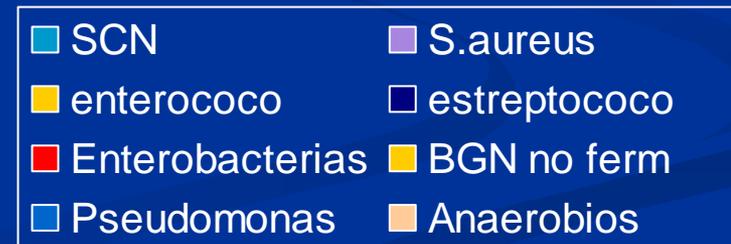
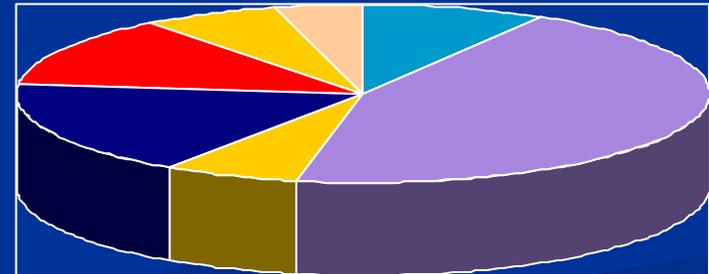
Tipo de infección	Origen	Etiología
Precoz (tipo 1) 1er mes	En la cirugía	S.Aureus (35), BGN (20), SCN (19,5), anaerobios (14), hongos (8)
Tardía crónica (tipo 2) a partir del 2º mes	En la cirugía	SCN (44), S.aureus (27), BGN (11), estreptococos (8), anaerobios (8)
Hematógena (tipo 3)	Bacteriemia	S.Aureus (75), estreptococo (16), SCN (8)
Cultivos intraoperatorios	Aislamiento en el recambio articular sin sospecha de infección.	SCN (100)

Etiología microbiana

Postquirúrgica precoz



hematógena



Factores predisponentes de artritis protesica

Berbari EF, et al. Clin Infect Dis 1998;27:1247-54.

Factores riesgo	OR (95% IC)
Infección herida quirúrgica no afectando la prótesis	35,9 (8,3-154,6)
NNSI (System surgical patient risk index score)	
1 vs 0	1,7 (1,2-2,3)
2 vs 0	3,9 (2-7,5)
Neoplasia	3,1 (1,3-7,2)
Artroplastia previa de la articulación	2 (1,4-3)

La artritis reumatoide, diabetes mellitus asociados en otros estudios

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico preoperatorio en infecciones de prótesis articulares postquirúrgicas precoces y hematógenas



Criterios diagnósticos según formas de presentación (REIPI)

- Infección postquirúrgica precoz (< 1mes):
 - Visualización de pus en el lecho quirúrgico afectando planos profundos, interesando la articulación con cultivo + o cultivo positivo de líquido articular.
- Infección hematógena:
 - Cultivo articular o hemocultivos positivos o bien presencia obvia de pus en pacientes con prótesis previamente no dolorosa y forma de presentación aguda posteriormente al mes.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico en las infecciones protésicas articulares crónicas



Criterios diagnósticos según formas de presentación (REIPI)

- Infección posquirúrgica tardía:
 - Existencia de fístulas cutáneas o visualización de exudado purulento en la intervención o histología definitiva de infección > 5 PMN por campo o 3 o más cultivos intraoperatorios + para la misma bacteria fenotípicamente o 2 cultivos en pacientes con sospecha clínica (PCR, VSG, Ggraf).
 - Cualquier cultivo + para Brucella, salmonella, M.tuberculosis
 - En pacientes a los que no se interviene cultivos + intraoperatorios en presencia de signos o síntomas.

Caso 3 continuación

- El traumatólogo que estaba de guardia y ha visitado al paciente 3 acude a consultaros el tratamiento.
- Refiere que en la analítica presenta 17000 leucocitos, PCR de 25 y en la artrocentesis tiene >50000 leucocitos, no se observan cristales y en el Gram no se han visto gérmenes.
- Que tratamiento le aconsejaríais.



Opciones terapéuticas en artritis protésicas

- Desbridamiento quirúrgico sin retirada de la prótesis.
- Retirada de la prótesis + reimplante en 1 o 2 tiempos.
- Retirada de la prótesis sin reimplante.
- Tratamiento antibiótico supresivo
- Amputación.

