

TESIS DOCTORAL

RESPUESTA DE FASE AGUDA EN LAS FRACTURAS ABIERTAS.

**CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C-REACTIVA,
INTERLEUQUINA 6 Y CREATIN-QUINASA
CON LA CLASIFICACIÓN DE GUSTILO
Y CON LA PREDICCIÓN DE RESULTADOS.**

JENARO-ÁNGEL FERNÁNDEZ-VALENCIA LABORDE

UNIVERSIDAD DE BARCELONA, 2008

**RESPUESTA DE FASE AGUDA
EN LAS FRACTURAS ABIERTAS.
CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C-REACTIVA,
INTERLEUQUINA 6 Y CREATIN-QUINASA
CON LA CLASIFICACIÓN DE GUSTILO
Y CON LA PREDICCIÓN DE RESULTADOS.**

Tesis que presenta para la obtención del grado de Doctor:

JENARO-ÁNGEL FERNÁNDEZ-VALENCIA LABORDE

Universitat de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques

Unitat de Traumatologia i Ortopedia.

Directores: DR. SANTIAGO SUSO VERGARA

DR. SALVI PRAT FABREGAT

Tutor: DR. JOAQUIM FORÉS VIÑETA

**“Future changes in orthopaedics will be based in biology and more specifically
in our hability to understand and alter its basic unit, the cell”**

Henry J. Mankin, 1983 [117].

AGRADECIMIENTOS

A los directores de la Tesis, Prof. **Santiago Suso** y Dr. **Salvi Prat**. Agradecer todo el esfuerzo y el tiempo dedicado a este proyecto, sin los cuales nunca hubiera llegado a su fin.

Al tutor de la Tesis, el Dr. **Joaquim Forés**, agradecer su total disponibilidad, el ánimo transmitido y todas sus aportaciones.

Al Dr. **Josep Riba**, por sus enseñanzas con respecto a las fracturas abiertas y por especial colaboración para el desarrollo de la introducción histórica de esta tesis.

Al Dr. **Sebastián García**, del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, por haberme guiado en mis primeras publicaciones, y por todo lo aprendido con él, en especial en el campo de las fracturas abiertas. Sin él, y en muchos sentidos, esta tesis tampoco hubiera sido posible.

A los profesionales de la **Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgica (UCIQ)**, en especial a la **Dra. Eli Zabala** y al **Dr. Ramon Adalia**, por su colaboración y apoyo en desarrollo del estudio.

A todos los **Especialistas y Médicos Internos Residentes del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología**, con quienes tengo el placer de trabajar y aprender día tras día. En especial y con cariño, a mis compañeros de la **Sección de Traumatología (Por orden alfabético; Dra. Dra. Pilar Camacho, Dra. Ana Carreño, Dra. Anna Domingo, Dra. Raquel García, Dr. Rubén García, Dr. Moisés Ríos, Dr. Alonso Zumbado)**, con quienes comparto las glorias y desventuras en el quehacer diario de la atención al paciente traumatizado. También gracias a sus ánimos este proyecto ha salido adelante.

Al Dr. **Alexandre Lázaro**, por su colaboración en la inclusión de pacientes para el estudio y en la recogida de datos, al igual que a todos los Médicos

Internos Residentes de Cirugía Ortopédica y Traumatología que durante el periodo del estudio colaboraron para su realización.

A la Dra. **Maribel de Miguel**, del Departamento de Anatomía Humana, Facultad de Medicina, de la Universidad de Barcelona, por haberme iniciado en el mundo de la investigación con el estudio “Localización anatómico-quirúrgica de la rama marginal de la mandíbula del nervio facial” y por todo lo que he aprendido a su lado.

A **Martiño Piñeiro** y el Prof. **Carlos Ascaso** del Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, de la Universitat de Barcelona, por su asesoría, su paciencia y el buen trabajo realizado en el análisis estadístico.

Al **Institut Clínic de l’Aparell Locomotor** (actualmente integrado en el Institut Clínic de Malalties i Especialitats Medicoquirúrgiques), dirigido por el Prof. Santiago Suso, agradecer la financiación del presente estudio.

DEDICATORIAS

A mi mujer **Marta** y a mis hijas **Carla** y **Blanca**. Por el tiempo que les he robado para realizar la Tesis. Gracias por su amor incondicional.

A mi abuelo, **Jenaro Fernández-Valencia Muñoz**. Médico de Villarrubia de Santiago (Toledo) durante más de 30 años. Ha sido para mí un referente como profesional y como persona. Creo que estaría muy satisfecho con el trabajo realizado.

A todos los que sois mi **familia**, tanto por sangre como por amistad. En especial a **Javier Jusmet**, por ayudarme a mantener viva la inquietud y la ilusión que nos llevó a estudiar la carrera de Medicina.

A mi hermana **Inma**, con mucho cariño, por la amistad que nos une y por todo lo que hemos compartido.

A mis padres, **Concha y Jenaro**, les agradezco su apoyo, su guía y su confianza en la realización de mis sueños. Soy afortunado por contar siempre con su amor, comprensión y ejemplo.

ÍNDICE

LISTADO DE SIGLAS	10
INDICE DE FIGURAS	11
INDICE DE TABLAS	13
1. INTRODUCCION	14
1.1. Fracturas abiertas	15
1.1.1. Generalidades y antecedentes históricos	15
1.1.2. La predicción de resultados en las fracturas abiertas	
1.1.2.1. Clasificaciones	28
1.1.2.2. La clasificación de Gustilo	36
1.1.2.3. Críticas a la clasificación de Gustilo	43
1.2. Respuesta de fase aguda	
1.2.1. Generalidades	49
1.2.2. Regulación de la respuesta de fase aguda: las citoquinas	56
1.2.3. Estudios sobre la respuesta de fase aguda en traumatismos	73
1.2.4. Estudios sobre la respuesta de fase aguda en cirugía	80
1.2.5. Respuesta de fase aguda en cirugía ortopédica	83
1.2.6. Respuesta de fase aguda en fracturas cerradas	87
1.2.7. Respuesta de fase aguda en fracturas abiertas	91
2. JUSTIFICACION	93
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	97
3.1. Hipótesis	98
3.2. Objetivos	98
4. MATERIAL Y METODOS	100
4.1. Diseño del estudio	101
4.2. Consideraciones éticas	101
4.3. Criterios de inclusión	104

4.4. Criterios de exclusión	104
4.5. Variables	105
4.5.1. Identificación del caso	105
4.5.2. Datos relativos al accidente y a la gravedad del traumatismo	105
4.5.3. Características de la fractura	106
4.5.4. Valoración del estado físico	107
4.5.5. Tratamiento de la fractura	107
4.5.6. Determinaciones serológicas	108
4.5.7. Variables de resultado	109
4.5.8. Recogida de datos y control de calidad	122
5. ANALISIS ESTADISTICO	123
5.1. Tamaño de la muestra	124
5.2. Análisis de los datos	124
6. RESULTADOS	126
6.1. Descripción de la muestra	127
6.2. Objetivo principal	130
6.3. Objetivos secundarios	135
7. DISCUSION	141
7.1. Objetivo principal	142
7.2. Objetivos secundarios	144
7.3. Limitaciones del estudio	149
8. CONCLUSIONES	151
9. BIBLIOGRAFIA	153

LISTADO DE SIGLAS

AO	Asociación para el estudio de la Osteosíntesis
CARS	Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Sistémica
CK	Creatín-quinasa
DCO	“Damage Control Orthopedics” o Cirugía de Control de Daños
DHS	“Dynamic Hip Screw” o Tornillo-Placa Deslizante
FA	Fractura Abierta
FMO	Fallo multiorgánico
IFN	Interferón
IL	Interleuquina
ISS	Injury Severity Score
NK	Natural Killer
PFA	Proteínas de Fase Aguda
PLT	Politraumatismo
RFA	Respuesta de fase aguda
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TTR	Transtirretina
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Fractura abierta de tibia y peroné derechos, secundaria a un traumatismo de alta energía: 1.A. Imagen clínica; 1.B. Imagen radiológica.	15
Fig. 2. Colocación de los tubos de irrigación en el método Dakin-Carrell, en un paciente con fractura abierta.	22
Fig. 3. Imagen de las larvas trabajando en la herida.	23
Fig. 4. Ejemplo de osteotaxis de una fractura abierta diafisaria del fémur.	24
Fig. 5. Reproducción de un fragmento del texto del artículo de Allgöwer et al.	26
Fig. 6. Seudoartrosis diafisaria de tibia y peroné izquierdos.	28
Fig. 7. Imagen clínica de una fractura de fémur distal izquierdo, abierta tipo IIIA y una fractura abierta tipo de tibia izquierda tipo IIIC de Gustilo secundaria a un atropello por un coche en una paciente de 67 años.	33
Fig. 8. Reproducción del inicio del artículo clásico de Gustilo publicado en 1974.....	36
Fig.9. Ejemplos clínicos de FA en orden creciente de gravedad.	42
Fig.10. Representación gráfica de la curva serológica de PCR tras un traumatismo leve.....	52
Fig. 11. Evolución de las concentraciones de CK tras traumatismos de diferente gravedad ...	55
Fig. 12. Esquema sobre la interrelación entre la respuesta local al traumatismo y la evolución a complicaciones locales y sistémicas.	57
Fig. 13. Esquema sobre las interrelaciones de las citoquinas proinflamatorias, la CK y la PCR.....	69
Fig. 14. Respuesta inflamatoria en el paciente politraumatizado.	74
Fig. 15. Curva de IL-6 tras un traumatismo.	78
Fig. 16. Valores medios de la PCR en 42 pacientes con fractura de tibia tratados de forma conservadora, mediante enclavado endomedular o mediante reducción abierta y osteosíntesis con placa AO.	88
Fig. 17 Evolución de la PCR tras diferentes cirugías para el tratamiento de fractura subcapital de fémur. Tomado de Neumaier et al [127].	89

Fig. 18. Reproducción del modelo de documento utilizado para el consentimiento informado.	103
Fig. 19. Cuestionario SF-36.	111
Fig. 20. Fractura abierta de tibia y peroné tipo IIIA.	129
Fig. 21. Diagrama de cajas describiendo la variable PCR respecto a cada uno de los tipos principales de la clasificación de Gustilo.	131
Fig. 22. Diagrama de cajas describiendo la variable CK respecto a cada uno de los tipos principales de la clasificación de Gustilo.	132
Fig. 23. Diagrama de cajas describiendo la variable IL-6 respecto a cada uno de los tipos principales de la clasificación de Gustilo.	133
Fig. 24. Valores de CK y de CK-MB después de cirugía de la cadera. Tomado de Mouzopoulos et al [122].	147

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Cauchoix y Duparc.	30
Tabla 2. Clasificación AO de las lesiones de partes blandas.	32
Tabla 3. Puntuación MESS.	34
Tabla 4. Clasificación de Faraj para FA de tibia en niños.	47
Tabla 5. Cambios de respuesta de fase aguda no relacionados con las PFA.	50
Tabla 6. Proteínas de fase aguda.	51
Tabla 7. Clasificación ASA.	107
Tabla 8. Distribución de las FA según clasificación de Gustilo.	128
Tabla 9. Valores de la variable PCR en relación a los tipos en la clasificación de Gustilo. ...	130
Tabla 10. Valores PCR, CK e IL-6 en relación a Complicaciones, Infección y Retardo de Consolidación/Seudoartrosis y test de contraste de hipótesis ($\alpha=0,05$).	136
Tabla 11. Distribución de las puntuaciones en el test SF-36.	139
Tabla 12. Niveles de PCR, CK e IL-6 en relación a resultado funcional (menor que la media o mayor o igual que la media en base a cuestionario SF-36) y resultado del test estadístico realizado.	140

INTRODUCCIÓN

1.1.FRACTURAS ABIERTAS.

1.1.1. GENERALIDADES Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Se define como fractura abierta (FA) aquella en que la que existe contacto entre el foco de fractura y el exterior [170]. Aunque las circunstancias del traumatismo son variables, habitualmente las FA son secundarias a traumatismos de alta energía (Fig.1). Por ello suelen asociarse a otras lesiones de diferente localización y gravedad.

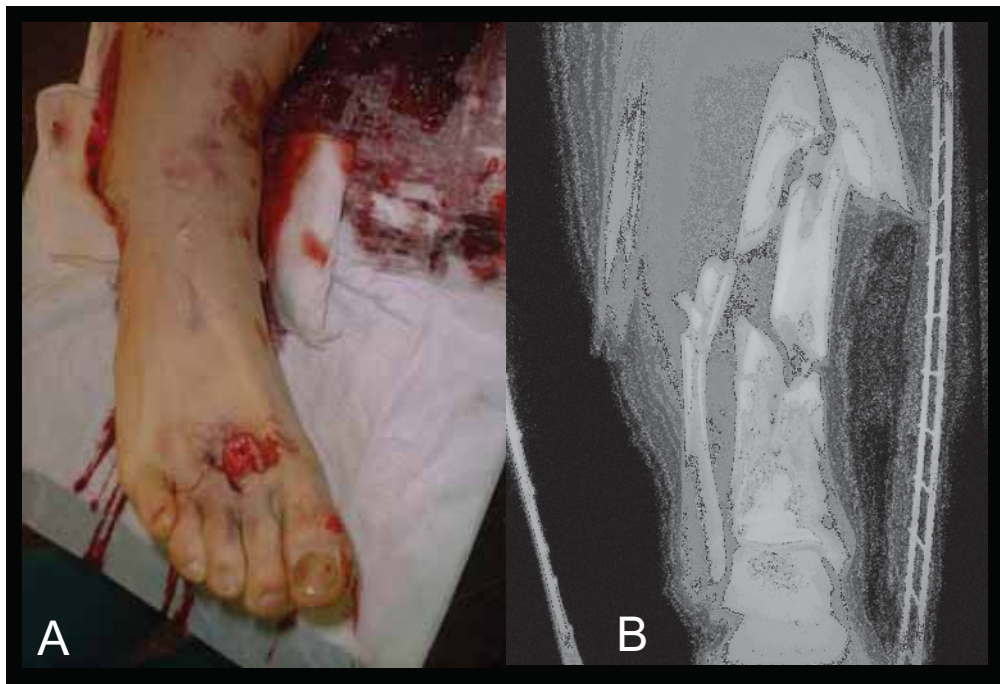


Fig. 1. Fractura abierta de tibia y peroné derechos, secundaria a un traumatismo de alta energía: 1.A. Imagen clínica; 1.B. Imagen radiológica.

