

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

TESI DOCTORAL

Osteomielitis crònica de tíbia posttraumàtica

Estudi microbiològic i protocol quirúrgic en infeccions cròniques amb inestabilitat òssia

Autora: Carla Carbonell i Rosell

Directors: Pablo Salvador Corona i Pérez-Cardona, Lluís Carrera i Calderer,
Nayana Joshi i Jubert

Tutora: Nayana Joshi i Jubert

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

“Tell me, what is it you plan to do with your one wild and precious life?”

Mary Oliver

Agraïments

Al Dr. Pablo Corona, pel seu paper de mentor i suport constant. Aquesta tesi doctoral no hauria estat possible sense la seva confiança i paciència. Gràcies de tot cor.

Al Dr. Carrera per la seva llarga experiència i proximitat i a la Dra. Nayana Joshi per mostrar-nos el camí com a cirurgianes en un món tan masculí.

A la Dra. Dolors Pardo per la seva enorme contribució en el segon article. Al Dr. Matias Vicente, la Dra Mayli Lung, Dr Jordi Serracanta, Dr Danilo Rivas, Dra Vaida Glatt i Dr. Kevin Tetsworth per la seva ajuda. I finalment al Dr. Kushal Lakhani per la seva alegria contagiosa i suport en la publicació del segon article.

Al Dr. Joan Minguell i el Dr. Daniel Pacha, per apostar per mi des dels inicis, us estic molt agraïda. I a l'Hospital Vall d'Hebrón i en concret al servei de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia, formar part d'aquesta entitat és un autèntic honor.

A la Maria i en Diego per ser-hi sempre i a en Victor, per obligar-me a saltar murs.

I finalment als meus pares, al meu germà i en Téo pel seu amor incondicional. Us estimo.

Abreviacions

- **ALT:** *Anterolateral thigh flap*
- **ASAMI:** Associació per l'estudi i l'aplicació del Mètode d'Ilizarov (*Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov*)
- **BGN:** Bacteris gram negatius
- **BGP:** Bacteris gram positius
- **BHI:** Índex de curació òssia (*Bone Healing Index*)
- **BLEE:** Beta-lactamases d'ampli espectre
- **CMEB:** Concentració mínima d'erradicació del biofilm
- **CMI:** Concentració mínima inhibidora
- **CoNS:** *Staphylococcus coagulasa negatius*
- **EFT:** Temps de fixació externa (*External Fixation Time*)
- **EGNB:** Bacteris gram negatius enèrics
- **EMW:** Material metàl·lic exposat (*Exposed Metal-Work*)
- **EPS:** Matriu extracel·lular de polisacàrids
- **EVA:** Escala visual analògica
- **GA:** Classificació de Gustilo-Anderson
- **IPP:** Infecció periprotèsica
- **IRF:** Infecció relacionada amb fractura
- **LEFS:** Escala funcional d'extremitat inferior (*20-items Lower Extremity Functional Escala*)
- **MDR:** Resistència múltiple a fàrmacs (*Multidrug resistance*)
- **MSSA:** *Staphylococcus aureus* sensible a la meticil·lina

- **MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina
- **OD:** Osteogènesis a distracció
- **OMA:** Osteomielitis aguda
- **OMC:** Osteomielitis crònica
- **PDLLA:** Poly (D,L-Lactide)
- **PDR:** Resistència a tots els fàrmacs (*Pan drug resistant*)
- **PET-TAC:** Tomografia per emissió de positrons
- **PMMA:** Polimetilmetacrilat
- **RCT:** Estudi controlat aleatoritzat (*Randomized controlled trial*)
- **RM:** Ressonància magnètica
- **SAPS:** Escala de satisfacció administrada pel pacient (*The Self Administred Patient Satisfaction Scale*)
- **TC:** Tomografia computada
- **TPN:** Teràpia de pressió negativa
- **UCSO:** Unitat de Cirurgia Sèptica i Osteoarticular
- **UTMB:** *The Cierny and Mader Classification, University of Texas Medical Branch*
- **XDR:** Resistència extensa a fàrmacs (*Extensively drug resistance*)

Índex

Resum.....	11
Abstract.....	15
1. Introducció.....	17
1.1 Osteomielitis Crònica.....	19
1.2 Infecció relacionada amb Fractura	31
1.3 Etiologia de l'Osteomielitis Crònica.....	34
1.4 Tractament de l'Osteomielitis Crònica.....	35
2. Hipòtesis.....	53
2.1. Justificació.....	57
3. Objectius.....	59
4. Compendi de publicacions.....	63
4.1 Article 1.....	65
4.2 Article 2.....	75
4.3 Aclariments.....	87
5. Resum global dels resultats.....	97
6. Resum global de la discussió.....	121
6.1. Limitacions.....	139
7. Conclusions.....	143
8. Línies de futur.....	147
9. Bibliografia.....	151
10. Annexes.....	169
10.1 La nostra pràctica quirúrgica en el tractament de l'Osteomielitis crònica.....	171
10.2 Escales.....	177
10.3 Reconeixaments.....	179

RESUM

Resum

El maneig de l'osteomielitis posttraumàtica de tibia amb defecte ossi segmentari i pèrdua de parts toves és un dels reptes més complexos en el nostre camp. El seu tractament es basa en l'ús antibiòtics, el desbridament quirúrgic radical i la posterior reconstrucció. Els objectius principals d'aquest treball foren analitzar l'etiologia microbiològica per trobar patrons de resistència antimicrobiana en els antibiòtics locals i sistèmics més usats i, paral·lelament, descriure el nostre protocol quirúrgic per analitzar-ne els resultats i l'eficàcia.

Es realitzaren dos estudis, el primer treball fou una revisió retrospectiva de tots els pacients amb osteomielitis crònica (OMC) de tibia tractats quirúrgicament des de 2009 fins a 2019 en el nostre centre. Es dividiren en dos períodes: 2009–2014 i 2015–2019 i se n'analitzà l'etiologia microbiològica i els patrons de resistència bacteriana. En el segon treball, es dugué a terme un estudi retrospectiu on vàrem incloure tots els pacients amb lesions infectades de tibia amb pèrdua òssia i de teixit tou des de 2010 fins al 2018 tractats quirúrgicament mitjançant un protocol de tres temps: 1) control de danys de l'extremitat; 2) cobertura del teixits tous amb penjall vascularitzat o local; 3) reconstrucció òssia definitiva mitjançant principis d'osteogènesi per distracció amb fixació externa.

En el primer treball es varen identificar un total de 173 episodis, dels quals el 92,5% presentaven una OMC tipus III/IV segons la classificació de Cierny i Mader. Es varen detectar 47,4% d'infeccions monomicrobianes, 28,3% polimicrobianes i un 24,3% de cultius negatius. Els microorganismes aïllats més freqüents foren estafilococs coagulasa-negatius (24,5%) i *Stafilococo aureus* (20,5%). No es van trobar diferències en les infeccions Gram-positives (58,3% 2009-2014 en comparació amb el 46,7% 2015–2019; $p=0,10$). Les troballes foren similars per a les infeccions Gram-negatives (37% vs. 33,7%; $p=0,62$). Els organismes multiresistents (MDR) varen estar implicats en el 15% dels casos, amb una tendència ascendent

en comparar els dos períodes. Va observar-se una baixa taxa de resistència en la combinació més utilitzada d'antibiòtics locals: glicopèptid més aminoglicòsid.

El segon treball, enfocat en els resultats del tractament quirúrgic, va incloure 31 pacients amb una mitjana de 3,4 cirurgies prèvies. Les dimensions mitjanes de la pèrdua de teixit tou i d'os foren de 124 cm² (rang 6-600) i 5,4 cm (rang 1-23), respectivament. Es va realitzar un penjall lliure en el 67,7% dels casos i transport ossi en el 51,7%. La taxa de fracàs dels penjalls local fou del 30% (3/10) i del 9,5% pels lliures (2/21). La taxa de rescat de l'extremitat fou del 93,5% (29/31), amb erradicació de la infecció en totes les cames salvades. La puntuació òssia segons l'escala ASAMI fou 100% bona o excel·lent, la puntuació funcional d'ASAMI fou en el 86% dels casos bona o excel·lent i la puntuació mitjana segons l'escala visual analògica del dolor (EVA) d'1,0. La taxa de retorn laboral fou del 83% i el 86% dels pacients es van mostrar "molt satisfets" amb el resultat del tractament.

Les conclusions foren que les taxes d'infeccions Gram-positives i Gram-negatives s'han mantingut constants durant els dos períodes d'estudi, però amb una tendència ascendent en les infeccions amb organismes multiresistents i les infeccions polimicrobianes. La combinació local d'un glicopèptid més un aminoglicòsid és eficaç en el tractament dels microorganismes més comunament aïllats en el nostre centre. En el tractament sistèmic empíric, no és necessari incloure un antibiòtic d'ampli espectre com un carbapenem, ja que no s'observà una major incidència de productors d'enzims beta-lactamases d'ampli espectre. En relació al protocol quirúrgic, un enfocament en tres temps ofereix altes taxes d'erradicació de la infecció i salvament de l'extremitat, amb resultats funcionals favorables i una bona satisfacció dels pacients.

Abstract

The management of segmental and infected defects of the tibia, with soft tissue loss, represents one of the most complex challenges in the field of orthopedic surgery and traumatology. Its treatment is based on antibiotic therapy, surgical debridement and posterior reconstruction. The main objectives of this study were to analyze the microbiological etiology to identify patterns of antimicrobial resistance in the most commonly used local and systemic antibiotics and to describe our surgical protocol and analyze its outcomes and effectiveness.

Two studies were conducted. The first study was a retrospective review of all patients with chronic osteomyelitis (COM) of the tibia treated surgically from 2009 to 2019 in our center. Patients were divided into two time periods: 2009–2014 and 2015–2019, and the microbiological etiology and patterns of bacterial resistance were analyzed. In the second study, a retrospective study was conducted, including all patients with infected tibial lesions with bone and soft tissue loss from 2010 to 2018, surgically treated using a three-stage protocol: 1) damage control of the infected extremity; 2) soft tissue coverage with a vascularized or local flap; 3) definitive bone reconstruction using distraction osteogenesis principles with external fixation.

In the first study, a total of 173 episodes were identified, with 92.5% of patients presenting with COM type III/IV according to Cierny and Mader classification. Monomicrobial infections were detected in 47.4% of cases, polymicrobial in 28.3%, and negative cultures in 24.3%. The most commonly isolated microorganisms were *Coagulase-negative staphylococci* (24.5%) and *Staphylococcus aureus* (20.5%). There were no differences in Gram-positive infections (58.3% 2009–2014 vs. 46.7% 2015–2019; $p=0.10$) or Gram-negative infections (37% vs. 33.7%; $p=0.62$) between the two periods. Multi-drug resistant organisms (MDROs) were involved in 15% of cases, with a rising trend comparing the two periods (12.8% vs.

23.6%; $p=0.07$). A low resistance rate was observed in the most commonly isolated microorganisms for the combination of local antibiotics: glycopeptide plus aminoglycoside.

In the second study, 31 patients were included with an average of 3.4 previous surgeries. The average dimensions of soft tissue and bone loss were 124 cm² (6-600) and 5.4 cm (1-23), respectively. A free flap was performed in 67.7% of cases, and bone transport was the selected bone reconstruction option (51.7%). The failure rate for local flaps was 30% (3/10) and 9.5% for free flaps (2/21). The limb salvage rate was 93.5% (29/31), with infection eradication in all salvaged limbs. ASAMI bone score: 100% good/excellent, ASAMI functional score 86% good/excellent, average VAS score of 1.0. Return to work rate was 83%, and 86% were "very satisfied" with the treatment outcome.

In conclusion, the rates of Gram-positive and Gram-negative infections have remained constant during both study periods, but with an increasing trend in MDRO infections and polymicrobial infections. The local combination of a glycopeptide plus an aminoglycoside is effective in treating the most commonly isolated microorganisms. For empirical systemic treatment, it is not necessary to include a broad-spectrum antibiotic such as a carbapenem, as an increased incidence of broad-spectrum beta-lactamase producers was not observed. In the evaluation of the surgical protocol, a three-stage approach offers high rates of infection eradication and limb salvage, with favorable functional outcomes and patient satisfaction.

INTRODUCCIÓ

1. Introducció

1.1 Osteomielitis Crònica

L'osteomielitis crònica (OMC) es defineix clàssicament com a un procés inflamatori amb destrucció òssia, necrosis i nova formació d'os (1). Pot limitar-se a una única localització o estendre's a la medul·la, os, periosti o teixit tou adjacent. És provocada per una invasió de patògens, principalment bacterians, però també fongs, micobacteris o paràsits.

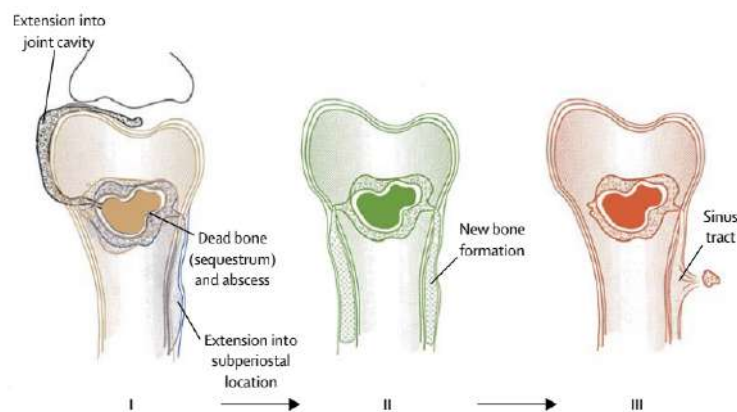


Figura 1: Passos en la progressió de l'osteomielitis crònica. I: Des del *sequestrum*, una infecció intramedul·lar pot progressar a una afectació intracapsular causant una artritis sèptica o pot progressar a una ubicació subperiòstica provocant-ne l'elevació. II: Formació d'os nou degut a l'elevació periòstica massiva. III: Extensió del *sequestrum* i material necròtic a través de l'os cortical creant una fistula i, finalment, trencant la barrera cutània. Adaptat de Lew DP, Waldvogel FA. Lancet 2004.

Context actual

Es una malaltia que es caracteritza per una gran heterogeneïtat en la seva fisiopatologia, presentació clínica i maneig. Per aquest motiu, la incidència i prevalença en la població general és difícil de predir.

Gràcies als recents avenços en les tècniques quirúrgiques, la teràpia antibiòtica i un diagnòstic més acurat per cada tipus d'osteomielitis, les taxes d'èxit en el tractament estan millorant. Per contra, a causa de l'envelliment de la població i a l'augment de traumatismes d'alta energia es requereixen tractaments més agressius per les fractures i s'està observant un creixement en el nombre d'infeccions relacionades amb procediments quirúrgics.

La tibia és un os especialment vulnerable als traumatismes per la seva localització i característiques inherents de poca cobertura de parts toves. Les fractures de tibia presenten una incidència aproximada de 8.1-37/100.000 casos per any (2), de les quals, un 25% són obertes. El risc de complicacions augmenta amb la severitat de la fractura i un major grau en la classificació de Gustilo-Anderson (GA) (3). Alguns estudis parlen d'una taxa d'infecció d'entre el 9,3% i el 18% després d'una fractura oberta (8). La incidència d'osteomielitis crònica associada a implant suposa un cost de 17.000-150.000 dòlars per pacient aproximadament (4).

1.1.1 Classificació

La classificació ideal de l'osteomielitis hauria de considerar els diferents aspectes que influeixen en la fisiopatologia, etiologia, evolució temporal i hauria de proposar un tractament per cada estadi. Les classificacions més acceptades són les de Waldvogel i Cierny i Mader.

Classificació de Waldvogel

Fou descrita l'any 1970 i encara és àmpliament usada. Els autors varen dividir l'osteomielitis en funció de la seva fisiopatologia i duració.

Taula 1: Classificació de Wadvogel. Adaptada de Waldvogel FA et al. N Engl J Med. 1970

Mecanisme d'infecció de l'os	
Hematògena	Secundaria a bacteries provinents del torrent sanguini. Majoritàriament afecta població pediàtrica.
Contigua	Inoculació bacteriana d'un focus adjacent d'infecció. Per exemple: osteomielitis post-traumàtica o infeccions relacionades amb material protèsic.
Associades a insuficiència vascular	Infeccions relacionades a peu diabètic o insuficiència vascular perifèrica.
Duració de la infecció	
Aguda	Episodi inicial d'osteomielitis. Edema, formació de material purulent, congestió vascular, trombosis de petits vasos.
Crònica	Casos aguts amb recurrència. Grans àrees d'isquèmia, necrosis o segrest.

Segons els autors de la classificació, la importància clau entre OMA i l'OMC no es basa en la patocrònia de la malaltia sinó en la presència o no d'os necròtic. Malgrat que una OMC pugui ser conseqüència d'una OMA inadequadament tractada, el més freqüent és que presenti per un origen traumàtic. L'OMA es produeix per l'arribada hematògena de microorganismes a un os prèviament sa, en canvi, en la majoria de casos d'OMC, la infecció ocorre en el context d'un os prèviament lesionat (com una fractura oberta o relacionada amb una osteosíntesi tancada). Aprofitant aquest avantatge, els patògens s'adhereixen a l'os creant un biofilm. Els

autors d'aquesta tesi defensen que, malgrat que algunes d'aquestes infeccions podrien ser cronològicament "agudes", són cròniques des de l'inici perquè ja presenten os necròtic.

D'aquesta manera i segons l'opinió de l'autors, l'osteomielitis la classifiquem en funció de:

- a) **Mecanisme d'infecció:** les bacteries poden arribar a l'os per via hematògena (Osteomielitis hematògena o endògena) o de forma exògena, és a dir, per ruptura de la barrera antimicrobiana que suposa la pell del pacient, com en l'osteomielitis posttraumàtica, postquirúrgica o per contigüitat.
- b) **Presència d'os necròtic:** la presència d'os necròtic és la característica més rellevant en l'OMC. En les formes no complicades d'infecció aguda no existeix os necròtic.

De tal forma, combinant aquests dos conceptes definim 2 tipus d'osteomielitis:

- 1) **Osteomielitis Aguda Hematògena:** es caracteritza per l'arribada endògena de bacteris i la no existència d'os necròtic. Es dona principalment a la infància.
- 2) **Osteomielitis Crònica o posttraumàtica/postquirúrgica:** caracteritzada per l'arribada exògena dels patògens i la presència d'os necròtic. No existeix una definició universalment acceptada, però la infecció es basa en el biofilm i sovint s'acompanya d'afectació de les parts toves adjacents.

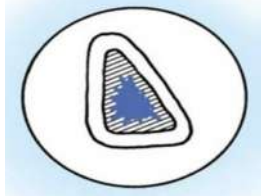
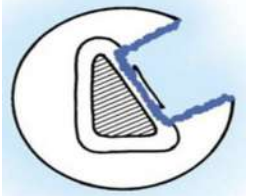


Classificació de Cierny i Mader

Fou descrita l'any 1984 i divideix l'OMC segons l'afectació òssia i els aspectes fisiològics del pacient (hoste). Permet dissenyar una estratègia terapèutica i ofereix un pronòstic aproximat. És de gran utilitat en l'afectació dels ossos llargs.

- **Tipus I:** limitat a zona endòstica
- **Tipus II:** superficial a la cortical
- **Tipus III:** cortical i medul·lar. Segment ossi estable.

- **Tipus IV:** permeativa i difusa en tot el segment ossi. Segment ossi inestable.

Taula 2: Classificació de Cierny i Mader. Adaptat de Cierny G et al. *Clin Orthop Relat*, 2003.

I	II	III	IV
			
Intramedul·lar	Superficial	Localitzada	Difusa

Les classes fisiològiques es refereixen al tipus de pacient i ens aporten una idea de la seva capacitat immunitària per enfrontar la infecció. El pacient ha de tenir la capacitat d'impedir la recolonització després del desbridament, curar les ferida quirúrgica i tolerar l'estrès metabòlic que suposen els diversos actes quirúrgics. Per aquest motiu, l'estat fisiològic de l'hoste (estatus sistèmic) i de les parts toves (estatus local), suposen una part fonamental en el pronòstic.

- **Tipus A (A-Host):** pacient amb una resposta fisiològica normal i un estat adequat de les parts toves. Pacient sa i sense comorbiditats.
- **Tipus B (B-Host):** pacient que presenta algun tipus de compromís: BL si és local, BS si és sistèmic o BL-S si és combinat.
- **Tipus C (C-Host):** són aquells pacients a qui el tractament presenta un pitjor pronòstic que la malaltia en si. Aquest últim grup suposa una clara limitació de la classificació, ja que suposar que un tractament pot ser pitjor que una malaltia implica un elevat grau de subjectivitat.

Taula 3. Condicions valorades en la classificació fisiològica de Cierny-Mader UTMB

Estatus sistèmic (S)	Estatus Local (L)
Malnutrició proteica	Limfedema crònic
Insuficiència Renal Crònica	Cremades
Alcoholisme o tabaquisme	Estasi venosa
Immunodeficiència	Artropatia crònica
Neoplàsia maligna	Pell inestable
Diabetis <i>mellitus</i>	Múltiples incisions prèvies
Corticoteràpia crònica	Radiodermatitis
Edat extrema	

1.1.2 Fisiopatologia de l'OMC

Malgrat la creença clàssica, l'os no és un teixit propens a infectar-se. El teixit ossi sa és relativament resistent a la infecció i requereix una elevada càrrega bacteriana, aproximadament >10 a la 5 UFC per gram de teixit, per infectar-se. Un ambient local d'isquèmia i la presència d'os desvitalitzat i/o implants afavoreixen la infecció. La presència d'implant pot reduir el nombre d'*S aureus* necessaris per causar una infecció en un factor de 100.000 (5).

Si s'estableix l'OMC, la seva erradicació és molt complexa degut a dues característiques claus: el biofilm bacterià i la capacitat de certs patògens a sobreviure dins la cèl·lula òssia.

Biofilm bacterià

Un os desvitalitzat suposa un substrat ideal perquè els patògens formin un biofilm. Un biofilm és una comunitat microbiana que es caracteritza per cèl·lules adherides a la superfície de teixit ossi o entre elles, incrustades en una matriu de substància polimèrica extracel·lular que mostra un fenotip alterat en diversos termes de creixement, expressió gènica i producció de proteïnes (6-8).

Desenvolupament del biofilm

- Els bacteris planctònics s'adhereixen als implants metàl·lics implantats.
- Produeixen una matriu extracel·lular de polisacàrids (EPS) que manté el biofilm unit i adherit a la superfície.
- Els gradients químics dins del biofilm provoquen la generació de regions altament localitzades que faciliten que els bacteris adoptin fenotips especialitzats, com ara estats de persistència resistents, de creixement lent o “adormits”.
- Els biofilms proporcionen un reservori des d'on poden dispersar-se periòdicament cap als teixits i el líquid articular.
- L'EPS limita la capacitat dels anticossos i les cèl·lules fagocítiques per penetrar en el biofilm.

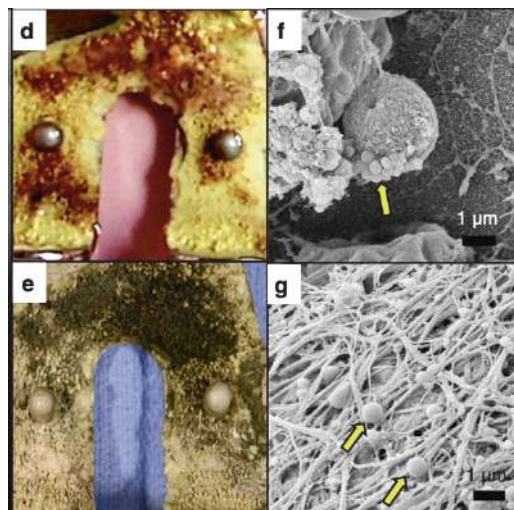


Figura 2: Fotografies de la superfície d'una pròtesi infectada per MRSA abans (**d**) i després (**e**) de la tinció amb tetraòxid d'ossi que identifica el biofilm bacterià en el ciment ossi. **f**) MEV de l'implant que revela bacteris en el biofilm, **g**) bacteris adherits a la fibrina de l'implant. Adaptat de Masters et al. *Bone Res*, 2019

Resistència del biofilm als antibiòtics i capacitat endocítica

La resistència dels biofilms al tractament antibiòtic es deu a una baixa taxa metabòlica, respostes adaptatives a l'estrès i la regulació de les taxes de divisió cel·lular dels

microorganismes profundament arrelats. Els bacteris amb un fenotip estacionari dins del biofilm són inherentment resistents als mecanismes de defensa de l'hoste. Els biofilms es recobreixen d'EPS i contenen múltiples microcolònies bacterianes, fet que les converteix en estructures massa grans per ser fagocitades, reduint així l'efectivitat del sistema immune contra aquests bacteris. També produeixen una barrera física que alenteix la penetració dels agents antimicrobians. A més, els bacteris sèssils mostren una alta resistència a les dosis d'antibiòtic habitualment emprades, i poden sobreviure a concentracions milers de vegades superiors que els bacteris plàtics que no produeixen biofilm (8,9).

Una segona característica fonamental és la capacitat dels patògens per promoure la seva pròpia fagocitosis endocítica i la seva supervivència dins les cèl·lules. Aquesta capacitat d'internalització i supervivència en un estat metabòlic diferent pot explicar la persistència de l'osteomielitis i la seva recidiva després de llargs períodes d'inactivitat (9-11).

1.1.3 Diagnòstic de l'OMC

El diagnòstic d'osteomielitis crònica engloba un ampli ventall de signes, símptomes, test de laboratori, estudi d'imatge, anàlisi histològica així com la identificació del patogen en mostra de teixit ossi o en cultius hemàtics. No existeix un consens internacional acceptat.

Proves de laboratori

No disposem d'una prova de laboratori ideal. El recompte de leucòcits no és un indicador fiable i pot ser normal malgrat la infecció. La taxa de sedimentació dels eritròcits és elevada en la majoria de casos, però la seva cinètica és lenta. La proteïna C reactiva augmenta davant de qualsevol infecció i és més fiable pel seguiment, ja que mostra una concentració major al cap de poques hores de la infecció amb un posterior descens una setmana després

d'iniciar un tractament adequat. Ambdues poden ser útils pel monitoratge del seguiment, però poden mostrar valors elevats per altres motius.

Proves d'imatge (12)

- **Radiografia simple:** segueix sent la primera prova diagnòstica i és bàsica pel seguiment. Aporta informació sobre la consolidació, deformitats associades o la implicació articular. La presència de nova formació d'os periòstic suggereix os viu i revascularitzat. Per contra, l'os necròtic mostra osteòlisis, radiolucència i esclerosis. Malgrat que la destrucció òssia en la radiografia no apareix fins als 10-21 dies de la infecció, presenta una gran sensibilitat per l'osteomielitis avançada.
- **Tomografia Computada (TC):** prova principal en l'estudi preoperatori ja que és la que millor identifica i localitza els segrests. També aporta informació sobre l'estabilitat i la consolidació òssia.
- **Ressonància Magnètica (RM):** la RM amb contrast és la prova d'imatge d'elecció pel diagnòstic d'OMA. Mostra edema ossi precoçment i ajuda en el diagnòstic inicial de la malaltia. Malgrat la seva sensibilitat, no presenta un gran ús en l'evolució, ja que pot mostrar edema en la medulla òssia durant mesos malgrat la curació microbiològica.
- **Medicina Nuclear:** La tomografia per emissió de positrons pot proporcionar una orientació més precisa de les àrees afectades, particularment quan existeix una anomalia generalitzada de l'os o amb la presència d'implants. No s'empren com a primera línia.

En general, la gran majoria de casos es diagnostiquen amb una radiografia simple, una telemetria i un TC. Cada prova presenta avantatges i desavantatges.



Figura 3. Osteomielitis posttraumàtica tipus III-BL. **a)** Fístula cutània **b i c)** Radiografia simple que mostra canvis característics d'OMC com osteòlisi, segrest i deformatat. Cortesia UCSO.

Diagnòstic Microbiològic

El diagnòstic microbiològic és el *gold estàndard* per confirmar l'OMC i identificar el patògen causant. El microorganisme es pot aïllar en cultius sanguinis o en mostres de teixit profund. S'han de realitzar cultius aerobis i anaerobis de totes les mostres. És important perllongar el temps d'incubació fins a 14 dies pels bacteris de creixement lent. Si els microorganismes més freqüents no estan presents, s'han de realitzar cultius per micobacteris i fongs.

Una altra estratègia és la sonificació, que consisteix a sotmetre els implants a ultrasons de baixa freqüència, produint la ruptura de la superfície protectora extracel·lular polimèrica dels bacteris continguts en els biofilms. Aquesta tècnica augmenta significativament la identificació de patògens quan l'osteomielitis està associada a implants, ja que els bacteris alliberats dels biofilms en el medi líquid són viables i es poden cultivar.

El rol de la biòpsia és un tema de debat actual (13). Malgrat que les biòpsies percutànies preoperatòries obertes o guiades per TC han estat àmpliament emprades, la seva utilitat real està en dubte.

Histologia

La presència de neutròfils és indicatiu d'infecció. Més de 5 neutròfils per camp de gran potència té amb una sensibilitat del 43-84% i una especificitat del 93-97% (1). La visualització de lesions granulomatoses amb tinció de Ziehl-Neelsen confirma al diagnòstic d'infecció micobacteriana abans que els resultats del cultiu.

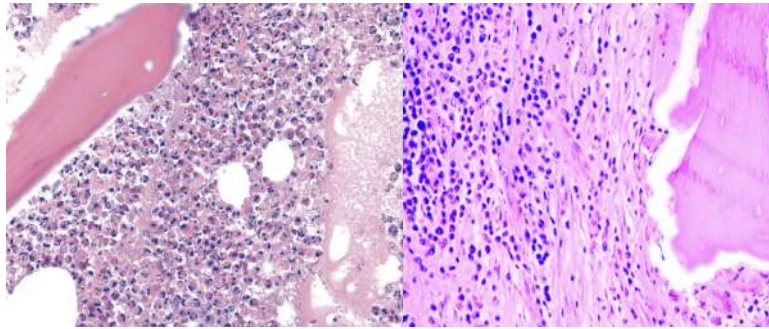


Figura 4: La imatge de l'esquerre mostra osteòcits vius amb nombroses cèl·lules inflamatòries agudes (neutròfils) característiques de l'OMA i la imatge de la dreta mostra fibrosi de la medul·la i cèl·lules inflamatòries cròniques (limfòcits) típics de l'OMC. Imatges de pathologyoutlines.com.

Criteris Internacionals confirmatoris d'infecció (14)

Malgrat no disposar d'un consens mundial, disposem de certs paràmetres establerts per experts per confirmar una infecció òssia. S'han de complir almenys un dels següents criteris:

- Fístula
- Exposició òssia o d'implant
- Histologia positiva
- Material purulent o abscess intraoperatori
- ≥ 2 cultius positius per un mateix patògen

1.1.4 Terminologia

Un dels grans problemes actuals en les infeccions musculoesquelètiques és la manca de nomenclatura universal per definir les “lesions òssies cròniques”. En la literatura s’usen indistintament termes com osteomielitis crònica “posttraumàtica o postquirúrgica” que sovint suposen el tipus III i IV en la classificació de Cierny i Mader, “infeccions després d’una fractura fixada”, “infecció associada al material d’osteosíntesi”, “infeccions profundes”, “grans defectes ossis infectats” o “osteïtis”. Malgrat que clàssicament en la literatura anglesa s’empra el terme osteomielitis (15) per referir-se a la infecció òssia, en països de parla francesa utilitzen el mot “osteïtis” (*ostéite*) i sovint s’alterna entre aquestes dues definicions com si fossin sinònims. L’any 2009, Tietmann i Hofmann van suggerir que la principal diferència rau en la manera com la infecció arriba a l’os (16). El terme osteïtis es refereix a una infecció òssia que s’inicia a la cortical i pot acabar afectat tota l’os. Per contra, l’osteomielitis es refereix a la infecció de la medul·la òssia “mielitis” amb la subseqüent extensió a la cortical i al periosti. Les troballes clíniques d’aquestes dues entitats són molt similars i és complicat diferenciar-les.

Per aquest motiu, recentment ha pres importància el terme “**infecció relacionada amb fractura (IRF)**” del terme anglosaxó “*Fracture related infection (FRI)*” que atorga més importància a la presència de microorganismes en una fractura i al voltant de l’implant que a la semàntica de la patogènesi de la infecció òssia. Però aquest concepte també engloba fractures infectades sense implant com podria ser una fractura oberta.

Es tracta d’un concepte recent en la infecció relacionada amb el traumatisme musculoesquelètic i que es troba en constant actualització. Són necessaris grans recursos i una àmplia investigació científica per arribar a una uniformitat en la terminologia al respecte.

***Articles tesi doctoral:** Donada la importància dels dos conceptes: OMC i IRF, considerem necessari incloure una definició extensa en la introducció de la present tesi doctoral així com

en la discussió. En l'**article 1** s'ha realitzat un estudi de l'etiologia de l'OMC, principalment III i IV. En l'**article 2** s'ha estudiat una sèrie de casos amb lesions cròniques infectades de tibia amb defecte ossi i de parts toves i que compleixen la definició d'OMC, també principalment tipus III o IV, i que, alhora, compleixen criteris d'IRF.

1.2 Infecció relacionada amb Fractura o “*Fracture Related Infection*”

1.2.1 Introducció al concepte:

La infecció relacionada amb fractura és un concepte molt en voga. La seva incidència varia entre l'1% en fractures tancades de baixa energia a més del 15% en context de fractures obertes (17,18). És una complicació temuda que s'associa a un gran impacte socioeconòmic, sembla que el cost és quatre vegades major a la infecció periprotèsica (IPP) (19-21).

A diferència de les IPP, no es disposa d'una definició estandarditzada ni de guies protocol·litzades de maneig. Malgrat que les dues entitats es basen en infeccions per biofilms sobre l'implant, les diferències en la fisiopatologia, el diagnòstic i el tractament són clares. La més evident és la presència de fractura, que requereix estabilitat per assolir la consolidació òssia i per tal de permetre l'erradicació de la infecció. A més, les IRF presenten més heterogeneïtat en incloure diverses localitzacions, la contaminació inherent de les fractures obertes i una gran variabilitat en l'extensió del defecte ossi i de parts toves.