Es indispensable la identificación de los microorganismos para proporcionar una antibioterapia dirigida.

Tabla 9. Tipos de tratamiento quirúrgico de la infección de prótesis articular y sus indicaciones

Tipo de intervención	Indicaciones	Contraindicaciones
Desbridamiento con retención de la prótesis + antibioticoterapia prolongada - prótesis cadera 2-3 meses* - prótesis rodilla 2-6 meses*	- Inf. precoz (tipo1) - Inf. hematógena (tipo3)	1) Evolución clínica de >1mes 2) Prótesis inestable 3) Tejidos blandos en malas condiciones 4) Microorganismo R a antibióticos que actuan en biofilm
Retirada de la prótesis y reimplante en un tiempo + antibioticoterapia 6 semanas	- Inf. tardía-crónica (tipo 2) - Inf. tipo 1 o 3 con duración de los síntomas clínicos > 3 semanas - Forma cultivos intraoperatorios + (tipo 4)	1) Tejidos blandos en malas condiciones, presencia de fístulas. 2) Pus al abrir la articulación. 3) Aislamiento microorganismos de difícil tratamiento (SARM)
Retirada de la prótesis y reimplante en dos tiempos** + Antibioticoterapia 6 semanas	- Inf. tardía-crónica (tipo 2) - Inf. tipo 1 o 3 con duración de los síntomas clínicos > 3semanas en los que esté contraindicado reimplante en un tiempo.	
Retirada de la prótesis sin reimplante	Inmunodeprimidos severos Usuarios de drogas EV activos Infección crónica con prótesis aflojada o recidivantes en que no es posible técnicamente la colocación de una nueva prótesis	
Tratamiento antimicrobiano supresor crónico	Inf. tardía-crónica (tipo2) con prótesis estable e imposibilidad de reimplante, encamados, mala calidad de vida.	
Amputación	Imposibilidad de controlar la infección con los tratamientos	

Papel de la RF para el tratamiento de infecciones ortopédicas por estafilococo.

W. Zimmerli. et al. JAMA 1998;279:1537.

<i>Characteristic</i>	<i>Rifampin combination N=18</i>	<i>Placebo combination N=15</i>
Mean (SD)age,y	66 (15)	67(15)
Implant		
-Hip prosthesis	5	3
- Knee prosthesis	3	4
- Osteosynthesis	10	8
Microbiology		
- S.aureus 0/23 MARSA	15	11
- S epidermidis 2/7 met R	3	4
Initial intravenous treatment		
-Flucloxacillin	13	13
- Vancomycin	5	2
Median duration of infection,days (range)	5 (0-9)	4(0-21)
ITT cured without removal of the implant	89%	60%

Tabla 8. Tratamiento antibiótico de la infección de prótesis articular según los microorganismos responsables

Microorganismo	Antibiótico	Dosis	Vía	Recomendación Evidencia
<i>S. aureus</i> o SCN Meticilin-sensible	Cloxacilina	2 g / 6 hs	EV	A1
	+ rifampicina 1-2 semanas	450 mgr / 12hs	EV,Oral	
	seguido de Rifampicina + Levofloxacino	450 mgr / 12hs 750 mgr / 24hs	Oral Oral	B3
<i>S. aureus</i> o SCN Meticilin-Resistente	Vancomicina *	1 g / 12 hs	EV	B3
	+Rifampicina** 2-6 semanas	450 mgr / 12hs	EV,Oral	
	seguido de Rifampicina	450 mgr / 12hs	Oral	
	+ Levofloxacino*** o	750 mgr / 24hs	Oral	B3
	+ Clindamicina **** o	600mgr/8h	Oral	B3
	+ TMP-SMZ # o	1 cp DS / 8 hs	Oral	B3
+ Ácido fusídico ## o	500 mgr / 8 hs	Oral		
+ Linezolid &	600 mgr/12 hs	Oral		
<i>Streptococcus</i>	Penicilina G o	5 mill. U / 6 hs	EV	B3
	Ceftriaxona 4 semanas	1-2 gr / 24 hs	EV	
	Seguido de amoxicilina.	1 gr / 8 hs	oral	
Enterococos (peni- sensibles)	Penicilina G o	5 mill. U / 6hs	EV	B3
	Ampicilina	2 gr / 6 hs	EV	
	+ gentamicina 2-4 semanas	3mgr/kg/d	EV	
	seguido de amoxicilina	(monodosis) 1 gr / 8 hs	Oral	
Enterobacterias (sensibles a quinolonas)	Ciprofloxacino	750 mg / 12 hs	Oral	A2
	<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima (o Cefepime)	2 gr / 8 hs	EV
+ Tobramicina 2 semanas		(2gr/12h)	EV	
seguido por Ciprofloxacino		4mgr/kg/d	Oral	
		(monodosis) 750 mg / 8-12 hs		
Anaerobios	Clindamicina 2 a 4 sem	600 mgr / 6-8	EV	B3
	Seguido por Clindamicina	hs	Oral	
Infecciones mixtas	Amoxicilina,clavulánico o Carbapenems 2-4 semanas seguido de tratamiento específico según susceptibilidad	600 mgr / 8 hs	EV	
		2 gr / 8hs	EV	B3
		Según compuesto	EV	