Los objetivos en el tratamiento de cualquier FA son cuatro: la cicatrización de las partes blandas y la prevención de la infección, la estabilización de la fractura, la restauración de la función y, por último, conseguir la consolidación ósea. Estos objetivos son interdependientes y en general se consiguen cronológicamente en el orden expuesto [155].

Aunque los primeros documentos sobre el uso de muletas y enyesado pueden ser referidos a los egipcios, el primer tratado como tal en relación a las FA es debido a Hipócrates (460-377 A.C.) [77]. En su tratado *Sobre Fracturas* introdujo las técnicas de extensión continua, la inmovilización con férulas, la compresión progresiva con vendajes que permitía la extensión y la contraextensión de los miembros, aparte de describir todos los tipos de fractura y el tiempo hasta su consolidación. Puso especial énfasis en las FA, en aquellas con pérdida de fragmentos y en sus complicaciones. El tratamiento de las fracturas buscaba la reparación de la integridad anatómica mediante reducción y la inmovilización de la parte afectada; el vendaje inicial debía ser cambiado al tercero y al séptimo día, cuando disminuía la inflamación, para reajuste de la presión de las vendas, y se calculaba consolidada la fractura después de 30 días [77]. Se le atribuye el primer aparato para reducir los fragmentos óseos en las FA así como la utilización del primer aparato de tracción. Su concepto de que “la enfermedad que no cura el hierro la cura el fuego” perdurará hasta el siglo XIV.

Las ideas de Hipócrates y Galeno (131-201) permanecieron inmutables en toda la medicina y la cirugía hasta el fin de la Edad Media. El concepto del pus loable, es decir, la supuración que acompaña a la curación de las heridas,

perduró hasta entonces. Pocos fueron los críticos a estas creencias. En el siglo XIII Hugo de Lucca (1160-1237), Teodorico (1205-1298) y Henri de Mondeville (1260-1320) representan los iniciadores en un cambio en el tratamiento de las FA. En éstas, se debían aponer todas las capas individualmente: hueso con hueso y músculo con músculo, tejido subcutáneo con tejido subcutáneo y piel con piel. Pero sólo se debía suturar el tejido subcutáneo y la piel. La herida no se revisaba en diez o más días. Se utilizaban vendas empapadas en clara de huevo y férulas acolchadas [110].

Ambroise Paré (1510-1590), en el siglo XVI se opuso a las teorías Hipocráticas de cauterización, mostrando la futilidad del tratamiento de las heridas por arma de fuego con aceite hirviendo [137]. Otro de los avances que aporta es la realización de la amputación con isquemia y ligadura de vasos. Se atribuye a Paré la primera descripción del tratamiento de una FA con éxito sin requerirse una amputación. El paciente fue el propio Paré, que sufrió una FA de tibia y peroné en 1561, por una coz de su caballo [103]. Presentó un absceso, supuración y secuestros óseos pero se recuperó por completo sin cojera.

Posteriormente otros dos franceses, Dessault y Larrey realizaron grandes aportaciones a la cirugía de las FA. Pierre Joseph Dessault (1744-1795) fue cirujano jefe en el Hôtel de Dieu de Paris en 1785, por lo que tuvo ocasión de tratar un gran número de heridos durante la Revolución Francesa. Fue el primero en practicar el desbridamiento y drenaje de las heridas contaminadas. Su discípulo, Dominique Jean Larrey (1766-1842), al servicio del ejército Napoleónico, y con 20 años de experiencia en campos de batalla,

es el paradigma del cirujano experto en FA de su tiempo. Además de preconizar el desbridamiento, reconoció los beneficios del tratamiento precoz creando el concepto de las denominadas “ambulancias volantes” o ambulancias móviles en el tratamiento de los heridos. Introdujo esta medida en la campaña de Italia en 1797; las ambulancias móviles se debían desplazar de la primera línea de combate al hospital de campaña sin interferir en las propias líneas del ejército [159]. Larrey recomendó la amputación precoz en los casos de reconocimiento de gangrena gaseosa y describió el uso terapéutico de gusanos para el desbridamiento de los tejidos necróticos [102].

La antisepsia ha sido una de las aportaciones más importantes para la cirugía, y por ende, para mejorar los resultados en el tratamiento de las FA. A pesar de que fueron muchos los que iniciaron el uso de la antisepsia, como el húngaro Ignaz Semmelweis (1824-1865) [14], o el escocés Alexander Gordon (1752-1799), corresponde a Lord Lister (1827-1912) el mérito de haber difundido la idea, en un momento en el que incluso se cuestionaban las teorías de Pasteur sobre la existencia de gérmenes causantes de enfermedades [3].

El método preconizado por Lister contemplaba tres etapas: destrucción de los gérmenes y organismos vivos antes de la operación, durante el acto quirúrgico, y defensa contra aquellos después de la intervención operatoria. Todo esto se obtenía fundamentalmente utilizando la llamada "solución fuerte" de ácido fénico al 5% para sumergir en ella los instrumentos usados en la operación. Las esponjas debían introducirse en dicha solución de forma permanente, teniendo el cuidado de exprimirlas antes de utilizarlas. El campo

operatorio y su vecindad se limpiaban con una esponja empapada en la preparación mencionada. Las manos del cirujano y de los ayudantes se lavaban con una solución acuosa de ácido fénico al 2,5%, denominada "solución débil". La herida de la FA se mantenía expuesta el menor tiempo posible y se cubría con una compresa de aceite fenicado. Durante la intervención, Lister hacía funcionar un aparato de pulverización que, enviando una nube de agua fenicada al campo operatorio, lo aislaba por completo. Esta pulverización debía ser lo bastante fina como para no incomodar al operador ni irritar los ojos del enfermo, que eran tapados con una compresa seca. Al finalizar la intervención se colocaba sobre la herida una gasa impregnada en resina y parafina, mezcladas con ácido fénico, y se cubría con una tela impermeable. La cura se renovaba cada dos, tres o más días.

Las teorías de Lister fueron aplicadas en la Guerra Franco-Prusia (1870-1871) por el ejército alemán. Los médicos en Estados Unidos de América (EUA) se mantuvieron escépticos hasta que los trabajos de Heinrich Koch (1843-1910) confirmaron efectivamente que los gérmenes causan enfermedades.

El principal problema que planteaba el uso de antisépticos era que si bien eran capaces de eliminar los gérmenes patógenos, frecuentemente lesionaban los tejidos sanos, dificultando la cicatrización. Así, el uso del ácido fénico preconizado por Lister no estaba exento de posibles complicaciones, siendo la más terrible la parálisis respiratoria tras la intoxicación por el mismo, actuando directamente sobre la médula espinal. Otra posible complicación era el eczema fénico en el que intervenían además la resina y parafina,

componentes de la gasa fenicada. Como tratamiento para esta última complicación, se prescribía ácido bórico o salicílico, reemplazando a la gasa mencionada, que hacían desaparecer en pocos días la lesión. En cualquier caso, el cambio supuso un punto de inflexión histórico: antes de proporcionarse antisépticos la mortalidad se elevaba a más del 40%. Con su uso disminuyó a un 5% [3].

Los trabajos de Lister hicieron pensar que los microorganismos se encontraban en el aire, con lo que se crearon métodos para evitar la entrada de aire en las heridas y así aparece el aparato inventado por Jules Guerin para aspirar las secreciones sueltas y el aire con ellas. Se introducían otros gases en las heridas y así se utilizaron el oxígeno, hidrógeno, nitrógeno y el ácido carbónico [154]. Sin embargo, los trabajos de Pasteur y sobre todo de Koch demostraron que raramente procedían del aire los gérmenes patógenos y que por el contrario el oxígeno atmosférico era particularmente perjudicial para los microorganismos anaerobios [153].

El siglo XIX fue fecundo en la aparición de nuevas técnicas que aplicar en el tratamiento de las fracturas con el fin de superar el método clásico de de inmovilización de las FA; la tracción continua. Hakenbruch y Malgaigne desarrollaron a mediados del siglo sus sistemas de fijación externa que pueden ser considerados como los primitivos osteotaxos [160], que a finales de siglo fueron perfeccionados por Clayton Parkill y Albin Lambotte [136], aunque estos sistemas no tuvieron una gran utilización en su tiempo.

Podemos resumir que a finales del siglo XIX los dos principios fundamentales en el tratamiento de las FA eran primero el desbridamiento intensivo preconizado por Dessault y segundo, el uso de sustancias antisépticas. El primer punto, el desbridamiento, fue olvidado por algunos cirujanos con los fracasos correspondientes, pero los trabajos de Friedreich en 1898 sobre la excisión sistemática de todos los tejidos lesionados y el intento de una sutura primaria mediante las llamadas “incisiones de relajación”, vuelven a llevar la situación a mejores niveles, consiguiéndose disminuir la mortalidad en las FA [77].

A pesar de los avances realizados, la Primera Guerra Mundial presenta resultados devastadores en el tratamiento de las FA. En concreto, las fracturas abiertas del fémur asociaban una tasa de mortalidad del 80% [166]. Con el fin de disminuir las complicaciones observadas, Alexis Carrell, que trabajó en la Armada Francesa como cirujano de campo durante la Primera Guerra Mundial, creó junto con Dakin una solución de hipoclorito combinada con ácido bórico [43]. Se realizaba entonces un desbridamiento sin cierre de la herida, donde se instilaba esta solución de forma copiosa, cada dos horas (Fig.2). Posteriormente la herida se cerraba cuando no se observaba crecimiento bacteriano en los cultivos seriados. La técnica, denominada método Dakin-Carrell, fue tan exitosa que la armada de los EUA la adoptó e incluso creó una escuela en Nueva York para la enseñanza del método a los cirujanos militares. El método fue usado durante años, a pesar de suscitar controversia.



Fig. 2. Colocación de los tubos de irrigación en el método Dakin-Carrell, en un paciente con fractura abierta. Foto en el hospital de Carrell, en Compiègne, 1916. (Imagen tomada del artículo de T.I. Malinin [116]).

En esta época la mayoría de escuelas utilizaban la tracción continua para la inmovilización de las FA. Pero durante la primera Guerra Mundial el gran número de FA existentes planteó el problema del transporte de los heridos; con la tracción continua no podía realizarse de forma adecuada. Winnete Orr decidió colocar un yeso cerrado sobre las FA y así realizar el transporte. Los resultados obtenidos le animaron a utilizar este método, popularizado por Trueta durante la Guerra Civil Española [157] con unos resultados espectaculares. De un total de 1073 casos, se observaron buenos resultados en el 90,9%, y sólo el 0,6% de los pacientes fallecieron. Estos resultados comparados con unas cifras de morbilidad del 70 y 75% de otras técnicas supusieron un punto de inflexión en el tratamiento de las FA [132]. La infección, a pesar de todo, seguía siendo un problema importante.

También durante la Primera Guerra Mundial se produjo una publicación científica de interés en cuanto al tratamiento de las partes blandas de una FA.

W.S. Baer comunicó el caso de dos enfermos que habían sido encontrados varios días después de haber sido heridos. Al atenderlos descubrió que las heridas estaban llenas de larvas y tras limpiarlas apareció un limpio tejido de granulación sin ninguna evidencia de infección. Este método, que ya había sido descrito previamente por otros cirujanos como Larrey, fue útil en el tratamiento de la osteomielitis crónica, habiendo publicado el Dr. Baer una extensa serie con resultados satisfactorios (Fig. 3) [11].

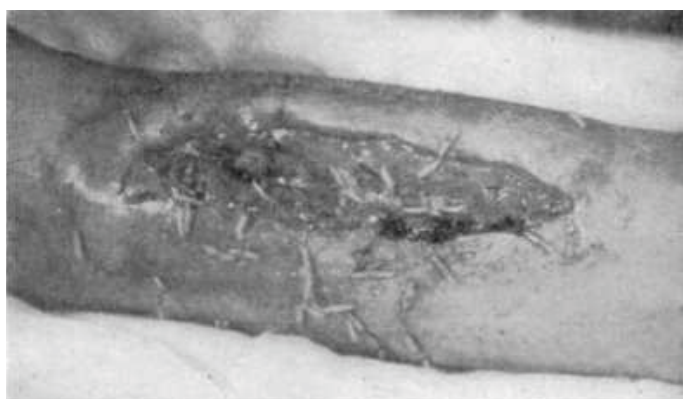


Fig. 3. Imagen de las larvas trabajando en la herida. Foto obtenida del trabajo original de W.S. Baer [11]

El uso de la penicilina y posteriormente el advenimiento en los años 30 de las sulfamidas supuso una revolución en el tratamiento de las FA [27; 48]. Tras el descubrimiento de la penicilina [48], la utilización de la antibioterapia endovenosa no se establece de forma rutinaria hasta la publicación de los trabajos de Gustilo et al en los años 70 [78;80]. Se indica que el antibiótico se debe administrar antes, durante la cirugía y hasta los tres días de la misma, siendo de elección las cefalosporinas. El uso de las cefalosporinas para la profilaxis de la infección de las FA, ha permaneciendo hasta la actualidad.