Aquesta manca de definició universal en l'IRF no permet fer una estimació objectiva del seu impacte real ni permet tenir dades comparables per establir estratègies diagnòstiques. Una revisió sistemàtica recent va observar que només una minoria d'estudis aleatoritzats usaven algun tipus de definició estandarditzada d'IRF (22). Aquesta situació és similar a la de la infecció periprotèsica fa uns anys. En la IPP, el desenvolupament de criteris diagnòstics ha

significat una gran millora en el seu maneig. Així, hi ha una conscienciació creixent entre els cirurgians ortopèdics del fet que la IRF és una entitat única i requereix una definició uniforme.

Per aquest motiu, un grup d'experts internacional van reunir-se per proposar una definició unificada que fou publicada l'any 2018. Aquesta definició permet estandarditzar els criteris diagnòstics i millorar la qualitat assistencial dels pacients així com l'aplicabilitat de futures investigacions (23). Posteriorment, es va realitzar un segon consens actualitzat al 2020 que feia especial esment a les tècniques diagnòstiques de Medicina nuclear i criteris histopatològics (24).

1.2.2 Definició d'Infecció relacionada amb fractura:

Algunes característiques de les IRF poden ser patognomòniques d'infecció i presenten més rellevància en la definició. D'altres són menys específiques i poden "suggerir" infecció.

- **Criteri confirmatori:** infecció definitivament present si es compleix (**Taula 4**)
- **Criteri suggestiu:** característiques associades a infecció, requereixen més investigació.

Taula 4. Criteris confirmatoris IRF:

Criteris confirmatoris IRF

1. **Fístula**, sinus o dehiscència de la ferida (amb exposició òssia o de l'implant)
 2. **Exsudat** purulent de la ferida o presència de **material purulent** durant la cirurgia.
 3. Patògens fenotípicament indistingibles identificats en cultius de **mínim dues mostres diferents de teixit profund o implant** (inclosa la sonificació) preses durant l'acte quirúrgic.
-

-
4. Presència de microorganismes en teixit profund durant la intervenció quirúrgica confirmat per **criteris histopatològics** mitjançant tècniques específiques de tinció de bacteris o fongs.
 5. Presència de més de **5 neutròfils polimorfonuclears** per *high-power field* (PMN/HPF), confirmat per criteris histopatològics*
-

**criteri nou del consens actualitzat de l'any 2020.*

Criteris suggestius IRF:

1. **Signes clínics** (qualsevol dels següents): Dolor (sense càrrega, que augmenta amb el temps, de nova aparició), eritema local o rubor, edema local, augment de temperatura local, pic febril (una única presa de temperatura major a 38.3°C).
2. **Signes radiològics** (qualsevol dels següents): Osteòlisis al voltant de l'implant, afluirament de l'implant, segrest (que es produeix al llarg del temps), fracàs en el procés de consolidació (per exemple, no unió), presència de formació d'os periòstic (en localitzacions diferents al lloc de fractura o en cas de fractura ja consolidada).
3. Patogen identificat en **cultiu d'una sola mostra de teixit profund o implant** (inclòs sonificació de fluid) presa durant l'acte quirúrgic.
4. **Marcadors inflamatoris elevats:** en els traumatismes musculoesquelètics aquestes dades s'han d'interpretar amb precaució. S'inclouen com a signes suggeridors en cas d'un augment secundari o a una elevació constant durant un període de temps i després d'haver exclòs altres focus infecciosos o de procés inflamatori.
 - Velocitat de sedimentació d'eritròcits, recompte de glòbuls blancs, proteïna C reactiva
5. **Drenatge de la ferida** persistent, augmentat o de nova aparició passats els primers dies postoperatoris sense una explicació alternativa sòlida.
6. **Vessament articular de nova aparició en pacients amb fractura.** Els cirurgians han de parar atenció a la possibilitat que la IRF es presenti com una artritis sèptica adjacent

en els casos següents: material implantat que penetra en la càpsula articular (per exemple clau femoral) o fractures intraarticulars.

***Articles tesi doctoral:** tots els pacients inclosos en l'**article 2** complien un o més dels criteris diagnòstics confirmatoris d'IRF.

1.3 Etiologia de l'Osteomielitis Crònica de Tíbia

La identificació del patogen causant de la infecció és una prioritat clau en el diagnòstic de l'OMC perquè ens permet escollir l'espectre de l'antibiòtic més adequat i, posteriorment, centrar-nos a optimitzar la pauta terapèutica en termes de farmacodinàmica, farmacocinètica i en la reducció dels efectes adversos (24). Existeix poca literatura sobre la distribució bacteriana de l'OMC malgrat un augment preocupant de casos en els darrers anys. Únicament disposem d'alguns estudis observacionals retrospectius (25-27) i cap d'ells basat únicament en tíbia.

***Articles tesi doctoral:** Un dels propòsits principals de l'**article 1** és realitzar un estudi exhaustiu de l'etiologia de l'OMC de tíbia i la seva evolució al llarg del temps.

La majoria de casos d'OMC són causats per infeccions monomicrobianes (25, 28). Els microorganismes aïllats més freqüentment són gram positius del gènere *Staphylococcus*. L'espècie més freqüent és l'*S. aureus*, detectat entre el 30 i el 70% de totes les infeccions òssies (29). La prevalença de *S. aureus* resistent a meticil·lina (MRSA) varia àmpliament entre estudis a causa de les diferències geogràfiques i prevalences en entorns comunitaris i hospitalaris. També és important destacar la presència d'estafilococ plasmò-coagulasa negatiu (CoNS), en concret, l'*S. epidermidis*, que es detecten fins en el 70% de les infeccions òssies relacionades amb implant (30).

En segon terme trobem les infeccions causades per gram-negatiu, principalment Enterobacteriàcies, *Pseudomonas spp* i *Streptococcus spp*. En estudis recents d'IPP s'ha

detectat un augment d'infeccions causades per gram-negatius (31, 32), però aquest fet no ha estat observat en OMC. L'OMC també pot ser causada per *Mycobacterium tuberculosis*, fongs i micobacteris no tuberculosos, especialment en pacients immunodeprimits.

En els últims anys s'ha detectat un increment d'organismes resistents als antimicrobians, principalment productors de beta-lactamases d'ample espectre (BLEE) i bacteris gram-negatius resistents a múltiples fàrmacs (MDR), plantejant nous desafiaments terapèutics (28).

Finalment, destacar l'elevada prevalença d'infeccions polimicrobianes en un 29% dels casos aproximadament (25) i l'alt percentatge d'infeccions amb cultius negatius, entre el 28% i el 50% dels casos segons la literatura recent. Aquesta és una característica típica de les infeccions basades en biofilms i mostra la dificultat dels cultius convencionals per identificar bacteris de tipus sèssil.

1.4 Tractament de l'Osteomielitis Crònica de Tibia

1.4.1 Introducció al tractament:

El tractament de l'osteomielitis crònica és quirúrgic. Únicament amb el desbridament exhaustiu de l'os necròtic i els teixits circumdants serem capaços d'eliminar els biofilms responsables de la infecció. El tractament conservador únicament es planteja en pacients hoste tipus C en els quals la cirurgia seria massa agressiva pel seu propi estat basal.

Els principis bàsics del tractament de l'OMC, i per aquest ordre, són:



El fracàs en el maneig de l'OMC sovint deriva de la violació d'un o més d'aquests principis. El factor clau per garantir-ne l'èxit és el desbridament quirúrgic. Una vegada completat el desbridament, i únicament si és efectiu, ens podem plantejar la reconstrucció de les parts toves i finalment la reconstrucció òssia.

1.4.2 Primera fase quirúrgica

L'objectiu és controlar la infecció amb un desbridament radical. S'obtenen mostres per cultiu microbiològic i histològic. S'ha de gestionar l'espai mort restant i aportar estabilitat esquelètica si és necessari. S'iniciarà tractament coadjuvant amb antibiòtics locals i sistèmics.

a. Presa de mostres:

Obtenir mostres representatives és fonamental, ja que ens guiarà el règim antibiòtic. El millor teixit per a la presa de mostres és l'os o la seva membrana circumdant (33, 34).

b. Desbridament:

Sense dubte, el desbridament constitueix el punt fonamental del tractament i la seva qualitat continua sent el factor clau de l'èxit (35). L'eliminació de l'os necròtic i dels teixits tous

isquèmics eliminaran el biofilm bacterià, permetent a les defenses de l'hoste i als antibiòtics erradicar eficaçment la infecció. L'extensió del desbridament dependrà del grau d'afectació, des de àrees petites fins a l'amputació de l'extremitat. Posteriorment, s'ha de realitzar una irrigació amb sèrum salí a baixa pressió per evitar la dispersió bacteriana a zones més profundes del teixit tou i de l'os.



Figura 5: Signe de *Paprika*: piquetejat hemorràgic provinent del sagnat dels canals vasculars i ens serveix per identificar os viu. Cortesia UCSO.

c. Obliteració de l'espai mort i tractament amb antibiòtic local:

Després del desbridament quirúrgic obtenim un espai buit que s'anomena espai mort. L'obliteració de l'espai mort és essencial (36, 37). Si no es realitza cap gest quirúrgic per gestionar-lo, s'omple d'un hematoma o seroma que pot infectar-se pels organismes planctònics residuals que inevitablement queden presents al final del desbridament i propagar la infecció. Es pot obliterated amb substituents sintètics o injerts ossis que, a part del seu ús en el maneig de l'espai mort, també s'empren com a transportadors d'antibiòtics locals. Malgrat que en alguns casos amb l'administració sistèmica d'antibiòtics és suficient per erradicar la infecció, la majoria d'estratègies actuals es basen en l'administració concomitant d'antibiòtics locals. A causa de la presència de biofilm i l'estat vascular precari, assolir la concentració mínima

inhibitòria (CMI) o la concentració mínima d'erradicació del biofilm (CMEB) és pràcticament impossible únicament amb pautes sistèmiques (38).

Antibiòtics disponibles per a l'ús local

L'antibiòtic local emprat ha de proporcionar cobertura contra una àmplia gamma de patògens o contra un patògen específic identificat prèviament per cultiu. És essencial mantenir una concentració més alta que la CMI i la CMEB per tal de combatre els bacteris planctònics durant un mínim de 4-6 setmanes i contrarestar així la capa polimèrica extracel·lular. Un altre punt fonamental és presentar un adequat perfil de toxicitat sistèmica i local, així com una baixa taxa de resistència (39,40).

En la nostra pràctica habitual els antibiòtics locals més freqüents són la gentamicina, tobramicina i la vancomicina que s'incorporen industrialment a substituïts ossis.

Administració d'antibiòtics locals mitjançant un substituït ossi

El substituït ossi ideal és biocompatible, osteoconductor, biodegradable i aporta estabilitat estructural imitant el mateix os.

Taula 5: Tipus de substituïts ossis disponibles

Substituïts ossis no reabsorbibles	Substituïts ossis biocompatibles i reabsorbibles
Polimetilmetacrilat (PMMA)	Polímers naturals i sintètics Substituïts sintètics: Ceràmiques de fosfat càlcic i sulfat càlcic, vidre bioactiu

- Substituïts ossis no reabsorbibles

Polimetilmetacrilat (PMMA)

El PMMA és dels transportadors més usats pel seu rol com a espaiador, aportant estabilitat al constructe (41). Els fàrmacs afegits més comuns són els aminoglicòsids i la

vancomicina, que exerceixen un efecte sinèrgic amb propietats de dilució superiors quan s'empren de manera conjunta (42, 43). L'alliberament d'antibiòtic presenta un pic a les primeres 48 hores, reduint-se de manera progressiva els següents 15-30 dies i mantenint-se estable durant mesos. Un desavantatge és l'heterogeneïtat en la distribució d'antibiòtic en el ciment.

- **Substituts ossis biocompatibles i reabsorbibles**

Polímers:

L'aplicació clínica d'antibiòtics a través d'un implant biodegradable és recent. El seu avantatge principal es que no requereixen cirurgies addicionals per a la extracció ni retarden el tancament de la ferida (44).

Substituts sintètics

- Ceràmica de fosfat de calci

Són molt populars i investigades. La seva estructura química és molt similar a l'estructura inorgànica de l'os i presenten una bona biocompatibilitat, biodegradabilitat, no toxicitat i característiques osteoinductives (45). Les més freqüents són hidroxiapatita i fosfat tricàlcic.

- Ceràmica de sulfat càlcic

Es tracta d'un producte relativament nou que mostra una bona biocompatibilitat, osteoconductivitat, osteointegració i un perfil de degradació molt similar al del mateix os. Qualsevol antibiòtic soluble a l'aigua, com els aminoglucòsids o la vancomicina, es poden incorporar al sulfat càlcic, ja que la seva dissolució *in vivo* és ràpida i completa i sembla que pot mantenir la CMI durant setmanes. Amb la intenció de millorar el rendiment de les ceràmiques inorgàniques, s'ha desenvolupat el Cerament G i Cerament V (*Bonesupport, Lund,*

Suècia), que incorporen gentamicina o vancomicina. És un compost fluid i bifàsic que conté un 60% de sulfat de calci i un 40% d'hidroxiapatita (46).

- Vidre bioactiu

El vidre bioactiu és un material sintètic de silicat amb una bona integració òssia i capacitat bactericida i osteoconductiva. En ser implantat experimenta una degradació química alliberant ions de sodi i calci que generen una capa de silicat on es produeix una precipitació de fosfat de calci que es transforma en hidroxiapatita. El seu principal avantatge és la destrucció dels microorganismes sense necessitat d'antibiòtic a partir de l'hiperosmolaritat i alcalinització del medi (47, 48).

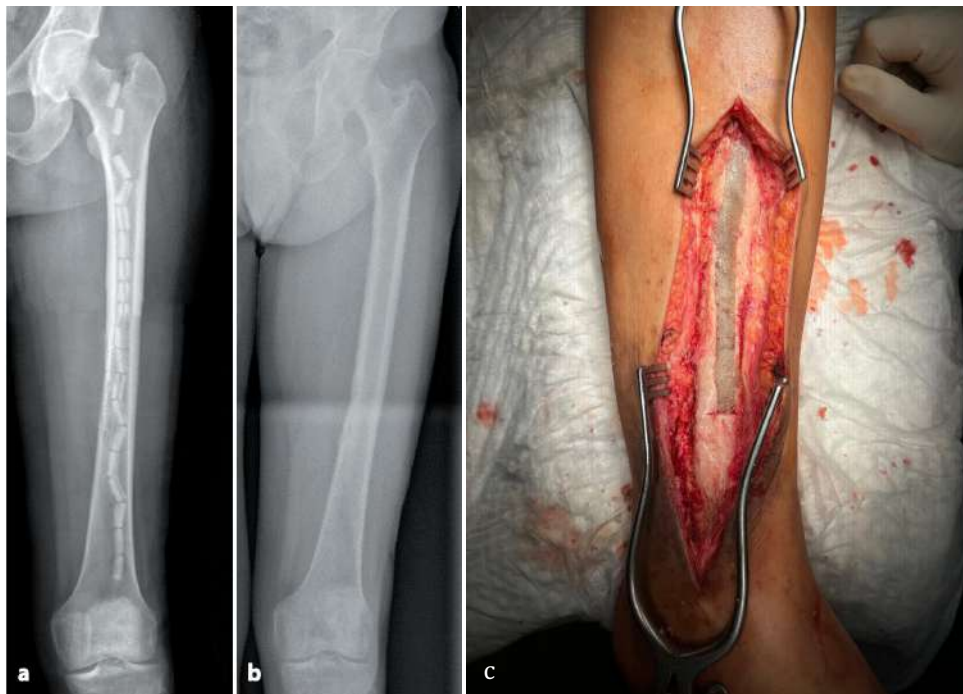


Figura 6: a) Ús de ceràmica biodegradable de sulfat càlcic intramedul·lar en bales pel tractament en un temps d'un pacient amb OMC tipus I en fèmur. b) S'observa la reabsorció completa del mateix al cap de 6 mesos de la cirurgia. c) Ús de vidre bioactiu intramedul·lar en OMC tipus III de tibia. Cortesia UCSO.

Punts Clau en l'ús d'antibiòtics locals

- El factor crític per l'èxit de la cirurgia és l'eliminació total del teixit mort, cap estratègia d'antibiòtic local pot compensar un desbridament pobrament realitzat.
 - El PMMA continua sent el transportador més usat per la seva versatilitat com a espaiador, en forma de boles o revestiment.
 - El gran avantatge de les ceràmiques biodegradables és la no necessitat de retirada i un perfil d'alliberació millorat, però no aporten estabilitat estructural.
 - Els antimicrobians locals són generalment segurs, però no s'ha d'oblidar la hipotètica toxicitat sistèmica i local. Hem d'anticipar la dosis total utilitzada, la concentració local i les comorbiditats del pacient.
-

d. Estabilització esquelètica

Després del desbridament és important aportar estabilitat al constructe. Tradicionalment, la fixació externa ha estat el mètode òptim d'estabilització degut a la preocupació en la infecció residual que es podria establir en utilitzar qualsevol fixació interna.

e. Teràpia antibiòtica sistèmica

El tractament antibiòtic sistèmic és fonamental. L'elecció del mateix es basa en el patogen causants de la infecció. La literatura respecte a l'antibiòtic més adequat, la seva via d'administració i la durada de la teràpia és escassa. Les pràctiques i recomanacions es basen en estudis observacionals retrospectius, opinions d'experts i dades d'estudis experimentals.

Principis generals i via d'administració (24):

Un dels principals obstacles és la baixa penetració que presenten els antibiòtics a l'os. Per tal de superar el problema de la difusió en l'os infectat, els antibiòtics han estat administrats clàssicament per via parenteral, per aconseguir concentracions plasmàtiques tan altes com sigui possible i posterior penetració en els teixits. Això s'aplica especialment als medicaments amb baixa biodisponibilitat (β -lactams) o que no s'absorbeixen en absolut quan es prenen per via oral, com els glicopèptids i aminoglicòsids.

L'administració parenteral emprada és quasi sempre intravenosa. Si és perllongada sovint requereix la implantació d'un catèter venós central, que exposa el pacient a complicacions relacionades amb el catèter i s'associa a majors costos de gestió. En conseqüència, existeix un corrent d'interès creixent envers els antibiòtics amb alta biodisponibilitat oral. Diversos estudis han intentat comparar l'eficàcia de l'administració oral i la intravenosa.

Duració del tractament antibiòtic sistèmic

Una altra de les grans controvèrsies és la durada del tractament. Clàssicament, la majoria d'experts optaven pel tractament intravenós durant 4-6 setmanes i posteriorment un règim a llarg termini amb un agent oral (de 3 a 6 mesos) donada la ja esmentada baixa penetració dels antimicrobians en el teixit ossi i l'alta taxa de recurrència. Però la tendència actual és disminuir la durada dels tractaments pels seus efectes adversos, augment de resistències i per la millora en els desbridaments quirúrgics (49-51).

Tractament Antibiòtic Supressiu

En cas d'un desbridament quirúrgic subòptim o en pacients que no desitgen o no són aptes per sotmetre's a una intervenció quirúrgica, es pot optar per una teràpia antibiòtica

supressiva prolongada. Consisteix en l'administració d'una pauta de duració potencialment indefinida d'un o diversos fàrmacs.

1.4.3 Reconstrucció de parts toves

La reconstrucció dels teixits tous és un pas bàsic per determinar la viabilitat de l'extremitat (52). El maneig de les parts toves després del desbridament és complex i s'han de valorar múltiples factors a l'hora de seleccionar l'estratègia terapèutica. La millora actual en les tècniques de microcirurgia ha suposat un gran avenç en el rescat de les extremitats.

La cobertura ideal es pot definir com a un teixit ben vascularitzat, que omple l'espai, preferiblement epitelitzat, suau, no fibrós, robust i estable que cobreix l'os i els implants metàl·lics amb una funció i aparença estètica òptima (53). L'objectiu principal és crear una càmera biològica que porti vascularització i un entorn propici per la consolidació i erradicació de la infecció. També ha d'actuar com a barrera física que aïlla dels patògens externs (54).

Moment ideal de la cobertura

Existeix una mancança evident de literatura sobre el moment òptim de cobertura. En fractures obertes, les dades clíniques actuals recomanen que el tancament definitiu dels teixits tous s'ha d'aconseguir "com més aviat millor", idealment en el període d'una setmana, per reduir-ne el risc d'infecció (55-59). Però la gestió i naturalesa dels defectes de parts toves en una infecció establerta com la IRF o OMC és significativament diferent a causa de la formació de cicatrius, la inflamació crònica i els procediments quirúrgics previs i pot ser un repte molt més desafiador.

Una cobertura de parts toves en un sol temps quirúrgic presenta l'avantatge d'un menor nombre de procediments quirúrgics, una estada hospitalària més curta i una exposició més breu

a la possible contaminació amb bacteris nosocomials. D'altra banda, l'enfocament en dues etapes pot ser necessari pel control de la infecció i la necessitat de diversos desbridaments o per raons logístiques com la disponibilitat d'equip de microcirurgia.

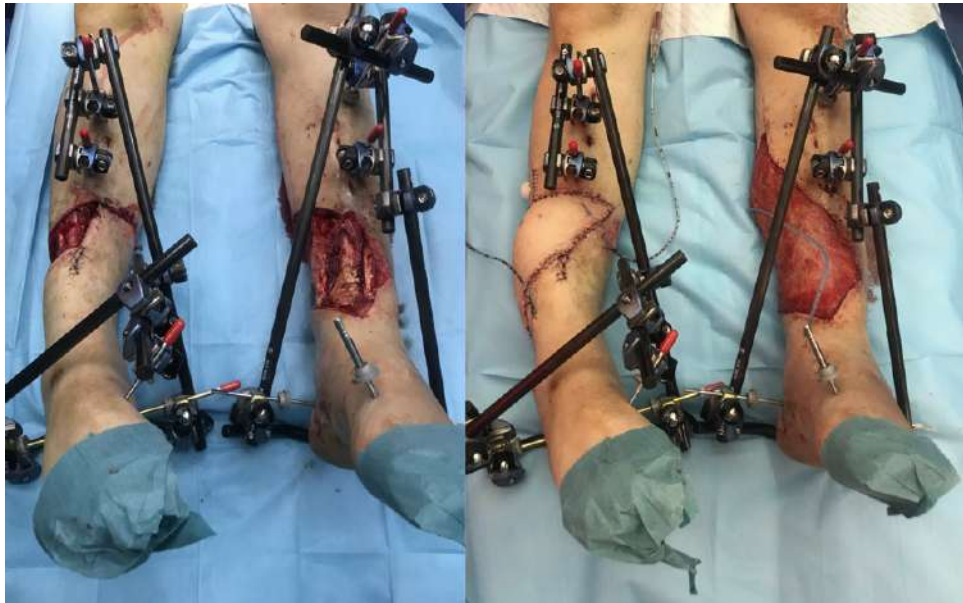


Figura 7: Afectació bilateral que requereix l'ús de doble penjall. Cortesia d'UCSO.

Penjalls locals versus lliures

La tibia distal permet molt poc marge en l'ús de penjalls locals eficients, motiu pel qual quasi sempre s'opta per penjalls lliures. En casos molt seleccionats podem usar penjalls locals tipus fasciocutanis (60,61). Un estudi prospectiu multicèntric va comparar penjalls locals i lliures en 190 pacients amb defectes tibials. En el grup de penjall local varen detectar més complicacions amb relació a la ferida, necrosis o pèrdua del penjall així com un increment en la necessitat de noves intervencions (62).

La introducció d'un nou teixit permet una millor flexibilitat per la reconstrucció i disminueix la tensió als teixits locals, millorant el drenatge venós i la qualitat de les parts toves. Els penjalls lliures són més versàtils i poden cobrir defectes en qualsevol ubicació i qualsevol mida. Per contra, requereixen una corba d'aprenentatge més alta, experiència i destresa tècnica.

Penjalls lliures musculars i fasciocutanis

L'avantatge dels fasciocutanis és la seva simplicitat, versatilitat, facilitat per l'aixecament i disponibilitat sense comprometre la funció muscular. En pacients amb grans defectes ossis poden ser susceptibles a necrosi. Els musculars són els d'elecció en els grans defectes ossis pel seu rol en l'obliteració i per la seva contribució en la consolidació (63-65).

Taula 6. Comparació entre penjalls lliures.

Fasciocutani	Muscular
Versàtil Fàcilment elevable Més estètics ALT cobreix aprox. 18x25cm	Major cobertura Millor obliteració d'espai mort Difícil elevació Dorsal ample cobreix aprox. 25x40cm



Figura 8: La primera fila mostra un penjall fasciocutani lliure tipus *anterolateral thigh* (ALT) i en la segona fila un penjall muscular lliure tipus dorsal ample. Cortesia equip cirurgia Plàstica.

Punts clau en el Maneig de Parts Toves

- El maneig de la cobertura de parts toves és un gran repte i cal valorar diversos factors en la selecció de l'estratègia de tractament adequada.
- Es recomana un enfocament multidisciplinari amb l'equip de Cirurgia Plàstica.
- En funció de les característiques del pacient i del centre, es pot realitzar la cobertura en un sol temps quirúrgic o de manera escalonada.
- El retard de més d'una setmana en la cobertura després del desbridament pot augmentar el risc de perpetuació de la infecció.
- Els penjalls lliures tenen millor taxa d'èxit que els locals i són el tractament òptim.

1.4.4 Reconstrucció Òssia

Els defectes ossis romanents després d'un desbridament poden ser de tal magnitud que requereixin tècniques de reconstrucció. L'elecció de la tècnica es basa en les característiques del pacient, el tipus i mida de la lesió i les preferències i formació del cirurgià/ana.

Taula 7. Tècniques de reconstrucció òssia

Tècniques de reconstrucció	
Injert ossi simple	
Tècnica de membrana induïda (Masquelet)	
Tècniques biològiques	Peroné lliure o pediculat Penjall de periosti
Osteogènesi a distracció (Tècnica d'Ilizarov)	Compressió-distracció Esturçament-allargament Transport ossi

a) Injert ossi simple

L'injert autòleg ossi posseeix propietats osteoinductives, osteoconductives i d'osteogenesis. Però té una clara desavantatge en la mida i la morbiditat al lloc donant. El seu ús en el tractament de grans defectes ossis infectats és residual (66, 67).

b) Tècnica de membrana induïda o Masquelet:

La Tècnica de Masquelet és una modificació de l'ús clàssic dels injerts ossis, on prèviament s'indueix la formació d'una membrana a cos estrany mitjançant un espaiador de ciment acrílic. Aquesta membrana conté físicament l'injert i millora la seva integració biològica evitant-ne la reabsorció. Es considera una opció menys exigent a nivell tècnic. La literatura presenta resultats heterogenis i, en general, pitjors que les tècniques d'Ilizarov (68-71).

c) Tècniques biològiques com penjalls ossis vascularitzats:

L'ús de penjalls ossis vascularitzats és una opció eficaç que s'associa a bons resultats, però requereix un equip expert en microcirurgia. Participen activament en la unió òssia i presenten capacitat d'hipertrofia, en resposta a l'estrès aplicat, per la presència d'osteòcits i altres cèl·lules que mantenen la vascularització endostal, muscular i periòstica (72).

El penjall de peroné lliure microquirúrgic és l'injert més utilitzat, ja que la transferència és relativament senzilla i pot proporcionar fins a 30 cm de longitud. Cal recordar que el peroné ipsilateral pot presentar fractures, afectació de parts toves o estar absent a causa del traumatisme inicial. En cas de realitzar la cirurgia al contralateral, estem compromentent ambdues extremitats. També presenten risc de fractura d'estrès, un perllongat temps de cirurgia i la mateixa comorbiditat del lloc donant. Però sovint requereixen fixació interna rígida, fixadors externs o afegir al·loinjerts estructurals, que no estarien indicats en un medi infectat i s'associen a llargs temps de descàrrega de l'extremitat (73).

d) Osteogènesi a distracció:

L'ús de les tècniques basades en l'osteogènesi a distracció (OD) foren popularitzades pel professor Gavriil A. Ilizarov. Permeten el tractament simultani de grans defectes ossis, defectes de parts toves, infeccions i la discrepància de longitud en les extremitats (74-76).

Es basen en la distracció mecànica gradual d'una osteotomia de baixa intensitat on la base de la neoformació òssia és la distracció d'un *callus* de fractura (cal·lotaxi). Els teixits circumdants s'adapten gradualment al procés de distracció. Fonamenta la regeneració òssia i, per tant, ens aporta una gran versatilitat per abordar patologies complexes.

- **Compressió-distracció:** es basa en l'escurçament agut i la posterior distracció a través del mateix punt d'atrancament sense la necessitat d'una osteotomia addicional.
- **Tècnica d'escurçament-allargament:** es basa en una distracció gradual d'una única osteotomia fins a aconseguir l'allargament clínic requerit. Durant aquest procés no es manté la longitud inicial de l'os. El màxim teòric són defectes de 3-4 centímetres.
- **Transport ossi:** transport progressiu d'un segment ossi. Va des de la zona sana on es realitza l'osteotomia fins a cobrir el defecte ossi creat durant el desbridament de la zona infectada. En aquest procés, doncs, es creen dos punts en ambdós costats del segment transportable: el regenerat o *callus* on es practica la distracció i el punt d'atrancament (*docking site*) que es comprimeix. Durant aquest procés es manté la longitud original de l'os. Aquesta tècnica no presenta un límit teòric del defecte.

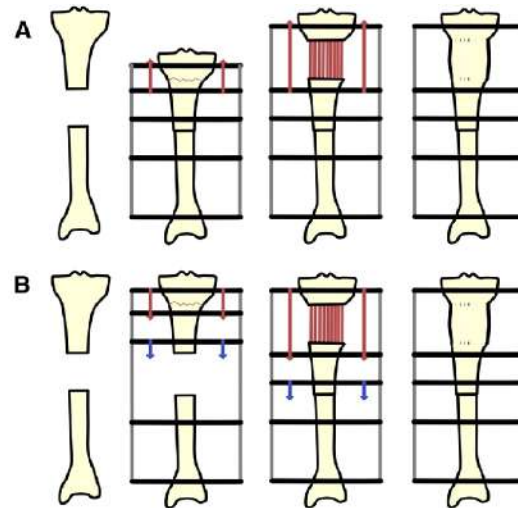


Figura 9: A) exemple d'allargament ossi on no es manté la longitud original de l'os. B) exemple de transport ossi on es manté la longitud original de l'os. S'observa l'osteotomia (fletxa vermella), el regenerat en vermell i el punt d'atracament en les línies blaves de la imatge central.

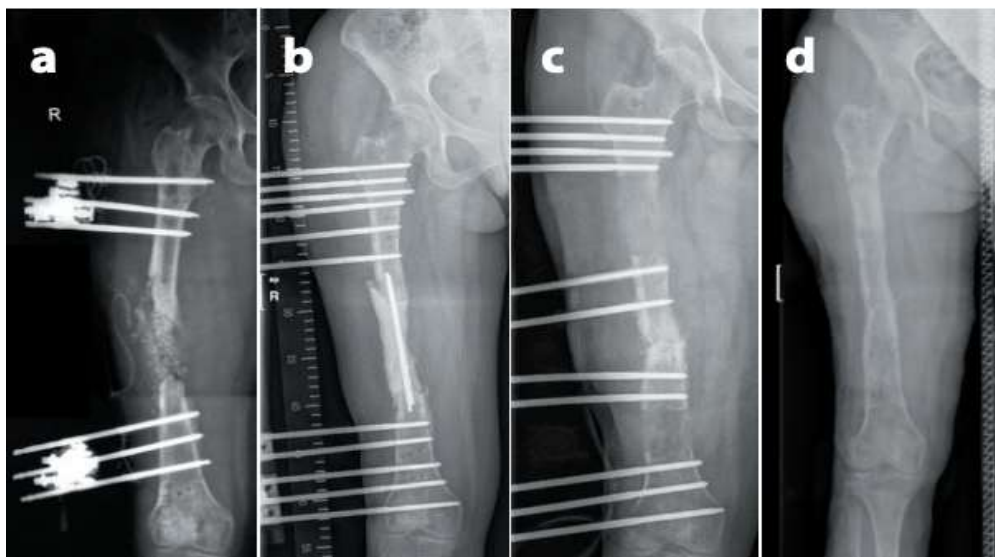


Figura 10: Exemple de transport ossi. a) pacient amb una pseudoartrosi sèptica OMC IV-A per *Clostridium spp.* b) es realitza un desbridament radical, resecció segmentària, obliteració de l'espai mort amb un espaiador de ciment amb antibiòtic local i es col·loca un fixador extern monolateral c) transport bifocal amb doble osteotomia per disminuir el temps total de transport d) resultat final.

tractament **d)** procés de reconstrucció òssia finalitzada amb consolidació del regenerat i del punt d'atrancament. Cortesia de l'UCSO.

En ambdós casos la distracció s'inicia després d'un període de latència de 9 a 21 dies. La taxa i la freqüència de distracció són importants per a l'osteogènesi, en el que s'anomena efecte de "*Tension-Stress*". Aquest concepte fa referència al fenomen que, quan els teixits estan sotmesos a tensions progressives i constants, es creen tensions que en provoquen l'activació metabòlica. Amb una vascularització adequada es produeix una estimulació de les funcions cel·lulars proliferatives i biosintètiques, així com de la regeneració del teixit. Els resultats més favorables s'aconseguien amb una taxa de distracció d'1,0 mm per dia en quatre increments iguals (0,25 mm cada sis hores), combinats amb una fixació externa estable (75-77).

L'any 2017, McNally et al. (78) va publicar una sèrie de 79 casos tractats segons els principis d'Ilizarov i va establir un algoritme terapèutic. Es basa en el grau de rigidesa de la no-unió i l'extensió del defecte ossi després del desbridament radical.

- **Compressió monofocal:** defecte <1 cm i no-unió mòbil (>7°)
- **Distracció monofocal:** defecte <1 cm i no-unió rígida
- **Compressió aguda bifocal i osteogènesi a distracció gradual:** defectes 1-5 cm
- **Transport ossi:** defectes > 5 cm

La infecció fou erradicada en el 96% dels casos i la taxa d'unió òssia fou del 86%. Pel que fa a la funcionalitat, el grup 1 (compressió monofocal) va presentar els pitjors resultats ($p < 0.05$) i es va concloure que la compressió s'havia de descartar en pacients amb no-unions mòbils.