Fracturas abiertas. Profilaxis o tratamiento



- ¿Deberíamos administrar antibióticos a este joven de 18 años que acude a Urgencias con esta fractura secundaria a un accidente de moto?

Toda fractura abierta debe Considerarse contaminada,
Sólo en 25% de los casos los Microorganismos causales Coinciden con los aislados al ingreso

Porcentaje de infección según tipo de fractura

Tipo Fractura	% Infección	% Infección con AB	
TIPO I	0 - 2%	2%	5%*
TIPO II	2 - 7%	2 - 7%	9%*
TIPO III	7 - 50%	2 - 25%	34%*
TIPO III A	7%	2%	
TIPO III B	10 - 50%	2 - 7%	
TIPO III C	25 - 50%	10 - 25%	

Adaptado de Gustilo RB. J Bone J Surg 1990

**J. Giol (tesis doctoral 1994)*

Fracturas abiertas: Cultivo inicial positivo (Giol 1994)

- 237 fracturas 43.46% cultivos +

- Infección: 29% cultivo + vs 12% cultivo –

<i>Microorganismo</i>	% aislamiento	% infección
<i>S. epidermidis</i>	82%	1%
<i>Corynebacterium sp</i>	15%	0%
<i>S. aureus</i>	12%	36%
Enterobacterias	10%	33%
<i>Bacillus sp</i>	12%	38%

Infecciones fracturas abiertas: Giol 1994

• 61 INFECCIONES

31% Extrah

69% Intrah

Precoz < 7 días
Enterobacterias
S. aureus MS

Tardia > 7 días
MRSA
P.aeruginosa
Acinetobacter sp
Enterococo

Fracturas abiertas: incidencia infección según “cierre”

Autor / % inf	Precoz (<7d)	Tardia (>7d)
Fisher	18%	69%
Cierney	4%	50%
Godina	1.5%	17.5%
Gopal	6%	29%

Infecciones por microorg. Resistentes a pauta AB

Tratamiento Antibiótico para prevención de infección

- Gosselin, Gillespie (Cochrane Database Sys Rev 2004)
 - 7 estudios randomizados con placebo
 - 913 pacientes fracturas abiertas extremidades
 - El riesgo absoluto de infección fue del 13,4% en los grupos con placebo frente al 5,8 % de los que recibieron antibiótico. Riesgo relativo 0,41 (95% IC 0,27-0,65.)

Antibióticos en la fractura abierta

Grado I-II



**Cefazolina 2g y 1g/8h
ó
Cefuroxima 750 mg/8h**



**Clindamicina 600 mg/8h
+/-
gentamicina 240 mg/24h**



Duración: 1-3 d

Grado III



**Cefazol ó Cefurox
ó Amox/clav 2g/8h
+ genta. 240 mg/24h**



**Clindamicina 600 mg/8h
+
gentamicina 240 mg/24h**



Duración: 3 d*

Otras medidas en la fracturas abiertas

- Limpieza quirúrgica agresiva y precoz.
- Fijación de la fractura.
- Utilización de cementos de polimetil metacrilato impregnados de antibióticos par cubrir los defectos óseos.
- Recubrir los tejidos blandos lo antes posible.