Las primitivas ideas de Parkill y Lambotte de finales del siglo XIX, vuelven a cobrar vigencia con la aparición en 1938 del osteotaxo de Hoffman, todavía en vigor, aunque con modificaciones, con el fin de inmovilizar las FA y facilitar la vigilancia de las heridas [160]. Estas ideas fueron puestas en práctica durante la II Guerra Mundial por la Marina Estadounidense en la Campaña del Pacífico, utilizando el fijador diseñado por Haynes en 1942, que junto con el de Stader fueron ampliamente utilizados [160].

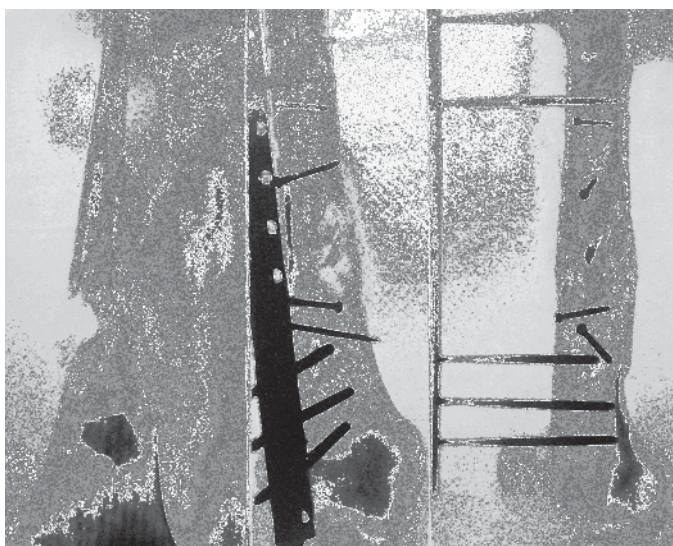


Fig. 4. Ejemplo de osteotaxis de una fractura abierta diafisaria del fémur publicada en un libro a los inicios de los años 60 (tomado de Lannelongue et al [107]).

Sin embargo la fijación externa tuvo bastantes detractores en base a unas altas tasas de infección en el trayecto de los pines y a unas tasas elevadas de pseudoartrosis [94]. Así, en los años 50 y 60 del siglo XX existía una controversia entre los partidarios de una osteosíntesis interna diferida y los partidarios de la osteotaxis (Fig. 4), fundamentalmente en las FA de mayor gravedad.

Habiendo iniciado su uso en los años 40, es en los años 60 y 70 cuando se difunde un nuevo método; el clavo de Knstcher-Herzog [16]. La indicación ideal se limitaba a trazos transversos u oblicuos cortos situados en el istmo del fémur donde la inestabilidad longitudinal y rotatoria es mínima [23]. Es por ello que en la mayoría de pacientes, se requería la utilización de un yeso en el postoperatorio.

En cualquier caso, se consiguieron resultados razonablemente exitosos. Zucman y Maurer [171] utilizaron este clavo en 136 FA de tibia con una tasa de infección del 8,1% y una incidencia de pseudoartrosis aséptica de 0,7%, sin caso alguno de pseudoartrosis. Sin embargo, en su serie sólo un 15% de las fracturas eran graves.

Merle d'Aubigne et al [41] publicaron sus resultados con este método en 256 FA, presentando una tasa de infección del 6,6%, y una incidencia de pseudoartrosis del 2,4%. Lottes intentó modificar el clavo original de Kntscher realizando un clavo endomedular flexible: sus resultados fueron de una tasa de infección del 7,3% tras el tratamiento de una FA de tibia unifocal, y de un 6,3% para las FA segmentarias [114].

A pesar de que el enclavado endomedular se estaba estableciendo como un tratamiento satisfactorio de las FA, inicialmente tuvo muchos detractores [4; 33; 98]. De forma ilustrativa, podemos observar en una publicación datada de 1978, por Clancey et al de la Universidad de Washington, que de un total de 102 FA tratadas entre 1970 y 1976, 56 se trataron mediante inmovilización enyesada, 35 con fijación interna rígida y siete

con fijación externa rígida [33]. Incluso ya en la década de los 80, Allgöwer et al [4], seguían desaconsejando su uso (Fig. 5)

In general, the use of the intramedullary nail in acute open fractures should be discouraged because of the devascularized bone that occurs with reaming, and their general use should be reserved for a later time [6]. If intramedullary nailing is to be used in the open fracture, reaming of the medullary

Fig. 5. Reproducción de un fragmento del texto del artículo de 1983, por Allgöwer et al. [4] en el que se desaconseja el uso de clavos endomedulares en FA.

Actualmente existe un mayor consenso sobre el uso de fijación intramedular rígida como tratamiento inicial de fracturas diafisarias abiertas de huesos largos, como la tibia y el fémur [170]. Estos clavos son versátiles, la curva de aprendizaje para su aplicación es relativamente corta y presentan menos complicaciones que la fijación externa [15]. En las zonas metafisarias y epifisarias, las fracturas de menor gravedad se estabilizan prácticamente con los métodos que se hubiesen utilizado para una fractura cerrada. En las fracturas de mayor gravedad, el tratamiento es más controvertido. Así, en la tibia existirían defensores de realizar una estabilización inicial e incluso definitiva con fijador externo [32; 49], mientras que otros preferirían la osteosíntesis mediante enclavado endomedular [39].

Por otro lado, a mediados de los ochenta, la cobertura de partes blandas de forma simultánea o precoz en relación a la osteosíntesis, demostró acelerar la consolidación de la fractura y disminuir las complicaciones infecciosas. Se atribuye a Godina et al [72] en 1984, el inicio de este cambio sustancial en el tratamiento de la cobertura de partes blandas en las FA más

graves. Este concepto encuentra cada vez una mayor difusión, aunque tiene la limitación de que no todos los hospitales pueden proporcionar una respuesta tan altamente especializada y rápida como sería deseable respecto a la cobertura de partes blandas.

El uso o no del fresado para la implantación de los clavos endomedulares en el tratamiento de las FA ha supuesto un reciente foco de controversia a finales del siglo XX [15; 36; 37; 47; 165]. Las técnicas sin fresado fueron inicialmente preconizadas por la ventaja de la preservación de aporte vascular endostal, con la esperanza de que conduciría a un menor índice de infecciones y facilitaría la consolidación. Estudios más recientes han mostrado que el fresado es seguro y más eficaz para fracturas abiertas de menor gravedad pudiendo ser seguro también para fracturas con denudamiento perióstico y lesión grave de partes blandas [99].

1.1.2. LA PREDICCIÓN DE RESULTADOS EN LAS FRACTURAS ABIERTAS

1.1.2.1 CLASIFICACIONES

Tal y como ha quedado reflejado, a lo largo de la historia los cirujanos han dedicado todos sus esfuerzos en prevenir dos eventos: la infección y la pseudoartrosis (Fig. 6).

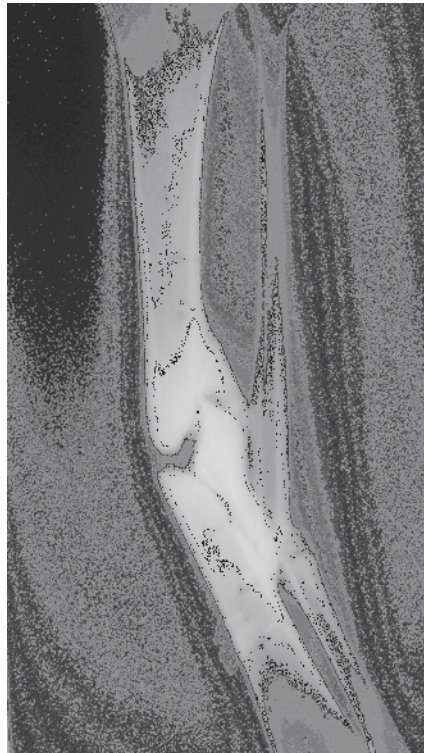


Fig. 6. Pseudoartrosis diafisaria de tibia y peroné izquierdos.

Estas complicaciones son todavía hoy por hoy las más probables en una FA de alta energía, y su aparición supone un alto coste tanto para el sistema sanitario como para la vida del propio paciente [18]. El tratamiento de estas complicaciones precisará de nuevas hospitalizaciones, reintervenciones

y tratamientos prolongados de rehabilitación, conduciendo frecuentemente a secuelas que implican una discapacidad permanente [17; 40; 152; 170] .

Se han desarrollado diferentes clasificaciones con el fin de ayudar al cirujano en la toma de decisiones del tratamiento de una FA. Por otro lado, y de forma ideal, una clasificación será capaz de realizar una predicción de los resultados e incluso ayudará a orientar sobre la etiología. Sin embargo las clasificaciones de las fracturas deben entenderse en términos más limitados que lo expuesto. Si bien las clasificaciones pueden ayudar al cirujano a decidir el tratamiento a realizar en una FA, la experiencia quirúrgica del cirujano, su ayudante y el resto del equipo de quirófano, el instrumental disponible, junto con la edad del paciente, su estado físico previo, y su estado como consecuencia del accidente pueden ser factores más decisivos para la elección del tratamiento. Sin embargo, en aras de poder realizar extrapolaciones y comparar resultados entre cirujanos, las clasificaciones permiten determinar los resultados entre subgrupos de fracturas.

Dado que hasta los años 60 la mayoría de cirujanos clasificaba las fracturas como abiertas o cerradas simplemente, los resultados de los tratamientos de fracturas abiertas de forma previa suponían en análisis de grupo de una serie de casos heterogéneos. Desde entonces, han sido muchas las clasificaciones propuestas, con el fin de adecuar el tratamiento a cada tipo de FA y predecir el pronóstico; sin embargo, **la predicción de resultados en las FA sigue siendo difícil** [24; 50; 66; 92; 105; 138].

La primera clasificación moderna fue realizada por Cauchoix y Duparc en 1964 [30] (Tabla 1), habiéndose popularizado su uso en nuestro medio hasta los años 80 [52]. Esta clasificación determinaba los grupos en base al estado de las partes blandas. En el tipo I se consideraba posible el cierre primario después de la limpieza quirúrgica la más de las veces. En el tipo II en ocasiones el cierre no era posible por riesgo de necrosis de los bordes de la herida por excesiva tensión de la sutura. En el tipo III quedaba abierta la herida [52].

Tabla 1. Clasificación de Cauchoix y Duparc

Tipo I	Heridas puntiformes fácilmente suturables y en general producidas de dentro hacia fuera por el extremo óseo aguzado.
Tipo II	Heridas amplias con lesión de partes blandas importante, colgajos o despegamientos de vitalidad dudosa y heridas menores con peligro de necrosis secundaria.
Tipo III	Pérdidas definitivas de sustancia cutánea, ya sea a partir del accidente, ya sea por necrosis y resección quirúrgica, con foco fracturario descubierto.

De forma paralela, Nicoll et al. [124] publicaron en 1964 un artículo en el que presentaban una clasificación para las lesiones blandas acompañando a una FA, que posteriormente fue utilizada en varios estudios en la literatura anglosajona [33; 98]. La FA grado I indicaba una mínima lesión, la grado II una lesión moderada de piel y músculo con contaminación de la herida y la grado III un traumatismo grave con piel y músculo desvitalizados y lesión de

estructuras neurovasculares que ponían en riesgo la supervivencia de la extremidad.

El sistema de clasificación de Cauchoix y Duparc, similar al de Nicoll, fue seguido por otros autores, como Allgöwer y Anderson, en 1971 [4], y fue el precursor de la clasificación descrita por Gustilo y Anderson [78].

Allgöwer definía una fractura de grado 1 como aquella en la que la piel había sido perforada desde dentro por una espícula del hueso. La fractura de grado 2 se producía cuando los tejidos estaban contusionados por un golpe sin que se produjera una alteración amplia de los tejidos blandos como consecuencia de la contusión y las de grado 3 cuando sí se producía una alteración importante de los tejidos blandos como consecuencia de la contusión [38].

La clasificación de la Asociación para el Estudio de la Osteosíntesis (AO) ha aportado una descripción mucho más sistematizada y carente de la fraseología propia de otras clasificaciones [34]. En esta clasificación, la piel se refiere como IO (integument open). Las lesiones de tendones y músculos y las lesiones neurovasculares se clasifican como MT y NV respectivamente (tabla 2). Cada categoría puntúa de uno a cinco. En términos generales 1 es normalidad o lesión menor, de 2 a 4 existe una creciente gravedad y 5 indica una lesión muy grave. La clasificación AO es más sistemática que simple. Una fractura tipo II de Gustilo, por ejemplo, correspondería a la siguiente en la clasificación AO: IO3 MT2 NV1; o por ejemplo IO2 MT3 NV1. Una FA puede pues, en teoría, pertenecer a cada una de las lesiones de IO, cada una de las

lesiones MT y cada una de las lesiones NV por lo que resultan un total de 125 tipos diferentes. A pesar de que la clasificación AO es más exhaustiva en la descripción de la FA, y esto la haría ideal para el diseño de investigaciones, no ha encontrado su lugar en este campo salvo en contados casos [34].