El nostre grup va publicar el 2017 un estudi de 54 pacients amb un defecte ossi mitjà de 8,58 cm als quals es va tractar amb transport ossi amb ús de fixador extern monolateral (79). El 84% de la zona de regenerat es va associar a un bon resultat. En avaluar el resultat funcional

es van obtenir un 90% de resultats "*good-excellent*". L'índex de curació òssia (*Bone Healing Index*), fou de 21 dies per centímetre.

El gran avantatge de l'OD és la reconstrucció òssia teòricament il·limitada, sense les restriccions de la disponibilitat d'autoinjert i sense morbiditat de la zona donadora. Ens permet la correcció de les deformitats esquelètiques associades, les característiques de l'os neofomat són les més similars a l'os perdut i, amb l'ús de la fixació externa de reconstrucció, evitem la implantació de material estrany sobre la zona infectada. Entre els seus inconvenients destaca un temps de tractament perllongat amb diverses intervencions i la complexitat tècnica. També s'associa a contractura de teixits tous i articulars. A llarg termini podem observar consolidacions prematures, no unió, fractures en el trajecte dels pins i deformitat secundària.

Al llarg dels anys s'han produït clares millores als estudis inicials d'Ilizarov:

1. Ús de fixadors externs circulars tipus **Hexapod** que presenten 6 "*struts*" telescòpics que ajusten la seva mida mitjançant un programari que facilita la reducció de la fractura o defecte ossi. Aquest sistema ens permet la correcció simultània de diferents deformitats com rotació, angulació o translació (79-82)..
2. **Corticotomies simultànies (bi o trifocals)** com el transport de doble nivell combinat amb un escurçament agut. Aquesta estratègia permet ajustar el temps de tractament (83).
3. **Transport híbrid** a partir de constructes mixtos amb fixació externa i interna en casos seleccionats, com l'allargament sobre un clau intramedul·lar per també disminuir el temps de tractament amb fixador extern (84).
4. **Pins d'hidroxiapatita**, que proporcionen un increment del contacte directe amb l'os i així disminueix el teixit fibrós interposat. Sembla que la taxa d'infecció disminueix en comparar-los amb els pins de titani (85, 86).

1.4.5 Únic temps quirúrgic versus tractament en diferents temps:

Malgrat l'extensa literatura dedicada al tema, el moment òptim per tractar els diferents problemes (infecció, reconstrucció de teixits tous i defecte ossi) continua sent motiu de debat. Es pot realitzar en una sola intervenció o enmig d'un protocol escalonat; ambdues aproximacions tenen els seus avantatges i inconvenients.

1.4.6 Amputació:

No existeix un consens clar en el debat entre la reconstrucció de l'extremitat o una amputació primària per als grans defectes segmentaris de tibia. En casos crònics infectats, aquesta decisió encara és més difícil. Malgrat la naturalesa exigent dels protocols de rescat i el seu perllongat temps de tractament, la majoria s'associen a resultats clínics favorables. Així i tot, l'amputació continua sent una opció raonable en molts casos. Un dels escenaris ideals són aquells pacients hoste C on el risc del procés de rescat és massa alt d'assumir.

HIPÒTESIS

2. Hipòtesis

- Augment de les infeccions d'osteomielitis crònica posttraumàtica de tibia causades per gram negatius al llarg del temps.
- Augment recent de les infeccions causades per organismes multiresistents.
- El protocol en tres temps quirúrgics s'associa a altes taxes de rescat de l'extremitat i d'erradicació de la infecció i ofereix uns bons resultats funcionals així com una alta satisfacció percebuda per part dels pacients.

-

2.1 Justificació:

El maneig dels defectes ossis segmentaris de la tibia suposa un dels reptes més complexos en el nostre camp. Aquesta complexitat es multiplica si coexisteixen defectes de cobertura cutània i infecció, sovint traduint conseqüències potencialment demolidores pels pacients.

L'increment progressiu en el nombre de fractures de tractament quirúrgic i la seva indicació en una població cada vegada més envellida i heterogènia ha provocat un augment de les infeccions associades a implants, englobant-los sota l'espectre d'osteomielitis crònica posttraumàtica o l'innovador concepte de "*fracture related infection*", fractures relacionades amb la infecció.

Les extremitats proporcionen gran part de la nostra identitat, tant en el marc estètic com a atribut físic, com en la elecció de les nostres activitats i com ens manifestem a través d'elles. Perdre una part o la totalitat de la funció d'una extremitat és devastador tan psicològicament com físicament. La decisió entre la preservació de l'extremitat i l'amputació no és senzilla. Si optem per la reconstrucció els protocols tècnics tampoc estan clarament definits. La interacció de les estructures òssies, musculars i nervioses no es poden entendre sense valorar també el component psicològic i social quan es comparen els resultats i, per tant, és important mantenir una perspectiva holística per oferir opcions terapèutiques als pacients.

Actualment, encara ens manca una base científica robusta amb la qual poder justificar les nostres decisions. Es tracta de procediments de gran cost, perllongats, poc confortables i complexos. Els resultats descrits a la literatura són dispars i no existeix un consens internacional sobre el maneig més adequat d'aquesta patologia.

L'experiència de les unitats de referència ha de ser analitzada i compartida amb la comunitat científica per tal d'aportar claredat i decisions basades en l'evidència. En la present tesi es presenten dos estudis que intenten aportar nou coneixement al respecte.

- El primer treball pretén definir l'etiologia microbiològica de l'osteomielitis crònica de tibia i el seu perfil de sensibilitat antibiòtica. Així, durant les fases inicials del tractament i de forma empírica, podem seleccionar els antibiòtics més adequats en cada escenari, amb especial atenció en els antibiòtics locals emprats en els espaiadors de ciment. En la majoria de casos no es coneix el patògen causant i generalment l'antibiòtic local no podrà ser modificat en un futur. Per aquest motiu, un dels objectius secundaris és identificar la pauta d'antibiòtics locals empírics més adequada en la nostra cohort. Aquest estudi pretén impulsar una política restrictiva i ecològica en l'ús antibiòtics d'ampli espectre per intentar disminuir-ne les resistències.
- El segon treball analitza i valora l'efectivitat de la nostra estratègia terapèutica global. Es basa en un protocol específic dissenyat en tres temps quirúrgics basat en el desbridament radical, l'ús d'antibiòtics locals i sistèmics, la reconstrucció de parts toves i la reconstrucció òssia. Posteriorment, n'estudia els resultats funcionals i la satisfacció percebuda pels pacients.

OBJECTIUS

3. Objectius

Objectiu principal:

L'objectiu principal del treball es estudiar el tractament de l'osteomielitis crònica posttraumàtica de tibia, se'n descriurà l'etiologia i s'analitzarà qualsevol canvi de tendència al llarg del temps i, paral·lelament, es realitzarà una descripció del protocol quirúrgic en tres temps i es reportaran els seus resultats clínics.

Objectius secundaris:

- 1) Detectar els patrons de resistència d'antimicrobians dels antibiòtics locals més comuns: vancomicina, gentamicina, tobramicina.
- 2) Detectar els perfils de resistència als antibiòtics sistèmics més comuns, rellevants pel tractament empíric de l'osteomielitis crònica abans de disposar dels resultats dels antibiogrames.
- 3) Analitzar la incidència d'organismes multiresistents als antimicrobians.
- 4) En relació al tractament quirúrgic, variables primàries: taxa d'èxit de rescat de l'extremitat i taxa d'èxit d'erradicació de la infecció i variables secundàries: documentar els resultats quirúrgics i valorar el seu resultat funcional.

COMPENDI DE PUBLICACIONS

4.1 Article 1

Carbonell-Rosell C, Lakhani K, Lung M, Nadal P, Rodriguez-Pardo D, Corona PS. Etiology and antimicrobial resistance patterns in chronic osteomyelitis of the tibia: an 11-year clinical experience. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00402-023-05095-3>

Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery
<https://doi.org/10.1007/s00402-023-05095-3>

TRAUMA SURGERY



Etiology and antimicrobial resistance patterns in chronic osteomyelitis of the tibia: an 11-year clinical experience

Carla Carbonell-Rosell^{1,7} · Kushal Lakhani^{1,4,7} · Mayli Lung^{2,6,7} · Patricia Nadal^{2,7} · Dolores Rodriguez-Pardo^{3,6,7} · Pablo S. Corona^{1,4,5,7}

Received: 28 December 2022 / Accepted: 27 September 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Purpose To analyze changes in tendency of etiology and of antimicrobial resistance patterns to most common local and systemic antibiotics in chronic osteomyelitis of the tibia (COM-T) in a Level I trauma center over an 11-year period.

Methods A retrospective review including all patients with COM-T who were surgically treated from January 2009 to December 2019. Patients were divided into two period groups: 2009–2014 and 2015–2019. Microbiologic etiology was analyzed. Bacterial resistance patterns evaluation was based on the Magiorakos et al. classification, including proportions of multidrug-resistant organisms (MDROs, acquired non-susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories), extensively drug-resistant (XDR) and pan drug-resistant (PDR) organisms encountered.

Results A total of 173 episodes of COM-T were identified. Monomicrobial infections represented 47.4% of all cases, while 28.3% had polymicrobial infections. Negative deep-bone cultures were identified in 24.3% of the patients. The most commonly isolated microorganisms were coagulase-negative *Staphylococci* (24.5%) and *S. aureus* (20.5%). No differences were found when comparing Gram-positive infections between periods (58.3% for 2009–2014 vs. 46.7% for 2015–2019; $p=0.10$). Findings were similar for Gram-negative infections (37% vs. 33.7%; $p=0.62$), although more polymicrobial infections were detected (24.7% vs. 33.3%, respectively; $p=0.359$). MDROs were involved in 15% of the cases, with an upward trend when comparing both periods (12.8% vs. 23.6%; $p=0.07$). The most-used combination of local antibiotics—glycopeptide (vancomycin) plus aminoglycoside (gentamicin or tobramycin)—was met with low rates of resistance in the most frequently isolated microorganisms.

Conclusion According to the results of the present study, rates of Gram-positive and Gram-negative infections remained consistent during the two study periods, but with an upward trend in MDRO and polymicrobial infections detected. The local combination of a glycopeptide plus an aminoglycoside was effective in treating the most frequently isolated microorganisms.

Keywords Chronic osteomyelitis · Bone infection · Polymicrobial infection · Multidrug-resistant bacteria · Tibial fracture

Abbreviations

COM Chronic osteomyelitis
 COM-T Chronic osteomyelitis of the tibia
 CoNS Coagulase-negative *Staphylococci*
 EMW Exposed metalwork

ESBL Extended-spectrum beta-lactamase producers
 GNB Gram-negative bacilli
 MDROs Multidrug-resistant organisms
 PDR Pan drug resistant
 PMMA Polymethylmethacrylate

✉ Kushal Lakhani
kushallakhani@hotmail.com

¹ Orthopaedic Surgery and Traumatology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain

² Microbiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona, Spain

³ Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona, Spain

⁴ Septic and Reconstructive Surgery Unit, Orthopaedic Surgery and Traumatology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona, Spain

⁵ Musculoskeletal Tissue Engineering Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain

⁶ CIBERINFEC, Madrid, Spain

⁷ Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain

PJI Periprosthetic joint infection
XDR Extensively drug resistant

receiving antibiogram results, and (3) analyze the incidence of MDROs.

Introduction

Chronic osteomyelitis (COM) is as old as humankind. Owing to its morbidity and sequelae, it continues to be one of the most feared complications in the trauma field. Nowadays, its prevalence is increasing [1], as its epidemiology in the lower extremity has shifted from hematogenous spread to a predominance of contiguous infection of surrounding tissues following an open fracture or implant-related infection [2]. The tibia, due to its characteristically poor soft tissue envelope, is the most affected bone [3].

Microorganisms have an innate ability to adapt to their environments, developing resistance to antibiotics and modifying their sensitivity profiles. Due to changes in etiology over the years, understanding of the microbiological spectrum of COM is of crucial importance to its management—particularly in choice of empiric antibiotic treatment, both local and systemic, during the early postoperative period. However, there is scant information in the literature regarding bacterial distribution, or the prevalence of multidrug-resistant organisms (MDROs), despite a concerning increase in cases in recent years [3–5], with only a few retrospective observational studies published [1, 3, 4, 6].

In an ideal scenario, therapy selection should be made based on the microorganism identified as causative. Nevertheless, antibiotic selection is usually based on periprosthetic joint infection (PJI) protocols, whose microbial cause has been more defined [7]. Percutaneous biopsies have frequently been used in pre-surgical microbiological diagnosis [8], but their efficiency is a matter of debate. First, it is difficult to be sure that a biopsy is performed in the infection's precise location. Second, there are comorbidity and cost concerns. Some studies have shown sensitivities between 29 and 42% [9, 10]. Since our group [11] showed a sensitivity of 48.2% and specificity of 52%, pre-surgical percutaneous biopsy was not regularly performed. So, in actual practice, the causative microorganisms are typically unknown pre-surgery, and local antibiotic selection is empirical. This fact is especially important in cases of single-stage surgery [12] because the local antibiotic cannot be subsequently modified. Therefore, understanding the inherent spectrum is crucial in selecting an optimum local antibiotic.

The main purpose of the present study is to describe the etiology of COM of the tibia (COM-T) and to analyze any changes of tendency over the time. Objectives: (1) detect antimicrobial resistance patterns to the most common local antibiotics—vancomycin, gentamicin, tobramycin; (2) detect resistance profiles to other common systemic antibiotics, important to empirical treatment prior to

Patients and methods

After obtaining Institutional Review Board approval, we conducted a retrospective review of our institutional database to identify all patients with surgically treated COM-T, from January 2009 to December 2019 in our Level I Trauma Center (which houses a national-referral Musculoskeletal Infection Unit). Inclusion criteria: adult patients (> 16 years old) with culture results available from their first surgical procedure and an established diagnosis of COM according to an internationally accepted definition [13]. For staged-procedure patients, only the first intervention was included for analysis. Patients who did not fit all inclusion criteria were excluded from the study, as were patients for whom all data was not available. The following data were recorded from our institutional database: sex, age, laterality, lesion localization, material or bone exposure, and osteomyelitis type per University of Texas Medical Branch (UTMB) classification, generally known as Cierny–Mader classification [14].

Definitions

- An infection was diagnosed if at least one of the following criteria was fulfilled: (1) Presence of a sinus tract, (2) Bone or osteosynthesis material exposure, (3) Positive COM histology test, (4) Pus or intraoperative abscess, and (5) ≥ 2 positive cultures to the same pathogen.
- Bacterial resistance patterns were based on the Magiorakos et al. classification [15]: Multidrug resistant (MDR): acquired non-susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories. Extensively drug resistant (XDR): non-susceptibility to at least one agent in all but two or fewer antimicrobial categories (i.e., bacterial isolates remain susceptible to only one or two categories). Pan drug resistant (PDR): non-susceptibility to all agents in all antimicrobial categories. This definition was created to describe acquired resistance profiles in *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp., *Enterobacteriales* (other than *Salmonella* and *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* sp. In this series, this definition was extrapolated to coagulase-negative *Staphylococci* and *Pseudomonas* sp.

Surgical sampling technique

Patients should have not received antibiotics for at least two weeks prior to the intervention. Before intravenous antibiotic administration, deep samples were taken according to protocols established in our unit to maximize sample

performance. A special kit of instruments, consisting of six forceps and six 50 mL Falcon® conical tubes, was used to harvest samples. Instrument contact with the skin was avoided, and each forceps was used only once, to avoid bacterial cross-contamination. We obtained only deep specimens of dead bone (sequestrum), interfacial membrane or intramedullary pus during the first part of the surgery. Specimens were sent as soon as possible to the microbiology laboratory. We did not obtain samples from granulation tissue, nor from sinus or cutaneous ulcers. Samples were also always sent for histological examination.

Systemic antibiotic

Once surgical samples were collected for culture, individualized broad-spectrum empirical antibiotic coverage was begun, generally with an antimicrobial schedule that included a glycopeptide (Teicoplanin, due to its superior pharmacokinetic profile and lower risk of inducing nephrotoxicity, as compared to vancomycin) accompanied by either meropenem or a cephalosporin with anti-pseudomonas activity, depending on patient medical history and comorbidities.

Local antibiotic dead-space management

Local antibiotic strategy was chosen according to the type of COM and treatment selected. In single-stage treatments, antibiotic loaded resorbable bone substitutes were used to fill the dead space created after surgical debridement. In most of our cases the antibiotic used was a gentamicin–vancomycin combination. In cases of staged surgical strategy, we prefer to use high-dose antibiotic loaded polymethylmethacrylate (PMMA) during the first stage. PMMA is preferred in this setting as it provides high concentrations of local antibiotics [17–19], enhances stability, and is easily removed at subsequent stages.

Microbiological sample processing

The results of intraoperative culture samples were retrospectively analyzed. Biopsies were submitted in sterile containers, and—in some more recent cases—samples inoculated in blood culture bottles (BacT/Alert®, bioMérieux Inc., Marcy-l'Étoile, France) for submission. The microbiological processing protocol for these samples was maintained with little variation over time. It included tissue homogenization, inoculation into enriched solid and liquid media for aerobic and anaerobic bacterial growth, and extended incubation time. Results were considered negative if there was no visible growth after 14 days of incubation. Microorganisms isolated in culture were identified by manual biochemical tests, such as the analytical profile index, or automated biochemical tests on cards, with mass spectrometry added

to microbial identification in the second half of the study (API®, VITEK®2 and VITEK®MS, respectively, all from bioMérieux Inc.). Antimicrobial susceptibility was continuously assessed by disc diffusion (Neo-Sensitabs™, ROSCO 190 Diagnostica A/S, Denmark), gradient diffusion (E-test®, bioMérieux Inc.) or microdilution (VITEK®2, bioMérieux Inc.) following the recommendations of EUCAST and CLSI guidelines.

Statistical analysis

Categorical variables were presented with their absolute values and percentages, whereas means and standard deviations (SD) were calculated for continuous variables. Groups were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables, as appropriate. Continuous variables were evaluated with Student's *t* test or Mann–Whitney *U* test. Binary logistic regression was conducted for possible associations between variables. All *p* values were two tailed; *p* values < 0.05 were considered as statistically significant. Statistical analysis was performed using the Stata v.14.0 software (StataCorp, College Station, TX).

Results

A total of 173 cases of COM-T in 171 patients were included. Patients were divided into two study periods: 101 patients treated between January 2009 and December 2014, and 72 patients treated between January 2015 and December 2019. Type III and IV in the Cierny and Mader classification (UTMB) [20] was observed in 92.5% (160/171) of the patients. Demographic, anatomical location, and classification details are summarized in Table 1.

Monomicrobial infection was present in 47.4% (82/173) of the cases: 48.5% (49/101) in 2009–14 and 47.2% (34/72) in 2015–2019. Polymicrobial infection comprised 28.3% (49/173) of the cases, being higher in the 2015–2019 period (24.7% versus 33.3%, respectively; *p* = 0.359). In 42 episodes (24.3%), a negative deep-bone culture was obtained: 27.7% (28/101) in the 2009–14 period and 19.4% (14/72) in the 2015–2019 period (*p* = 0.266).

In situ exposed bone or exposed metalwork (EMW) was present in 12.4% of the episodes. No statistically significant differences were found regarding sample negativity or identification of mono or polymicrobial infection in relation to EMW (*p* = 0.863).

Profile of identified organisms

A total of 200 positive cultures were obtained. The most commonly isolated microorganisms were coagulase-negative *Staphylococci* (CoNS) present in 24.5% of the cultures.

Table 1 Description of characteristics of all patients analyzed

Characteristics % (n)	Patients (n=171)
Gender	
Male	76.6 (131)
Female	23.4 (40)
Laterality	
Right	53.2 (91)
Left	45.6 (78)
Bilateral	1.2 (2)
Bone segment affected	
Proximal	10.4 (18)
Midshaft	41.6 (72)
Distal	48 (83)
Exposed metalwork/In situ exposed bone	
Yes	12.3 (21)
No	86.5 (148)
Not known	1.2 (2)
COM type (UTMB)	
Type I	2.9 (5)
Type II	4.6 (8)
Type III	41.6 (72)
Type IV	50.9 (88)

n number of patients, *EMW* in situ exposed bone or exposed metalwork, *UTMB* The Cierny and Mader Classification (University of Texas Medical Branch) [12]

Overall, Gram-negative bacilli (GNB) were isolated in 35.5% of the cultures, with Enterobacterales species in 20%—led by *Enterobacter cloacae* in 10% (20/200). All isolated pathogens are summarized in Table 2. No statistically significant differences were observed when comparing Gram-positive and Gram-negative bacterial infections between periods: 59.2% for 2009–14 vs. 50% between 2015 and 19 ($p=0.18$) and 37% vs. 33.7% ($p=0.62$), respectively.

Antibiotic sensitivity profile

Bacterial sensitivities to specific antibiotics are shown in Tables 3 and 4. The most-used combination of local antibiotics, glycopeptide (vancomycin) plus aminoglycoside (gentamicin or tobramycin), yielded low resistance rates in the most frequently occurring microorganisms. Our results show that the combination of vancomycin and aminoglycoside is effective against more than 90% of the most frequent microorganisms.

Multidrug-resistant organisms

MDROs were present in 15% of the cultures (30/200), with 10.1% (13/108) in the 2009–2014 group and 18.5% (17/92) for 2015–2019 ($p=0.07$). Five patients presented samples

with two different MDROs. Twenty of the thirty cases in which MDROs were detected (66.7%) corresponded with polymicrobial infections (Table 5). Thirteen out of 71 Gram-negative infections (18.3%) were caused by MDROs. There were seven cases of non-fermenting organisms—three cases of *P. aeruginosa*, two of *A. baumannii* and two of *S. maltophilia*, included for its inherent intrinsic resistance. MDROs were found in 15.8% (6/38) of Enterobacterales infections: two cases of *E. cloacae* (2/20, 10%), two of *E. coli* (2/4, 50%), one of *P. mirabilis* (1/6, 16.7%) and one case of *M. morganii* (1/1, 100%). Three cases were detected with the potential to over-express AmpC-type beta-lactamase chromosomal hyperproduction, one case of AmpC-type beta-lactamase plasmid hyperproduction and one case of extended-spectrum beta-lactamase producers (ESBL) mechanism. In Gram-positive bacterial infection, seventeen MDROs were identified (17/106, 16%). We detected five cases of *Staphylococcus epidermidis* (5/18, 27.7%), eight cases of CoNS other than *S. epidermidis* (NonSe-CoNS) (8/31, 25.8%) and four cases of methicillin-resistant staphylococci (MRS). No XDR or PDR pathogens were identified in this series of COM-T.

Discussion

In this series of 173 cases of COM-T, we found that most infections were caused by staphylococci, even though a small reduction of Gram-positive cocci—specifically related to CoNS—has been observed. An upward trend of MDROs has been observed over the last decade, being involved in 15% of study cases. As far as the authors know, this is the first study to specifically analyze the etiology of COM-T in a National Reference Infection Center.

Most cases in this study were monomicrobial infections, most frequently by Gram-positive cocci. The most commonly isolated species were CoNS (24.5%) and *S. aureus* (20.5%). Both presented a non-significant diminution in the 2005–2019 period. This trend has also been observed in other studies of periprosthetic infection [7, 21, 22]. An improvement in prophylaxis strategies, adding a glycopeptide to the cephalosporin, might explain this [23]. Regarding Gram-negative bacilli infections, recent PJI studies have reported large percentages, as high as 42% in one series [7, 21]. Our series found 35.5% GNB infections, with a non-significant statistical decrease from 37 to 33.7%.

Negative deep-bone cultures were observed in 24.3% of the cases, similar to other published studies [3, 4]. The small decrease in negative culture rate (27.7% in the 2009–2014 period and 19.4% in the 2015–2019 period; $p=0.266$) can likely be explained by more severe control of the antibiotic-free period before surgery, and improvement of microbiological analyses and sample techniques. Conversely, there remains a lack of consensus on an internationally accepted

Table 2 Isolated microorganisms from surgical samples of COM-T

	Total	2009–14	2015–19	p value between periods
Microorganisms	200	108	92	
Gram-positive bacteria	110 (55%)	64 (59.2%)	46 (50%)	0.18
Coagulase-negative Staphylococci (CoNS)	49 (24.5%)	28 (26%)	21 (22.8%)	0.61
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (MSSA)	37 (18.5%)	24 (22.2%)	13 (14.1%)	0.14
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	4 (2%)	1 (0.9%)	3 (3.3%)	0.33
<i>Streptococcus</i> sp.	7 (3.5%)	5 (4.6%)	2 (2.2%)	0.45
<i>Enterococcus</i> sp.	3 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (1.1%)	1
<i>Bacillus</i> sp.	4 (2%)	2 (1.9%)	2 (2.2%)	1
<i>Corynebacterium</i> sp.	2 (1%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	1
Others ^a	4 (2%)	1 (0.9%)	3 (3.3%)	0.33
Gram-negative bacteria	71 (35.5%)	40 (37%)	31 (33.7%)	0.62
Enterobacterales	40 (20%)	24 (22.2%)	16 (17.4%)	0.36
<i>Enterobacter cloacae</i>	20 (10%)	9 (8.3%)	11 (12%)	0.39
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (3%)	4 (3.7%)	2 (2.2%)	0.68
<i>Escherichia coli</i>	4 (2%)	3 (2.8%)	1 (1.1%)	0.62
<i>Serratia marcescens</i>	4 (2%)	4 (3.7%)	0	0.12
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.5%)	1 (0.9%)	0	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0.5%)	1 (0.9%)	0	1
Other enterobacterales ^b	4 (2%)	2 (1.9%)	2 (2.2%)	0.7
Non-fermenting Gram-negative Bacilli	31 (15.5%)	16 (14.8%)	15 (16.3%)	0.75
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (9.5%)	11 (10.2%)	8 (8.7%)	0.72
Other <i>Pseudomonas</i> spp.	6 (3%)	3 (2.8%)	3 (3.3%)	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (2%)	0	4 (4.3%)	0.043
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (1%)	2 (1.9%)	0	0.50
Anaerobic bacteria	17 (8.5%)	4 (3.7%)	13 (14.1%)	0.010
<i>Clostridium acetabulosum</i>	7 (3.5%)	2 (1.9%)	5 (5.4%)	0.25
<i>Finnegoldia magna</i>	6 (3%)	1 (0.9%)	5 (5.4%)	0.09
Other anaerobic bacteria ^c	4 (2%)	1 (0.9%)	3 (3.3%)	0.33
Yeast^d	2 (1%)	0	2 (2.2%)	0.21

^aOther Gram-positive bacteria: *Dermabacter hominis*, *Nocardia mexicana*

^bOther Gram-negative bacteria: *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*

^cOther anaerobic bacteria: *Propionibacterium* sp., *Actinomyces neuii*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus* sp

^dYeast: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*

definition of COM, so that different authors establish their own criteria for what is or is not osteomyelitis, making it difficult to know the true proportion of false negatives [24, 25].

Taking into account this problem and with the aim of improving the reproducibility of the results, an international consensus definition has been used for diagnosis of the infection, based on confirmatory criteria that are not exclusively microbiological. A negative culture can certainly mean a true negative result, and thus a misdiagnosis of infection. In cases of culture-negative results, molecular tests, based on 16S rRNA, are usually performed [26], but with inconsistent results; other molecular techniques such as PCR-multiplex or NGS could shed light in this field, but their true usefulness is still unknown [26]. If final microbiological examination

is deemed negative, but with presence of other confirmatory infection criteria, a true culture-negative infection is established. In such patients a case-by-case antibiotic treatment is discussed by our dedicated multidisciplinary unit, based on the specific case's features.

As described in other series [1, 6], an increase of polymicrobial infections has also been observed. This apparent increase in mixed flora is probably due to better detection methods rather than a real change in etiology. It seems logical to believe that EMW is associated with an increased risk of polymicrobial infection due to the breakdown of the dermal barrier. However, no statistical correlation was found between exposed bone or in situ EMW and negative, monomicrobial or polymicrobial infections. Sheehy et al.

Table 3 Antimicrobial resistance data in Gram-positive isolates

Antibiotic	CoNS	MSSA	MRSA	<i>Streptococcus</i> sp.	<i>Enterococcus</i> sp.	<i>Bacillus</i> sp.	<i>Corynebacterium</i> sp.	<i>Cutibacterium acnes</i>
Penicillin	82.6% (38/46)	86.5% (32/37)	100% (4/4)	14.3% (1/7)	33.3% (1/3)	100% (4/4)	50% (1/2)	14.3% (1/7)
Cloxacillin	50% (23/46)	NT	100% (4/4)	0%	33.3% (1/3)	0%	NT	NT
Amoxicillin clavulanic acid	1.3% (6/46)	NT	–	0%	33.3% (1/3)	75% (3/4)	0%	0%
Cefotaxin	0%	NT	0%	14.3% (1/7)	NT	0%	0%	NT
Vancomycin	0%	0%	0%	0%	0%	25% (1/4)	0%	0%
Teicoplanin	2.2% (1/46)	0%	0%	0%	0%	25% (1/4)	0%	–
Gentamicin	26% (12/46)	5.4% (2/37)	0%	0%	33.3% (1/3)	25% (1/4)	0%	–
Tobramycin	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	–
Linezolid	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Rifampicin	6.5% (3/46)	2.7% (1/37)	50% (2/4)	14.3% (1/7)	0%	75% (3/4)	0%	0%
Clindamycin	23.9% (11/46)	16.2% (6/37)	0%	28.6% (2/7)	33.3% (1/3)	25% (1/4)	0%	14.3% (1/7)
Cotrimoxazole	21.7% (10/46)	0%	0%	0%	NT	0%	0%	NT
Ciprofloxacin	26% (12/46)	13.5% (5/37)	75% (3/4)	0%	33.3% (1/3)	0%	50% (1/2)	0%
Levofloxacin	2.2% (1/46)	2.7% (1/37)	0%	0%	0%	0%	0%	0%

MSSA methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MRSA methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, NT not tested

Table 4 Antimicrobial resistance data in Gram-negative Bacilli isolates

Antibiotic	Non-fermenting Gram-negative Bacilli				Enterobacteriales				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Other <i>Pseudomonas</i>	<i>A. baumannii</i> ^a	<i>S. maltophilia</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. marcescens</i>
Ampicillin	NT	NT	NT	100% (2/2)	100% (4/4)	50% (3/6)	100% (1/1)	100% (20/20)	75% (3/4)
Amoxicillin-clavulanic acid	NT	NT	NT	IR	75% (3/4)	(1/6)	IR	IR	IR
Cefuroxime	NT	NT	NT	IR	50% (2/4)	0%	IR	IR	IR
Cefotaxime	NT	NT	NT	IR	50% (2/4)	16.7% (1/6)	100% (1/1)	15% (3/20)	0%
Ceftazidime	21% (4/19)	16.7% (1/6)	25% (1/4)	100% (2/2)	50% (2/4)	16.7% (1/6)	100% (1/1)	15% (3/20)	0%
Cefepime	36.8% (7/19)	33.3% (2/6)	25% (1/4)	100% (2/2)	25% (1/4)	16.7% (1/6)	0%	5% (1/20)	0%
Piperacillin Tazobactam	21% (4/19)	16.7% (1/6)	25% (1/4)	100% (2/2)	75% (3/4)	16.7% (1/6)	100% (1/1)	20% (4/20)	0%
Aztreonam	21% (4/19)	83.3% (5/6)	0%	50% (1/2)	0%	0%	0%	0%	0%
Cotrimoxazole	NT	NT	25% (1/4)	0%	75% (3/4)	33.3% (2/6)	0%	10% (2/20)	0%
Ciprofloxacin	36.8% (7/19)	33.3% (2/6)	25% (1/4)	50% (1/2)	75% (3/4)	0%	100% (1/1)	5% (1/20)	0%
Tobramycin	0%	0%	25% (1/4)	IR	NT	NT	NT	NT	NT
Gentamicin	10.5% (2/19)	16.7% (1/6)	50% (2/4)	IR	25% (1/4)	33.3% (2/6)	0%	5% (1/20)	0%
Amikacin	5.3% (1/19)	16.7% (1/6)	25% (1/4)	IR	0%	0%	0%	0%	0%
Colistin	0%	0%	0%	50% (1/2)	0%	0%	100% (1/1)	0%	0%

NT not tested, IR intrinsic resistance

^aResistance to ampicillin-sulbactam in *A. baumannii* was 0%, which is not tested for the rest of GNB

Table 5 MDROs with clinical impact

Culture	Period	Microorganism	Mechanism of resistance	Polymicrobial infection
1	2009–2014	<i>P. putida</i>	^a	Yes (two cases of MDR: SPCN + <i>P. putida</i>) ^b
2	2015–2019	<i>P. aeruginosa</i>		No
3	2009–2014	<i>P. aeruginosa</i>		No
4	2015–2019	<i>A. baumannii</i>		Yes (two cases of MDR: <i>A. baumannii</i> + <i>S. maltophilia</i>) ^b
5	2015–2019	<i>A. baumannii</i>		Yes (two cases of MDR: <i>A. baumannii</i> + <i>E. cloacae</i>) ^b
6	2009–2014	<i>S. maltophilia</i>		Yes
7	2015–2019	<i>S. maltophilia</i>		Yes (two cases of MDR: <i>A. baumannii</i> + <i>S. maltophilia</i>) ^b
8	2015–2019	<i>E. cloacae</i>	Chromosomal AmpC	Yes (two cases of MDR: <i>A. baumannii</i> + <i>E. cloacae</i>) ^b
9	2015–2019	<i>E. cloacae</i>	Chromosomal AmpC	Yes (two cases of MDR: CoNS and <i>E. cloacae</i>) ^b
10	2009–2014	<i>E. coli</i>	ESBL	Yes (two cases of MDR: <i>E. coli</i> and <i>P. mirabilis</i>) ^b
11	2015–2019	<i>E. coli</i>	AmpC plasmid	Yes
12	2009–2014	<i>P. mirabilis</i>	–	Yes (two cases of MDR: <i>E. coli</i> and <i>P. mirabilis</i>) ^b
13	2009–2014	<i>M. morgani</i>	Chromosomal AmpC	No
14	2015–19	<i>S. aureus</i>	MRSA	Yes
15	2015–2019	<i>S. aureus</i>	MRSA	Yes
16	2015–2019	<i>S. aureus</i>	MRSA	No
17	2009–2014	<i>S. aureus</i>	MRSA	No

^aMultifactorial antimicrobial resistance that may involve decreased permeability of the bacterial outer membrane caused by the loss or reduced expression of some porins, presence or overexpression of active efflux pump systems and (hyper)production of hydrolytic or inactivating enzymes such as beta-lactamases

^bCultures 4 and 7 are from the same patient, cultures 5 and 8 are from the same patient, cultures 10 and 12 are from the same patient

observed a relation between low-grade pathogens and history of EMW, and an association between negative culture and the absence of EMW history or fracture [6]. Dudareva et al. reported that metalwork was associated with MDROs infection [3].