Tabla 2. Clasificación AO de las lesiones de partes blandas [34].

Tipo **Definición de lesiones cutáneas (IO)**

IO1	Solución de continuidad cutánea causada desde dentro
IO2	Solución de continuidad cutánea causada desde fuera de menos de 5 cm, bordes contusos
IO3	Solución de continuidad mayor de 5 cm, mayor contusión, bordes desvitalizados
IO4	Contusión considerable, de grosor completo, abrasión, inversión de tejido amplia, pérdida cutánea

Tipo **Definición de lesiones musculotendinosas (MT)**

MT1	Ausencia de herida muscular
MT2	Herida muscular circunscrita, un solo compartimento
MT3	Herida muscular considerable, dos compartimentos
MT4	Defecto muscular, laceración tendinosa, contusión muscular extensa
MT5	Síndrome de compartimento/síndrome de aplastamiento con zona de lesión amplia

Tipo **Definición de herida neurovascular (NV)**

NV1	Ausencia de herida neurovascular
NV2	Lesión nerviosa aislada
NV3	Lesión vascular localizada
NV4	Lesión vascular segmentaria amplia
NV5	Lesión neurovascular combinada, incluyendo la amputación subtotal o incluso total

En las fracturas de mayor gravedad se debe decidir en ocasiones el tratamiento mediante amputación (Fig. 121). En las fracturas tipo IIIC los índices de amputación oscilan entre el 25 y el 90%, dependiendo de la localización anatómica de la lesión vascular. La viabilidad de una extremidad ante una lesión tan grave es difícil de determinar [18;85;87]. El desarrollo de

diferentes clasificaciones para ayudar en la toma de decisiones ha sido extenso.



Fig. 7. Imagen clínica de una fractura de fémur distal izquierdo, abierta tipo IIIA y una fractura abierta tipo de tibia izquierda tipo IIIC de Gustilo secundaria a un atropello por un coche en una paciente de 67 años. La decisión sobre preservar la extremidad o realizar amputación en ocasiones puede ser controvertida.

Entre los índices más relevantes encontramos el PSI (Predictive Salvage Index, 1987) [93], el MESI (Mangled Extremity Syndrome Salvage Index, 1985) [76], el LSI (Limb Salvage Index, 1990) [141], el MESS (Mangled Extremity Severity Score, 1990) [87], el NISSA (Nerve injury, Ischemia, Soft-tissue injury, Skeletal injury, Shock and Age patient score, 1994) [119], la escala de fracturas de Hannover 98 [105] y el índice del Hospital Ganga [138].

El sistema de uso más frecuente actualmente es el MESS [87], que es una escala de valoración basada en los grados de lesión ósea, la isquemia del miembro, la presencia o ausencia de shock hipovolémico y en la edad del paciente, con una puntuación determinada para cada grado en cada apartado

(tabla 3). Fue desarrollado en un estudio retrospectivo posteriormente validado de forma prospectiva en una serie con una muestra relativamente pequeña. **En el MESS, una puntuación igual o superior a siete se considera 100% predictiva de amputación.** Sin embargo estos resultados no ha sido reproducidos en otras series prospectivas, en las que la tasa de sensibilidad fue del 46%, llegando al 72% cuando se tuvieron en consideración los miembros isquémicos [19; 46; 106].

Tabla 3. Puntuación MESS [87].

TIPO	DEFINICION	PUNTOS
A	Lesión de hueso/tejidos blandos	
	Baja energía (incisa, fractura simple, arma de fuego “civil”)	1
	Media energía (fractura abierta o múltiple, luxaciones)	2
	Alta energía (arma de fuego a corta distancia o arma de fuego “militar”, lesión por aplastamiento)	3
	Muy alta energía (contaminación manifiesta, avulsión de tejidos blandos)	4
B	Isquemia de la extremidad	
	Pulso reducido o abolido pero perfusión normal	1*
	Sin pulso, parestesias, reducción del llenado capilar	2*
	Frialdad, parálisis, falta de sensibilidad, entumecimiento	3*
C	Shock	
	PA sistólica siempre >90 mmHg	0
	Hipotensión transitoria	1
	Hipotensión persistente	2
D	Edad (años)	
	<30	0
	30-50	1
	>50	2

* La puntuación se dobla para una isquemia superior a 6 horas. PA: Presión arterial.

En el estudio por Rajasekaran et al [138] la sensibilidad fue del 99% y el valor predictivo positivo fue de 97,5%, indicando que el MESS es útil para la predicción de las extremidades que no se deben amputar. La especificidad fue sólo del 17% con un valor predictivo negativo del 50%, indicando que un gran número de extremidades que precisarían amputación verían un retraso peligroso en la realización del procedimiento.

1.1.2.2 LA CLASIFICACIÓN DE GUSTILO

La clasificación de Gustilo para FA, es la más extensamente utilizada en la actualidad. En gran parte su éxito se debe a la simplicidad de la misma.

El estudio inicialmente realizado por Gustilo se basó en las observaciones sobre 511 FA analizadas en un estudio retrospectivo entre 1955 y 1968 en el Hennepin County Medical Center en Minneapolis, Minnesota [80]. Posteriormente, en 1971 y sumando ya 673 casos, publicó de nuevo una serie retrospectiva [79].

Finalmente en 1976 llega el artículo que hoy en día se considera un clásico, estableciendo un antes y un después en el análisis de las FA (Fig 8).



Fig. 8 Reproducción del inicio del artículo clásico de Gustilo publicado en 1976.

En la publicación, referencia los resultados obtenidos en el estudio retrospectivo previo, y evalúa los resultados sobre un estudio prospectivo en 352 FA de huesos largos [78]. En dicho grupo se efectuaron cambios en el tratamiento antibiótico, la estabilización de las fracturas y la cobertura de las mismas. Los resultados se analizaron en base a la siguiente clasificación de las FA:

- **Tipo I:** FA con una herida menor de un centímetro y limpia.
- **Tipo II:** FA con laceración de más de un centímetro sin lesión extensa de partes blandas, colgajos o avulsiones.
- **Tipo III:** Bien una FA segmentaria, una FA con lesión extensa de partes blandas o una amputación traumática. Categorías especiales en el tipo III se consideraron las lesiones por arma de fuego, cualquier FA causada por lesión en granja, y cualquier FA con lesión vascular acompañante que requería reparación.

De las 352 fracturas abiertas, el 81% eran tipos I y II y el 19% eran tipo III. Se pudieron seguir 326 fracturas un mínimo de 6 semanas. Ocho (2,4%) de las 326 fracturas se infectaron en el grupo prospectivo en comparación con las 14 (5,2%) la serie retrospectiva entre 1961 a 1968 y 14 (11,8%) de la serie entre 1955 a 1960. De las infecciones del grupo prospectivo, 6 eran fracturas de la diáfisis tibial y dos eran fracturas supracondíleas de fémur. En dos casos eran tipo II y en seis casos eran tipo III. En el tipo III la tasa de infección fue por tanto del 9,9% en comparación con el 44% en el grupo estudiado retrospectivamente. Se debe señalar que este 44% corresponde al subgrupo de fracturas abiertas segmentarias con lesión extensa de partes blandas en las

que se realizó un cierre primario de la herida. Por tanto Gustilo está evaluando resultados del tipo III en el estudio prospectivo, en relación con los de un grupo retrospectivo previo a la definición de los tipos y por tanto, puede que en sentido estricto, ambos grupos no fueran comparables.

Los datos respecto a la consolidación de la fractura, debe evaluarse teniendo en cuenta que en la serie publicada existió una alta pérdida en el seguimiento. De las 352 sólo se pudieron seguir con estudio radiográfico y evaluación clínica durante un periodo de seis meses un total de 197 pacientes. La pseudoartrosis se presentó en este grupo en un total de 27 casos (13,6%), requiriendo injerto óseo.

Las conclusiones del estudio fueron:

- Las fracturas abiertas suponen una emergencia.
- El cierre primario se encuentra indicado en las fracturas tipo I y II, siendo recomendable el cierre diferido en el tipo III.
- La osteosíntesis, bien con placas o clavo endomedular no se debe emplear.
- Las fracturas abiertas asociadas a lesión arterial que requiere reparación se deben tratar mediante tracción esquelética siempre que sea posible en lugar de fijación interna.
- Se deben administrar antibióticos antes, durante la cirugía y hasta los tres días de la misma. Los antibióticos de elección son las cefalosporinas.

Actualmente el esquema de tratamiento de partes blandas y los principios de tratamiento antibiótico se mantienen vigentes, a pesar de que hay autores que cuestionan la urgencia en el tratamiento de una FA siempre que el desbridamiento se realice de forma adecuada. Así, Ashford et al [9] publicaron los resultados en el tratamiento de FA en un hospital en el norte de Australia. Las dimensiones y las características geográficas de la zona imponían un retraso en la mayoría de los pacientes. Compararon los resultados de 12 fracturas tratadas antes de las 6 horas con 33 que fueron tratadas después de las 6 horas (12 horas y 15 minutos de media), los autores concluyeron que los resultados no se vieron influenciados por la demora.

Por otro lado, el estudio en el que se basa la clasificación presenta diferentes limitaciones. El seguimiento en el grupo retrospectivo fue de al menos un mes hasta la curación de partes blandas. Pero no se indica el seguimiento medio ni el rango. El estudio prospectivo tiene un seguimiento en 6 semanas, sin indicar tampoco el seguimiento medio ni el rango. Al comparar tasas de infección entre grupos, Gustilo está ilustrando datos de la infección precoz, pero no la que puede aparecer más tardíamente. Por otro lado no se realizó estudio estadístico para determinar si las diferencias entre los tipos eran significativas.

Posteriormente Gustilo et al observaron que las FA tipo III se asociaban a una elevada tasa de infección. En su experiencia era del 24%, y se habían publicado cifras variando del 10 al 50% [81]. Por tanto, se presumía que el tipo III incluía varias FA de alta energía pero de características muy diferentes y propusieron una subdivisión en tipos IIIA, IIIB y IIIC en 1984 [81]. De hecho, en

su publicación de 1976 ya hace una mención especial a las fracturas tipo III en las que es precisa una reparación vascular. En la serie de 1984 se definió como fractura tipo III aquella FA con laceración, daño o pérdida amplia de tejidos blandos; o bien fractura segmentaria abierta o bien amputación traumática. También se incluyeron: heridas por arma de fuego de alta velocidad, fracturas abiertas causadas por heridas deformantes, fracturas abiertas que requieren una reparación vascular y fracturas abiertas de más de 8 horas.

Se consideró un tipo IIIA aquella fractura tipo III que presenta una adecuada cobertura perióstica del hueso fracturado, a pesar de la laceración o lesión amplia de los tejidos blandos. El tipo IIIB implicaba un traumatismo de alta energía, con independencia del tamaño de la herida y existía una pérdida amplia de tejido blando con despegamiento del periostio y exposición del hueso. El tipo IIIC era aquel en que se asociaba a una lesión arterial que requería reparación, con independencia del grado de lesión de tejidos blandos. En la figura 1 se muestran ejemplos clínicos de cada uno de los tipos de la clasificación de Gustilo.

Esta clasificación ha demostrado correlacionar con el riesgo de infección, retardo de consolidación y de pseudoartrosis [15; 17; 21; 28; 91; 155]. En su publicación de 1984 [81], Gustilo et al comunicaron una tasa de infección de la herida del 4% para el recién descrito tipo IIIA, 52% para el tipo IIIB, y 42% para el tipo IIIC. La tasa de amputación fue del 0% para el tipo IIIA, 16% para el tipo IIIB, y 42% para el tipo IIIC. Una publicación posterior en 1987 por Gustilo, Gruninger y Davis mostró una incidencia de infección de la herida

del 5% para el tipo IIIA, 28% para el tipo IIIB, y 8% para el tipo IIIC. En esta serie, la tasa de amputación fue del 2,5% para el tipo IIIA, 5,6% para el tipo IIIB y 25% para el tipo IIIC [84].

Caedle et al [31]publicaron una tasa de infección del 0% para el tipo IIIA, 29% para el tipo IIIB, y 57% para el tipo IIIC. La tasa de pseudoartrosis fue del 27% para el tipo IIIA, 43% para el tipo IIIB, y 100% para el tipo IIIC. Finalmente, en esta serie, la tasa de amputación fue del 0% para el tipo IIIA, 17% para el tipo IIIB y 78% para el tipo IIIC.

Otras series publicaron resultados similares. Sin embargo, con la mejoría de las técnicas quirúrgicas en microcirugía y en los implantes utilizados en la osteosíntesis, los resultados han mejorado de forma sustancial mediante un tratamiento más precoz y completo de las fracturas más graves [73; 89]. Así, Gopal et al [73]en una publicación del año 2000, presentaron los resultados del tratamiento de fracturas tipo IIIB y IIIC mediante osteosíntesis y realización de colgajo de forma simultánea y precoz. La tasa de amputación para los dos grupos en global fue del 5%, la tasa de infección superficial del 6% y la de infección profunda del 9,5%.



Fig.9. Ejemplos clínicos de FA en orden creciente de gravedad de izquierda a derecha. Fig2A) fractura tipo I; Fig2B) Fractura tipo II; Fig2C) Fractura tipo IIIA; Fig2D) Fractura tipo IIIB; Fig2E) Fractura tipo IIIC.

1.1.2.3 CRITICAS A LA CLASIFICACION DE GUSTILO

A pesar de su magnífica difusión, la clasificación de Gustilo ha sido criticada principalmente en base a su subjetividad, a no tener en consideración los antecedentes del paciente y por no ser de utilidad para decidir cuándo amputar o no amputar una extremidad gravemente lesionada [24; 92; 138].

La aparente facilidad de la clasificación de Gustilo viene paradójicamente acompañada de intentos de varios autores de simplificarla aún más, añadiendo criterios subjetivos orientativos que no son propios de la clasificación original de Gustilo. Así, se sugiere en algunas reproducciones de la clasificación de Gustilo, que la mayoría de fracturas abiertas tipo III tienen heridas de más de 10 cm [86; 120; 131]. Por otro lado existe constancia de que en algunos centros, se considera que una FA cuando existen dudas sobre si una FA es IIIA o IIIB, pero se precisa de un colgajo de cobertura, se clasifica como un tipo IIIB [39]. Estos criterios, no incluidos en la clasificación original de Gustilo, y por ende, sin ser de uso universal, crean un sesgo en la clasificación para cada uno de los centros. Al ser criterios fácilmente objetivables, se puede llegar a considerar pilares en la clasificación, cuando lo son la interpretación del grado de lesión de partes blandas y el grado de contaminación.

La clasificación de Gustilo, ha sido así mismo modificada o adaptada por diferentes autores, generando así más confusión en lo que corresponde a la comparación de resultados entre diferentes series.

Así, en nuestro país, una de las clasificaciones propuesta fue la de Lazo-Zbikowski [109]. Se definieron tres grupos:

- Grupo 1. Fracturas de baja energía. Cerradas o abiertas de tipo I de Cachoix, en que hay trazos típicos en relación con los mecanismos de producción y la lesión de la piel suele ser de dentro-fuera
- Grupo 2. Fracturas de alta energía. La piel puede inicialmente estar cerrada, pero siempre contundida y con peligro de necrosis y apertura secundaria. Corresponderían a la mayoría de fracturas abiertas de grado II de Cachoix. La energía puede venir dada por el factor velocidad –lesiones de tráfico, armas de fuego, etc – o la masa – aplastamientos.
- Grupo 3. Grandes fracasos óseos. Son las fracturas tipo III de Cachoix, los grandes traumatismos con lesión grave de partes blandas, pérdida de sustancia ósea, lesiones vasculonerviosas, amputaciones de entrada, etc.

Por otro lado, Brumback y Jones [24], en 1994, estudiaron la concordancia interobservador en la clasificación de FA de tibia mediante los tipos de Gustilo. Participaron 245 cirujanos ortopédicos y la concordancia general fue del 60%. En este estudio se presentaron radiografías y vídeos mostrando el examen físico y el desbridamiento quirúrgico a especialistas en cirugía ortopédica con diferente experiencia. El grupo con menor experiencia (residentes y *fellows*) exhibieron una concordancia media del 59% (33%-94%).

En el grupo con más experiencia mostraron una concordancia media del 66% (39%-100%). El principal factor de subjetividad se encuentra en relación a la determinación de la extensión de la lesión de partes blandas, siendo por tanto los tipos I y IIIC los que menos variabilidad presentan. Este estudio refleja de forma precisa el problema de intentar clasificar en subgrupos lo que constituye un espectro continuo de lesiones [169].

En respuesta a la crítica de Brumback y Jones, Gustilo señaló que cometieron un error al aplicar la clasificación [83]. Ramón Gustilo reformuló ligeramente la clasificación, indicando que existe una valoración preliminar del tipo de FA, que sólo se confirma tras el desbridamiento quirúrgico. Y que es en ese momento donde todos los cirujanos han de coincidir en clasificar la fractura. De este modo algunas fracturas pueden ser de un tipo más grave tras el desbridamiento. Este hecho, “la clasificación se debe aplicar tras el desbridamiento”, no fue mencionado previamente ni en el artículo clásico de 1974 ni en el de 1984; y siendo este matiz realmente importante, ha quedado simplemente publicado como una carta al director.

En su respuesta a Gustilo, Brumback et al [26] se reafirmaron en que la metodología del estudio fue correcta, y que los cirujanos ortopédicos dispusieron del vídeo del desbridamiento, por lo que podían realizar esa valoración final para determinar el tipo de Gustilo que asignaban.

Más adelante, en 1998, Gustilo es coautor en un artículo de revisión de FA [155] y señala un nuevo matiz respecto a su clasificación. Sugiere que la

variabilidad interobservador disminuiría si la fractura la clasifican varios cirujanos de forma simultánea llegando a un consenso para cada caso.

La aplicación de la clasificación de Gustilo en niños ha sido criticada. Además de la variación en la interpretación, se argumenta que existe demasiado énfasis en el tamaño de la herida y que no se tiene en cuenta la talla del paciente. Un niño tiene menor superficie corporal y sin embargo el tamaño de la fractura tipo I sigue siendo menor de 1cm, cuando en un niño 1 cm puede acompañarse de lesiones graves de partes blandas. En el estudio por Faraj et al [50] sobre FA de tibia en 27 niños de entre 3 y 15 años, la mayoría de las fracturas se clasificaron inicialmente con tipo I (13 casos). Sin embargo, tras exploración en quirófano, el periostio en muchos de los casos estaba despegado del hueso (6 casos), y por tanto estas fracturas se convertían en un tipo IIIB de Gustilo. Los autores en dicha publicación proponen una nueva clasificación, modificando la de Gustilo, para FA de tibia en niños (tabla 4).

El apartado de las fracturas IIIC merece así mismo una discusión. Como hemos mencionado, la clasificación de Gustilo no proporciona criterios para decidir en qué casos se debe amputar o preservar la extremidad. Por otro lado, una fractura abierta de fémur asociada a una lesión vascular provocada por el trayecto de una bala, no supone la misma lesión que la provocada por un aplastamiento en el que existe una destrucción muscular masiva y en el que además existe lesión vascular extensa. Sin embargo fracturas tan diferentes quedan englobadas en el mismo grupo.

Tabla 4. Clasificación de FA de tibia en niños, según Faraj et al [50]

Tipo	Tamaño herida	Grado de contaminación	Lesión de partes blandas	Lesión ósea E-estable IN-inestable
I (a)	Herida no requiere colgajo de piel	Mínima	Periostio intacto Daño muscular mínimo a moderado	No conminución (E)
I (b)	Herida requiere colgajo de piel	Moderada a grave	Periostio intacto Daño muscular mínimo a moderado	No conminución (IN)
II (a)	Herida no requiere colgajo de piel	Mínima a moderada	Periostio despegado Daño muscular mínimo a moderado	Ausencia o mínima conminución (E)
II (b)	Herida requiere colgajo de piel	Moderada a grave	Periostio despegado Daño muscular mínimo a moderado	Conminución mínima a moderada (IN) Fractura segmentaria
III	Herida requiere colgajo de piel	Grave	Periostio despegado, daño muscular, neurovascular	Fractura inestable, conminuta y /o segmentaria con o sin pérdida de hueso

Por otro lado, la clasificación de Gustilo no tiene en consideración el estado general del paciente tras el accidente ni sus antecedentes patológicos. Estos factores son de especial importancia para decidir el tratamiento a realizar para cada tipo de fractura, y por otro lado condicionarán el pronóstico en términos de infección o de consolidación de la fractura.

El disponer de herramientas analíticas de aplicación sencilla, independientes del explorador y reproducibles, sería de gran interés [161]. La

representación más clásica de este modelo se encuentra en la determinación de la troponina y la CK-MB en el diagnóstico del infarto de miocardio. **¿Se puede establecer un criterio objetivo para clasificar las FA?** Consideramos que podemos encontrar ayuda en el estudio de la respuesta de fase aguda.

1.2. RESPUESTA DE FASE AGUDA

1.2.1. GENERALIDADES

La **respuesta de fase aguda (RFA)** consiste en un rápido ajuste en la composición de proteínas plasmáticas (proteínas de fase aguda) en respuesta a estímulos nocivos como infecciones, quemaduras, traumatismos y neoplasias. Las citoquinas tienen un papel fundamental en la regulación de este fenómeno. De igual modo, existen también cambios fisiológicos, bioquímicos, nutricionales y de comportamiento (tabla 5).

Las **proteínas de fase aguda (PFA)** son aquellas que durante el proceso inflamatorio aumentan o disminuyen su concentración plasmática en más de un 25% [63]. Las que más aumentan sus niveles en respuesta a la inflamación son la proteína C-reactiva (PCR) y la proteína amiloide sérica A (SAA). Por su parte, existe un grupo de proteínas de fase aguda negativa, en las que la concentración plasmática disminuye durante el fenómeno inflamatorio. Las más representativas son la albúmina, la transferrina, la α_2 -HS glucoproteína, y el Factor XII. En la tabla 6 queda reflejada una relación de las principales proteínas de fase aguda.

Los cambios en las concentraciones de las PFA se deben principalmente a los cambios en su producción en los hepatocitos. La magnitud de los cambios varía del 50% en el caso de la ceruloplasmina a aumentos del orden de cifras 1500 veces por encima de su valor normal, como se ha descrito para la PCR [95]. De todas, **la proteína de fase aguda más estudiada en traumatología ha sido la PCR** [59].

Tabla 5. Cambios de respuesta de fase aguda no relacionados con las PFA

Neuroendocrinos	<ul style="list-style-type: none">○ Fiebre, somnolencia, anorexia○ Aumento de secreción de cortisol y ACTH○ Aumento de secreción de vasopresina○ Disminución de secreción del insulin-like growth factor I○ Aumento de la secreción adrenal de catecolaminas
Hematopoyéticos	<ul style="list-style-type: none">○ Anemia en enfermedades crónicas○ Leucocitosis○ Trombocitosis
Metabólicos	<ul style="list-style-type: none">○ Pérdida muscular y balance de nitrógeno negativo○ Disminución de gluconeogénesis○ Osteoporosis○ Aumento de lipogenesis hepática○ Aumento de lipólisis del tejido adiposo○ Disminución de la actividad de la lipoprotein-lipasa en músculo y tejido adiposo○ Caquexia
Hepáticos	<ul style="list-style-type: none">○ Aumento de la metalotioneina, sintasa inducible del óxido nítrico, manganesio superoxido dismutasa, y el inhibidor tisular de la metaloproteínasa 1○ Disminución de la actividad de la carboxiquinasa del ácido fosfoenolpirúvico
Componentes no proteicos del plasma	<ul style="list-style-type: none">○ Hipozinquemia, hipoferremia e hipercupremia○ Disminución de las concentraciones de retinol plasmático○ Aumento de las concentraciones plasmáticas de glutatión

Tomado de Gabay et al [63].

Tabla 6. Proteínas de fase aguda

Proteínas que aumentan sus concentraciones plasmáticas

Sistema del complemento	<ul style="list-style-type: none">○ C3○ C4○ C9○ Factor B○ Inhibidor C1○ C4b-binding protein○ Manosa-binding lectina
Sistema de coagulación y fibrinolítico	<ul style="list-style-type: none">○ Fibrinógeno○ Plasminógeno○ Activador del plasminógeno tisular○ Uroquinasa○ Proteína S○ Vitronectina
Antiproteasas	<ul style="list-style-type: none">○ Inhibidor 1 del plasminógeno activado○ α 1 inhibidor de proteasa○ α 1 antiqumiotripsina○ Inhibidor de la tripsina pancreática○ Inhibidor de Inter-α- tripsina
Proteínas de transporte	<ul style="list-style-type: none">○ Ceruoplasmina○ Haptoglobina○ Hemopexina
Participantes en respuesta inflamatoria	<ul style="list-style-type: none">○ Fosfolipasa A2 secretada○ Proteína ligando de lipopolisacárido○ Receptor antagonista de la interleuquina 1○ Factor estimulador de colonia de granulocitos
Otras	<ul style="list-style-type: none">○ Proteína C-reactiva○ Proteína amiloide del suero A○ α1 ácido glicoproteína○ Fibronectina○ Ferritina○ Angiotensinógeno

Proteínas que disminuyen sus concentraciones plasmáticas

-
- Albúmina
 - Transferian
 - Transtirretina (prealbúmina)
 - α 2-HS glicoproteína
 - alfa-fetoproteína
 - Globulina-ligando de tiroxina
 - Insulin-like growth factor I
 - Factor XII
-

Tomado de Gabay et al [63].

LA PROTEINA C-REACTIVA

La síntesis de PCR se induce pronto tras el traumatismo, y los niveles se elevan en plasma tan precozmente como en 4 a 6 horas. El pico plasmático llega a las 48-72 horas (fig. 10) disminuyendo progresivamente en los siguientes días [59].