Implication of MDROs is a concerning universal health-care problem. With regard to PJIs, the majority of MDROs have been associated with an increase of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. Following the classical Magiorakos criteria [15] and extrapolating this definition to CoNS and *Pseudomonas* spp., we observed a 15% incidence of MDR organisms, with no statistical difference between periods. In our series, no XDR or PDR cases were observed. It is interesting to note that 66.7% of MDRO cultures were mixed-flora samples, and that five patients presented samples with two MDROs; all patients had undergone multiple surgeries and long hospitalization periods in the context of limb-threatening injuries.

The role of local antibiotics is of vital importance, as their concentration at the surgical site following implantation seems to be higher, and their use avoids some of the adverse effects of systemic antibiotics [27, 28]. Their selection is crucial, as it cannot be modified post-operatively in single-stage surgical patients. Our results suggest that the combination of a glycopeptide (vancomycin) with an aminoglycoside (gentamicin or tobramycin) could be an optimal choice, as it covers more than 90% of the most

frequently seen microorganisms. Dudareva et al. found that this combination of antibiotics encountered only 7.2% of resistant microorganisms [3]. These results support the abandonment of routine percutaneous biopsies prior to surgery, since their effectiveness and actual sensitivity is not clear [8, 10, 11]. If this combination of local antibiotics is used, most microorganisms are covered in the early postoperative period; later, a targeted systemic antibiotic can be started based on the sensitivity profile of the isolated pathogen.

Regarding systemic treatment, the most broadly effective antibiotic following radical surgical debridement may be a glycopeptide with B-lactam, such as a cephalosporin or carbapenem. We advocate empirical treatment that addresses typical skin flora, plus a local antibiotic—then await microbiological sample results to decide on a targeted treatment. Judging from results in this study, we believe the best approach to COM-T does not necessarily include a broad-spectrum antibiotic such as a carbapenem for empirical treatment, because we did not observe a high incidence of ESBL producers. However, we recommend a multidisciplinary team decision and a case-specific choice of empirical antibiotic, taking in account patient medical history and comorbidities, previous surgeries in other centers, and prior antibiotic use. Antimicrobial therapy in COM-T is complex, and further studies are necessary to establish accurate etiological diagnosis and individualized therapy.

Several limitations should be acknowledged when reviewing the present study. First, it is retrospective, and so suffers from the inherent weaknesses of this study type. Second, our patient cohort could be considered small, though it is comparable to those of similar studies; this fact limited statistical power, and therefore the generalizability of results. Finally, all care was provided at a single, high-volume, specialized center, and it may be difficult to extrapolate our results to those of units which are smaller or located in other countries, with different patient characteristics. It is vital to establish the specific epidemiology of any specific center and to employ empirical treatment adequate to individual results. Studies employing prospective data retrieval, larger patient bases and more extensive follow-up are undoubtedly needed.

Conclusions

According to the results of the present study, rates of Gram-positive and Gram-negative infections remained consistent during the two study periods, but with an upward trend in MDRO and polymicrobial infections detected. The local combination of a glycopeptide plus an aminoglycoside was effective in treating the most frequently isolated microorganisms.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of data and materials The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Conflict of interest All authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical approval The present study obtained the Institutional Review Board approval.

Consent to participate Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Consent to publish The authors affirm that human research participants provided informed consent for publication of all data present in the manuscript.

References

- Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE et al (2015) Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Jt Surg* 97(10):837–845
- Trampuz A, Zimmerli W (2006) Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury* 37(Suppl 2):S59–S66. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.04.010>
- Dudareva M, Hotchen AJ, Ferguson J et al (2019) The microbiology of chronic osteomyelitis: changes over ten years. *J Infect* 79(3):189–198. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.07.006>
- Vemu L, Sudhakaran S, Mamidi N et al (2018) Need for appropriate specimen for microbiology diagnosis of chronic osteomyelitis. *J Lab Physicians* 10:21–25
- Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N et al (2018) Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. *Int J Infect Dis* 70:10–14
- Sheehy SH, Atkins BA, Bejon P et al (2010) The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. *J Infect* 60:338–343
- Benito N, Franco M, Ribera A et al (2016) Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicenter cohort study. *Clin Microbiol Infect* 22(8):732.e1–732.e7328. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.004>
- Maffulli N, Papalia R, Zampogna B et al (2016) The management of osteomyelitis in the adult. *Surgeon* 14(6):345–360
- White LM, Schweitzer ME, Deely DM, Gannon F (1995) Study of osteomyelitis: utility of combined histologic and microbiologic evaluation of percutaneous biopsy samples. *Radiology* 197(3):840–842
- Wu JS, Gorbachova T, Morrison WB, Haims AH (2007) Imaging guided bone biopsy for osteomyelitis: are there factors associated with positive or negative cultures? *AJR Am J Roentgenol* 188(6):1529–1534
- Corona PS (2016) Role of Pre-operative bone biopsy in the microbiological diagnosis of lower extremity chronic osteomyelitis. *Bone Jt J* 98-B(SUPP 23):18
- Mifsud M, Ferguson JY, Stubbs DA, Ramsden AJ, McNally MA (2020) Simultaneous debridement, Ilizarov reconstruction and free muscle flaps in the management of complex tibial infection. *J Bone Jt Infect* 6(3):63–72. <https://doi.org/10.5194/jbji-6-63-2020>
- Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA et al (2018) Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury* 49(3):505–510. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.08.040>
- Cierny G III, Mader JT, Pennick JJ (2003) A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 414:7–24
- Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB et al (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18(3):268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Perry CR, Pearson RL, Miller GA (1991) Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 73(5):745–749
- Corró S, Vicente M, Rodríguez-Pardo D et al (2020) Vancomycin-gentamicin prefabricated spacers in 2-stage revision arthroplasty for chronic hip and knee periprosthetic joint infection: insights into reimplantation microbiology and outcomes. *J Arthroplasty* 35(1):247–254
- Stravinskis M, Horstmann P, Ferguson J et al (2016) Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute: in vitro and clinical release studies. *Bone Jt Res* 5(9):427–435
- Stevens CM, Tetsworth KD, Calhoun JH et al (2005) An articulated antibiotic spacer for the management of infected total knee replacement: comparison of elution properties from simplex and palacos PMMA. *J Orthop Res* 23:27–33
- Cierny G, Mader JT, Pennick JJ (2003) A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop* 414:7–24
- Peel TN, Cheng AC, Buising KL et al (2012) Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective?

- Antimicrob Agents Chemother 56(5):2386–2391. <https://doi.org/10.1128/AAC.06246-11>
22. Tai D, Patel R, Abdel MP et al (2021) Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a database study. *Clin Microbiol Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.006>
 23. Huang SS, Plat R (2003) Risk of methicillin-resistant staphylococcus aureus infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 36(3):281–285
 24. Walter G, Kemmerer M, Kappler C, Hoffmann R (2012) Treatment algorithms for chronic osteomyelitis. *Dtsch Arzteblatt Int* 109(14):257–264
 25. Schmidt HGK, Tiemann AH, Braunschweig R, Diefenbeck M, Bühler M, Abitzsch D et al (2011) Definition of the diagnosis osteomyelitis-osteomyelitis diagnosis score (ODS). *Z Orthop Unfallchirurgie* 149(4):449–460
 26. Sadowy E, Hryniewicz W (2020) Identification of *Streptococcus pneumoniae* and other *Mitis streptococci*: importance of molecular methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39(12):2247–2256. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03991-9>
 27. Butini ME, Cabric S, Trampuz A, Di Luca M (2018) In vitro anti-biofilm activity of a biphasic gentamicin-loaded calcium sulfate/hydroxyapatite bone graft substitute. *Colloids Surf B Biointerfaces* 161:252–260
 28. Post V, Wahl P, Richards RG, Moriarty TF (2017) Vancomycin displays time-dependent eradication of mature *Staphylococcus aureus* biofilms. *J Orthop Res* 35(2):381–388

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

4.2 Article 2

Corona PS, Carbonell-Rosell C, Vicente M, Serracanta J, Tetsworth K, Glatt V. Three-stage limb salvage in tibial fracture related infection with composite bone and soft-tissue defect. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 2021 <https://doi.org/10.1007/s00402-021-04299-9>

Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery
<https://doi.org/10.1007/s00402-021-04299-9>

TRAUMA SURGERY



Three-stage limb salvage in tibial fracture related infection with composite bone and soft-tissue defect

Pablo S. Corona^{1,2,3} · Carla Carbonell-Rosell^{1,2} · Matías Vicente^{1,2,3} · Jordi Serracanta⁴ · Kevin Tetsworth^{5,6} · Vaida Glatt^{6,7}

Received: 20 February 2021 / Accepted: 1 December 2021
 © The Author(s) 2021

Abstract

Introduction Managing critical-sized tibial defects is one of the most complex challenges orthopedic surgeons face. This is even more problematic in the presence of infection and soft-tissue loss. The purpose of this study is to describe a comprehensive three-stage surgical protocol for the reconstruction of infected tibial injuries with combined bone defects and soft-tissue loss, and report the clinical outcomes.

Materials and methods A retrospective study at a specialized limb reconstruction center identified all patients with infected tibial injuries with bone and soft-tissue loss from 2010 through 2018. Thirty-one patients were included. All cases were treated using a three-stage protocol: (1) infected limb damage control; (2) soft-tissue coverage with a vascularized or local flap; (3) definitive bone reconstruction using distraction osteogenesis principles with external fixation. Primary outcomes: limb salvage rate and infection eradication. Secondary outcomes: patient functional outcomes and satisfaction.

Results Patients in this series of chronically infected tibias had been operated upon 3.4 times on average before starting our limb salvage protocol. The mean soft-tissue and bone defect sizes were 124 cm² (6–600) and 5.4 cm (1–23), respectively. A free flap was performed in 67.7% (21/31) of the cases; bone transport was the selected bone-reconstructive option in 51.7% (15/31). Local flap failure rate was 30% (3/10), with 9.5% for free flaps (2/21). Limb salvage rate was 93.5% (29/31), with infection eradicated in all salvaged limbs. ASAMI bone score: 100% good/excellent. Mean VAS score was 1.0, and ASAMI functional score was good/excellent in 86% of cases. Return-to-work rate was 83%; 86% were “very satisfied” with the treatment outcome.

Conclusion A three-stage surgical approach to treat chronically infected tibial injuries with combined bone and soft-tissue defects yields high rates of infection eradication and successful limb salvage, with favorable functional outcomes and patient satisfaction.

Keywords Bone transport · Infected tibial injury · Limb salvage · Limb-threatening injuries · Distraction osteogenesis · Fasciocutaneous free flap

Pablo S. Corona and Carla Carbonell-Rosell contributed equally to the production of this paper.

✉ Carla Carbonell-Rosell
ccarbonell@vhebron.net

¹ Orthopaedic Surgery Department, Vall d’Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

² Septic and Reconstructive Surgery Unit (UCSO), Orthopaedic Surgery Department, Vall d’Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

³ Musculoskeletal Tissue Engineering Group, Vall d’Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Department of Plastic Surgery and Major Burn, Vall d’Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵ Department of Orthopaedic Surgery, Royal Brisbane and Women’s Hospital, Brisbane, Australia

⁶ Orthopaedic Research Centre of Australia, Brisbane, Australia

⁷ Department of Orthopaedic Surgery, University of Texas Health Science Center San Antonio, San Antonio, TX, USA

Abbreviations

DO	Distraction osteogenesis
VAS	Visual Analogue Scale
RTW	Return to work
SAPS	Self-Administered Patient Satisfaction Scale
ASAMI	Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov classification
LEFS	Lower-Extremity Functional Scale
TSP	Three-stage surgical treatment protocol
iLDC	Labelled infected-limb damage control
PMMA	Polymethylmethacrylate
NPWT	Negative pressure wound therapy
WRP	Wound reconstruction phase
BRP	Bone reconstruction phase
ALT	Anterolateral thigh flap
EFT	External fixation time
BHI	Bone Healing Index
FRI	Fracture related infection
COM	Chronic osteomyelitis
LTI	Limb-threatening injuries

Introduction

The tibia is frequently subjected to severe trauma, sometimes resulting in combined bone and soft-tissue loss [1]. Despite adequate initial treatment, complications including fracture, non-union and infection are common [2]. Resulting either from the trauma itself, or subsequent surgical debridement, there may be substantial bone loss, and reconstruction of these defects remains one of the most difficult challenges in orthopedic surgery. This complexity is compounded when there is concomitant soft-tissue loss and infection, and amputation is sometimes a reasonable alternative [3].

With such devastating limb-threatening injuries, the fundamental question is, inevitably, the debate between salvage and amputation [3, 4]. These patients need to be treated at a center experienced in bone and joint infection. The interaction between various specialists as part of an orthoplastic treatment concept allows a simultaneous multidisciplinary approach while the patient is located at a single institution. There is some consensus that limb salvage is preferable to primary amputation [4] whenever there is an expectation that it can be achieved in a reasonable time frame with low risk of infection, while maintaining the probability of satisfactory functional outcomes.

To achieve limb salvage, one must eliminate infection and restore both soft-tissue and bone continuity while preserving adequate limb function [5]. Reconstruction can be difficult and complex, but typically requires radical debridement of all necrotic bone and soft tissues; this can lead to larger bone defects and the need for soft-tissue reconstruction. Despite extensive literature devoted to the topic [5, 6], the

timing of address to the different components of the problem (infection, soft-tissue reconstruction, and bone defect) remains a matter of debate [7]. Management can either be completed in a single procedure or under a staged protocol; both approaches have their advantages and disadvantages [5–9]. The final outcome is influenced by additional variables, including pre-existing host factors, impaired local vascularity, the mechanism of injury, microbiology, and patient expectations [7].

Based on our experience in managing patients with complex infected tibial injuries with combined bone and soft-tissue defects, we have refined a comprehensive three-stage limb-salvage treatment protocol. The purpose of this study is to describe this protocol, and report on its clinical outcomes. The primary outcome measures were limb-salvage rate, and the rate of successful infection eradication. Secondary outcomes document bone defect reconstruction techniques, soft-tissue reconstruction procedures, objective functional results, and subjective patient-reported satisfaction. The hypothesis is that this protocol is associated with a high rate of limb salvage, a low rate of residual infection, and that it consistently delivers both high levels of patient satisfaction and favorable functional outcomes.

Methods

Following institutional review board (IRB) approval, this study was conducted using a retrospective analysis design. Our institutional database was reviewed to identify all patients with infected tibial injuries (posttraumatic or post-surgical) with combined bone and soft-tissue defects, treated under this three-stage protocol between January 2010 and December 2018. In all cases, soft-tissue reconstruction was performed with either vascularized free flaps or a local rotational flap; bone reconstruction was performed using external fixation based on distraction osteogenesis (DO) principles.

All patients had confirmed deep infection according to the internationally accepted definition [10], including at least one of the following criteria: (1) sinus tract; (2) bone or implant exposure; (3) positive histology; (4) gross pus or intraoperative abscess; (5) ≥ 2 positive cultures for the same pathogen. Final confirmation of infection eradication was only made if the patient met all the following criteria: no further intervention related to infection; no death related to infection; no need for suppressive antibiotic treatment, and no persistent clinical signs of infection [11].

Exclusion criteria: pediatric patients; first surgical procedure cultures unavailable; infected bone defects without soft-tissue defects, and less than 12 months of follow-up after completing treatment.

Final clinical assessment included the Visual Analogue Scale (VAS), return to work (RTW) status, the Self-Administered Patient Satisfaction Scale (SAPS) [12], and the Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov (ASAMI) classification [13]. Final patient functional outcome was based on the 20-item Lower-Extremity Functional Scale (LEFS), assessing patient ability to perform everyday tasks [14].

Three different external fixators were used: either a monolateral rail (LRS-Advance[®], Orthofix, Verona, Italy), an Ilizarov-type circular frame (Truelok[®], Orthofix, Verona, Italy, and ClickIt[®]-CF, Mikai S.p.A, Genova, Italy), or a hexapod frame (Truelok[®] Hex, Orthofix, Verona, Italy), selected based on specific case characteristics.

Three-stage surgical treatment protocol (TSP)

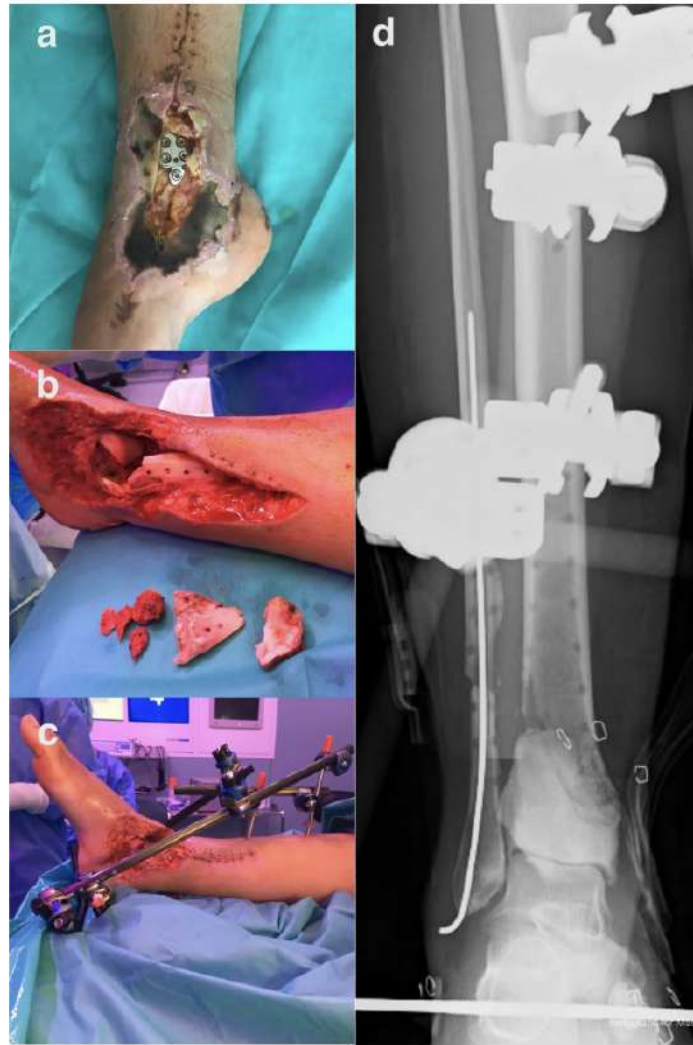
Under this protocol, surgical management is temporally divided into three discrete treatment phases. The first stage is labeled infected-Limb Damage Control (iLDC), where the goal is infection eradication and extremity resuscitation (Fig. 1). Surgical debridement is the focus, requiring removal of all contaminated hardware and macroscopic devitalized bone and soft tissue [5, 6]. Resection of infected tissue is undertaken from an oncologic perspective to obtain 5 mm margins of healthy tissue (Fig. 1b). To eliminate dead space, a case-specific polymethylmethacrylate (PMMA) spacer is made using antibiotic-loaded acrylic cement (*Vancogenx*[®]; Tecres; Verona, Italy), with the addition of extra powdered vancomycin and tobramycin. PMMA is preferred as it effectively obliterates dead space, achieves high concentrations of local antibiotics without risk of systemic toxicity [15], enhances stability, and is easily removed during subsequent stages. An interim modular external fixator (Galaxy[™]; Orthofix; Verona, Italy or ClickIt[®]-ER, Mikai S.p.A, Genova, Italy) is normally applied (Fig. 1c, d). Temporary wound coverage is provided, generally using negative pressure wound therapy (NPWT). Consistent postoperative antibiotic protocols were administered under the direction of infectious disease consultants as part of our dedicated multidisciplinary unit. In general, antibiotic treatment was selected according to the susceptibility profile of the isolated bacteria. If the pathogen is known prior to first debridement surgery, a targeted prophylaxis after intraoperative sampling is used; the patient starts with directed intravenous antibiotic therapy that can be modified depending on the results of intraoperative cultures. If, after a minimum of 10 days with intravenous treatment, an oral antibiotic with good bioavailability and correct bone penetration is available, antibiotic treatment is switched to oral. In such a pseudo-oncological approach, long-term antibiotic treatment is not usually

needed, with an average antibiotic treatment of 4–6 week in total. The reason for staging this phase is to reduce physiological stress for the patient and the very compromised limb, ensure the correct etiological diagnosis of the infection, check the evolution of the soft tissues in order to design the most appropriate type of skin reconstruction, and lower the bacterial load as much as possible prior to the second stage of reconstruction.

The second surgical stage is called the Wound Reconstruction Phase (WRP); it involves formal procedures to achieve durable, pliable, soft-tissue reconstruction. Healthy soft-tissue reconstruction results in a biological chamber that prevents recolonization, acts as antibiotic carrier and promotes bone healing, a fundamental principle of treatment [5, 6]. In all patients a CT-angiography is requested to check the vascular anatomy for a possible microsurgical flap. The patient is evaluated together with an expert in plastic-reconstructive surgery who is part of our dedicated multidisciplinary unit, in an orthoplastic approach concept. Inability to achieve effective coverage is an indication that limb salvage should be abandoned, and amputation recommended. Ideally, this second phase should be performed within 10 days after the first surgery. During this second stage, repeat debridement is performed, the spacer is changed, and deep microbiology samples are again collected. The type of flap is selected based on clinical considerations, anticipating the need to later lift the flap to complete osseous reconstruction.

The third and final element of the three-stage protocol is the Bone Reconstruction Phase (BRP). The objective of delaying this last stage is to reconstruct the bone defect only after the infection is fully controlled and coverage has been secured. During this stage the temporary external fixator is removed, the flap is lifted, and the PMMA spacer extracted (Fig. 2c). Repeat debridement is performed and specimens obtained to confirm infection eradication. DO [16] based procedures are our technique of choice for reconstruction of massive segmental tibial defects in adults. For small defects (< 1 cm) we simply shorten the leg through monofocal compression, with or without autologous cancellous bone graft. For defects smaller than 4 cm, the shortening-lengthening procedure is used; for defects larger than 4 cm, bone transport techniques [17] are preferred. The selected external device is applied in a standard fashion (Fig. 2f, g). The osteotomy is most often performed percutaneously using a Gigli saw [18]. Distraction begins 10–14 days after the third-stage procedure, initially at 1 mm/day in four equal increments, with the rate later adjusted according to regenerate bone formation. The docking site was not routinely modified after completing transport; once consolidation was achieved, the fixator was removed (Fig. 3h, i), and full weight-bearing begun with a functional boot for 6 weeks. After external frame removal, patients were brought in to our outpatient department at 2 weeks, 1, 3 and 6 months, and

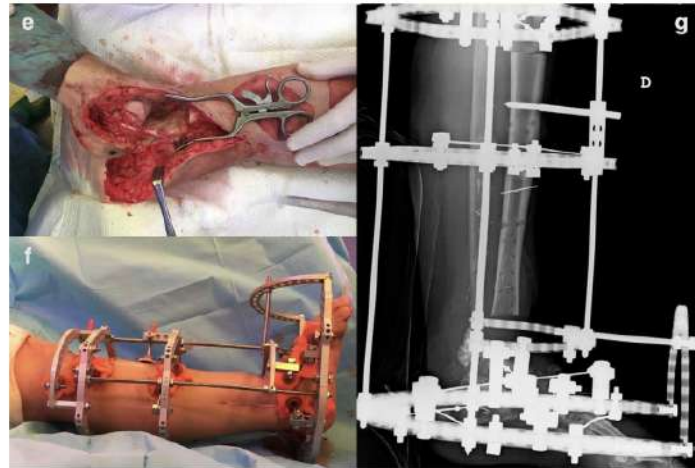
Fig. 1 Panel of images demonstrating the 3-stage protocol for management of an infected distal tibial fracture initially stabilized with a plate; **a** preoperative clinical image of a 32-year-old woman with a massive infected soft-tissue defect and a long segment of grossly necrotic bone (with joint involvement); **b** intra-operative image following radical debridement, resulting in a critical segmental bone defect (5 cm) now replaced with antibiotic-laden PMMA; **c** intra-operative image demonstrating a cement spacer together with a temporary (<10 days) modular external fixator used to obliterate dead space and confer stability; **d** post-operative radiograph after completing the first stage; negative pressure wound therapy (NPWT) device applied to isolate the wound between first and second stages



1 year after surgery. Beyond this period, if no complications had been identified, patients were followed on a bi-annual basis. Although the orthopedic surgeon is the team leader in the decision-making process during follow-up, both plastic surgeon and infectious diseases specialist (members of our multidisciplinary unit) are involved in the follow-up of these patients.

Demographic factors and clinical characteristics were summarized as means and percentages for categorical variables. Means were calculated for continuous variables. Fisher's exact test was used to analyze the independence of success rate and satisfaction levels of the different groups. Statistical significance was established for p values < 0.05. All calculations were made using R software version 4.0.2.

Fig. 2 Panel of images demonstrating the 3-Stage Protocol; **e** third-stage procedure, previous (second stage) soft-tissue coverage obtained through a free anterolateral thigh (ALT) flap to reconstruct the massive soft-tissue defect; during the third stage, the flap is lifted and the spacer is extracted (notice the dome of the talus); **f** definitive reconstruction of the segmental bone defect is achieved using a tibiotalar arthrodesis through circular-frame bone transport; **g** postoperative radiograph after the third stage has been completed



Results

From January 2010 through December 2018, a total of 31 complex infected tibial injuries with combined bone defects and soft-tissue loss were treated using this three-stage limb salvage protocol. Most patients came from other centers, where they had undergone multiple previous unsuccessful operations (average 3.4 previous operations; range 0–15) before being referred to our center. Demographic details and patient characteristics are summarized in Table 1.

During the first stage, the most frequently isolated microorganisms were *Staphylococcus aureus* and *Enterobacter cloacae* (9.7% each, 3/31). Polymicrobial infection was detected in 11 patients (35.5%). In eight patients (25.8%), cultures tested negative despite clearly exhibiting criteria indicative of infection.

The mean soft-tissue defect was 124 cm² (6–600 cm²). NPWT was used in 90.3% (28/31) of the cases between the first and second surgical stages. All patients required flap coverage, which was carried out in an average of 6.5 days (2–23) after the first stage. A free flap was performed in 67.7% (21/31) of the cases in this series, with the anterolateral thigh (ALT) flap most frequently used (54.8%). The mean bone defect measured 5.4 cm (1–23 cm). Fifteen patients (51.7%) underwent bone transport, where the mean bone defect was 8 cm (4–23 cm). Eleven patients (37.9%) had an acute-shortening procedure without bone lengthening; the mean defect was 1.4 cm (1–3 cm). Three patients (10.3%) underwent a shortening-lengthening procedure, with a mean bone defect of 3 cm (range 2–4 cm). Treatment characteristics and reconstructive techniques are summarized in Table 2.

After the mean follow-up of 48 months, limb salvage was achieved in 29 of 31 patients (93.5%). Two patients underwent a delayed amputation after initial treatment failure; one was due to the inability to eradicate infection. The union rate in successfully salvaged limbs was 100%. At final follow-up, no signs of clinical infection were observed among the salvaged limbs.

The average treatment time (first surgical stage to external fixator removal) was 45 weeks (range 12–107). The external fixation time (EFT) in the bone transport group was 56 weeks. The EFT in the shortening-lengthening group was 41 weeks, while in the acute shortening group it was 34 weeks. The average bone healing index (BHI) in the bone transport group was 1.6 months/cm of bone reconstruction. The average BHI in the shortening-lengthening group was 2.2 months/cm.

Complications encountered are summarized in Table 3. In nine cases of bone transport (9/15) and in one case of shortening-lengthening (1/3), a non-union at the docking site was observed. In those cases, the docking site was debrided and an iliac crest autologous bone graft was used to achieve union. There were five cases of flap failure (16.7%, 5/31); the failure rate of local flaps was 30% (3/10), while for free flaps it was 9.5% (2/21). However, this difference was not statistically significant ($p=0.2955$).

Functional outcomes were analyzed in the 29 patients with successful limb salvage; the details are summarized in Table 4. The mean VAS score was 1.0 (range 0–5), and 69% of the patients (20/29) experienced no pain after the procedure. The mean LEFS score was 57.5 (range 43–74), indicating that most patients were able to walk more than 1 km or go up or down ten stairs. The ASAMI bone score was excellent/good in 100%

Fig. 3 Images demonstrating the final **h** radiographic (lateral view) and **i** clinical appearance once the bone has united and the frame has been removed, with a solid tibiotalar arthrodesis



of the cases; the ASAMI functional score was excellent in 58.6%, good in 27.6%, and poor in 13.8%. All of the poor results were associated with an inability to return to work, although 83% of those who were of working age were able to return to their previous work activities (Table 4).

Discussion

In this series of patients with chronic fracture-related infection (FRI) and combined bone and soft-tissue defects,

Table 1 Demographic details and patient characteristics

Variables	Patients (n = 31)
Sex (M, males; F, females)	27 M/4 F
Age (years)	41 (18–72)
Follow-up (months)	48 (15–110)
Risk factors	
Smoking (> 5 cigarettes/day)	15 (48.4%)
DM (diabetes mellitus)	3 (9.7%)
Alcoholism (> 30 g/day)	4 (12.9%)
Obesity (BMI > 30)	2 (6.4%)
Mechanism of injury	
Traffic accident	18 (58.0%)
Fall from height	8 (25.8%)
Others	5 (16.1%)
Bone segment affected	
Proximal, AO type 41	2 (6.45%)
Midshaft, AO type 42	15 (48.4%)
Distal, AO type 43	14 (45.2%)
Type of fracture (GA classification)	
Open	22 (71.0%)
I and II	3
III	18
IIIA	5
IIIB	10
IIIC	3
Not known	1
Closed	9 (29.0%)
Prior surgeries (per patient)	3.4 (0–15)

BMI body mass index, AO AO/OTA classification system, GA Gustilo-Anderson classification

managed with such a comprehensive three-stage limb-salvage protocol, we demonstrate a limb-salvage rate of 93.5% (29 out of 31 patients) after a median follow-up of 48 months. Employing our three-stage strategy, including formal soft-tissue reconstruction, we found no infection relapse among the patients with successful limb reconstructions. Functional and patient-satisfaction outcomes were encouraging, showing that our limb-salvage protocol is a valid therapeutic option in such limb-threatening situations and confirming the study's initial hypothesis.

Two-stage reconstruction for infected post-traumatic injuries has been widely accepted for the past 30 years, with reported success rates of 89–94% [5, 6]. Others have reported favorable results with single-stage protocols [7–9]. Mifsud et al. [9] recently presented 57 cases of chronic osteomyelitis (COM) and infected non-union resolved in a single reconstruction with simultaneous debridement, Ilizarov method and free muscle flap transfer, with high rates of infection eradication (96.5%) and bone union (91.2%). A 5.3% rate of flap failure was observed. Spiegl et al. [19]

Table 2 Treatment characteristics for complex infected tibial fractures

Variables	Patients (n = 31)
Bone defect size (cm)	5.4 (1–23)
Soft tissue defect (cm ²)	124 (6–600)
Microbiological cultures (1st surgical stage)	
Mixed Flora	11 (35.5%)
Negative	8 (25.8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (9.7%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (9.7%)
Other*	6 (19.4%)
Bone reconstruction technique (n = 29)	
Bone transport	15 (51.7%)
Acute shortening	11 (37.9%)
Shortening/lengthening	3 (10.3%)
External fixation (n = 29)	
Monolateral (LRS)	12 (41.4%)
Hexapod (TL Hex)	11 (37.9%)
Ilizarov (TL/Clickit-CF)	6 (20.7%)
Soft tissue coverage	
Free fasciocutaneous flap	17 (54.8%)
Anterolateral thigh	17
Local fasciocutaneous flap	3 (9.7%)
Keystone Perforator Island	3
Free muscle flap	4 (12.9%)
Gracilis	4
Local muscle flap	7 (22.6%)
Medial Gastrocnemius	4
Medial Gastrocnemius + Hemisoleus	1
Hemisoleus	1
Peroneus Brevis	1

LRS limb reconstruction system (Orthofix, Sommacampagna, Verona, Italy), TL-HEX Truelok Hexapod (Sommacampagna, Verona, Italy); Clickit-CF (S Mikai S.p.A, Genova, Italy), TL Truelok (Sommacampagna, Verona, Italy)

*Other—isolated microorganisms: *Acinetobacter baumannii*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomona* spp., SPCN (no epidermidis), *Streptococcus* spp., *Candida parapsilosis*

presented a prospective series of 25 patients treated with multi-stage protocol with consolidation of 76% and a major complication rate of 0.52 per patient. To the best of our knowledge, there are few studies describing clinical features, treatment protocols and outcomes in such a difficult-to-treat scenario of limb threatening infected (LTI) tibial injuries [9, 19, 20].

The fundamental principle governing any infected-limb-salvage strategy is complete debridement of all necrotic and infected tissues, together with dead-space management, skeletal stabilization, and targeted antimicrobial treatment [5, 6]. Once the initial infection is controlled (iLDC), soft-tissue reconstruction often determines whether a limb can

Table 3 Complications and inherent interventions related to reconstruction of infected tibial fractures

Variables	Patients (n=31)	Interventions
Complications (per patient)	1.1	
Unexpected interventions	25	
Docking site nonunion (n=18*)	11 (61.1%)	
Bone transport	10/15	Debridement + auto-cancellous bone graft from iliac crest
Shortening/lengthening	1/3	Debridement + auto-cancellous bone graft from iliac crest
Pin track infections	10 (32.2%)	
Local	7	Local care + systemic antibiotic
Loosening pin	3	Exchange of a pin
Persistent infection	1	Amputation
Flap failures (n=30)	5 (16.7%)	
Local flap	3 (30%)	
Keystone perforator Island	2	Dorsalis pedis, Dorsalis pedis
Peroneus brevis	1	ALT
Free flap	2 (9.5%)	
ALT (anterolateral thigh)	2	ALT, Amputation
External fixator realignment	5	Surgery
Varus deformity of the ankle	1	Percutaneous medial plate
Late fracture of distal tibia	1	Percutaneous monolateral fixator without approaching fracture site

*By definition, docking site nonunion can only occur in "Bone Transport technique" and "Shortening/Lengthening technique"

be successfully salvaged. Temporary NPWT between the first and second stage is used to manage such open wounds. It isolates the wound from the hospital environment, preventing recolonization and nosocomial contamination until the following surgery, which should be completed within a maximum of 10 days. Although with acute open fractures the value of NPWT has been debated [21] for its potential for colonization, during the second stage a new radical debridement, sample-taking and spacer change are performed to avoid new colonization.