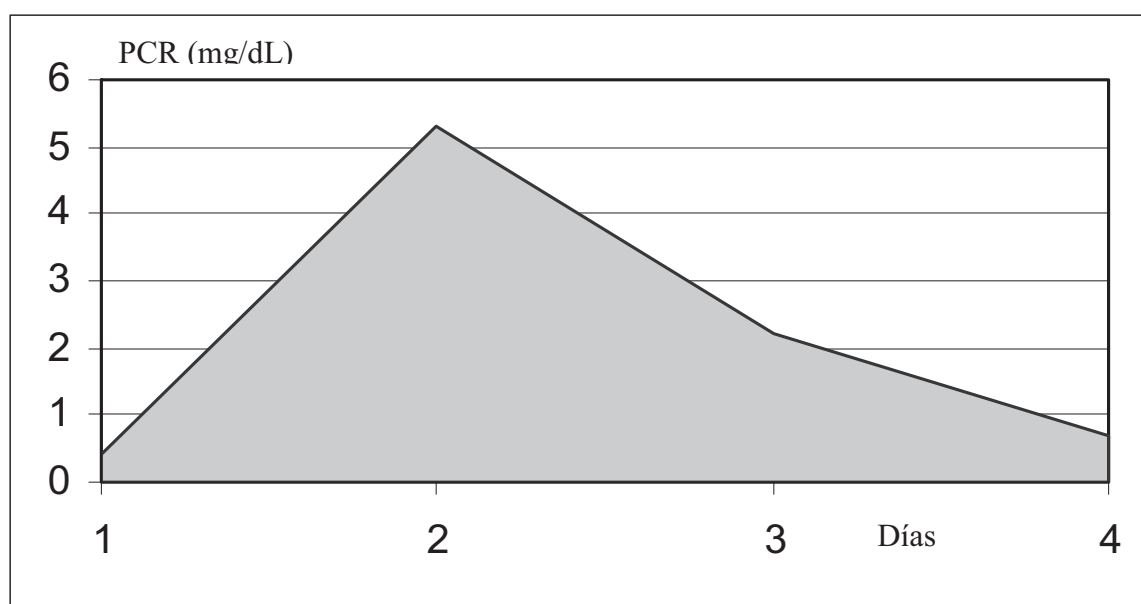


Fig. 10. Representación gráfica de la curva serológica de PCR tras un traumatismo leve. Adaptado de Foglar and Lindsey [59].

La PCR colabora en múltiples funciones del proceso inflamatorio y de la inmunidad innata. Es capaz de unirse a la fosfocolina, un componente de los fosfolípidos de las membranas celulares de los organismos y de las paredes celulares de muchas bacterias. Se une a membranas celulares, cuya arquitectura está alterada y no a membranas celulares intactas, lo que sugiere que puede actuar en la eliminación de patógenos y de células dañadas. La unión PCR-ligando puede activar la vía clásica del sistema de complemento.

Otros efectos proinflamatorios incluyen la inducción en monocitos de citoquinas inflamatorias y de factor tisular. La PCR ejerce también efectos antiinflamatorios, ya que disminuye la expresión de L-selectinina en la superficie de los neutrófilos, lo que dificulta su adhesión a células endoteliales, inhibe la generación de superóxido por neutrófilos y estimula la síntesis del receptor antagonista de la interleuquina 1 en células mononucleares [59].

CREATIN-QUINASA

Por otro lado, como resultado de una lesión muscular se produce la liberación de enzimas a la sangre, siendo la creatin-quinasa (CK) el marcador más fiable de dicho fenómeno [64]. Cuando las concentraciones de esta enzima se elevan cuatro veces por encima de lo normal se inicia un síndrome denominado rabdomiolisis (RML), que provoca mialgias, debilidad, calambres, equimosis, fiebre, hiperpigmentación urinaria. Las principales complicaciones son los trastornos hidroelectrolíticos, las arritmias cardíacas, la insuficiencia renal aguda y el síndrome compartimental, conduciendo a una mortalidad del 2 al 5% de los pacientes. La RML de origen no traumático se encuentra bien documentada en la literatura, y es la más frecuente en pacientes atendidos en urgencias [54; 147]. Fernández et al [53] realizaron un estudio sobre la necesidad de hemodiálisis en pacientes con rabdomiólisis en urgencias. De un total de 91 pacientes, únicamente 4 presentaban un origen traumático. Las causas más frecuentes fueron la ingesta de cocaína, el ejercicio y la inmovilización prolongada. [53]

La principal reseña que encontramos respecto a la RML de origen traumático es respecto del síndrome por aplastamiento, propio de accidentes como los terremotos o bien el politraumatismos [53; 163], o bien tras electrocución [25].

Uno de los estudios en los que se cuantifican las concentraciones de CK tras politraumatismo corresponde a Shreker et al [145]. En la figura 11 se observa cómo en todas las curvas, tras el pico plasmático los valores no

tienden a normalizarse hasta pasado el quinto día. De forma interesante, en el artículo no se hace mención al diagnóstico de la RML ni a su profilaxis.

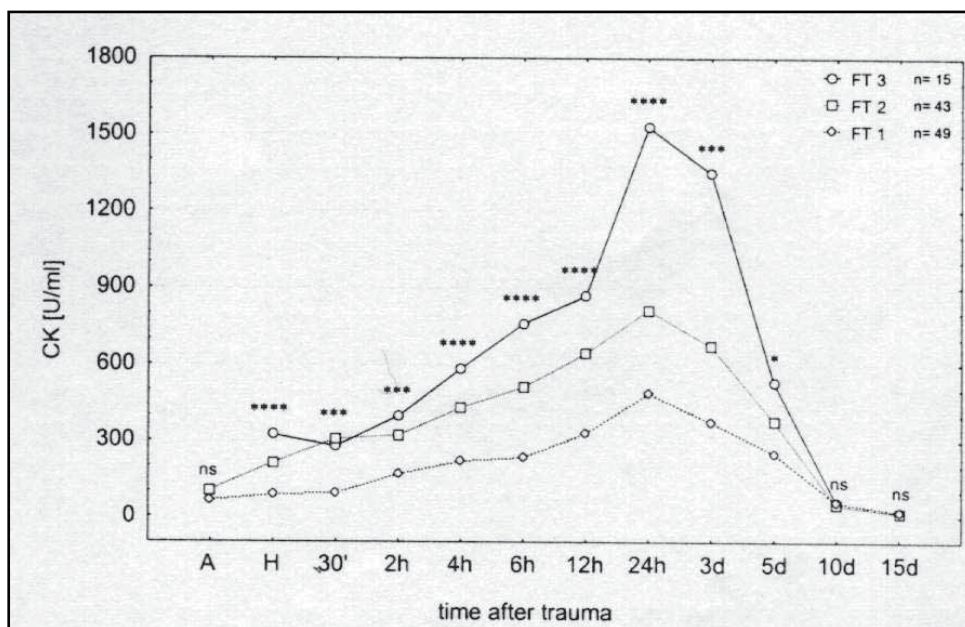


Fig. 11. Evolución de las concentraciones de CK tras traumatismos de diferente gravedad; tomado de Sckerek (cf y citar).

En base a lo expuesto, **la RML en relación a fracturas aisladas y más concretamente en relación a FA se ha estudiado escasamente.**

1.2.2. REGULACION DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA: LAS CITOQUINAS

Las citoquinas son proteínas y glucoproteínas producidas por diferentes grupos celulares y actúan como reguladores sistémicos de la inflamación y la inmunidad tanto innata como la específica.

Las citoquinas, como mediadores intercelulares, van a permitir la defensa de la zona dañada pero pueden actuar de forma adversa a nivel sistémico si su producción es muy elevada (Fig. 12).

Por un lado, a nivel local, al producirse una FA, pueden penetrar cuerpos extraños y microorganismos, y se liberan componentes intracelulares y de la matriz extracelular que provocan una respuesta inflamatoria aguda local, durante las primeras 24 a 48 horas. Ésta corre a cargo de los leucocitos polimorfonucleares, que migran a los lugares de la lesión y liberan proteasas, radicales libres y micropartículas [61]. Estas sustancias son capaces de activar a las células macrofágicas y endoteliales locales, y preceden a la expresión de grandes cantidades de moléculas de adhesión y citoquinas, predominantemente entre el segundo y quinto día, que provocan la quimiotaxis de células inflamatorias a los lugares de la lesión, con el fin de iniciar una respuesta inmune frente a los microorganismos que hayan penetrado y limpiar los detritus celulares. Esta respuesta inflamatoria, cuando el traumatismo es grave, da lugar a la producción de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias sistémicas, llegando a producir el síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica, o el síndrome de distrés respiratorio del adulto [8; 70; 100].

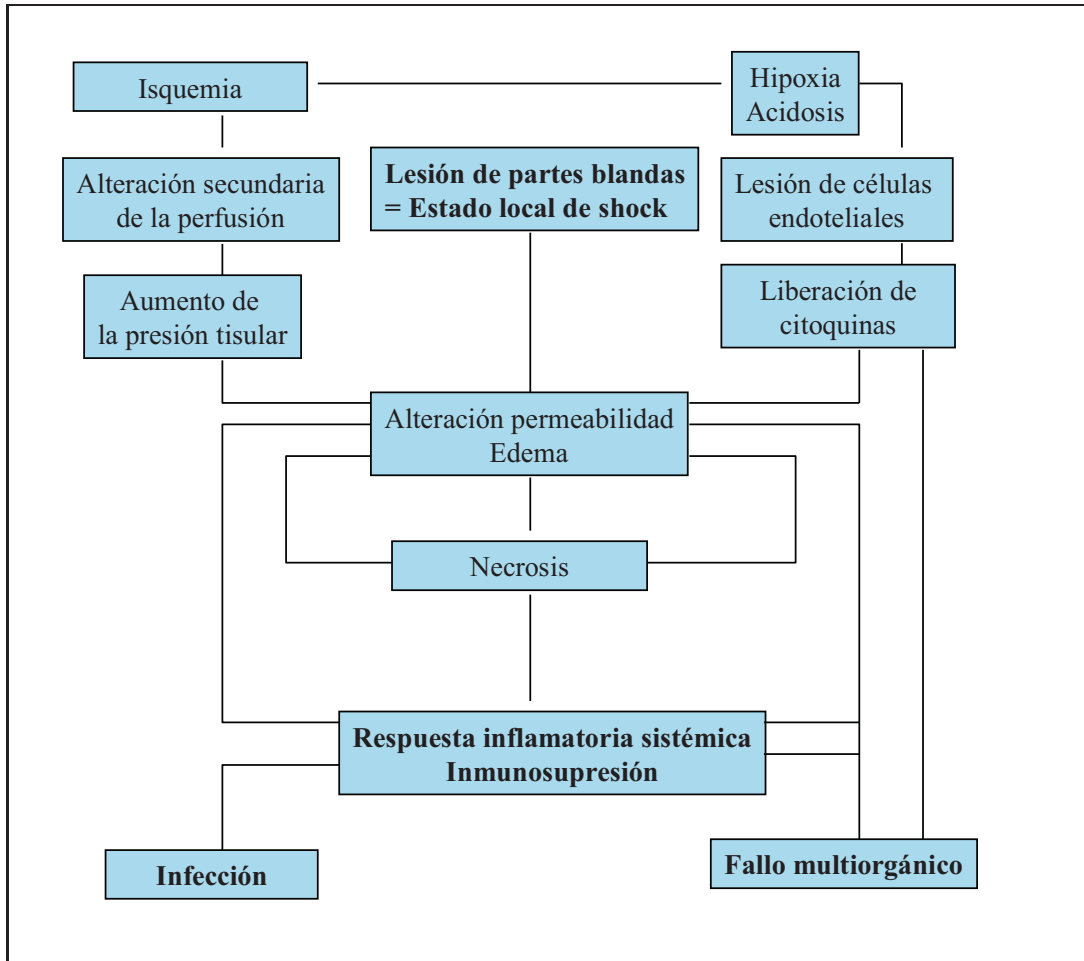


Fig. 12. Esquema sobre la interrelación entre la respuesta local al traumatismo y la evolución a complicaciones locales y sistémicas. Adaptado de Ruedi et al [142].

Las mismas citoquinas son producidas a menudo por muchos tipos celulares y una citoquina individual con frecuencia actúa sobre muchos tipos celulares. Habitualmente las acciones de las diferentes citoquinas son redundantes e influyen en las acciones de otras citoquinas. En general, **se sintetizan en respuesta ante estímulos inflamatorios o antigénicos**, y actúan localmente, de forma autocrina o paracrina, uniéndose a receptores de alta afinidad sobre las células diana.

Ciertas citoquinas pueden producirse en cantidad suficiente para que circulen y desarrollen acciones endocrinas, y aun siendo del orden de nano o picomoles, modulan una actividad de un amplio espectro de tipos celulares que, en general, es bastante superior al de las hormonas [56]. Las citoquinas sirven como factores de crecimiento para muchos tipos celulares.

Las citoquinas se clasifican en **tres grupos** atendiendo a sus acciones principales:

1. **Citoquinas que median en la inmunidad innata**
2. **Mediadores de la inmunidad específica**
3. **Factores estimuladores de colonia.**

El primer grupo está formado por aquellas citoquinas que median en la inmunidad innata, en incluye citoquinas antivirales (p.e. interferones tipo I, interleuquina 15, interleuquina 12), citoquinas proinflamatorias (p.e. factor de necrosis tumoral, interleuquina-1, interleuquina-6 y quimiocinas) y citoquinas

reguladoras (p.e. interleuquina-10). La fuente celular principal de estas moléculas son los fagocitos mononucleares.

El segundo grupo de citoquinas es producido básicamente por los linfocitos T estimulados por el antígeno, y sirven de mediadores y reguladores de la inmunidad específica. Este grupo incluye la interleuquina-2, principal factor de crecimiento de células T; interleuquina-4 principal reguladora de la IgE; y el factor transformador de crecimiento- β , que inhibe la respuesta de los linfocitos. También incluye el interferón- γ , principal activador de fagocitos mononucleares; la linfoxina, activadora de neutrófilos; y la interleuquina-5, activadora de eosinófilos. A través de las acciones de estas y otras citoquinas efectoras, la respuesta inmunitaria específica puede intensificar y focalizar la respuesta inmunitaria innata.