The average soft-tissue defect in our cases was 124 cm², with an overall flap failure rate of 16.7%. Local flap failure rate was 30%, with 9.5% for free flaps. Although not a significant difference, probably reflecting the small sample size, these results reinforce our conviction that a free tissue transfer is the best choice in this scenario. Local flap options are limited, particularly for the middle and distal segments of the tibia, with reports demonstrating better success rates with free flaps [7]. Several studies have demonstrated similar success rates between muscular and fasciocutaneous flaps, in terms of flap survival, complications, and functional recovery in the lower extremity [22]. The main advantage of fasciocutaneous flaps is their ease of subsequent elevation, making them ideal for staged protocols like ours; fasciocutaneous free flaps are therefore preferred, particularly the ALT. Although, free flaps are challenging due to their inherent complexity; microvascular reconstruction can be difficult due to vascular thrombosis, perivascular fibrosis or previous vessel lesion during the initial injury, with the appropriate

microsurgical expertise free flaps are much safer [23]. Donor site morbidity and the simultaneous use of external fixator can also present challenges.

Bone reconstruction of infected tibial non-unions with segmental bone defects is a formidable challenge. Despite the encouraging evolution of reconstruction techniques, there is no consensus as to which is the ideal procedure. The current *biological* techniques for reconstruction of massive bone defects are limited; they can be divided into two main groups: bone-replacement techniques (autologous cancellous bone grafting, induced membrane technique, or free vascularized bone grafting [24–26] and bone-regeneration techniques (techniques based on distraction osteogenesis).

Wen et al. [27] recently published a retrospective study comparing DO, free vascularized fibular transfer, and the Masquelet technique in treatment of 371 post-traumatic long-bone defects, and observed no differences between methods with respect to complication rates, long-term quality of life, chronic pain, or ambulatory status. It should be noted that in the aforementioned study the authors included injuries to the tibia and femur, only 21% of the injuries were infected, and only 10% of the cases required soft-tissue reconstruction—a global scenario very different from ours. In our unit, DO-based techniques are preferred, as they provide unique advantages for infected segmental bone defects of the lower limb. However, the most appropriate bone reconstruction technique is carefully selected for each patient. Generally, bone transport is most suitable for defects > 3.5–4 cm, shortening-lengthening for defects from

Table 4 Patient-reported functional outcomes and self-administered satisfaction

Variables	Patients (n=29*)
Pain (VAS)	1 (0–5)
Return to work (RTW)	
Yes	20 (69%)
No	4 (13.8%)
Already retired before the lesion	5 (17.2%)
RTW among non-retired patients	20/24 (83.3%)
Walking aid	
None	24 (82.7%)
Crutch or cane	5 (17.3%)
Limb length discrepancy (cm)	1.4 (0–3.8)
LEFS	57.5 (43–74)
ASAMI Bone Score	
Excellent	21 (72.4%)
Good	8 (27.6%)
Fair	–
Poor	–
ASAMI Functional Score	Excellent
Excellent	17 (58.6%)
Good	8 (27.6%)
Fair	–
Poor	4 (13.8%)
SAPS	
Very satisfied	85.7%
Moderately satisfied	14.3%
Pain	
Very satisfied	89.3%
Moderately satisfied	10.7%
Do home/yard work	
Very satisfied	71.4%
Moderately satisfied	28.6%
Recreational activities	
Very satisfied	50%
Moderately satisfied	42.9%
Moderately dissatisfied	7.1%

LEFS The Lower Extremity Functional Scale, ASAMI Association for the Study and Application of the Method of Ilizarov, SAPS the self-administered patient satisfaction survey

*One of the patients could not take part in the SAPS and LEFS evaluations due to death from lung cancer during the follow-up period; however the rest of this patient's data was collected before the patient succumbed to the disease

1 to 3.5 cm, and acute shortening for defects < 1 cm. Using this protocol resulted in a bone union rate of 100%, with 100% of ASAMI bone scores good/excellent. The benefits of external fixation and DO techniques in the presence of infection are well known, including use of temporary implants far from the infected area, preservation of local vascularity, intraoperative flexibility, and the ability to successfully

reconstruct very large bone defects without the restrictions of autograft availability or donor site morbidity. Most importantly, the characteristics of the regenerate bone are most similar to that which was lost [28].

In this study, the most obvious disadvantage of external fixation was the prolonged course, with an average treatment time of 45 weeks. For bone transport our EFT was 56 weeks, which is comparable to other reports. Wang et al. [29] reported EFT at 48 weeks in 15 infected tibial non-unions treated with bone transport using a circular frame, while Hohmann et al. [30] reported EFT of 42 weeks in 32 infected and aseptic tibial non-unions treated with bone transport. In a recent meta-analysis, Aktuglu et al. [27] evaluated Ilizarov methods for the treatment of infected or non-infected critical-size tibial bone defects, finding a mean EFT of 10.7 months (range 2.5–23.2).

In the authors' opinion, these are complex techniques that are best performed in experienced bone and joint infection centers which can provide a multidisciplinary team. However, even in specialized centers the number of complications is not trivial, with an average of 1.1 per patient in this cohort, comparable to other studies [26]. Pin-site infection is the most common complication of external fixation [31, 32]; we experienced 32.2% symptomatic pin-site infections, but only three of these required wire/pin replacement. Interestingly, there were 61.1% non-unions at the docking site requiring debridement and autogenous cancellous bone grafting, all resulting in union. The ideal docking-site management protocol is not well established. Ilizarov, classically, proposed a simple compression of the bone ends (closed docking site) with eventual periods of distraction. Some authors, on the other hand, suggest systematically approaching the bone ends (open docking site) with bone grafting as an additional procedure [33]. Based on the results of this study and other previous investigations [16], currently the docking site is systematically approached for debridement and an iliac crest graft in all cases of bone transport > 4 cm.

Psychological impact and the likelihood of restoration of function are important considerations, as results can be disappointing when expectations are high [34] and the final outcome is suboptimal. Pain is reported to persist in over 50% of limb salvage patients [35], but in our series the mean VAS pain rating was 1.0, and 69% of the patients experienced no pain after completing the reconstruction. The ASAMI functional score was good-to-excellent in 86%. Moreover, all poor functional results were related to the incapacity to return to work, considered a reliable measure of treatment outcome [36]. In fact, 83% of our patients who were of working age were able to return to their previous work activities; surprisingly high when compared to some prior reports [4].

We recognize both the strengths and limitations of the present research. The first limitation lies in the study's

retrospective nature. Retrospective studies rely on chart notes from which important data may be lacking, increasing bias incidence. A second major limitation is our lack of a comparison group; absence of a control group makes it impossible to compare results directly with other limb-salvage protocols in the same scenario. Our third limitation concerns sample size. Our patient cohort was small, although it was comparable in size to other studies with similar patients; this limited the study's statistical power, and therefore the generalizability of its results. Fourth, the inherent heterogeneity of the study cohort resulted in a broad range of injuries, which rendered them difficult to analyze and compare objectively. Finally, we recognize that all care was provided at a single, high-volume, specialized center; it is difficult to extrapolate these results to less-experienced units. The consistencies of our well-established protocol and strict follow-up add, in our opinion, to the homogeneity and validity of our study. Studies employing prospective data retrieval, larger patient bases and more extensive follow-up are undoubtedly needed.

Conclusions

The proposed three-stage surgical approach for the management of complex infected tibial injuries, with combined bone and soft-tissue defects, yields high rates of both infection eradication and successful limb salvage. This protocol consistently delivers good functional outcomes and high levels of self-reported patient satisfaction, despite its demand for more resources than a one-step approach, and an inherent potential for complications.

Acknowledgements We wish to thank Russell Williams of Roundly-Worded.com for his editorial recommendations. We further wish to thank our entire multidisciplinary team, including Dr. Carles Amat and Dr. Luis Carrera, members of the Septic and Reconstructive Surgery Unit; Dr. Carles Pigrau and Dra. Dolors Rodríguez-Pardo, members of the Infectious Diseases Department; Dr. Mayli Lung, member of the Microbiology Department; Dr. Jordi Aguilera, Dra. Alejandra Montes and Dr. Danilo Ribas, members of the Plastic Surgery Department, and Dr. Juan Carlos Juárez, a member of our center's Pharmacy Department. We would also like to acknowledge the inestimable help of Rosa Fraile Soriano, operating room nurse specialized in septic pathology. Without her help, it would be far more difficult to operate on patients of this type. This work has been done in the framework of the doctorate in Surgery of the Universitat Autònoma de Barcelona.

Funding Open Access Funding provided by Universitat Autònoma de Barcelona. The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Declarations

Conflict of interest The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article. All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript. The authors have no financial or proprietary interests in any material discussed in this article.

Ethical approval This study was approved by the Ethics Committee of our center (VHIR Institutional Review Board approval).

Informed consent Obtained from participants. The authors declare the manuscript to be original. The manuscript submitted here is not currently under review elsewhere, and has not been published previously. The manuscript has been read and approved by all authors.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Larsen P, Elsoe R, Hansen SH et al (2015) Incidence and epidemiology of tibial shaft fractures. *Injury* 46(4):746–750. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.12.027>
- Audigé L, Griffin D, Bhandari M et al (2005) Path analysis of factors for delayed healing and nonunion in 416 operatively treated tibial shaft fractures. *Clin Orthop* 438:221–232. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000163836.66906.74>
- Bosse MJ, Teague D, Reider L et al (2017) Outcomes after severe distal tibia, ankle, and/or foot trauma: comparison of limb salvage versus transtibial amputation (OUTLET). *J Orthop Trauma* 31(Suppl 1):S48–S55. <https://doi.org/10.1097/BOT.00000000000000799>
- Busse JW, Jacobs CL, Swiontkowski MF et al (2007) Complex limb salvage or early amputation for severe lower-limb injury: a meta-analysis of observational studies. *J Orthop Trauma* 21(1):70–76. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e31802ebc43>
- McNally M, Nagarajah K (2010) Osteomyelitis. *Orthop Trauma* 24(6):416–429. <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2010.09.004>
- Heitmann C, Patzakis MJ, Tetsworth KD et al (2003) Musculoskeletal sepsis: principles of treatment. *AAOS Instr Course Lect Ser* 52:733–744
- Chan JKK, Ferguson JY, Scarborough M et al (2019) Management of post-traumatic osteomyelitis in the lower limb: current state of the art. *Indian J Plast Surg* 52(1):62–72. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687920>
- McNally M, Ferguson J, Kugan R et al (2017) Ilizarov treatment protocols in the management of infected nonunion of the Tibia. *J Orthop Trauma* 31(Suppl 5):S47–S54. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000987>

9. Mifsud M, Ferguson Y, Stubbs DA et al (2020) Simultaneous debridement, Iliizarov reconstruction and free muscle flaps in the management of complex tibial infection. *JBI* 6:63–72. <https://doi.org/10.5194/jbi-6-63-2020>
10. Obremsky WT, Metsmakers WJ, Schlatterer DR et al (2020) Musculoskeletal infection in orthopaedic trauma: assessment of the 2018 international consensus meeting on musculoskeletal infection. *J Bone Jt Surg Am* 102(10):e44. <https://doi.org/10.2106/jbjs.19.01070>
11. Morgenstern M, Köhl R, Eckardt H et al (2018) Diagnostic challenges and future perspectives in fracture-related infection. *Injury* 49:S83–S90. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(18\)30310-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(18)30310-3)
12. Mahomed N, Gandhi R, Daltroy L, Katz JN (2011) The Self-Administered Patient Satisfaction Scale for primary hip and knee arthroplasty. *Arthritis* 2011:1–6. <https://doi.org/10.1155/2011/591253>
13. Paley D, Catagni MA, Argnani F et al (1989) Iliizarov treatment of tibial nonunions with bone loss. *Clin Orthop Relat Res* 241:146–165. <https://doi.org/10.1097/00003086-198904000-00017>
14. Cruz-Díaz D, Lomas-Vega R, Osuna-Pérez MC et al (2014) The Spanish lower extremity functional scale: a reliable, valid and responsive questionnaire to assess musculoskeletal disorders in the lower extremity. *Disabil Rehabil* 36(23):2005–2011. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.890673>
15. Stravinskas M, Horstmann P, Ferguson J et al (2016) Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute: in vitro and clinical release studies. *Bone Jt Res* 5(9):427–435. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.59.BJR-2016-0108.R1>
16. Corona PS, Ramirez-Núñez LJ, Amat C et al (2017) Outcome of oscillating saw open osteotomy in two-stage lower extremity bone transport with monolateral frame. *Injury* 48(10):2285–2291. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.07.024>
17. Tetsworth K, Paley D, Sen C et al (2017) Bone transport versus acute shortening for the management of infected tibial non-unions with bone defects. *Injury* 48(10):2276–2284. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.07.018>
18. Pakiás AS, Gross RH (1993) Afghan percutaneous osteotomy. *J Pediatr Orthop* 13(4):531–533. <https://doi.org/10.1097/01241-398-199307000-00022>
19. Spiegel U, Pätzold R, Friederichs J (2013) Clinical course, complication rate and outcome of segmental resection and distraction osteogenesis after chronic tibial osteitis. *Injury* 44:1049–1056. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2013.05.003>
20. Rein S, Hörnig J, Houschyar KS et al (2020) Microsurgical soft tissue reconstruction in lower extremity osteitis. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 52(2):123–213. <https://doi.org/10.1055/a-0667-9794>
21. WOLFF Trial 2018, Costa ML, Achten J, Bruce J et al (2018) Effect of negative pressure wound therapy vs standard wound management on 12-Month disability among adults with severe open fracture of the lower limb: The WOLFF randomized clinical trial. *JAMA* 319(22):2280–2288. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6452>
22. Lee Z-H, Abdou SA, Daar DA et al (2019) Comparing outcomes for fasciocutaneous versus muscle flaps in foot and ankle free flap reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 35(9):646–651. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691785>
23. Xiong L, Gazyakan E, Kremer T et al (2016) Free flaps for reconstruction of soft tissue defects in lower extremity: a meta-analysis on microsurgical outcome and safety. *Microsurgery* 36(6):511–524. <https://doi.org/10.1002/micr.30020>
24. Capanna R, Bufalini C, Campanacci M (1993) A new technique for reconstructions of large metadiaphyseal bone defects. *Orthop Traumatol* 3:159–177
25. Capanna R, Campanacci DA, Belot N et al (2007) A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. *Orthop Clin N Am* 38(1):51–60. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2006.10.008>
26. Moghaddam A, Ermisch C, Fischer C et al (2017) Tibial defects and infected non-unions: treatment results after Masquelet technique. *Orthopädie* 46(3):263–274. <https://doi.org/10.1007/s00132-016-3305-2>
27. Wen G, Zhou R, Wang Y (2019) Management of post-traumatic long bone defects: a comparative study based on long-term results. *Injury* 19:280. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.07.029>
28. Aktuglu K, Eroi K, Vahabi A (2019) Iliizarov bone transport and treatment of critical-sized tibial bone defects: a narrative review. *J Orthop Traumatol* 20(1):22. <https://doi.org/10.1186/s10195-019-0527-1>
29. Wang H, Wei X, Liu P et al (2017) Quality of life and complications at the different stages of bone transport for treatment infected nonunion of the tibia. *Medicine (Baltimore)* 96(45):e8569. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008569>
30. Hohmann E, Birkholtz F, Glatt V et al (2017) The “Road to Union” protocol for the reconstruction of isolated complex high-energy tibial trauma. *Injury* 48(6):1211–1216. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.03.018>
31. Tetsworth K, Daska C (2015) The art of tibial bone transport using the Iliizarov fixator. *Tech Orthop* 30:142–155. <https://doi.org/10.1097/BTO.0000000000000136>
32. Kazmers NH, Fragomen AT, Rozbruch SR (2016) Prevention of pin site infection in external fixation: a review of the literature. *Strateg Trauma Limb Reconstr* 11(2):75–85. <https://doi.org/10.1007/s11751-016-0256-4>
33. Lovisetti G, Sala F (2013) Clinical strategies at the docking site of distraction osteogenesis: are open procedures superior to the simple compression of Iliizarov? *Injury* 44(Suppl 1):S58–62. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(13\)70014-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(13)70014-7)
34. Akula M, Gella S, Shaw CJ et al (2011) A meta-analysis of amputation versus limb salvage in mangled lower limb injuries—the patient perspective. *Injury* 42(11):1194–1197. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.05.003>
35. Tay W-H, de Steiger R, Richardson M et al (2014) Health outcomes of delayed union and nonunion of femoral and tibial shaft fractures. *Injury* 45(10):1653–1658. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.06.025>
36. MacKenzie EJ, Morris JA, Jurkovich GJ et al (1998) Return to work following injury: the role of economic, social, and job-related factors. *Am J Public Health* 88(11):1630–1637. <https://doi.org/10.2105/ajph.88.11.1630>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

4.3 Aclariments

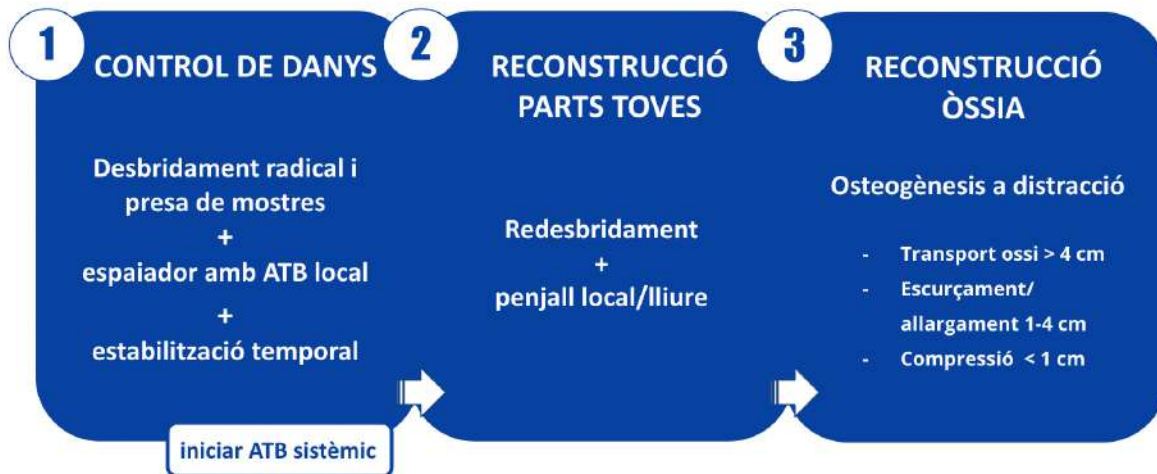
La autora d'aquesta tesi considera que un dels punts més innovadors del treball és el maneig quirúrgic de l'osteomielitis crònica de tibia en un centre de referència com el nostre. Existeixen pocs protocols descrits i encara hi ha moltes estratègies diferents. Creiem que una de les grans aportacions a la literatura és precisament el nostre enfocament quirúrgic.

Per aquest motiu, hem considerat adequat afegir a **Annexes** un breu resum del maneig quirúrgic en cada tipus d'osteomielitis crònica de tibia de la nostra unitat.

Seguidament, expliquem detalladament el protocol quirúrgic en tres temps emprat en el segon treball i enfocat únicament a les lesions infectades més severes i extremes amb defecte ossi i de parts toves, difícils d'englobar en un terme concret. La majoria son OMC tipus III i IV segons la classificació de Cierny i Mader però encara no disposen d'una categoria pròpia en el concepte d'infeccions relacionades amb fractura. El marc teòric d'aquesta manca de definició i classificació universal està més discutida i ampliada en l'apartat d'introducció i discussió d'aquesta tesi.

4.3.1 Protocol quirúrgic en tres temps en osteomielitis crònica de tibia posttraumàtica amb inestabilitat òssia i defecte de cobertura

En els casos més extrems de defectes ossis segmentaris infectats i amb pèrdua de teixit tou, seguim el següent protocol en tres temps:



Primer Temps quirúrgic: Control de danys de la infecció

El primer temps s'anomena control de danys de la infecció i el seu objectiu és erradicar la infecció i recuperar la viabilitat de l'extremitat. Aquesta fase és la part principal del tractament i la qualitat de la mateixa continua sent el factor clau del seu èxit.

La raó de realitzar diversos estadis en aquesta fase és intentar reduir l'estrès psicològic pel pacient i sobretot de l'extremitat compromesa. Assegurar-se de disposar d'un correcte diagnòstic d'infecció, observar l'evolució de les parts toves per dissenyar la millor reconstrucció i disminuir la càrrega bacteriana al màxim abans d'iniciar la fase de reconstrucció.

Es basa en el desbridament radical amb presa de mostres, el maneig de l'espai mort, l'estabilització temporal, i l'inici del tractament antibiòtic. Veure **Figura 11**.

1. Desbridament:

El desbridament ha de ser radical i atraumàtic; això inclou eliminar tot l'os necròtic, tots els teixits tous isquèmics i, per descomptat, tot el material d'osteosíntesi, així com els substituïts òssis o aloinjerts que puguin haver-se utilitzat prèviament. Per definició, l'involucre és un os reactiu i viu, per la qual cosa no sempre ha de ser eliminat. No podem témer l'excisió radical per risc a la posterior reconstrucció òssia i és important assolir marges sans. La viabilitat de les parts toves es pot valorar pel color, consistència, contractilitat i sagnat. Es poden emprar osteòtoms i broques fins a veure l'os sagnant amb un picoteig hemorràgic reflex del sagnat dels canals ossis anomenat signe de *paprika*. Idealment, els pacients no han rebut antibiòtics en les tres setmanes prèvies a la cirurgia i es prenen un mínim de 6 mostres profundes per cultiu (**Figura 11b**).

2. Presa de mostres:

Les mostres s'han de prendre al principi del procediment per evitar-ne la contaminació. Les fistules no s'ha d'enviar, ja que generalment estan colonitzades per flora cutània que no és representativa dels patògens profunds. També s'ha d'evitar tocar el teixit cutani amb els instruments, els dits o l'aspiració. Es recomana prendre múltiples mostres, idealment 5 o 6, amb instruments estèrils d'un sol ús per minimitzar la contaminació creuada.

3. Maneig de l'espai mort i antibiòtic local:

Per tal d'eliminar l'espai mort es realitza un espaciador de polimetilmetacrilat (PMMA), individualitzat per cada pacient, emprant ciment acrílic amb antibiòtic (Vancogenx®; Tecres; Verona, Itàlia) amb l'addició extra de vancomicina i tobramicina (4 grams de vancomicina i 4 grams de tobramicina en 40 grams de PMMA). Durant aquesta primera fase es prefereix l'ús de PMMA per tal d'obliterar l'espai mort restant i assolir altes concentracions d'antibiòtic local

evitant el risc de toxicitat sistèmica. A més, aporta una gran estabilitat al muntatge en substituir de forma sòlida el defecte. Poden ser retirats fàcilment en el segon temps quirúrgic.

4. Estabilització Temporal:

S'aporta estabilitat habitualment emprant un fixador extern modular però en certs casos podem optar per constructes més complexes com fixadors externs circulars. (**Figura 11c,d**)

5. Maneig temporal de parts toves:

S'empra un aparell de teràpia de pressió negativa (TPN) per donar una cobertura temporal estèril al defecte de parts toves. La teràpia de pressió negativa en ferides s'ha utilitzat de manera exponencial en pel tractament de ferides agudes i cròniques. S'ha de tenir precaució en el seu ús i emprar-la únicament com a pont cap a la cirurgia definitiva de cobertura.

6. Tractament antibiòtic.

L'antibiòtic sistèmic durant el període postoperatori s'elegeix seguint les indicacions de l'equip de malalties infeccioses, part del nostre comitè multidisciplinari. Es realitza una discussió cas per cas i es fa una selecció “*ad hoc*” del tractament més adequat per cada pacient. En general, l'antibiòtic s'elegeix segons el perfil de sensibilitat del bacteri aïllat.

Si el patògen es coneix prèviament a la cirurgia de desbridament, s'empra una profilaxi dirigida després de prendre mostres intraoperatories. Posteriorment, el pacient inicia un tractament endovenós que pot ser modificat en funció dels resultats dels cultius intraoperatoris. Si després d'un mínim de 10 dies amb tractament endovenós, es disposa d'un antibiòtic oral amb bona biodisponibilitat i correcta penetració òssia, es canvia a una pauta oral. En aquests procediments de maneig “pseudooncologic”, el tractament antibiòtic de llarga durada no sol ser necessari i les pautes es perllonguen aproximadament 4-6 setmanes.

En casos seleccionats emprem una teràpia combinada per reduir la possibilitat de seleccionar organismes resistents i per afegir agents amb activitat sobre el biofilm.

Segon Temps quirúrgic: Reconstrucció del defecte de cobertura

L'objectiu del segon temps quirúrgic és aconseguir una reconstrucció de parts toves duradora i flexible. Una bona cobertura de parts toves actua com a una càmera biològica que revascularitza l'àrea desbridada, evita la recolonització aïllant els patògens externs, actua com a portadora d'antibiòtic i té un efecte d'obliteració de l'espai mort. En tots els pacients es realitza un TC angiogràfic per tal d'avaluar la vascularització local per a un possible penjoll microquirúrgic.

És fonamental planificar l'operació de manera conjunta amb l'equip de Cirurgia Plàstica. Els abordatges es consensuen per evitar danyar els vasos perforants i permetre un accés còmode per a la microcirurgia, sobretot en defectes complexos que requereixen fixació externa. La forma, dimensió i posició esperades es poden estimar de manera preoperatòria.

Si no s'aconsegueix una bona cobertura de parts toves, no es pot seguir amb la reconstrucció de l'extremitat i s'optaria per una amputació secundària. Idealment, aquesta segona fase es realitza en un període màxim de 10 dies després de la primera cirurgia.

En el segon temps es realitza un segon desbridament, es canvia l'espaiador de ciment i es prenen noves mostres per cultiu. El tipus de penjoll es selecciona basant-se en consideracions clíniques del pacient, anticipant la necessitat de la seva elevació en la tercera fase del protocol. Generalment preferim penjalls lliures.

Tercer Temps quirúrgic: Reconstrucció del defecte ossi

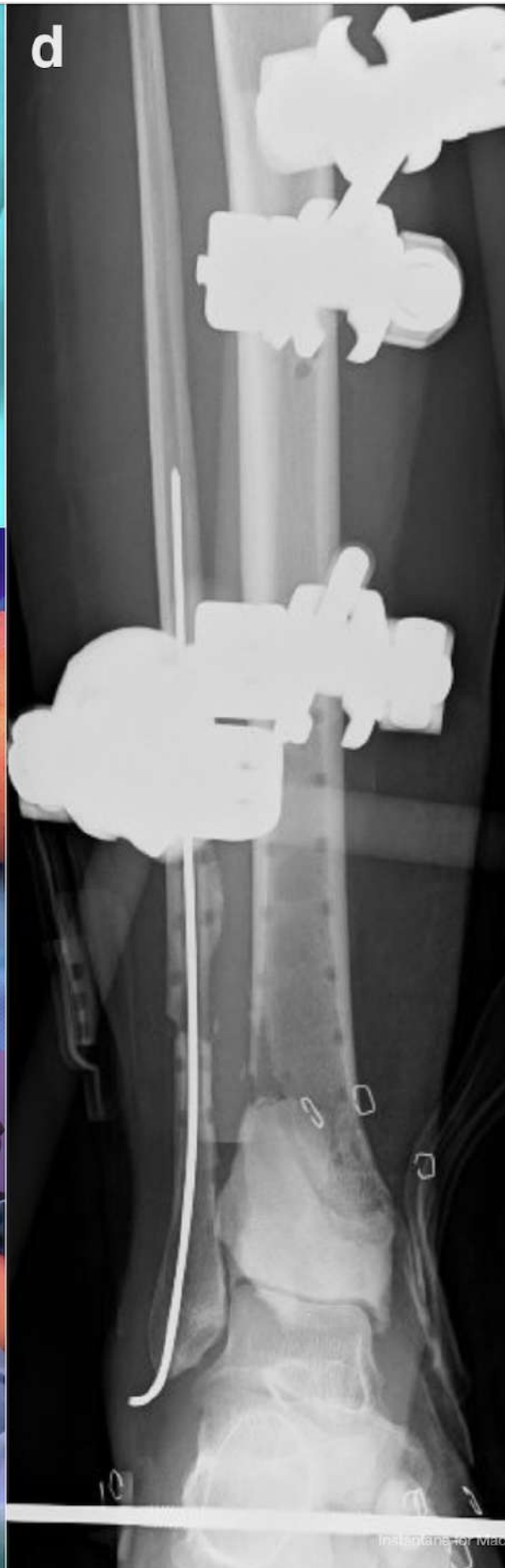
L'objectiu d'aquesta fase és reconstruir el defecte ossi únicament i exclusivament si la infecció ha estat erradicada i disposem una bona cobertura de parts toves.

Durant aquesta fase es retira el fixador extern temporal, s'eleva el penjall cutani i s'extreu l'espaiador PMMA (**Fig. 11e**). Es repeteix el desbridament i es prenen mostres per cultiu per confirmar l'erradicació de la infecció. En defectes massius de la tibia en adults, la nostra tècnica de reconstrucció es basa el concepte d'osteogènesis a distracció.

Per defectes petits de menys d'1 cm es realitza un escurçament agut amb compressió monofocal, amb o sense injert ossi autòleg d'esponjosa. Per defectes menors a 3.5-4 cm es realitza una tècnica d'escurçament/allargament i, finalment, per defectes majors a 4 cm s'opta pel transport ossi.

Per realitzar l'osteotomia s'usa una tècnica percutània amb la serra de Gigli. La distracció s'inicia als 10-14 dies de la intervenció, generalment a raó de 1 mm/dia en 4 increments iguals. La taxa i la freqüència de distracció s'ajusten individualment en cada cas en funció de factors com la qualitat de l'os format i la resposta dels teixits tous. S'ha de realitzar un monitoratge estret del teixit regenerat i la consolidació del mateix amb proves d'imatge.

El punt d'atrancament no es cruenta de manera rutinària una vegada completat el transport ossi. Quan s'arriba a la consolidació, es retira el fixador extern (**Fig. 11h**), i es permet càrrega total de l'extremitat amb una bota ortopèdica funcional durant 6 setmanes.



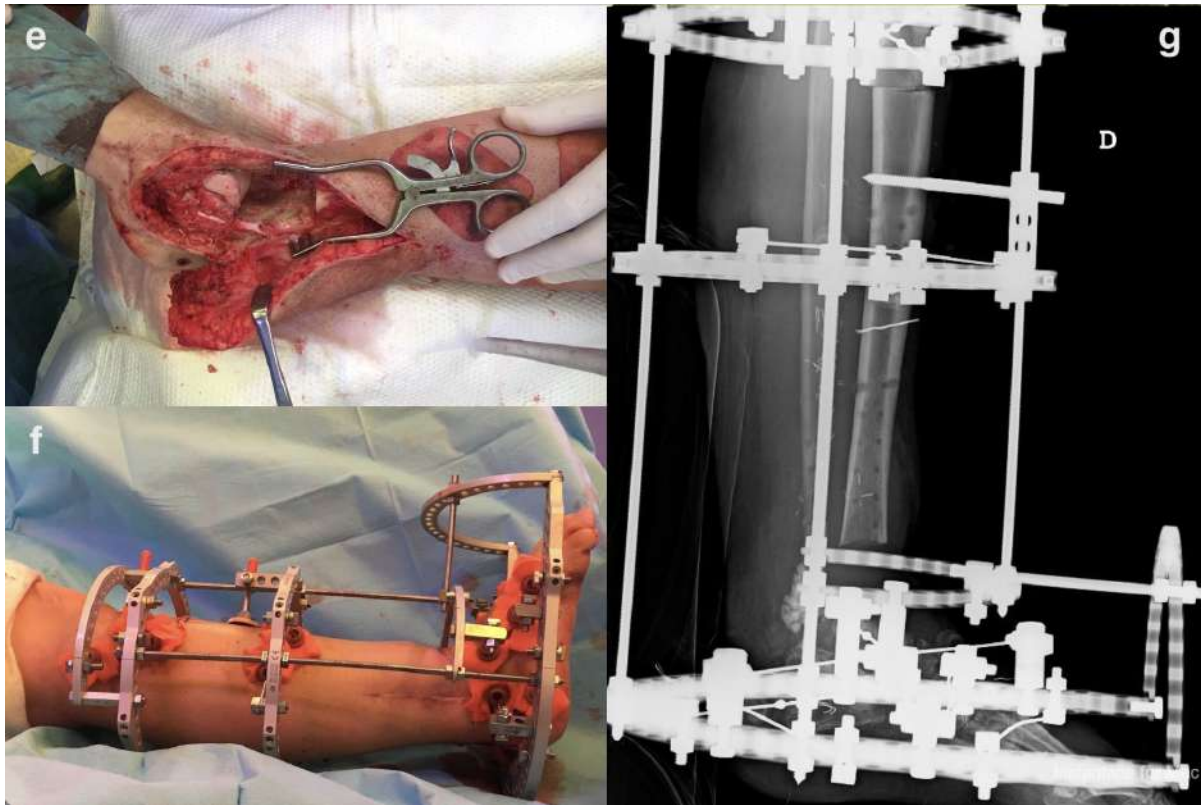


Figura 11: Imatges que mostren el protocol quirúrgic en 3 temps per una fractura de tibia distal infectada estabilitzada inicialment amb una placa **a)** imatge preoperatòria clínica d'una pacient dona de 32 anys amb un defecte de parts toves massiu infectat amb un gran segment d'os necròtic amb afectació articular; **b)** imatge intraoperatòria que mostra el desbridament massiu resultant en un defecte segmental ossi de 5 cm, reemplaçat amb un espaiador de ciment de PMMA, **c)** imatge intraoperatòria mostrant l'espaiador de ciment amb un fixador extern temporal (<10 dies) modular usat per obliterar l'espai mort i atorgar estabilitat; **d)** radiografia postintervenció després del primer temps quirúrgic: s'observa la teràpia de pressió negativa aplicada a la ferida per aïllar-la entre el primer i el segon temps.,**e)** Tercera fase del tractament, prèviament (segona fase), s'havia realitzat una cobertura de parts toves amb un penjall fasciocutani lliure tipus ALT (*anterolateral thigh*) per la reconstrucció del defecte massiu; durant la tercera fase s'eleva el penjall i s'extreu l'espaiador extern (apreciar el *dome* del *talus*): **f)** reconstrucció òssia definitiva del segment de defecte ossi amb una artròdesi tibiotalar amb transport ossi mitjançant un fixador extern circular, **g)** radiografia postoperatòria després del tercer estadi, **h)** aparença radiogràfica final (vista lateral) i **i)** clínica una vegada que l'os s'ha consolidat i s'ha retirat el fixador extern, amb una artròdesi tibiocalcània sòlida.

RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

5. Resum global dels resultats

En relació a l'estudi etiològic de la osteomielitis crònica de tibia, es van incloure un total de 173 casos d'OMC de tibia en 171 pacients. Els pacients foren dividits en dos períodes: 101 pacients tractats entre gener de 2009 i desembre de 2014 i 72 pacients tractats entre gener de 2015 i desembre de 2019. El 92,5% dels pacients (160/171) presentaven una OMC tipus III o IV segons la classificació de Cierny i Mader (UTMB). Es varen incloure 131 homes i 40 dones amb una afectació principalment del terç mitjà i distal de la tibia.

Les dades demogràfiques, ubicació anatòmica i detalls de la classificació es resumeixen a la **Taula 9**.

Taula 9. Descripció de les característiques dels pacients analitzats.

Característiques % (n)	Pacients (n = 171)
Gènere	
Masculí	76.6 (131)
Femení	23.4 (40)
Lateralitat	
Dreta	53.2 (91)
Esquerra	45.6 (78)
Bilateral	1.2 (2)
Segment Ossi Afectat	
Proximal	10.4 (18)
Terç mig	41.6 (72)
Distal	48 (83)
Exposició òssia/de material d'osteosíntesi	
Si	12.3 (21)
No	86.5 (148)

Desconegut	1.2 (2)
Tipus d'OMC (UTMB)	
Tipus I	2.9 (5)
Tipus II	4.6 (8)
Tipus III	41.6 (72)
Tipus IV	50.9 (88)

n: nombre de pacients; UTMB: *The Cierny and Mader Classification (University of Texas Medical Branch)*.

La infecció monomicrobiana fou detectada en el 47,4% dels casos (82/173): el 48,5% (49/101) entre el 2009 i el 2014 i el 47,2% (34/72) entre el 2015 i el 2019. Una infecció per flora mixta suposà el 28,3% (49/173) dels casos, essent més elevada en el període del 2015 al 2019 (24,7% versus 33,3%, respectivament; $p=0,359$). En 42 casos (24,3%), es varen observar cultius negatius: el 27,7% (28/101) en el període del 2009 al 2014 i el 19,4% (14/72) en el període del 2015 al 2019 ($p=0,266$).

El 12,4% dels casos presentaven una exposició òssia o del material d'osteosíntesi. No es varen observar diferències estadísticament significatives ($p=0,863$) entre aquesta exposició i els resultats dels cultius negatius, infecció monomicrobiana o polimicrobiana.

Perfil dels organismes identificats

Es varen obtenir un total de 200 cultius positius. Els microorganismes més comunament aïllats foren els estafilococs coagulasa-negatius (CoNS), presents en el 24,5% dels cultius, seguits per *Staphylococcus aureus*. Els bacils Gramnegatius (BGN) es van aïllar en el 35,5% dels cultius, amb espècies d'Enterobacterales en el 20%, liderades per *Enterobacter cloacae* en el 10% (20/200) i amb un 9,5% (19/200) de *Pseudomonas aeruginosa*. I també es varen detectar fins a un 8,5% (17/200) de bacteris anaerobis, principalment *Cutibacterium acnes*.

Tots els patògens aïllats es resumeixen a la **Taula 9**.

No es van observar diferències estadísticament significatives en comparar les infeccions bacterianes Gram-positives i Gram-negatives entre els períodes: 59,2% entre el 2009 i el 2014 i 50% entre el 2015 i el 2019 ($p=0,18$) i 37% versus 33,7% ($p=0,62$). Si que es va trobar una diferència estadísticament significativa en l'augment de bacteris anaerobis: 3.7% entre 2009 i 2014 i 14.1% entre 2015 i 2019 ($p= 0.01$).

Taula 9. Microorganismes aïllats dels cultius quirúrgics d'OMC de tibia.

	Total	2009-14	2015-19	p
MICROORGANISMES	200	108	92	
Bacteris Gram Positius	110 (55%)	64 (59,2%)	46 (50%)	0.18
Estafilococ coagulasa negatiu (CoNS)	49 (24,5%)	28 (26%)	21 (22,8%)	0.61
<i>S. aureus</i> sensible a la meticil·lina	37 (18,5%)	24 (22,2%)	13 (14,1%)	0.14
<i>S. aureus</i> resistent a la meticil·lina	4 (2%)	1 (0,9%)	3 (3,3%)	0.33
<i>Streptococcus</i> sp.	7 (3,5%)	5 (4,6%)	2 (2,2%)	0.45
<i>Enterococcus</i> sp.	3 (1,5%)	2 (1,9%)	1 (1,1%)	1
<i>Bacillus</i> sp.	4 (2%)	2 (1,9%)	2 (2,2%)	1
<i>Corynebacterium</i> sp.	2 (1%)	1 (0,9%)	1 (1,1%)	1
Altres ¹	4 (2%)	1 (0,9%)	3 (3,3%)	0.33
Bacteris Gram Negatius	71 (35,5%)	40 (37%)	31 (33,7%)	0.62
Enterobacteriaceae	40 (20%)	24 (22,2%)	16 (17,4%)	0.36
<i>Enterobacter cloacae</i>	20 (10%)	9 (8,3%)	11(12%)	0.39
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (3%)	4 (3,7%)	2 (2,2%)	0.68
<i>Escherichia coli</i>	4 (2%)	3 (2,8%)	1 (1,1%)	0.62
<i>Serratia marcescens</i>	4 (2%)	4 (3,7%)	0	0.12
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0	1
Altres enterobacterals ²	4 (2%)	2 (1,9%)	2 (2,2%)	0.7
Bacils gram negatius no fermentadors	31 (15,5%)	16 (14,8%)	15 (16,3%)	0.75
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (9,5%)	11 (10,2%)	8 (8,7%)	0.72
Altres <i>Pseudomonas</i> spp	6 (3%)	3 (2,8%)	3 (3,3%)	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (2%)	0	4 (4,3%)	0.043

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (1%)	2 (1,9%)	0	0.50
Bacteris Anaerobis	17 (8,5%)	4 (3,7%)	13 (14,1%)	0.01
<i>Cutibacterium acnes</i>	7 (3,5%)	2 (1,9%)	5 (5,4%)	0.25
<i>Finegoldia magna</i>	6 (3%)	1 (0,9%)	5 (5,4%)	0.09
Altres bacteris anaerobis ³	4 (2%)	1 (0,9%)	3 (3,3%)	0.33
Fongs⁴	2 (1%)	0	2 (2,2%)	0.21

¹**Altres bacteris gram positius:** *Dermabacter hominis*, *Nocardia mexicana*.

²**Altres bacteris gram negatius:** *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*.

³**Altres bacteris anaerobics:** *Propionibacterium* sp., *Actinomyces neuii*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus* sp.

⁴**Fongs:** *Càndida albicans*, *Càndida parapsilosis*.

Perfil de sensibilitat als antibiòtics

Les sensibilitats bacterianes a antibiòtics específics es mostren a les **Taules 10 i 11**. La combinació més utilitzada d'antibiòtics locals, glicopèptid (vancomicina) més aminoglucòsid (gentamicina o tobramicina), va mostrar baixes taxes de resistència en els microorganismes més freqüents. Els nostres resultats mostren que la combinació de vancomicina i aminoglucòsid és efectiva contra més del 90% dels microorganismes més freqüents.

Taula 10: Dades de resistència en els patògens gram positius aïllats als cultius.

Antibiòtic	CoNS	MSSA	MRSA	<i>Streptococcus</i> sp.	<i>Enterococcus</i> sp.	<i>Bacillus</i> sp.	<i>Corynebacterium</i> sp.	<i>Cutibacterium</i> <i>acnes</i>
Penicil·lina	82,6% (38/46)	86,5% (32/37)	100% (4/4)	14,3% (1/7)	33,3% (1/3)	100% (4/4)	50% (1/2)	14,3% (1/7)
Cloxacil·lina	50% (23/46)	NT	100% (4/4)	0%	33,3% (1/3)	0%	NT	NT
Amoxicil·lina clavulànic	13% (6/46)	NT	-	0%	33,3% (1/3)	75% (3/4)	0%	0%
Cefotaxima	0%	NT	0%	14,3% (1/7)	NT	0%	0%	NT
Vancomicina	0%	0%	0%	0%	0%	25% (1/4)	0%	0%
Teicoplanina	2,2% (1/46)	0%	0%	0%	0%	25% (1/4)	0%	-
Gentamicina	26% (12/46)	5,4% (2/37)	0%	0%	33,3% (1/3)	25% (1/4)	0%	-
Tobramicina	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	-
Linezolid	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Rifampicina	6,5% (3/46)	2,7% (1/37)	50% (2/4)	14,3% (1/7)	0%	75% (3/4)	0%	0%

Clindamicina	23,9% (11/46)	16,2% (6/37)	0%	28,6% (2/7)	33,3% (1/3)	25% (1/4)	0%	14,3% (1/7)
Cotrimoxazole	21,7% (10/46)	0%	0%	0%	NT	0%	0%	NT
Ciprofloxacina	26% (12/46)	13,5% (5/37)	75% (3/4)	0%	33,3% (1/3)	0%	50% (1/2)	0%
Levofloxacina	2,2% (1/46)	2,2% (1/46)	0%	0%	0%	0%	0%	0%

SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticil·lina; **SARM:** *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina. **NT:** no testat

Taula 11: Dades de resistència en els patògens gram negatius aïllats als cultius.

Antibiòtic	Bacils Gram Negatius No fermentadors				Enterobacteriaceae				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Altres <i>Pseudomonas</i>	<i>A. baumannii</i> *	<i>S. maltophilia</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morganii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. marcescens</i>
Ampicil·lina	NT	NT	NT	100% (2/2)	100% (4/4)	50% (3/6)	100% (1/1)	100% (20/20)	75% (3/4)
Amoxicil·lina -clavulànic	NT	NT	NT	IR	75% (3/4)	(1/6)	IR	IR	IR
Cefuroxima	NT	NT	NT	IR	50% (2/4)	0%	IR	IR	IR
Cefotaxima	NT	NT	NT	IR	50% (2/4)	16,7% (1/6)	100% (1/1)	15% (3/20)	0%
Ceftazidima	21% (4/19)	16,7% (1/6)	25% (1/4)	100% (2/2)	50% (2/4)	16,7% (1/6)	100% (1/1)	15% (3/20)	0%
Cefepima	36,8% (7/19)	33,3% (2/6)	25% (1/4)	100% (2/2)	25% (1/4)	16,7% (1/6)	0%	5% (1/20)	0%
Piperacil·lina Tazobactam	21% (4/19)	16,7% (1/6)	25% (1/4)	100% (2/2)	75% (3/4)	16,7% (1/6)	100% (1/1)	20% (4/20)	0%
Aztreonam	21% (4/19)	83,3% (5/6)	0%	50% (1/2)	0%	0%	0%	0%	0%

Cotrimoxazole	NT	NT	25% (1/4)	0%	75% (3/4)	33,3% (2/6)	0%	10% (2/20)	0%
Ciprofloxacina	36,8% (7/19)	33,3% (2/6)	25% (1/4)	50% (1/2)	75% (3/4)	0%	100% (1/1)	5% (1/20)	0%
Tobramicina	0%	0%	25% (1/4)	IR	NT	NT	NT	NT	NT
Gentamicina	10,5% (2/19)	16,7% (1/6)	50% (2/4)	IR	25% (1/4)	33,3% (2/6)	0%	5% (1/20)	0%
Amikacina	5,3% (1/19)	16,7% (1/6)	25% (1/4)	IR	0%	0%	0%	0%	0%
Colistina	0%	0%	0%	50% (1/2)	0%	0%	100% (1/1)	0%	0%

NT: no testat, **IR:** resistència intrínseca *Resistència a l'Ampicilina-sulbactam per *A. baumannii* fou del 0%, motiu pel qual no fou testada per la resta de BG

Organismes multiresistents

Els organismes multiresistents (MDR) s'observaren en el 15% dels cultius (30/200), representant un 10,1% (13/108) al grup del 2009–2014 i un 18,5% (17/92) per al període de 2015–2019 ($p=0,07$). Cinc pacients varen presentar mostres amb dos MDR diferents. Vint dels trenta casos en els quals es van detectar MDR (66,7%) corresponien a infeccions polimicrobianes (**Taula 12**). 13 de les 71 infeccions Gramnegatives (18,3%) van ser causades per MDR: 7 casos d'organismes no fermentadors, 3 casos de *Pseudomona aeruginosa*, 2 casos d'*Acinetobacter baumannii* i 2 casos de *Stenotrophomonas maltophilia*, inclosos per la seva inherent resistència intrínseca. Es van trobar MDR en el 15,8% (6/38) de les infeccions amb Enterobacteriales: dos casos d'*Enterobacter cloacae* (2/20, 10%), dos *Escherichia coli* (2/4, 50%), un de *Proteus mirabilis* (1/6, 16,7%) i un cas de *Morganella morganii* (1/1, 100%).

També es varen detectar tres casos amb potencial per sobreexpressar la cromosòmica hiperproducció de beta-lactamasa tipus AmpC, un cas de plasmidi d'hiperproducció de beta-lactamasa tipus AmpC i un cas de productors de beta-lactamasa d'espectre ampli (BLEE).

En la infecció bacteriana Gram-positiva, es van identificar disset MDR (17/106, 16%). Vam detectar cinc casos de *Staphylococcus epidermidis* (5/18, 27,7%), vuit casos de CoNS diferents de *Staphylococcus epidermidis* (8/31, 25,8%) i quatre casos d'estafilococs resistents a la meticil·lina.

No es van identificar patògens XDR o PDR en aquesta sèrie d'OMC de tibia.

Taula 12. Organismes multiresistents (MDR) amb impacte clínic.

Cultiu	Període	Microorganisme	Mecanisme de resistència	Infecció Polimicrobiana
1	2009-14	<i>P. putida</i>	*	Si (Dos casos de MDR: SPCN + <i>P. putida</i>)**
2	2015-19	<i>P. aeruginosa</i>		No
3	2009-14	<i>P. aeruginosa</i>		No
4	2015-19	<i>A. baumannii</i>		Si (Dos casos de MDR: <i>A. baumannii</i> + <i>S. maltophila</i>)**
5	2015-19	<i>A. baumannii</i>		Si (Dos casos de MDR: <i>A. baumannii</i> + <i>E. cloacae</i>)**
6	2009-14	<i>S. maltophila</i>		Yes
7	2015-19	<i>S. maltophila</i>		Si (Dos casos de MDR: <i>A. baumannii</i> + <i>S. maltophila</i>)**
8	2015-19	<i>E. cloacae</i>	AmpC cromosòmic	Si (Dos casos de MDR: <i>A. baumannii</i> + <i>E. cloacae</i>)**
9	2015-19	<i>E. cloacae</i>	AmpC cromosòmic	Si (Dos casos de MDR: CoNS + <i>E. cloacae</i>)**
10	2009-14	<i>E. coli</i>	ESBL	Si (Dos casos de MDR: <i>E. coli</i> + <i>P. mirabilis</i>)**
11	2015-19	<i>E. coli</i>	AmpC plasmidi	Si
12	2009-14	<i>P. mirabilis</i>	-	Si (Dos casos de MDR: <i>E. coli</i> + <i>P. mirabilis</i>)**

13	2009-14	<i>M. morgani</i>	AmpC cromosòmic	No
14	2015-19	<i>S. aureus</i>	MRSA	Si
15	2015-19	<i>S. aureus</i>	MRSA	Si
16	2015-19	<i>S. aureus</i>	MRSA	No
17	2009-14	<i>S. aureus</i>	MRSA	No

*La resistència antimicrobiana multifactorial pot implicar una disminució de la permeabilitat de la membrana externa bacteriana causada per la pèrdua o la reducció de l'expressió de certs porins, la presència o sobreexpressió de sistemes actius de bomba d'eflux (*efflux pump systems*) i la hiperproducció d'enzims hidrolítics o enzims inactivants com les beta-lactamases.

** : Els cultius 4 i 7 són del mateix pacient, els cultius 5 i 8 són del mateix pacient, els cultius 10 i 12 són del mateix pacient.

En relació als resultats del nostre protocol quirúrgic en tres temps per rescat de l'extremitat, es van incloure un total de 31 pacients. Tots ells foren operats entre el gener de 2010 i el mes de desembre de 2018 i presentaven osteomielitis posttraumàtica de tibia amb inestabilitat òssia i defecte de parts toves. La majoria dels pacients provenien d'altres centres en l'àmbit regional i nacional. Vàrem detectar una mitjana d'intervencions prèvies de 3,4 per pacient, amb un interval de 0-15. Es varen incloure 27 homes i 4 dones amb una edat mitjana de 41 anys. Les variables demogràfiques i característiques dels pacients es poden observar en la **Taula 13**.

Més de la meitat dels pacients varen patir un accident de trànsit i el 71% dels casos presentaren una fractura oberta, la majoria tipus III segons la classificació de Gustilo-Anderson. La gran majoria tenien afectació del terç mitjà o distal de la tibia.

Taula 13. Detalls demogràfics i característiques dels pacients

Variables	Pacients (31)
Sexe (M, masculí; F, femení)	27 M / 4 F
Edat (anys)	41 (18-72)
Seguiment (mesos)	48 (15-110)
Factors de Risc	
Tabac (>5 cigarretes/dia)	15 (48,4%)
DM (<i>diabetes mellitus</i>)	3 (9,7%)
Alcoholisme (>30 g/dia)	4 (12,9%)
Obesitat (IMC >30)	2 (6,4%)
Mecanisme de lesió	
Accident de trànsit	18 (58,0%)
Caiguda d'alçada	8 (25,8%)
Altres	5 (16,1%)
Segment ossi afectat	
Proximal, tipus 41 de l'AO	2 (6,45%)
Mig, tipus 42 de l'AO	15 (48,4%)
Distal, tipus 43 de l'AO	14 (45,2%)
Tipus de fractura (classificació GA)	
Oberta	22 (71,0%)
I/II	3
III	18
IIIA	5
IIIB	10
IIIC	3
Desconeguda	1

Tancada	9 (29,0%)
Cirurgies prèvies (per pacient)	3.4 (0-15)

IMC: índex de massa corporal; **AO:** sistema de classificació *AO reference*; **GA:** classificació de Gustilo-Anderson

Durant el primer temps del protocol, els microorganismes més freqüentment aïllats foren *Staphylococcus aureus* i *Enterobacter cloacae* (9,7% cadascun, 3/31). En el 35,5% (11/31) es va detectar una infecció de flora mixta i en el 25,8% (8/31) els resultats dels cultius foren negatius malgrat complir criteris d'infecció.

El defecte de parts toves mig fou de 124 cm² (6–600 cm²). La teràpia de pressió negativa fou emprada en el 90,3% (28/31) dels casos entre el primer i el segon temps. Tots els pacients van rebre una cobertura de parts toves amb penjall, que es va realitzar al cap de 6,5 dies de mitjana (2-23) després del primer temps. Es va optar per un penjall lliure en el 67,7% dels casos (21/31) de la sèrie, sent l'ALT el més freqüent (54,8%).

El defecte ossi mitjà fou de 5,4 cm (rang d'1–23 cm). Quinze pacients (51,7%) foren tractats amb la tècnica de transport ossi, on el defecte mitjà fou de 8 cm (rang de 4–23 cm). En onze pacients (37,9%) es realitzà un procediment d'escurçament agut sense allargament ossi posterior, el defecte mitjà fou d'1,4 cm (rang d'1–3 cm). Finalment, en tres pacients (10,3%) s'optà per un escurçament-allargament. El defecte ossi mitjà fou de 3 cm (rang de 2–4 cm). Les característiques del tractament emprat i les tècniques de reconstrucció utilitzades es troben resumides a la **Taula 14**.

Taula 14. Característiques de tractament per fractures complexes infectades de tibia.

Variables	Pacients (n=31)
Mida defecte ossi (cm)	5.4 (1-23)
Mida defecte parts toves (cm²)	124 (6-600)
Cultius microbiològics (1r temps quirúrgic)	
Flora mixta	11 (35,5%)
Negatiu	8 (25,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (9,7%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (9,7%)
Altres	6 (19,4%)
Tècnica de Reconstrucció Òssia (n=29)	
Transport ossi	15 (51,7%)
Eскурçament agut	11 (37,9%)
Eскурçament/Allargament	3 (10,3%)
Fixació Externa (n=29)	
Monolateral (LRS)	12 (41,4%)
Hexapod (TL Hex)	11 (37,9%)
Ilizarov (TL/Clickit-CF)	6 (20,7%)
Reconstrucció de parts toves	
Penjall lliure fasciocutani	17 (54,8%)
<i>Anterolateral thigh</i>	17
Penjall local fasciocutani	3 (9,7%)
<i>Keystone Perforator Island</i>	3
Penjall lliure muscular	4 (12,9%)
Gracilis	4

Penjall local muscular	7 (22,6%)
Gastrocnemius medial	4
Gastrocnemius medial + Hemioleus	1
Hemioleus	1
Peroneus Brevis	1

LRS - Limb Reconstruction System (Orthofix, Sommacampagna, Verona, Italy)

TL-HEX - Truelok Hexapod (Sommacampagna, Verona, Italy);

Clickit-CF (S Mikai S.p.A, Genova, Italy);

TL - Truelok (Sommacampagna, Verona, Italy)

*Altres: micròorgansimes aïllats: *Acinetobacter baumannii*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas* spp, *estafilococ coagulasa negatiu* (no epidermidis), *Streptococcus* spp, *Candida parapsilosis*.

Després d'un seguiment mitjà de 48 mesos, el rescat de l'extremitat fou assolit en 29 de 31 pacients (93,5%). Dos pacients van rebre una amputació secundària perquè el tractament de rescat no fou satisfactori. Un dels casos per no erradicació de la infecció i l'altre per la impossibilitat d'aconseguir una bona cobertura de parts toves. La taxa d'unió en les extremitats rescatades fou del 100%. Al final del seguiment no es detectaren signes clínics d'infecció en cap dels pacients amb viabilitat de l'extremitat.

El temps mitjà de tractament (des del primer temps quirúrgic fins a la retirada del fixador extern) fou de 45 setmanes (rang 12-107). El temps de fixació externa (*External Fixation Time (EFT)*) fou de 56 setmanes pel grup de transport ossi, de 41 setmanes pel grup d'escurçament-allargament i 34 setmanes pel grup d'escurçament agut. L'índex mitjà de curació òssia (*Bone Healing Index (BHI)*) en el grup de transport ossi va ser d'1,6 mesos/cm. El grup d'escurçament-allargament va presentar un BHI de 2,2 mesos/cm.

Es varen observar diverses complicacions. En nou casos de transport ossi (9/15) i en un dels casos d'escurçament-allargament (1/3) es va detectar una no-unió del punt d'atracament.

En aquests casos es realitzà un desbridament i es col·locà un autoinjert de cresta ilíaca per assolir la unió. També observarem cinc casos de fallida del penjall (16,7%, 5/31), sent la taxa de fallida en penjalls locals del 39% (3/10) i del 9,5% en els lliures (2/21). Així i tot, aquesta diferència no fou estadísticament significativa ($p = 0.2955$). Les complicacions es troben resumides en la **Taula 15**.

Taula 15. Complicacions i intervencions inherents relacionades amb la reconstrucció de les fractures infectades de tibia

Variables	Pacients (n=31)	Intervencions
Complicacions (per pacient)	1,1	
Intervencions inesperades	25	
No unió punt atracament (n=18*)	11 (61,1%)	
Transport ossi	10/15	Desbridament + autoinjert d'esponjosa de cresta ilíaca
Escurçament/Allargament	1/3	Desbridament + autoinjert d'esponjosa de cresta ilíaca
Infeccions Trajecte del Pin	10 (32,2%)	
Local	7	Cura local i antibiòtic sistèmic
Afluixament del pin	3	Recanvi de pin
Infecció persistent	1	Amputació
Fallides de penjall (n=30)	5 (16,7%)	
Penjall Local	3 (30%)	
<i>Keystone perforator Island</i>	2	<i>Dorsalis pedis, Dorsalis pedis</i>
<i>Peroneus brevis</i>	1	ALT
Penjall Lliure	2 (9,5%)	
ALT (<i>anterolateral thigh</i>)	2	ALT, Amputació
Correcció Fixador Extern	5	Cirurgia de correcció
Deformitat en var del retropeu	1	Placa medial percutània
Fractura de tibia distal tardana	1	Fixador extern percutani monolateral

*Per definició, la unió del punt d'atractament únicament pot ocórrer en les tècniques de Transport Ossi i Escurçament/Allargament.

Els resultats funcionals, resumits en la **Taula 16**, foren analitzats en 29 dels pacients que presentaven un rescat exitós de l'extremitat. La mitjana de l'escala EVA fou d'1,0 (rang 0-

5) amb un 69% dels pacients (20/29) amb un resultat de no dolor. La mitjana del resultat de l'escala LEFS fou de 57,5 (rang de 43-74) indicant que la majoria dels pacients són capaços de caminar més d'un kilòmetre o poden pujar i baixes 10 graons d'escala.

El test ASAMI ossi va ser excel·lent/bo en el 100% dels casos i l'ASAMI funcional fou excel·lent en el 58,6% dels pacients, bo en el 27,4% i pobre en el 13,8%. Tots els casos de resultat "pobre" es relacionaren amb la incapacitat de reincorporació a la seva activitat laboral, malgrat que el 83% dels pacients en edat laboral van poder tornar a les seves activitats laborals prèvies.

En general, els pacients mostraven resultats molt satisfactoris amb relació al dolor i al resultat global del procediment i satisfets o moderadament satisfets en relació amb les activitats recreatives.

Taula 16. Resultats funcionals i Satisfacció dels pacients

Variables	Pacients (n=29*)
Dolor (EVA)	1 (0-5)
Retorn Laboral	
Si	20 (69%)
No	4 (13,8%)
Retirat prèviament a la lesió	5 (17,2%)
Taxa de retorn laboral en els pacients no retirats	20/24 (83,3%)
Ajuda a la deambulació	
Cap	24 (82,7%)
Bastó o crossa	5 (17,3%)
Dismetria Extremitats Inferiors (cm)	1.4 (0-3,8)
LEFS	57.5 (43-74)
ASAMI Ossi	
Excel·lent	21 (72,4%)
Bo	8 (27,6%)
Suficient	-
Pobre	-
ASAMI Funcional	
Excel·lent	17 (58,6%)
Bo	8 (27,6%)
Suficient	-
Pobre	4 (13,8%)
SAPS	

Molt satisfet	85,7%
Moderadament satisfet	14,3%
Dolor	
Molt satisfet	89,3%
Moderadament satisfet	10,7%
Tasques domèstiques/de jardí	
Molt satisfet	71,4%
Moderadament satisfet	28,6%
Activitats recreatives	
Molt satisfet	50%
Moderadament satisfet	42,9%
Moderadament insatisfet	7,1%

LEFS - *The Lower Extremity Functional Scale*; **ASAMI** - *Association for the Study and Application of the Method of Ilizarov*; **SAPS** - *The self-administered patient satisfaction survey*; *Un dels pacients no va poder respondre els tests de SAPS i LEFS a causa de la seva mort per un càncer de pulmó durant el temps de seguiment. La resta de dades foren recollides prèviament al resultat de la seva malaltia.

El test d'ASAMI ossi i funcional, l'escala LEFS, i l'escala de satisfacció es poden trobar als **Annexes**.

RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ

6. Resum global de la discussió

El defectes ossis infectats de la tibia són un autèntic repte en la patologia musculoesquelètica. Estem vivint un increment de les infeccions associades a implant donat l'augment de fractures obertes d'indicació quirúrgica i l'envelliment generalitzat de la població. Un dels objectius de la comunitat científica és establir protocols similars als de les infeccions periprotèsiques per tal de guiar de manera uniforme el tractament d'aquestes lesions. Però encara manca molt camí per recórrer donada la heterogeneïtat dels casos i la manca de literatura robusta sobre la qual basar les nostres decisions.

Un dels principals obstacles es la manca de definició universal i consegüentment de classificació per entendre i analitzar aquesta patologia. Actualment s'engloba sota el gran ventall que suposa l'osteomielitis crònica posttraumàtica i el concepte de fractura relacionada amb la infecció. Si no podem definir-la i classificar-la és molt difícil comparar els articles, sovint amb cohorts mixtes, i establir-ne el maneig ideal.

Establir classificacions d'acord amb el temps, localització, mètode de fixació, estabilitat de la fractura, presència o no d'unió, tipus d'hoste, estat de les parts toves i microbiologia per tal de dirigir el tractament és essencial. Sembla evident que es tracta de diverses entitats amb requisits estratègics diferents en el seu tractament.

L'experiència de les unitats de referència s'ha d'estudiar i compartir per poder millorar les nostres actuacions i basar les decisions terapèutiques en l'evidència. En la present tesi s'han volgut abordar dos punts fonamentals en el maneig d'aquesta patologia: l'etiologia microbiològica i maneig dels antibiòtics locals i sistèmics i l'estratègia global de tractament quirúrgic.

Analitzar i entendre l'etiologia microbiològica per poder adequar i personalitzar les pautes antibiòtiques és fonamental. Els resultats d'aquesta tesi ens orienten en la pauta sistèmica empírica, si inicialment desconeixem el patògen causant de la infecció, intentant ser tan específics com sigui possible per tal de no augmentar el risc de resistències intrínseques i disminuir el potencial risc d'efectes adversos. I també ens permet optimitzar la nostra pauta d'antibiòtic local, posant especial èmfasi en el fet que en molts dels casos aquest no podrà ser modificat en un futur. Pel que ens consta, aquest és el primer estudi que analitza específicament l'etiologia de l'OMC de tibia en un Centre Nacional de Referència d'infeccions osteomusculars.

En la sèrie es van analitzar 173 casos d'OMC de tibia entre 2009 i 2019 i es detectà que la majoria d'infeccions eren causades per estafilococs, malgrat que observarem una mínima reducció dels cocs gram positius no estadísticament significativa en comparar els dos períodes. També s'observà una certa tendència a l'augment d'organismes multiresistents (MDR) al llarg de l'última dècada, detectant-se en el 15% dels casos estudiats.

La majoria dels casos de l'estudi foren infeccions monomicrobianes, generalment provocades per cocs gram-positius. Les espècies més comunament aïllades foren CoNS (24,5%) i *S. aureus* (20,5%). Ambdós presentaren una disminució no significativa en el període de 2015 a 2019. Aquesta tendència també ha estat observada en altres estudis d'infeccions peripròtesiques (31,87,88). Aquesta troballa podria explicar-se per la millora en les estratègies de profilaxi, amb l'addició d'un glicopèptid a la cefalosporina (89).

En relació amb les infeccions causades per bacils gramnegatius, estudis recents de IPP han detectat un augment d'aquestes, assolint fins a un 42% dels casos en una de les sèries (31,87). En aquest treball hem observat un 35,5% d'infeccions causades per bacils gramnegatius però no hem trobat un augment de les mateixes amb el temps. Contràriament,

s'ha observat una disminució estadísticament no significativa del 37 al 33,7% en comparar ambdós períodes.

En total, s'observaren un 24,3% de cultius negatius, dada similar a altres estudis publicats (26, 28). La lleugera disminució en la taxa de cultius negatius, 27,7% en el període del 2009-2014 en comparació al 19,4% en el període del 2015-2019 ($p=0,266$), es pot explicar probablement per un control més estricte de la franja de temps sense tractament antibiòtic previ a la cirurgia i en una millora en les anàlisis microbiològiques, així com en les tècniques d'obtenció de mostres. Malauradament, com que encara no disposem d'una definició d'OMC internacionalment acceptada, cada autor estableix el seu propi criteri sobre què és i que no és osteomielitis, fet que dificulta terriblement conèixer la veritable proporció de falsos negatius (90, 91).

Tenint en compte aquest obstacle i amb l'objectiu de millorar la reproductibilitat dels resultats, s'ha utilitzat una definició de consens internacional per al diagnòstic d'infecció, basada en criteris confirmatoris que no són exclusivament microbiològics. Un cultiu negatiu pot certament significar un resultat realment negatiu i, per tant, un diagnòstic erroni de la infecció. En casos de resultats negatius sovint es duen a terme proves moleculars basades en l'ARNr 16S, però amb resultats inconsistents. Altres tècniques moleculars com la PCR múltiple o la seqüenciació massiva podrien aportar claredat a aquest camp, però la seva veritable utilitat encara és desconeguda (92). Si l'examen microbiològic final es considera negatiu, però la presència d'altres criteris confirmatoris d'infecció estableix una veritable infecció, es pot considerar que el pacient presenten un cultiu negatiu "verdader". En aquests casos, el tractament antibiòtic es discuteix individualment per la nostra unitat multidisciplinària basant-se en les característiques concretes de cada cas.

Tal com descriuen altres sèries (25,27), s'ha observat un augment de les infeccions polimicrobianes. Aquest augment aparent de les infeccions causades per flora mixta probablement es deu a la millora dels mètodes de detecció i no a un canvi real en l'etiologia. Semblaria lògic creure que l'exposició òssia o del material d'osteosíntesi (EMW) s'associa a un major risc d'infecció polimicrobiana arran de la ruptura de la barrera dèrmica. Això no obstant, no s'ha trobat una correlació estadísticament significativa entre l'os exposat o l'EMW *in situ* i les infeccions amb cultiu negatiu, monomicrobianes o polimicrobianes. Sheehy et al. va observar una relació entre patògens de baix grau i l'antecedent d'EMW, i una associació entre cultius negatius i l'absència d'antecedents d'EMW o fractures (25). Dudareva et al. també va descriure la relació de l'EMW amb les infeccions causades per MDR (26). Segurament necessitem estudis multicèntrics amb una mida mostral major per poder establir aquesta associació.

Existeix poca literatura sobre la distribució bacteriana de l'OMC malgrat un augment preocupant de casos en els darrers anys. Disposem d'alguns estudis observacionals retrospectius publicats (25-27) que inclouen varies localitzacions.

Taula 17: Freqüència de bacteris aïllats de cultius intraoperatoris en estudis sobre osteomielitis crònica.

	Zuluaga 2006 (93)	Sheehy 2010 (25)	Jiang 2015 (94)	Kremers 2015 (27)	Vemu 2018 (28)	Dudareva 2019 (26)
Cultius negatius	6 (4%)	47 (28%)	89 (29%)	189 (25%)	42 (37%)	72 (32%)
<i>S. aureus</i>	43 (29%)	52 (31%)	59 (35%)	337 (44%)	45 (39,8%)	87 (37%)
CoNS	13 (9%)	27 (16%)	NR	127 (17%)	NR	14 (6%)
<i>Streptoc. spp</i>	10 (6,7%)	12 (7,2%)	NR	118 (16%)	2 (1,8%)	19 (8%)
<i>Enteroc. spp</i>	22 (15%)	8 (5%)	10 (3%)	26 (3%)	NR	15 (6%)

EGNB	24 (16%)	27 (16%)	30 (10%)	NR	24 (21%)	54 (23%)
<i>Pseudo. spp</i>	15 (10%)	9 (5%)	29 (17%)	52 (7%)	4 (3%)	17 (7%)
Anaerobis	16 (11%)	15 (9%)	NR	33 (4%)	NR	12 (5%)
Altres	1 (1%)	14 (8%)	6 (2%)	NR	1 (1%)	2 (1%)
Total	150	166	303	760	113	232

Abreviacions: MSSA: *S.aureus* sensible a meticilina, MRSA: *S.aureus* resistent a meticilina, CoNS: Stafiliococ coagulasa negatiu, EGNB: bacteris gram negatiu enerics, NR: no reportat.

En l'àmbit de la salut, la presència i implicació de bacteris multiresistents és una situació preocupant a escala mundial. Pel que fa a les infeccions per implant prostètic, la majoria de MDR s'han associat a un augment de les infeccions per gram-negatius resistents als antimicrobians. Benito et al., en un estudi multicèntric realitzat en diversos centres espanyols va detectar un augment dels MDR del 9,3% al 15,8% al comparar l'any 2003-2004 amb l'any 2011-2012 ($p=0.08$) (31). Seguint els criteris clàssics de Magiorakos (95) i extrapolant aquesta definició als CoNS i *Pseudomonas spp.*, en el nostre treball vàrem observar una incidència total del 15% d'organismes MDR, sense diferències estadísticament significatives entre períodes.

En aquesta sèrie no es van observar casos de XDR o PDR. Però cal destacar que el 66,7% dels cultius causats per MDR eren mostres de flora mixta i cinc pacients presentaven mostres amb dos MDR. Tots els pacients havien estat sotmesos a múltiples cirurgies i llargs períodes d'hospitalització en el context de lesions que amenaçaven la viabilitat de l'extremitat.

La resistència bacteriana als antibiòtics i la formació de biofilms és un dels majors reptes per l'erradicació de les infeccions associades a implant. L'ús d'antibiòtics locals és una estratègia fonamental en el maneig de l'OMC perquè permeten una dilució progressiva en una zona potencialment exclosa de la via sistèmica i el seu ús evita alguns dels efectes adversos dels antibiòtics sistèmics (96,97). Tenen un rol crucial per tal de suprimir colònies de bacteris

planctònics i prevenir la nova formació de biofilm mantenint concentracions altes de CMI. Però encara no es disposa de suficient informació amb relació a l'antibiòtic ideal, les dosis adequades i tampoc sobre el transportador òptim.

La seva elecció és fonamental, ja que no es pot modificar de manera postoperatoria en pacients sotmesos a un sol temps quirúrgic. Els nostres resultats suggereixen que la combinació d'un glicopèptid (vancomicina) amb un aminoglicòsid (gentamicina o tobramicina) podria ser una combinació òptima, ja que cobreix més del 90% dels microorganismes més freqüentment observats. Dudareva et al. observaren que aquesta combinació d'antibiòtics només presentava un 7,2% de resistències (26). Aquests resultats donen suport a l'abandonament de l'ús de biòpsies percutànies rutinàries abans de la cirurgia, ja que la seva eficàcia i sensibilitat real no està clara (98-100). Si s'empra aquesta combinació d'antibiòtics locals, la majoria de microorganismes estan coberts en el període postoperatori temprà i, més endavant, es pot iniciar un antibiòtic sistèmic dirigit d'acord amb el perfil de sensibilitat del patogen aïllat en les mostres de la cirurgia.

En relació al transportador òptim dels antibiòtics locals, malgrat que el PMMA segueix sent el *gold standard* en grans defectes, els nous biomaterials com el sulfat càlcic suposen una gran opció de tractament quan la resistència estructural no és essencial. Una línia d'investigació interessant és la idea de combinar els dos sistemes per beneficiar-se d'un efecte terapèutic sinèrgic (101).

Neut et al. van recuperar boles de PMMA carregades de gentamicina després de cirurgies de revisió per a IPP. El 90% dels cultius de les boles foren positius i mostraren una alta taxa de resistència a la gentamicina (43). Aquests resultats plantegen que l'alliberament perllongat a nivells subterapèutics pot augmentar el risc de desenvolupament de resistència als

antibiòtics. El PMMA no està destinats a la implantació permanent, sinó que s'utilitza temporalment per a la gestió de l'espai mort i l'administració d'antibiòtics locals.

En referència al tractament sistèmic, l'antibiòtic més àmpliament efectiu després del desbridament quirúrgic radical pot ser un glicopèptid amb un B-lactam, com una cefalosporina o un carbapenem. Advoquem per un tractament empíric que cobreixi la flora típica de la pell més l'antibiòtic local. Una vegada disposem dels resultats dels cultius microbiològics podem decidir el tractament dirigit.

En relació al temps de tractament sistèmic i la via d'administració, alguns estudis mostren la no inferioritat de la teràpia antimicrobiana de curta durada en comparació amb tractaments més perllongats (49-51). Suggerixen optar per pautes curtes en pacients de baix risc i optar per teràpies de 6 setmanes amb pacients d'alt risc (microorganismes resistents, patologia de base, hàbit tabac, etcètera). L'estudi controlat aleatori OVIVA no va mostrar diferències significatives en les taxes de fracàs de tractament entre les dues vies d'administració, amb reaccions adverses menys freqüents en la teràpia oral (49).

Segons els nostres resultats, creiem que l'enfocament més adequat per l'OMC de tibia no inclou necessàriament un antibiòtic d'ampli espectre com un carbapenem com a tractament empíric, ja que no hem observat una alta incidència de productors d'enzims betalactamasa d'ampli espectre (BLEE). Malgrat tot, els autors recomanem una decisió presa de manera conjunta amb un equip multidisciplinari i una elecció específica de l'antibiòtic empíric valorant l'historial mèdic i les comorbidityats del pacient, les cirurgies anteriors en altres centres i l'ús d'antibiòtics previs. La teràpia antimicrobiana en l'OMC de tibia és complexa i són necessaris més estudis per establir un diagnòstic etiològic precís i una teràpia individualitzada.

L'altre punt fonamental és l'estratègia quirúrgica global en l'osteomielitis posttraumàtica de tibia. Aquesta tesi presenta una sèrie de pacients amb lesions cròniques de

tíbia infectades posttraumàtiques, amb defecte combinat ossi i de parts toves, tractades amb el protocol de salvament en tres temps en les quals es va observar una taxa de rescat de l'extremitat del 93,5% (29 de 31) després d'un seguiment mitjà de 48 mesos. De tots els pacients satisfactòriament reconstruïts, en cap cas es detectà una nova aparició de la infecció. Els resultats funcionals i la satisfacció subjectiva dels pacients foren encoratjadors, demostrant que el protocol és una opció terapèutica vàlida en aquestes situacions extremes, confirmant la hipòtesi inicial de l'estudi.

La reconstrucció en dos temps de les lesions posttraumàtiques infectades ha estat acceptada com l'opció terapèutica clàssica dels últims 30 anys, amb unes taxes d'èxit del 89-94% segons els estudis (102,103). Spiegl et al. (104) va presentar una sèrie prospectiva de 25 pacients tractats amb un protocol en tres temps amb una consolidació del 76% i una taxa de complicació major de 0,52 per pacient.

També s'han descrit protocols en un sol temps amb resultats generalment favorables (78, 105) però en general són sèries curtes i amb pacients de característiques heterogènies. Mifsud et al. va presentar un estudi de cohort observacional d'una sèrie de 57 casos d'osteomielitis crònica de tibia o no unió infectada tractats simultàniament amb desbridament, reconstrucció segons tècnica d'Illizarov i transferència de penjall muscular lliure (106). Observaren una taxa d'erradicació de la infecció de 96,5% i unió òssia del 91,2%. La mitjana de seguiment fou de 35 mesos. En l'àmbit de reconstrucció òssia, 15 dels pacients varen ser tractats amb compressió aguda monofocal, 15 amb distracció monofocal, 9 casos escurçament/allargament, transport ossi en 9 més i finalment 9 casos amb un fixador extern únicament protector. Destacar, que en els pacients tractats amb transport ossi o allargament/escurçament, la corticotomia es va ajornar en la majoria de casos (84,2%), i que, per tant, suposa un gest quirúrgic més endavant. La consolidació òssia fou del 100% després d'actuar en el punt d'atrancament en 5 casos. Pel que fa a complicacions varen descriure una

fallida del penjall del 5,3% i es varen realitzar 10 intervencions no planificades (0,17 per pacient).

Nasser et al. van publicar al 2022 un estudi que comparava el resultat de la reconstrucció en un i dos temps en 96 pacients amb infeccions relacionada amb fractura i osteomielitis crònica. Els pacients tractats amb reconstrucció en un sol temps presentaven una menor recurrència de la infecció, taxes més baixes d'amputació i taxes més baixes de fallida de la fixació (107). Aquest treball, però, com la majoria dels estudis sobre aquest tema, pot estar subjecte a un possible biaix de selecció. Els casos més complexos, amb grans defectes cutanis, fractures no consolidades, infeccions difícils de tractar o altres factors de risc, podrien ser més propensos a ser inclosos en el grup de procediments en dues etapes.

Els grups que advoquen per una reconstrucció en un sol temps defensen que es tracta d'un procediment més "còmode" pel pacient, donat que suposa un tractament de menor durada total, menor estada hospitalària i amb un inici de recuperació immediat. També al·leguen una reducció de l'ús d'assistència sanitària i d'un cost total més baix (108-110). Tanmateix, el temps quirúrgic és molt llarg i el protocol és logísticament i tècnicament molt més demandant. A més, és difícil establir grups de pacients homogenis i de característiques similars. Segons el nostre coneixement, es disposa de poca literatura publicada sobre els protocols de tractament i els seus resultats en un escenari tan extrem de lesions infectades amb aquest alt risc de pèrdua de l'extremitat (106, 111).

El principi fonamental que regeix qualsevol estratègia de rescat de l'extremitat inferior infectada és el desbridament complet de tots els teixits necròtics, juntament amb la gestió de l'espai mort, estabilització mecànica òssia i el tractament antibiòtic dirigit (102, 103). Una vegada controlada la infecció inicial, la reconstrucció dels teixits tous determina si una extremitat pot ser salvada amb èxit. La teràpia de pressió negativa temporal entre la primera i

la segona etapa s'utilitza per al maneig del defecte. Permet l'aïllament de la ferida de l'entorn hospitalari, evitant la recolonització i la contaminació nosocomial fins al següent estadi, que s'ha de completar en un màxim de 10 dies. Malgrat que en les fractures obertes agudes el valor de la teràpia de pressió negativa ha estat molt debatut pel seu potencial de colonització, no existeixen estudis concrets en el seu ús en lesions cròniques infectades. A més, durant la segona etapa es realitza de nou un desbridament radical, presa de mostres i recanvi de l'espaiador per evitar precisament aquesta suposada colonització.

El criteri i recomanació dels autors és tenir precaució en l'ús de la TPN. En escenaris concrets on estan planificades múltiples intervencions o si per qüestions logístiques no es pot realitzar la cobertura definitiva en la primera fase, la TPN pot ser considerada un pont cap al tractament definitiu, sense provocar-ne mai un retard. El període entre cirurgies ha de ser el menor possible i els canvis de TPN s'han de realitzar en el quiròfan i amb analgèsia adequada.

En relació amb el maneig de les parts toves, el defecte mitjà dels teixits tous en la nostra sèrie fou de 124 cm², amb una taxa de fracàs global del penjall del 16,7%. En el cas dels penjalls locals fou del 30%, i pels lliures del 9,5%. Encara que no és una diferència estadísticament significativa, probablement per la petita mida de la mostra, aquests resultats reforcen la nostra convicció que la transferència de teixit lliure és la millor opció en aquest escenari. Les opcions de penjall local són limitades, especialment pel segment mitjà i distal de la tibia, amb estudis que demostren millors taxes d'èxit dels penjalls lliures (105). Malgrat que els penjalls lliures suposen un gran repte a causa de la seva inherent complexitat, i la dificultat deguda a la trombosi vascular, fibrosi perivascular o a la possible lesió del vas anterior durant la fractura inicial, en mans expertes són molt més segurs (112). La morbiditat del lloc donant i l'ús simultani de fixador extern també augmenta el desafiament.

Pel que fa a penjalls lliures musculars o fasciocutanis, diverses publicacions han demostrat resultats molt similars amb relació a la supervivència del penjall, les complicacions i la recuperació funcional de l'extremitat (113). El principal avantatge dels penjalls musculars és el seu gran volum, el penjall de dorsal ample pot arribar a cobrir un defecte de 25x40 centímetres. Per contra, l'avantatge dels penjalls fasciocutanis és la seva versatilitat i la seva facilitat d'elevació posterior, que els fa ideals pels protocols en etapes esglaonades com el nostre. Encara que s'individualitza l'elecció en cada cas, preferim els penjalls lliures fasciocutanis, especialment l'ALT.

En la literatura, la majoria d'estudis comparatius són sèries de casos descriptius o retrospectius de nivell d'evidència IV. Small et al., en un estudi de 168 fractures de tibia amb un seguiment de 15 anys, varen observar una taxa menor de necrosi local en penjalls musculars respecte als penjalls fasciocutanis (114). Per contra, Yazar et al. no va trobar diferències significatives amb relació a la taxa d'unió o funcionalitat (115). El grup de Cho et al. va publicar una revisió retrospectiva de 518 pacients on observaren taxes similars d'èxit (116).

Diverses publicacions presenten bones taxes d'èxit amb la cobertura en el primer temps quirúrgic o amb protocols en dues etapes amb un interval curt entre la primera fase i la cobertura (78, 117). Patzakis et al. tingué una taxa d'èxit del 100% en control de la infecció en 32 pacients, amb un temps mitjà de 4 dies entre el desbridament i la cobertura (118). Tot i així, la reconstrucció microvascular en aquests pacients es complexa, a causa de la fibrosi perivascular, el potencial espasme dels vasos, el gran potencial de lesions vasculars prèvies després del trauma, així com els reptes d'accés quan s'utilitza un fixador extern (105). Realitzar l'excisió òssia, l'estabilització amb un fixador extern i la reconstrucció de teixits tous com a procediment únic pot ser logísticament i tècnicament molt exigent (119-121).

Finalment, i únicament si totes les anteriors etapes han estat assolides, s'enfoca el formidable repte de la reconstrucció òssia. Malgrat l'evolució encoratjadora de les tècniques de reconstrucció, no disposem encara d'un consens sobre el procediment ideal i adequat a cada pacient. Les tècniques actuals per a reconstrucció de defectes massius són limitades i es poden dividir en dos grans grups: tècniques de substitució òssia com l'empelt d'os esponjós autòleg, tècnica de membrana induïda de Masquelet o empelt ossi vascularitzat lliure (67-70, 122) i les tècniques de regeneració òssia: tècniques basades en l'osteogènesi per distracció (OD).

Wen et al. (123) publicaren un estudi retrospectiu que comparava la OD, la transferència de peroné vascularitzat lliure i la tècnica de Masquelet en el tractament de 371 defectes posttraumàtics d'ossos llargs, i no va observar diferències entre els mètodes amb relació a taxa de complicacions, qualitat de vida a llarg termini, dolor crònic o deambulació. Caldria destacar, que en l'estudi esmentat es varen incloure lesions de fèmur i tibia, només el 21% de les quals infectades i únicament el 10% dels casos varen requerir reconstrucció de parts toves. Un escenari global molt diferent de la nostra sèrie.

Segons la autora de la tesi, la tècnica de Masquelet en la tibia únicament seria aconsellable per defectes parcials no segmentaris (124). Presenta diversos desavantatges com la baixa qualitat del regenerat, llarg temps de consolidació, necessitat de disponibilitat d'autoinjert per tal d'omplir el defecte i la morbiditat del lloc donant, major risc de recidiva d'infecció i la no possibilitat de retirada de material d'osteosíntesi. La majoria d'estudis de la literatura presenten cohorts heterogènies en les quals no s'especifica clarament la mida de l'os ni del defecte ni es descriuen clarament les tècniques quirúrgiques utilitzades (125-127).

Una línia d'investigació interessant amb resultats encoratjadors amb la combinació de fixació interna i l'ús antibiòtics locals. El grup de McNally va publicar els resultats en 12 pacients amb no-unió infectada tractades amb claus endomedul·lars o plaques amb una taxa

d'unió del 92%. El més important és la selecció de casos adequats i l'experiència de l'equip tractant. Segons el nostre punt de vista, aquest enfocament només s'ha de considerar en casos molt concrets amb una bona reserva òssia, teixits tous sans, organisme sensible, defectes ossis petits menors a 2 cm i pacients sans, hoste de tipus A (128).

En la nostra unitat es prefereixen les tècniques basades en OD, ja que ens proporcionen avantatges únics pels defectes ossis segmentaris infectats de tibia. La definició de defecte ossi segmentari no està clarament definit. Tradicionalment un defecte ossi de més d'1 cm i/o la pèrdua de més del 50% de la circumferència cortical de l'os s'accepta com a defecte crític (129). Malgrat basar-nos en la mida de l'os per escollir la nostra tècnica de reconstrucció, és important realitzar una avaluació adequada de la fisiologia del pacient, conèixer les habilitats pròpies de l'equip quirúrgic així com els recursos institucionals i el suport psicosocial del pacient per tal de prendre una decisió. En el nostre centre, cada cas s'avalua de manera individualitzada segons les seves característiques.

En general, el transport ossi és reserva per defectes majors a 4 cm, l'escurçament-allargament per defectes d'1 a 3,5-4cm cm i la compressió aguda per a defectes menors a 1 cm. Emprant el nostre protocol, es va assolir una taxa d'unió òssia del 100% amb un resultat del test ASAMI ossi de bo o excel·lent en tots els casos. Els beneficis de les tècniques de fixació externa i OD en presència d'infecció són coneguts: ús d'implants temporals lluny de la zona infectada, preservació de la vascularització local, flexibilitat intraoperatòria i capacitat de reconstrucció de grans defectes sense la restricció de disponibilitat d'autoempelt o la morbiditat del lloc donant. Cal destacar també, que les característiques del regenerat són les més semblants a l'os perdut (130).

Per contra, un dels principals desavantatges de la fixació externa és el temps de tractament perllongat, en la nostra sèrie fou de 45 setmanes de mitja. Amb relació al transport

ossi, l'*EFT* fou de 56 setmanes, comparable amb altres estudis similars. Wang et al. (131) observà un *EFT* de 48 setmanes en 15 no unions tibials infectades tractades amb fixador extern circular i Hohmann et al. (132) va descriure un *EFT* de 42 setmanes en 32 casos de no unions asèptiques i sèptiques de tibia tractades amb transport ossi. En una metaanàlisi recent, Aktuglu et al. (130) va avaluar els tractaments segons mètode Ilizarov per defectes ossis de tibia infectats o asèptics amb una *EFT* de 10,7 mesos (rang 2,5-23,2).

Segons l'opinió de l'autora, es tracta de tècniques complexes que s'haurien de realitzar en centres especialitzats en infecció osteoarticular amb experiència i amb la presència d'equips multidisciplinaris. No obstant, i malgrat ser tractats en centres especialitzats, el nombre de complicacions no és trivial, amb una mitjana d'1,1 per pacient en aquesta cohort.

La complicació més freqüent de la fixació externa és la infecció del trajecte del pin, que en la nostra sèrie fou del 32,2% (133, 134). Únicament tres dels casos varen requerir un recanvi dels pins o agulles. També vàrem observar un 61,1% de no unió al punt d'atrancament. Tots els pacients varen requerir desbridament i ús d'empelt d'os esponjós autòleg, amb una taxa d'unió del 100%.

El maneig ideal del punt d'atrancament no està universalment establert. Clàssicament, Ilizarov va proposar una compressió dels extrems distals (punt d'atrancament tancat) amb períodes eventuais de distracció. Alguns autors, contràriament, suggereixen abordar sistemàticament l'extrem ossi (punt d'atrancament obert) amb empelt ossi com a procediment addicional (135). A partir dels nostres resultats en aquesta sèrie i d'altres publicacions anteriors (79), actualment abordem el punt d'atrancament de manera sistemàtica efectuant un desbridament amb aportació d'empelt de cresta ilíaca en tots els casos de transport ossi.

Perdre la funció parcial o total d'una extremitat és devastador i és crucial mantenir una perspectiva àmplia i oberta en l'efecte que tindrà sobre el pacient. Així, és important tenir

present el marc psicològic, tant en la presa de decisions sobre el maneig terapèutic com en les conseqüències del propi procés. Hem de poder oferir una informació vàlida sobre la restauració de la funcionalitat i sobre la complexitat associada perquè el resultat final no sigui decebedor si les expectatives són massa altes.

L'amputació és una opció terapèutica més i Akula et al. (136) va observar que els resultats psicològics eren millors amb l'amputació, malgrat presentar resultats funcionals similars. Però Van der Merwe et al. (137) va demostrar que l'amputació secundària després d'un intent fallit de rescat de l'extremitat pot assolir resultats tan satisfactoris com l'amputació primària.

A nivell funcional, els nostres resultats segons el test ASAMI va mostrar bones puntuacions amb una resposta bona o excel·lent en el 86% dels casos. Tots els resultats funcionals considerats "pobres" foren degut a la incapacitat del retorn al món laboral. La taxa de retorn a la feina és una mesura que ha demostrat ser fiable per valorar el resultat. El 83% dels nostres pacients en edat laboral van poder reincorporar-se a les seves activitats anteriors, una dada sorprenentment alta en comparació a altres sèries publicades (138, 139).

Un altre pilar fonamental és el maneig del dolor crònic ja que diversos estudis mostren que el dolor persisteix en més del 50% dels casos (140). El dolor és un procés complex amb una gran implicació en el benestar a llarg termini d'un individu. Les persones amb dolor crònic tendeixen a aïllar-se, apartar-se de les interaccions socials i presenten majors taxes de no retorn laboral i, per tant, experimenten una discapacitat més alta (141). En la nostra sèrie la valoració mitjana del dolor mitjançant l'escala EVA fou d'1 i el 69% dels nostres pacients no van experimentar cap tipus de dolor després de completar la reconstrucció. Mitjançant l'empatia, s'ha d'intentar comprendre i anticipar l'experiència del dolor dels nostres pacients.

La literatura recent també està donant més èmfasis a la satisfacció dels individus com a índex de valoració del resultat final. O'Toole et al. va descriure que la demografia del pacient o les característiques del tractament i inclús de la lesió, no es correlacionen amb la satisfacció final (142). Per contra, la funció física, l'angoixa psicològica, la recuperació clínica i la taxa de retorn al mercat laboral sí. Curiosament, en la nostra cohort, els pacients tractats amb transport ossi i escurçament/allargament van presentar una millor satisfacció general que el grup d'escurçament agut. Aquest fet es podria atribuir a les expectatives dels pacients, aquells que presenten lesions més greus segurament són més conscients de les possibles conseqüències, inclòs el risc de fracàs i d'una possible amputació tardana.

Un estudi va examinar individus amb extremitats reconstruïdes o amputades anys després de l'accident inicial i va observar que, malgrat la majoria de pacients descrivien les seves vides com a "normals", experimentaven un trauma psicològic que impactava negativament en la percepció d'ells mateixos i la seva capacitat de recuperació. Expressaven, per exemple, que no podien jugar amb els seus fills o nets i això els feia sentir més grans del que eren. Altres pacients explicaven deteriorament en la funció física que els feia incapaces de treballar o realitzar activitats del dia a dia. Aquesta pèrdua d'autonomia fou descrita com la part més difícil de la recuperació (143). S'han de tenir sempre present les conseqüències psicosocials i com repercuteixen en els nostres pacients per oferir una assistència integral.

Les lesions cròniques infectades de tibia amb defecte de parts toves són un gran repte per tota la nostra comunitat i encara ens queden molts interrogants per resoldre. Necessitem seguir investigant i valorant les nostres actuacions per poder oferir als pacients decisions preses des de l'evidència i el coneixement. La autora d'aquesta tesi està convençuda que aquesta patologia seguirà sent un tema de debat en el nostre àmbit durant molts anys.

LIMITACIONS

6.1 Limitacions

Cal reconèixer diverses limitacions del nostre treball. Ambdós estudis presenten un caràcter retrospectiu i, per tant, pateixen les febleses inherents d'aquest tipus d'estudi. En l'estudi sobre l'etiologia de l'osteomielitis posttraumàtica de tibia, la nostra cohort de pacients podria considerar-se petita, malgrat ser comparable a la d'estudis similars; aquest fet en limita el poder estadístic i consegüentment, la generalització dels resultats. Per altra part, tota l'atenció dels pacients fou proporcionada en únic centre especialitzat d'alt volum i pot ser difícil extrapolar els nostres resultats a aquelles unitats més petites o situades en altres països, amb diferents característiques de pacients.

Tot i així, és vital establir l'epidemiologia específica de qualsevol centre concret i utilitzar un tractament empíric adequat als resultats individuals. Sense cap mena de dubte, necessitem estudis prospectius amb bases de pacients majors i un seguiment més extens per comprendre millor aquesta complexa qüestió.

En relació al nostre estudi sobre el protocol quirúrgic, una de les limitacions més importants és la manca de grup control. L'absència de la comparació fa impossible contraposar els resultats directament amb altres protocols de rescat de l'extremitat en el mateix escenari. També cal destacar com a limitació la mida de la mostra. La nostra cohort de pacients és petita i aquest fet limita el poder estadístic de l'estudi i, consegüentment, la generalització dels seus resultats. Altrament, l'heterogeneïtat inherent de la sèrie dona lloc a una àmplia gamma de lesions, fet que dificulta la seva anàlisi i comparació objectiva. Finalment, reconeixem que tota l'atenció es realitza en un sol centre especialitzat de gran volum i és difícil extrapolar els nostres resultats a unitats amb menys experiència.

La consistència del nostre protocol així com un seguiment estricte i realitzat sempre pel mateix equip afegixen, segons el nostre parer, homogeneïtat i validesa al nostre treball. Però

sense cap dubte, es necessiten més estudis prospectius, amb mides mostrals majors i un seguiment més extens per tal de seguir prosperant en la recerca del millor tractament.

CONCLUSIONS

7. Conclusions

1. Les taxes d'infeccions causades per organismes gram-positius i gram-negatius s'han mantingut constants durant els dos períodes d'estudi, però hem observat una tendència creixent de les infeccions causades per microorganismes multiresistents i les infeccions polimicrobianes.
2. Segons els nostres resultats, el tractament antibiòtic local més adequat en l'osteomielitis crònica de tibia és la combinació d'un glicopèptid amb un aminoglicòsid. Pel tractament sistèmic empíric, no és necessari incloure un antibiòtic d'ampli espectre com un carbapenem, ja que no s'ha observat una alta incidència de productors d'enzims beta-lactamasa d'ampli espectre en el nostre centre.
3. El protocol quirúrgic en tres temps proposat pel maneig de lesions posttraumàtiques de tibia infectades amb defecte ossi i de parts toves concomitant s'associa a altes taxes de rescat de l'extremitat i erradicació de la infecció.
4. Aquest protocol aporta bons resultats funcionals i un alt nivell de satisfacció percebuda pels pacients malgrat les seves potencials complicacions i una major necessitat de recursos que els protocols d'un sol temps.

LÍNIES DE FUTUR

8. Línies de futur

Conèixer i analitzar la microbiologia de l'osteomielitis crònica de tibia en el nostre centre és un primer pas en l'objectiu final de trobar la pauta més adequada i alhora restrictiva i ecològica de règim antibiòtic local i sistèmic. Aquest primer treball ens orienta en el camí, però necessitem estudis prospectius i aleatoritzats per demostrar els nostres resultats.

Els estudis han d'enfocar-se en la recerca d'un protocol basat en la nostra població i que pugui individualitzar-se segons les característiques de cada pacient, per tal de poder oferir la millor cobertura i alhora poder minimitzar els riscos adversos així com les seves potencials i temudes resistències. L'objectiu final és practicar una medicina més racional, econòmica i sostenible.

Per altra part, el maneig quirúrgic dels defectes segmentaris de tibia infectats amb defecte de parts toves és complex, presenta una gran heterogeneïtat i encara existeixen molts dubtes per resoldre. La comunitat científica està treballant per establir una definició clara i acceptada internacionalment similar a la infecció periprotèsica per, posteriorment, realitzar estudis multicèntrics, prospectius i aleatoritzats per poder construir una guia de tractament estandarditzada i basada en l'evidència.

Finalment, i malgrat la complexitat, és necessari analitzar i entendre les conseqüències psicològiques i socials d'aquests pacients durant el procés de tractament i en el futur per poder oferir una atenció holística i integral.

BIBLIOGRAFIA

9. Bibliografia

1. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004 24-30;364(9431):369-79. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16727-5
2. Larsen P, Elsoe R, Hope S, et al. Incidence and epidemiology of tibial shaft fractures. *Injury* 2015; 46:746-751
3. Papakostidis C, Kanakaris N, Pretel J, et al. Prevalence of complications of open tibial shaft fractures stratified as per Gustilo-Anderson classification. *Injury* 2011; 42:1408-1415
4. Audigé L, Griffin D, Bhandari M, et al. Path analysis of factors for delayed healing and nonunion in 416 operatively treated tibial shaft fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:221–232
5. Fry D, Fry R. Surgical site infection: the host factor. *AORN J* 2007; 86(5):801-10; quiz 811 doi: 10.1016/j.aorn.2007.06.022.
6. Costerton JW, Geesey GG, Cheng KJ. How bacteria stick. *Sci Am* 1978; 238(1):86-95. doi: 10.1038/scientificamerican0178-86.
7. Costerton JW. Biofilm theory can guide the treatment of device related orthopaedic infections. *Clin Orthop* 2005; (437):7-11. doi: 10.1097/00003086-200508000-00003.
8. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection. *Orthop Clin North Am* 1984;15(3)517-35
9. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001;14;358(9276):135-8. Doi: 10.1016/s0140-6736(01)05321-1
10. Tande AJ, Osmon DR, Greenwood-Quaintance KE et al. Clinical characteristics and outcomes of prosthetic joint infection caused by small colony variant staphylococci. *mBio*. 2014;30;5(5):e01910-1914

11. Proctor RA, van Langevelde P, Kristjansson M, et al. Persistent and relapsing infections associated with smallcolony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 Jan;20(1):95–102.
12. Restrepo S, Giménez C, McCarthy K. Imaging of osteomyelitis and musculoskeletal soft tissue infections: current concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 89–109
13. Chadayammuri V, Herbert B, Hao J, et al. Diagnostic accuracy of various modalities relative to open bone biopsy for detection of long bone posttraumatic osteomyelitis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017 Oct;27(7):871-875.
14. Obremsky WT, Metsemakers WJ, Schlatterer DR et al. Musculoskeletal infection in orthopaedic trauma: assessment of the 2018 international consensus meeting on musculoskeletal infection. *J Bone Jt Surg Am* 2020;102(10):e44.
15. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med*. 1997;336:999-1007.
16. Tiemann AH, Hofmann GO. Principles of the therapy of bone infections in adult extremities: Are there any new developments? *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2009;4:57-64.
17. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF et al. Infection after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts. *Injury* 2018;49(3):511–22.
18. Cook GE, Markel DC, Ren W, et al. Infection in Orthopaedics. *J Orthop Trauma* 2015;29 Suppl 12:S19–23.
19. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004;350:1422–9
20. 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;6:220–6
21. Metsemakers WJ, Smeets B, Nijs S, et al. Infection after fracture fixation of the tibia: analysis of healthcare utilization and related costs. *Injury* 2017;48:1204–10.

22. Metssemakers 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;49:497–504.
23. Metssemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, et al. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury*. 2018;49:505–510.
24. Fantoni M, Taccari F, Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2019; 23(2 Suppl.): 258-270
25. Sheehy SH, Atkins BA, Bejono P, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. *J Infect* 2010; 60: 338-343.
26. Dudareva M, Hotchen AJ, Ferguson J et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: changes over ten years. *J Infect* 2019;79(3):189–198.
27. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE et al. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Jt Surg* 2015;97(10):837–845
28. Vemu L, Sudhaharan S, Mamidi N, et al. Need for appropriate specimen for microbiology diagnosis of chronic osteomyelitis. *J Lab Physicians* 2018; 10 (1):21-25.
29. Kavanagh N, Ryan E, Widda A, et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31(2):e00084-17.
30. von Eiff C, Peteres G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis*. 2002 Nov;2(11):677–85
31. Benito N, Franco M, Ribera A et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicenter cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(8):732.e1-732.e7328.