El tercer grupo de citoquinas, los factores estimuladores de colonias, son producidas por las células del estroma de la médula ósea y las células T, que estimulan la proliferación de los progenitores de la médula ósea, proporcionando de esta manera una fuente adicional de leucocitos inflamatorios. Varias de estas citoquinas (p.e. el ligando de c-Kit y la interleuquina-7) desempeñan un papel central en la linfopoyesis.

Por tanto, **las citoquinas tienen funciones críticas para proteger al huésped contra los patógenos y permiten una interacción entre la inmunidad innata y la específica.** Las citoquinas también regulan la magnitud y la naturaleza de las respuestas inmunitarias, influyendo en la proliferación y diferenciación de los linfocitos. Finalmente, las citoquinas proporcionan

importantes mecanismos de amplificación que permiten que un pequeño número de linfocitos específicos para un antígeno cualquiera activen una gran variedad de mecanismos efectores para eliminar el antígeno. La excesiva producción o acción de las citoquinas puede provocar lesiones tisulares e incluso la muerte. La administración de citoquinas o sus inhibidores supone una posibilidad para modificar las respuestas biológicas asociadas a la enfermedad.

Las citoquinas utilizadas en el estudio de la patología traumática son las proinflamatorias. Juegan un papel clave en el inicio de la respuesta inmunitaria innata, sin la participación de linfocitos T y B específicos de antígeno. Los FNT, IL-1 y quimiocinas secretadas en la respuesta a las bacterias son los principales mediadores del reclutamiento de los fagocitos locales y, junto a la IL-6, producen respuestas sistémicas que favorecen la contención y eliminación de las bacterias. La IL-10 es un importante regulador por retroalimentación de la inmunidad innata. En segundo lugar, varias citoquinas resultantes de la respuesta de inmunidad innata, como la IL-2 y la IL-10, pueden regular directa o indirectamente el patrón de las respuestas inmunitarias celulares específicas, influyendo en el crecimiento y diferenciación de los linfocitos T; por esta razón estas citoquinas se encuentran clasificadas en más de un grupo funcional.

Analizamos a continuación las citoquinas proinflamatorias y citoquinas reguladoras más relevantes en la práctica clínica; TFN, IL-1, IL-6, IL-8, e IL-10.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

El factor de necrosis tumoral (TNF) es el mediador principal de la respuesta frente a las bacterias gramnegativas y también puede desempeñar un papel en las respuestas inmunitarias innatas frente a otros organismos infecciosos. Por razones históricas, algunos investigadores se refieren al TNF como TNF- α .

El TNF fue identificado inicialmente, como un mediador de la necrosis tumoral que se encontraba en el suero de animales tratados con lipopolisacárido (LPS). A concentraciones bajas, el LPS estimula la función de los fagocitos y, en ratones, actúa como activador policlonal de las células B. Sin embargo, las concentraciones altas de LPS, producen daño tisular, coagulación intravascular diseminada (CID), y shock, hecho que frecuentemente provoca la muerte .

La principal fuente celular del TNF son los fagocitos mononucleares activados por el LPS, aunque también puede ser secretado por células T estimuladas por antígeno, células NK y mastocitos activados.

El TNF supone un importante nexo de unión entre las respuestas inmunitarias específicas y la inflamación aguda. Cuando se producen cantidades pequeñas, el TNF actúa localmente como un regulador paracrino y autocrino de los leucocitos y las células endoteliales. Estos efectos son críticos para las respuestas inflamatorias locales contra microorganismos, actuando de la siguiente forma:

1. El TNF hace que las células endoteliales vasculares expresen nuevos receptores de superficie (moléculas de adhesión) que hacen que los leucocitos se adhieran a la superficie de la célula endotelial.
2. El TNF estimula a los fagocitos mononucleares y otros tipos celulares a la secreción de quimioquinas que contribuyen al reclutamiento de leucocitos.
3. El TNF activa los leucocitos inflamatorios para que destruyan microorganismos.
4. La producción crónica de concentraciones bajas de TNF da lugar a la remodelación tisular. El TNF actúa como un factor de angiogénesis, induciendo la formación de nuevos vasos, así como un factor de crecimiento para los fibroblastos, induciendo el depósito de tejido conectivo.

La capacidad del TNF para eliminar tumores se relaciona en parte con la inducción de la muerte celular por apoptosis en ciertos tipos de células malignas, y ha llevado a la realización de ensayos clínicos con el TNF como agente antitumoral [115].

Si el estímulo para la producción de TNF es suficientemente intenso, se producen grandes cantidades de la citoquina. En esta situación el TNF entra en el torrente sanguíneo, donde puede actuar como una hormona endocrina.

Las principales acciones sistémicas del TNF en respuestas fisiológicas del huésped frente a infecciones son las siguientes:

1. El TNF es un pirógeno endógeno que actúa sobre las células de las regiones reguladoras del hipotálamo en el cerebro para inducir fiebre. Comparte esta propiedad con la IL-1
2. El TNF actúa sobre los fagocitos mononucleares y quizás sobre las células endoteliales vasculares para **estimular la secreción de IL-1 e IL-6 a la circulación.**
3. El TNF actúa sobre los hepatocitos aumentando la síntesis de ciertas proteínas séricas, como la proteína A del amiloide sérico. El espectro de proteínas inducidas por el TNF es idéntico al inducido por la IL-1, pero es distinto al producido por la IL-6. **La combinación de las proteínas plasmáticas derivadas de los hepatocitos inducidos por el TNF o la IL-1 junto con aquellas producidas por la IL-6, constituyen la respuesta de fase aguda a estímulos inflamatorios.**
4. El TNF activa el sistema de la coagulación, principalmente por alteración del equilibrio de las actividades procoagulante y anticoagulante del endotelio vascular.
5. El TNF suprime la división de las células madre en la médula ósea. La administración crónica de TNF puede producir linfopenia e inmunodeficiencia
6. La administración sistémica, continuada de TNF a animales de experimentación produce las alteraciones metabólicas de la

caquexia, estado caracterizado por la pérdida de células musculares y adiposas.

En casos de sepsis por bacterias gramnegativas se producen cantidades masivas de TNF. Los animales que producen tales cantidades de TNF mueren por colapso circulatorio y CID. Son varias las acciones específicas del TNF que pueden contribuir a sus **efectos letales a concentraciones extremadamente elevadas:**

1. El TNF reduce la perfusión tisular por depresión de la contractibilidad miocárdica.
2. El TNF disminuye aún más la presión sanguínea y la perfusión tisular mediante la relajación del tono muscular liso vascular
3. El TNF produce trombosis intravascular, lo cual lleva a una disminución de la perfusión tisular.
4. El TNF produce alteraciones metabólicas graves, como hipoglicemias severas incompatibles con la vida.

A pesar de la existencia de muchos datos según los cuales el TNF es un mediador crítico del shock séptico en animales de experimentación, los ensayos clínicos con anticuerpos neutralizantes o con receptores solubles del TNF no han mostrado beneficios claros en pacientes con sepsis. No se conoce la causa de este fracaso terapéutico, pero probablemente proviene de la redundancia de las acciones de las citoquinas, por ejemplo, de las de la IL-1 con las del TNF. Sin embargo se está utilizando con resultados favorables el uso de anti-TNF en el

tratamiento de la artritis reumatoide [2; 68], cuando los fármacos modificadores de enfermedad no han sido efectivos. En concreto se encuentran disponibles en el mercado los siguientes: **Infliximab, Etanercept y Adalimumab** [29].

INTERLEUQUINA 1

La interleuquina 1 (IL-1) se definió inicialmente como un co-estimulador de las células T [45]. Posteriormente se ha constatado que la principal función de la IL-1, al igual que el TNF, es ser mediador de la respuesta inflamatoria del huésped en la inmunidad innata. La principal fuente celular de IL-1, al igual que de TNF es el fagocito mononuclear activado. La producción de IL-1 por los fagocitos mononucleares puede desencadenarse por productos bacterianos como el LPS, por citoquinas derivadas de macrófagos como el TNF o la misma IL-1 y por el contacto con células T CD4⁺. La síntesis de IL-1 difiere de la del TNF en dos importantes aspectos. En primer lugar, las células T son más eficaces que el LPS en la estimulación de la síntesis de IL-1 por fagocitos mononucleares. En segundo lugar, la IL-1 es producida por muchos tipos diferentes de células, como las células epiteliales (p.ej. queratinocitos) y las células endoteliales, proporcionando fuentes locales potenciales de IL-1 en ausencia de infiltrados ricos en macrófagos [71].

Los efectos biológicos de la IL-1, de forma similar a los del TNF dependen de la cantidad de citoquina liberada. A concentraciones bajas, la principal función de la IL-1 es ser mediador de la inflamación local. Por ejemplo, la IL-1 actúa sobre las células endoteliales favoreciendo la coagulación y aumentando la expresión de moléculas de superficie que median la adhesión leucocitaria.

Cuando se secreta en cantidades mayores, la IL-1 entra en circulación y ejerce efectos endocrinos. La IL-1 sistémica comparte efectos con el TNF como

la capacidad de producir fiebre, inducir la síntesis hepática de proteínas de fase aguda como el amiloide sérico A, e inicial el desgaste metabólico (caquexia). Sin embargo, la IL-1 no tiene otras propiedades letales del TNF ni la propiedad de producir daño tisular por sí misma.

Hasta la fecha la IL-1 es la única citoquina para la que se han descrito inhibidores naturales. El mejor definido de todos ellos es producido por fagocitos mononucleares. Es estructuralmente homólogo a la IL-1 y se une a los receptores de IL-1, pero es biológicamente inactivo, de manera que actúa como un inhibidor competitivo de la IL-1. Se denomina antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra). Actualmente es posible utilizar los inhibidores de la IL-1 como modificadores de la respuesta biológica en enfermedades causadas por la producción excesiva o no regulada de citoquinas como la artritis reumatoide [113].

INTERLEUQUINA 6

La IL-6 tiene su origen en diversos grupos celulares, entre los que destacan macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Se produce en respuesta a la IL-1 y en menor medida al TNF.

Interviene regulando la respuesta inmunológica, en la hematopoyesis y en las reacciones de fase aguda, teniendo a la vez efectos proinflamatorios y antiinflamatorios [128]. Las dos acciones mejor descritas de la IL-6 se dan sobre los hepatocitos y las células B:

1. La IL-6 estimula a los hepatocitos a sintetizar varias proteínas plasmáticas, como el fibrinógeno y la proteína C-reactiva, que contribuyen a la respuesta de fase aguda (Fig 13).
2. La IL-6 sirve como factor de crecimiento de las células B activadas en las fases finales de la secuencia de diferenciación de las células B. De forma similar, la IL-6 actúa como factor de crecimiento de células plasmáticas malignas (plasmocitomas o mielomas) y, de hecho, muchas células de los plasmocitomas secretan IL-6 como factor de crecimiento autocrino.

Produce sus efectos biológicos a través de un receptor de membrana compuesto por dos subunidades denominadas R-IL-6 y gp-130. Ambos receptores se solubilizan una vez se han unido a la IL-6, pero mientras que el sR-IL-6 actúa como agonista de la IL-6, el pg130 soluble antagoniza la acción de la IL-6 [56]. Este fenómeno ilustra la propia dualidad de la respuesta

inflamatoria, con mecanismos de autorregulación esenciales para una respuesta biológica adecuada.

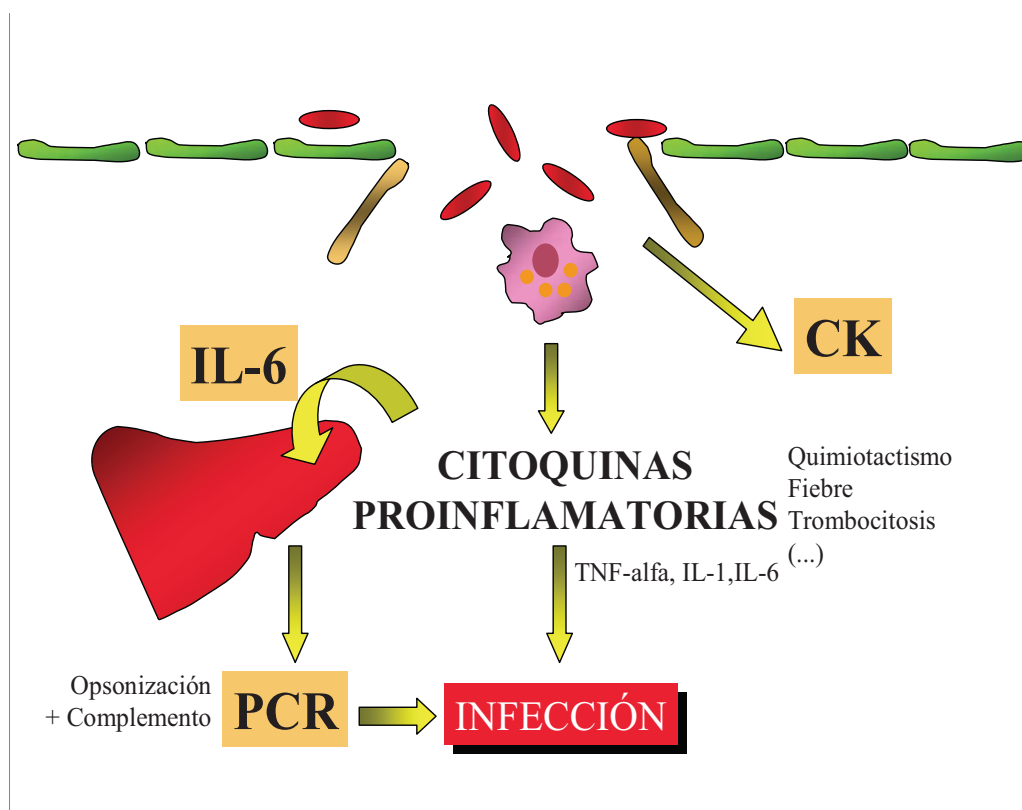


Fig.13. Esquema sobre las interrelaciones de las citoquinas proinflamatorias, la CK y la PCR. La lesión tisular asociada a la FA, producirá la liberación de la IL-1, TNF e IL-6. En concreto, la IL-6 inducirá la producción de PCR en los hepatocitos, contribuyendo en la cascada de la respuesta de fase aguda. Por otro lado y por efecto de la destrucción muscular, se producirá liberación de creatín-quinasa (CK). Tanto las interleuquinas como la PCR juegan un papel clave en la defensa frente a la infección.