32. Peel TN, Cheng C, Buising K, et al. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents chemother* 2012; 56 (5):2386-91. doi:10.1128/AAC.06246-11
33. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(Suppl 1): S1–S25
34. Morgenstern M, Athanasou N, Ferguson, et al. The value of quantitative histology in the diagnosis of fracture-related infection. *Bone Joint J* 2018;100-B(7):966–972
35. Tetsworth K, Cierny G. Osteomyelitis debridement techniques. *Clin Orthop*. 1999 Mar;(360):87–96.
36. Metsemakers W, Fragomen A, Moriarty T, et al. Evidence-Based Recommendations for Local Antimicrobial Strategies and Dead Space Management in FRI. *J Orthop Trauma*. 2020 Jan;34(1):18-29.
37. Cierny G III, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(414):7–24
38. Mc Conoughey SJ, Howlin R, Granger J, et al. Biofilms in periprosthetic orthopedic infections. *Future Microbiol* 2014;9:987–1007
39. Springer BD, Lee GC, Osmon D, et al. 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.
40. van Raaij TM, Visser LE, Vulto AG, et al. Acute renal failure after local gentamicin treatment in an infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2002;17:948–950.
41. Decoster TA, Bozorgnia S. Antibiotic beads. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16:674–678.
42. Penner MJ, Duncan CP, Masri BA. The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements. *J Arthroplasty*. 1999;14:209–214.

43. Neut D, van de Belt H, Stokroos I, et al. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:885–891.
44. Metsemakers WJ, Moriarty, Nijs S, et al. Influence of implant properties and local delivery systems on the outcome in operative fracture care. *Injury.* 2016;47:595–604.
45. Ferguson J, Diefenbeck M, McNally M. Ceramic biocomposites as biodegradable antibiotic carriers in the treatment of bone infections. *J Bone Joint Infect.* 2017;2:38–51.
46. McNally MA, Ferguson JY, Lau AC, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: a prospective series of 100 cases. *Bone Joint J.* 2016;98-B:1289–1296.
47. Rahaman MN, Delbert E, Sonny B, et al. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomater.* 2011;7:2355–2373.
48. Kaur G, Pandey O, Singh K, et al. A review of bioactive glasses: their structure, properties, fabrication and apatite formation. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102:254–274.
49. Scarborough M, Li HK, Rombach I, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infections: the OVIVA non-inferiority RCT. *Health Technol Assess.* 2019;23(38):1-92.
50. Besal R, Adamic P, Beovic B, et al. Systemic Antimicrobial Treatment of Chronic Osteomyelitis in Adults: A Narrative Review. *Antibiotics* 2023, 12, 944.
51. Li H, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med.* 2019 Jan 31;380(5):425-436. doi: 10.1056/NEJMoa1710926.
52. Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg* 2020;140, 1013–1027

53. Marais L, Hungerer S, Eckardt H, et al. Key aspects of soft tissue management in fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *AOTS* 2023;144:259-268.
54. Richards RR, Schemitsch EH. Effect of muscle flap coverage on bone blood flow following devascularization of a segment of tibia: an experimental investigation in the dog. *J Orthop Res.* 1989;7(4):550-8.
55. Nanchanal J, Khan U, Moran C, et al. Standards for the management of open fractures of the lower limb. *British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons.* 2009 ISBN: 978-1-85315-911-4
56. D'Alleyrand JC, Manson TT, Dancy L, et al. Is time to flap coverage of open tibial fractures an independent predictor of flap-related complications? *J Orthop Trauma* 2014;28(5):288–293
57. Olesen UK, Juul R, Bonde CT, et al. A review of forty-five open tibial fractures covered with free flaps. Analysis of complications, microbiology and prognostic factors. *Int Orthop* 2015;39(6):1159–1166
58. Kuripla C, Tornetta P, Foote CJ, et al. Timing of flap coverage with respect to definitive fixation in open tibia fractures. *J Orthop Trauma* 2021;35(8):430–436
59. Mathews JA, Ward J, Chapman TW, et al. Single-stage orthoplastic reconstruction of Gustilo- Anderson Grade III open tibial fractures greatly reduces infection rates. *Injury* 2015;46(11):2263–2266
60. Chan J, Ferguson J, Scarborough M, et al. Management of Post-Traumatic Osteomyelitis in the Lower Limb: Current State of the Art. *Indian J Plast Surg* 2019;52:62–72
61. Stannard JP, Singanamala N, Volgas DA. Fix and flap in the era of vacuum suction devices: What do we know in terms of evidence based medicine? *Injury.* 2010;41(8):780-6.

62. Pollak AN, McCarthy, Burgess A. Short-term wound complications after application of flaps for coverage of traumatic soft-tissue defects about the tibia. The Lower Extremity Assessment Project (LEAP) Study Group. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82-A(12):1681–91
63. Hallock GG. Utility of both muscle and fascia flaps in severe lower extremity trauma. *J Trauma.* 2000;48(5):913–7
64. Hellebrekers P, Leenen LPH, Hoekstra M et al. Effect of a standardized treatment regime for infection after osteo- synthesis. *J Orthop Surg Res* 2017;12(1):41
65. Sweere V, Sliepen J, Haidari S et al. Use of negative pressure wound therapy in patients with fracture-related infection more than doubles the risk of recurrence. *Injury* 2022;53(12):3938–3944
66. Calori GM, Mazza E, Colombo M et al. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury* 2011;42(Suppl. 2):S56–63.
67. Jaffe KA, Morris SG, Sorrell RG et al. Massive bone allografts for traumatic skeletal defects. *South Med J* 1991;84:975–82.
68. Karger C, Kishi T, Schneider L, et al. Treatment of posttraumatic bone defects by the induced membrane technique. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98:97–102.
69. Mauffrey C, Hake M, Chadayammuri V, et al. Reconstruction of Long Bone Infections Using the Induced Membrane Technique. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2016; 30(6), e188–e193.
70. Stafford PR, Norris BL. Reamer-irrigator-aspirator bone graft and bi Masquelet technique for segmental bone defect nonunions: a review of 25 cases. *Injury* 2010;41:72–7.
71. Aparad T, Bigorre N, Cronier P, et al. Two-stage reconstruction of post-traumatic segmental tibia bone loss with nailing. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;96:549–53.
72. Wood MB. Free vascularized fibular grafting-25 years' experience: tips, techniques, and pearls. *Orthop Clin North Am* 2007;38(v):1–12.

73. Arai K, Toh S, Tsubo K, et al. Complications of vascularized fibula graft for reconstruction of long bones. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109: 2301–2306
74. Ilizarov GA, Ledyayev VI. The replacement of long tubular bone defects by lengthening distraction osteotomy of one of the fragments. *Clin Orthop Relat Res* 1992;7–10.
75. Ilizarov GA. The tension–stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res* 1989;249–81.
76. Spiegelberg B, Parratt T, Dheerendra SK, et al. Ilizarov principles of deformity correction. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:101
77. Ilizarov GA. The tension–stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop Relat Res* 1989;263–85
78. McNally M, Ferguson J, Kugan R, et al. Ilizarov Treatment Protocols in the Management of Infected Nonunion of the Tibia. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2017;31:S47-S54
79. Corona P, Ramirez-Nuñez LJ, Amat C et al. Outcome of oscillating saw open osteotomy in two-stage lower extremity bone transport with monolateral frame. *Injury* 2017 Oct;48(10):2285-2291.
80. Sala F, Elbatrawy Y, Thabet AM, et al. Taylor spatial frame fixation in patients with multiple traumatic injuries: study of 57 long-bone fractures. *J Orthop Trauma* 2013;27:442–50.
81. Al-Sayyad MJ. Taylor spatial frame in the treatment of open tibial shaft fractures. *Indian J Orthop* 2008;42:431–8.
82. Sala F, Albisetti W, Capitani D. Versatility of Taylor Spatial Frame in Gustilo- Anderson III C femoral fractures: report of three cases. *Musculoskelet Surg* 2010;94:103–8.
83. Bobroff GD, Gold S, Zinar D. Ten year experience with use of Ilizarov bone transport for tibial defects. *Bull Hosp Jt Dis* 2003;61:101-107

84. Girard PJ, Kuhn KM, Bailey JR, et al.. Bone transport combined with locking bridge plate fixation for the treatment of tibial segmental defects: a report of two cases. *J Orthop Trauma* 2013;27:e220–6.
85. Moroni A, Faldini C, Marchetti S, et al. Improvement of the bone-pin interface strength in osteoporotic bone with use of hydroxyapatite-coated tapered-external-fixation pins: A prospective, randomized clinical study of wristfractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:717-721.
86. Moroni A, Vannini F, Mosca M, et al. State of the art review: Techniques to avoid pin loosening and infection in external fixation. *J Orthop Trauma* 2002;16:189-195.
87. Peel TN, Cheng AC, Buising KL et al. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(5):2386–2391.
88. Tai D, Patel R, Abdel MP, et al. Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a database study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(2):255-259
89. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant staphylococcus aureus infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):281–285
90. Walter G, Kemmerer M, Kappler C, et al. Treatment algorithms for chronic osteomyelitis. *Dtsch Arzteblatt Int* 2012;109(14):257–264
91. Schmidt HGK, Tiemann AH, Braunschweig R et al. Definition of the diagnosis osteomyelitis-osteomyelitis diagnosis score (ODS). *Z Orthop Unfallchirurgie* 2011;149(4):449–460
92. Sadowy E, Hryniewicz W. Identification of *Streptococcus pneumoniae* and other Mitis streptococci: importance of molecular methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39(12):2247–2256.

93. Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, et al. Etiologic diagnosis of chronic osteomyelitis: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2006;9;166(1):95-100.
94. Jiang N, Ma YF, Jiang Y et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015 Oct;94(42):e1874.
95. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB et. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18(3):268–281
96. Butini ME, Cabric S, Trampuz A et al. In vitro antibiofilm activity of a biphasic gentamicin-loaded calcium sulfate/hydroxyapatite bone graft substitute. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2018; 161:252–260
97. Post V, Wahl P, Richards RG et al. Vancomycin displays time-dependent eradication of mature *Staphylococcus aureus* biofilms. *J Orthop Res* 2018 35(2):381–388
98. Mafulli N, Papalia R, Zampogna B et al. The management of osteomyelitis in the adult. *Surgeon* 2016 14(6):345–360
99. Wu JS, Gorbachova T, Morrison WB et al. Imaging guided bone biopsy for osteomyelitis: are there factors associated with positive or negative cultures? *AJR Am J Roentgenol* 2017 188(6):1529–1534
100. Corona PS, Ramirez G, Amat C. Role of Pre-operative bone biopsy in the microbiological diagnosis of lower extremity chronic osteomyelitis. *Bone Jt J* 2016 98-B(SUPP 23):18
101. Ene R, Nica M, Ene D et al. Review of calcium-sulphate-based ceramics and synthetic bone substitutes used for antibiotic delivery in PJI and osteomyelitis treatment. *EFORT Open Rev.* 2021 May 4;6(5):297-304.
102. McNally M, Nagarajah K. Osteomyelitis. *Orthop Trauma* 2010;24(6):416–429.

103. Heitmann C, Patzakis MJ, Tetsworth KD et al. Musculoskeletal sepsis: principles of treatment. *AAOS Instr Course Lect Ser* 2003;52:733–744
104. Spiegl U, Pätzold R, Friederichs J. Clinical course, complication rate and outcome of segmental resection and distraction osteogenesis after chronic tibial osteitis. *Injury* 2013;44:1049–1056.
105. Chan JKK, Ferguson JY, Scarborough M et al. Management of post-traumatic osteomyelitis in the lower limb: current state of the art. *Indian J Plast Surg* 2019;52(1):62–72.
106. Mifsud M, Ferguson Y, Stubbs DA et al. Simultaneous debridement, Ilizarov reconstruction and free muscle flaps in the management of complex tibial infection. *JBJS* 2020;6:63–72.
107. Nasser AAH, Fenton P, Bose D. Single stage versus two-stage orthoplastic management of bone infection. *Injury* 2020; 53(3):984–991
108. Shirley R, Fazekas J, McNally, M, et al. Costs and remuneration of osteomyelitis treatment involving free flaps: implications of return to theatre, *J. Bone Joint Infect* 2018;3, 15–19.
109. Sharma H, Dearden P, Lowery K, et al. Health economics of the single-stage treatment of chronic osteomyelitis, *BJJ Proceedings*, 2015;97-B, No. SUPP_16.
110. Olesen UK, Pedersen, NJ, Eckardt, H, et al. The cost of infection in severe open tibial fractures treated with a free flap, *Intern. Orthop* 2016;41, 1049–1055.
111. Rein S, Hörnig J, Houschyar KS et al. Microsurgical soft tissue reconstruction in lower extremity osteitis. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2020;52(2):123–213.
112. Xiong L, Gazyakan E, Kremer T et al. Free flaps for reconstruction of soft tissue defects in lower extremity: a meta-analysis on microsurgical outcome and safety. *Microsurgery* 2016;36(6):511–524.

113. Lee Z-H, Abdou SA, Daar DA et al. Comparing outcomes for fasciocutaneous versus muscle faps in foot and ankle free fap reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2019;35(9):646–651.
114. Small JO, Mollan RA. Management of the soft tissues in open tibial fractures. *Br J Plast Surg*. 1992;45(8):571–7
115. Yazar S, Lin C, Lin YT, et al. Outcome comparison between free muscle and free fasciocutaneous flaps for reconstruction of distal third and ankle traumatic open tibial fractures. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7):2468–75.
116. Cho EH, Shammam RL, Carney MJ et al. Muscle versus Fasciocutaneous Free Flaps in Lower Extremity Traumatic Reconstruction: A Multicenter Outcomes Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan;141(1):191-199.
117. Siegel HJ, Patzakis MJ, Holtom PD, et al. Limb salvage for chronic tibial osteomyelitis: an outcomes study. *J Trauma* 2000;48(3):484–489
118. Patzakis MJ, Scilaris TA, Chon J, et al. Results of bone grafting for infected tibial nonunion. *Clin Orthop Relat Res* 1995 315:192–198.
119. McKee MD, Yoo DJ, Zdero R, et al. Combined single-stage osseous and soft tissue reconstruction of the tibia with the Ilizarov method and tissue transfer. *J Ortho Trauma*. 2008;22:183–189.
120. Lowenberg DW, Buntic RF, Buncke GM, et al. Long term results and costs of muscle flap coverage with Ilizarov bone transport in lower limb salvage. *J Orthop Trauma*. 2013;27:576–581
121. Chim H, Sontich JK, Kaufman BR. Free tissue transfer with distraction osteogenesis is effective for limb salvage of the infected traumatized lower extremity. *Plastic Recon Surg*. 2011;127:2364–2372

122. Capanna R, Campanacci DA, Belot N et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. *Orthop Clin N Am* 2017;38(1):51–60.
123. Wen G, Zhou R, Wang Y. Management of post-traumatic long bone defects: a comparative study based on long-term results. *Injury* 2019;19:280.
124. Wu, H., Shen, J., Yu, X, et al. Two stage management of Cierny-Mader type IV chronic osteomyelitis of the long bones. *Injury* 2017;48(2), 511–518.
125. Giannoudis PV, Harwood PJ, Jeffcoat D et al. Restoration of long bone defects treated with the induced membrane technique: protocol and outcomes. *Injury*. 2016;47(Suppl 6):S53–61.
126. Zoller SD, Cao LA, Smith RA et al. Stages reconstruction of diaphyseal fractures with segmental defects: surgical and patient-reported outcomes. *Injury*. 2017;48(10):2248–52.
127. Gupta G, Ahmad S, Zahid M, et al. Management of traumatic tibial diaphyseal bone defect by “induced-membrane technique”. *Indian J Orthop*. 2016;50(3):290–6.
128. McNally M. Internal Fixation and Local Antibiotics for Infected Nonunions: Technique and Outcome at over one year. *British Limb Reconstruction Society (BLRS) Annual Conference*; 2018; Southampton, UK.
129. Sanders DW, Bhandari M, Guyatt D, et al. Critical-sized defect in the tibia: is it critical? Results from the SPRINT trial. *J Orthop Trauma*. 2014;28(11):632–5
130. Aktuglu K, Erol K, Vahabi A. Ilizarov bone transport and treatment of critical-sized tibial bone defects: a narrative review. *J Orthop Traumatol* 2019;20(1):22.
131. Wang H, Wei X, Liu P, et al. Quality of life and complications at the different stages of bone transport for treatment infected nonunion of the tibia. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(45):e8569.

132. Hohmann E, Birkholtz F, Glatt V et al. The “Road to Union” protocol for the reconstruction of isolated complex high-energy tibial trauma. *Injury* 2021;48(6):1211–1216.
133. Tetsworth K, Dlaska C. The art of tibial bone transport using the Ilizarov fixator. *Tech Orthop* 2015;30:142–155.
134. Kazmers NH, Fragomen AT, Rozbruch SR. Prevention of pin site infection in external fixation: a review of the literature. *Strateg Trauma Limb Reconstr* 2016;11(2):75–85. <https://doi.org/10.1007/s11751-016-0256-4>
135. Lovisetti G, Sala F. Clinical strategies at the docking site of distraction osteogenesis: are open procedures superior to the simple compression of Ilizarov? *Injury* 2013;44(Suppl 1):S58-62.
136. Akula M, Gella S, Shaw CJ. A meta-analysis of amputation versus limb salvage in mangled lower limb injuries—The patient perspective. *Injury*. 2011;42(11): 1194-7.
137. van der Merwe L, Birkholtz F, Tetsworth K, et al. Functional and psychological outcomes of delayed lower limb amputation following failed lower limb reconstruction. *Injury*. 2016;47(8): 1756-60.
138. Clay FJ, Watson WL, Newstead SV, et al. A systematic review of early prognostic factors for persisting pain following acute orthopedic trauma. *Pain Res Manag*. 2012;17(1):35–44.
139. Busse JW, Jacobs CL, Swiontkowski MF et al. Complex limb salvage or early amputation for severe lower-limb injury: a meta-analysis of observational studies. *J Orthop Trauma* 2007;21(1):70–76.
140. Tay W-H, de Steiger R, Richardson M et al. Health outcomes of delayed union and nonunion of femoral and tibial shaft fractures. *Injury* 2015;4(10): 1653–1658.

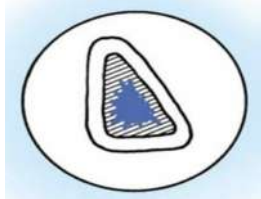
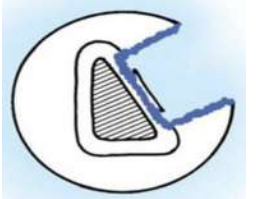


141. Boersma K, Linton SJ. Expectancy, fear and pain in the prediction of chronic pain and disability: a prospective analysis. *Eur J Pain*. 2006;10(6):551.
142. O'Toole RV, Castillo RC, Pollak AN, et al. Determinants of Patient Satisfaction After Severe Lower-Extremity Injuries. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(6): 1206-11.
143. Bernhoff K, Bjorck M, Larsson J, et al. Patient Experiences of Life Years After Severe Civilian Lower Extremity Trauma With Vascular Injury. *Eur Endovasc Surg*. 2016;52:690-5.

ANNEXES

10.1 La nostra pràctica quirúrgica en el tractament de l'osteomielitis posttraumàtica de tibia

El tractament quirúrgic és fonamental en la OMC de tibia. El tipus d'OMC ens pot orientar en el tractament de la mateixa. Seguidament, descrivim el maneig quirúrgic de l'OMC segons el protocol de la nostra unitat UCSO.

Ampliació **Taula 2** de la introducció amb tipus i exemples de l'OMC.

I	II	III	IV
			
Intramedul·lar	Superficial	Localitzada	Difusa
Clau intramedul·lar infectat	Osteomielitis secundària a úlcera per decúbit	Osteomielitis posttraumàtica després de la col·locació una placa d'osteosíntesi	Pseudoartrosi sèptica

- OMC tipus I (intramedul·lar):

El primer gest es basa en la retirada del material d'osteosíntesi, clàssicament un clau intramedul·lar. Posteriorment, es realitza un fressat intramedul·lar per eliminar tot l'os endòstic infectat que el rodeja. Per tal d'obliterar l'espai mort intramedul·lar, podem utilitzar tutors de ciment ossi amb dosis elevades d'antibiòtic local o sistemes biodegradables. En aquest escenari, l'ús de sulfat càlcic en forma de bales (ceràmica biodegradable) amb antibiòtic local

ens sembla extremadament útil i ens estalvia un segon temps de retirada dels transportadors no reabsorbibles (com el ciment tipus PMMA).

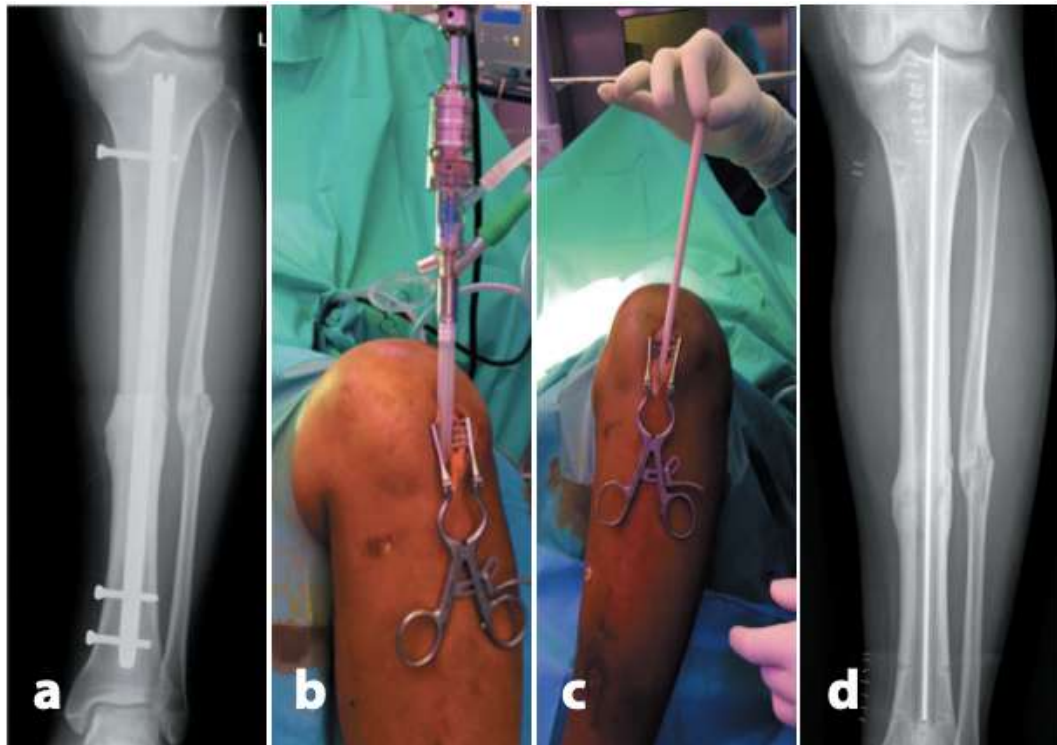


Figura 12: Exemple d'OMC tipus I-A en un pacient de 36 anys amb un clau endomedular infectat de tibia esquerra **a)** Extracció del clau intramedular infectat, fressat amb el sistema RIA (*Reamer-Irrigator-Aspirator*; *Synthes, USA*), **b)** obliteració de l'espai mort intramedular amb tutor de ciment ossi recobert d'antibiòtic local a dosis terapèutiques **c-d)** després del tractament antibiòtic sistèmic dirigit de 4-6 setmanes es retira el tutor intramedular. Cortesia de l'UCSO.

- OMC tipus II (superficial)

En aquests casos, es realitzarà un desbridament i una decorticació de l'os fins a observar que el teixit ossi sa. El gest fonamental en aquest tipus d'osteomielitis és que, després del desbridament, es realitzi la reconstrucció del defecte de parts toves, responsable inicial de la infecció.

- **OMC tipus III (localitzada):**

En aquests casos el desbridament normalment implica la exèresis del segrest i la cauterització de l'os afectat, juntament amb l'obertura i desbridament de la cavitat medul·lar circumdant i l'obliteració de l'espai mort. En aquest escenari, el risc és provocar una inestabilitat en el segment ossi amb el nostre desbridament i, per tant, s'ha de planificar el possible ús d'un fixador extern per aportar rigidesa al constructe. En molts casos d'osteomielitis tipus III, el desbridament ha d'acompanyar-se de la reconstrucció dels teixits tous.

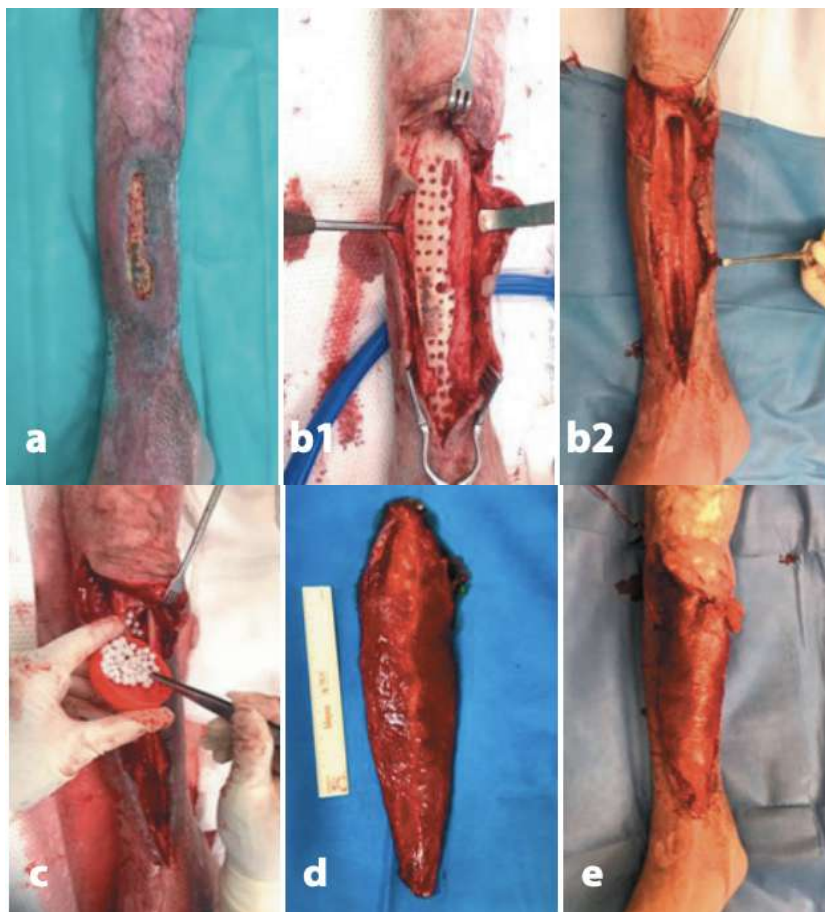


Figura 14 a) Osteomielitis tipus II en un home de 31 anys amb un gran defecte de parts toves anterior de tibia per una cremada **b)** es realitza un desbridament radical amb exèresis del segrest i una osteotomia per obrir el canal medul·lar i el cas es converteix en un tipus III-BL **c)** després de la irrigació, s'oblitera l'espai mort amb sulfat càlcic impregnat amb gentamicina i vancomicina, **d-e)** reconstrucció de parts toves amb penjall lliure de *rectus abdominis*. Cortesia d'UCSO.

- **OMC tipus IV (difusa):**

L'exemple clàssic és la pseudoartrosi sèptica. Després de l'extracció del material d'osteosíntesi, es realitzarà una resecció segmentària que inclogui tot el teixit ossi necròtic. En aquest tipus d'osteomielitis, és necessari donar estabilitat al segment i posteriorment realitzar la reconstrucció del defecte ossi amb tècniques biològiques o d'osteogènesi a distracció..



Figura 15: Maneig d'una fractura tibial oberta de tipus III-B de GA infectada, inicialment estabilitzada amb una clau intramedul·lar; **a)** imatge preoperatòria d'un home de 48 anys amb un defecte massiu de teixit tou i un segment llarg d'os greument necròtic; **b)** imatge intraoperatòria després del desbridament radical, presentant en un defecte ossi segmentari massiu (20 cm). S'oblitera amb PMMA carregat amb antibiòtics locals; **c)** radiografia postoperatòria després de completar la primera etapa que mostra l'espaiador de ciment juntament amb un fixador extern unilateral temporal; **d)** TPN **e)** segona etapa del procediment, amb una cobertura de teixit tou obtinguda mitjançant un penjall muscular lliure de dorsal ample per reconstruir el defecte massiu de teixit tou; **f)** durant la tercera etapa, es realitza la reconstrucció definitiva del defecte ossi segmentari utilitzant una tècnica de peroné vascularitzat ipsilateral; **g)** fixador extern circular per estabilitzar la reconstrucció òssia; **h)** radiografia postoperatòria després de completar la tercera etapa; imatges que mostren l'aparença final **i)** clínica i **j)** radiogràfica una vegada que l'os s'ha consolidat i s'ha retirat el fixador extern. Cortesia UCSO.

10.2 Escales

- **Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov (ASAMI).**

Adaptat de Paley D et al., *Clin Orthop Relat Res.* 1989.

Resultat Ossi	
Excel·lent	Unió + no infecció + deformitat <7° + LLD <2.5cm
Bo	Unió + 2 dels següents: no infecció, deformitat <7°, LLD <2.5cm
Regular	Unió + 1 dels següents: no infecció, deformitat <7°, LLD <2.5cm
Pobre	No unió/refractura/Unió + infecció, deformitat <7°, LLD <2.5cm
Resultat Funcional	
Excel·lent	Actiu, no coixesa, mínima rigidesa*, no SRC, sense dolor
Bo	Actiu + 1 o 2: no coixesa, rigidesa*, SRC, dolor
Regular	Actiu + 3 o 4: no coixesa, rigidesa*, SRC, dolor
Pobre	Inactiu (no treballa o impossibilitat ABVD per la lesió)
Fallida	Amputació

***Rigidesa:** pèrdua <15% extensió genoll o <15% dorsiflexió,
LLD: dismetria extremitats inferiors, **SRC:** síndrome regional complex, **ABVD:** activitats bàsiques per la vida diària

- **Escala de Satisfacció.** *4-point Likert scale satisfaction questionnaire The self-administered patient satisfaction scale for primary hip and knee arthroplasty.*
 Adaptat de Mahomed et al. *Arthritis.* 2011. DOI: [10.1155/2011/591253](https://doi.org/10.1155/2011/591253)

- 1) Quin grau de satisfacció sent amb el procediment quirúrgic?
- 2) Quin grau de satisfacció sent amb la cirurgia amb relació a la millora del dolor?
- 3) Quin grau de satisfacció sent amb el resultat de la cirurgia amb relació a la seva capacitat per desenvolupar feines domèstiques i activitats habituals?

- 4) Quin grau de satisfacció sent amb el resultat de la cirurgia amb relació a la seva capacitat per desenvolupar activitats recreatives?

Totes les preguntes es responen amb:

- Molt satisfet (100 punts)
 - Una mica satisfet (75 punts)
 - Una mica insatisfet (50 punts)
 - Molt insatisfet (0 punts)
- **Escala funcional: 20-items Lower Extremity Functional Escala (LEFS)** que valora les habilitats del pacient en activitats del dia a dia. Adaptat de Cruz-Diaz et al. *Disabil Rehabil.* 2014. DOI: [10.3109/09638288.2014.890673](https://doi.org/10.3109/09638288.2014.890673)

Spanish version of the LEFS scale.

Estimad/a señor/a

Estamos interesados en saber si tiene alguna dificultad en alguna de las actividades enumeradas abajo como consecuencia de los problemas de su pierna por los cuales usted está solicitando tratamiento. Por favor, responda a cada una de las actividades.

En el día de hoy tiene o tendría alguna dificultad al realizar alguna de las siguientes actividades:

Actividades	Dificultad extrema o incapaz de realizar la actividad	Mucha dificultad	Dificultad moderada	Un poco de dificultad	Ninguna dificultad
1 Alguna parte de su trabajo habitual, labores domésticas o actividades escolares.	0	1	2	3	4
2 Suspasatiempos habituales, actividades recreativas y/o deportivas.	0	1	2		4
3 Al entrar o salir de la bañera.	0	1	2	3	4
4 Caminando de una habitación a otra	0	1	2	3	4
5 Poniéndose medias o zapatos.	0	1	2	3	4
6 Poniéndose en cuclillas.	0	1	2	3	4
7 Levantando un objeto por ejemplo una bolsa del supermercado del suelo.	0	1	2		
8 Realizando actividades ligeras en su casa.	0	1	2	3	4
9 Realizando actividades pesadas en su casa.	0	1	2	3	4
10 Subiéndose o bajándose de un coche.	0	1	2	3	4
11 Caminando 250 metros.	0	1	2	3	4
12 Caminando un kilómetro.	0	1	2	3	4
13 Subiendo o bajando 10 peldaños de una escalera.	0	1	2	3	4
14 Estando de pie durante una hora.	0	1	2	3	4
15 Estando sentado durante una hora.	0	1	2	3	4
16 Corriendo sobre terreno peano.	0	1	2	3	4
17 Corriendo sobre terreno irregular.	0	1	2	3	4
18 Haciendo giros bruscos mientras corre rápidamente.	0	1	2	3	4
19 Saltando.	0	1	2	3	4
20 Al darse la vuelta en la cama.	0	1	2	3	4
Total columna:					

Puntuación__/80

10.3 Reconeixements

La **Societat Catalana de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia** va atorgar una de les seves beques d'ajut a la Tesi Doctoral en el 33è Congrés celebrat a Girona el maig de 2022.

Enllaç: <http://sccot.cat/docs/premis/Premis%20SCCOT%202022.pdf>

El segon treball de la present tesi va ser seleccionat com a “**Best Free Papers at the 1st EBJIS (The European Bone and Joint Infection Society) Webinar**” i fou presentat el setembre de 2020.

Enllaç: https://ebjis.org/fileadmin/user_upload/EBJIS/EBJIS_1st_webinar_programme.pdf

El segon article també va rebre el premi “**A la mejor comunicación oral del Congreso de la Sociedad Española de Fijación Externa**” celebrat a Barcelona l'abril de 2022.