Es conocido que las citoquinas IL-1, IL-6, y TNF-alfa tienen efectos diversos sobre la resorción y la formación ósea. Son factores de crecimiento locales y su importancia sobre el remodelado en condiciones especiales, como en la artritis reumatoide, la edad postmenopáusica, la enfermedad de Paget ósea o el mieloma múltiple parece clara [10]. En todas las patologías citadas se ha encontrado una estimulación de osteoclastos mediada por dichas interleuquinas.

En especial, la **IL-6** participa de forma sinérgica con la IL-3, **estimulando** a las unidades de colonia formadoras de granulocitos y macrófagos a su **diferenciación en osteoclastos** [10]. Así mismo se ha observado que la apoptosis de los propios osteoclastos es un fenómeno que libera IL-1, la cual a su vez estimulará la formación de nuevos osteoclastos.

La IL-1, IL-6 y TFN se han encontrado localmente elevados alrededor de prótesis de cadera con osteolisis, sin correlacionar sin embargo con los niveles plasmáticos [57].

Sin embargo el papel de dichas citoquinas en la remodelación de las fracturas es menos conocido, sin encontrarse en la actualidad estudios publicados sobre su utilidad en la valoración de la consolidación del foco de fractura.

INTERLEUQUINA 8

La interleuquina 8 (IL-8) pertenece a una gran familia de citoquinas que comparten la capacidad de estimular la motilidad de los leucocitos (quimioquinesis) y su movimiento dirigido (quimiotaxis); las quimioquinas. Este nombre proviene de la contracción de citoquinas quimiotácticas.

Su acción la realiza mediante la unión al heparán-sulfato en la superficie de las células endoteliales, y pueden actuar principalmente estimulando la quimioquinesis de leucocitos que se unen al endotelio activado por las citoquinas mediante moléculas de adhesión.

INTERLEUQUINA 10

La interleuquina 10, es producida por macrófagos activados, algunos linfocitos y algunos tipos celulares no linfocíticos (p.ej. los queratinocitos). Las dos actividades principales de la IL-10 son inhibir la producción de citoquinas (es decir, TNF, IL-1, quimioquinas e IL-2) por los macrófagos y las funciones accesorias de éstos en la activación de células T.

El efecto neto de estas acciones es inhibir la inflamación inmunitaria innata y la específica mediada por células T.

Los estudios en ratones en los que se ha anulado el gen de la IL-10 mediante técnicas de inhibición génica, revelan pocos defectos en el sistema inmunitario específico. Sin embargo, dichos ratones desarrollan lesiones

inflamatorias intestinales, presumiblemente debido a una activación incontrolada de los macrófagos.

1.2.3. ESTUDIOS SOBRE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA EN TRAUMATISMOS.

El 45% de las muertes en pacientes politraumatizados ocurren en unidades de cuidados intensivos, días o semanas después del traumatismo, y son secundarias a lesiones cerebrales graves, síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA) o fallo multiorgánico (FMO) [60; 74; 126].

Se considera que las interleuquinas, tanto las proinflamatorias como las antiinflamatorias, juegan un papel clave en el desarrollo de estas complicaciones, al igual que en la aparición de sepsis. Tras el traumatismo sus niveles aumentan en sangre de forma muy marcada y la respuesta proinflamatoria deberá verse compensada por la respuesta antiinflamatoria con el fin de mantener la homeostasis (Fig. 14).

El pronóstico en el PTL se basa en la evaluación de las funciones renal, cardiovascular, respiratoria y hepática, al igual que varios marcadores hematológicos y bioquímicos. A pesar de que el significado de los parámetros mencionados está bien establecida, la detección de los pacientes que son más vulnerables para desarrollar complicaciones graves todavía es difícil [69]. En el paciente politraumático las interleuquinas proinflamatorias y las antiinflamatorias juegan un papel clave en el desarrollo de complicaciones como la sepsis, el SDRA o el FMO [5; 70], habiéndose correlacionado los niveles de interleuquinas proinflamatorias con la gravedad del traumatismo [149].

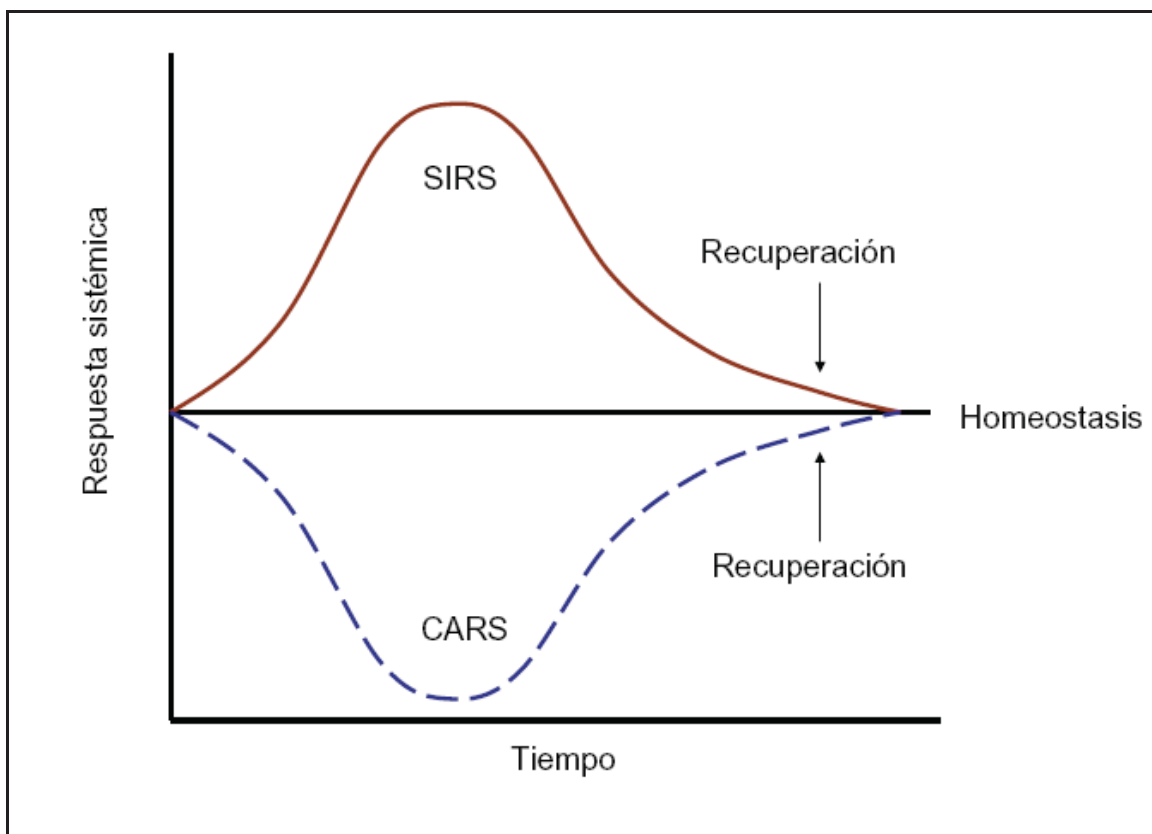


Fig. 14. Esquema de la respuesta inflamatoria en el paciente politraumatizado.

Adaptado de Asehnoune & Édouard [8].

La utilidad de la determinación de parámetros de respuesta de fase aguda viene avalada por múltiples estudios en los que se constata la correlación con la gravedad de la lesión y la predicción de complicaciones, en especial la infección [146].

Flores et al realizaron un estudio prospectivo en pacientes politraumáticos, determinándose diariamente los niveles de PCR durante una semana. Se incluyeron en el estudio 54 pacientes con ISS superior o igual a 16. El 51.8% de los pacientes (28) desarrollaron una infección, siendo la

neumonía el diagnóstico más frecuente. Los niveles séricos de PCR tras el cuarto día fueron significativamente superiores en grupo de pacientes que presentó infección, con un valor medio superior a 170 mg/l. Se estableció un nivel de corte de 109,5 mg/L con una sensibilidad del 78,6% y una especificidad del 73,1% para predecir la presencia de infección [58].

Recientemente se ha introducido un nuevo concepto en el manejo del paciente PLT en lo referente al tratamiento de las fracturas. Se denomina “Damage Control Orthopedics”, y se podría traducir como Cirugía de Control de Daños (DCO) [133]. Consiste en estabilizar de forma temporal las fracturas diafisarias de huesos largos mediante un fijador externo, quedando la osteosíntesis definitiva postergada hasta algunos días después. Se ha propuesto la determinación de las interleuquinas proinflamatorias para predecir qué pacientes PLT se encuentran en alto riesgo de FMO y por tanto qué pacientes se beneficiarían de una estrategia de DCO [134; 135].

En un estudio por Pape et al [133], se determinó que no existía una ventaja clínica relevante en realizar una fijación precoz o secundaria de la fractura. Sin embargo, si los pacientes presentaban niveles iniciales de IL-6 por encima de 500 pg/dL, podría ser ventajoso retrasar el intervalo entre la estabilización primaria temporal y la definitiva durante más de cuatro días.

Posteriormente, se presentaron los resultados de un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico [134], evaluando la respuesta de fase aguda en pacientes politraumáticos con fractura diafisaria de fémur, y comparando la misma entre los pacientes que fueron tratados en las primeras 24 horas

mediante enclavado endomedular y los que fueron tratados mediante una estrategia de DCO. Se registraron los niveles de las interleuquinas IL-1, IL-6 e IL-8 en un total de 35 pacientes en el pre y postoperatorio. Se objetivó un mantenimiento en la respuesta inflamatoria inicial en los pacientes tratados de forma precoz mediante el enclavado endomedular y no así en los que se realizó tratamiento mediante fijación externa. Tampoco se objetivó una elevación marcada de la inflamación en la conversión de fijación externa a clavo endomedular. Para los autores estos resultados confirman que el denominado DCO minimiza el impacto quirúrgico inducido por la osteosíntesis precoz del fémur. [134]

Son diferentes los estudios que han corroborado la respuesta biológica en relación a traumatismos craneoencefálicos (TCE) de diferente gravedad. Los niveles de IL-6 han correlacionado con la gravedad en TCE tanto en adultos [118], como en niños [96].

Así, por ejemplo, se ha constatado que los niveles de IL-6 tras un TCE correlacionan con la gravedad del mismo. McClain et al [118] estudiaron los niveles de IL-6 en plasma y en líquido cefalorraquídeo tras TCE graves. Los niveles de IL-6 disminuyeron de forma más rápida en los pacientes con puntuaciones más altas de la escala de Glasgow, que en los pacientes con puntuaciones más bajas, indicando una correlación con la gravedad del traumatismo.

Arand et al [6] realizaron un estudio en 22 pacientes con TCE aislado, determinando mediadores pro y antiinflamatorios en suero. Encontraron un

aumento precoz de los niveles séricos de IL-6, entre las primeras 4 y 8 horas tras un TCE. En los pacientes con TCE aislado, los niveles de IL-6 fueron predictores de mortalidad. Se elevaron 46 veces respecto de la normalidad en los casos que conducirían a la muerte, respecto a los que sobrevivirían (14 veces respecto de la normalidad). Por otro lado, se identificó la IL-12 como un predictor de mortalidad sobrepasadas las 6 horas tras el accidente.

Tras el TCE, los niveles de IL-6 y PCR no han mostrado correlación con la presencia de complicaciones [96]. Sin embargo otros estudios avalan para la IL-6 un papel importante en la predicción de mortalidad tras un TCE [6]. Mismo concepto del punto anterior

Strecker et al [149] realizaron un estudio sobre 107 pacientes traumáticos en los que se determinó la correlación de múltiples parámetros inflamatorios con la gravedad de lesiones a diferente nivel corporal. La correlación más fuerte se observó entre los niveles de IL-6 en las primeras horas y durante el primer día, con la gravedad del traumatismo torácico.

Así mismo la IL-6 correlacionó con menor intensidad con el índice de lesión de partes blandas, el índice fractura referencia del fracture index; lo mismo vale para el ISS si no la has colocado antes y el ISS. De forma interesante los niveles de IL-6, IL-8, CK y proteínas correlacionaron con la gravedad del daño en extremidades.

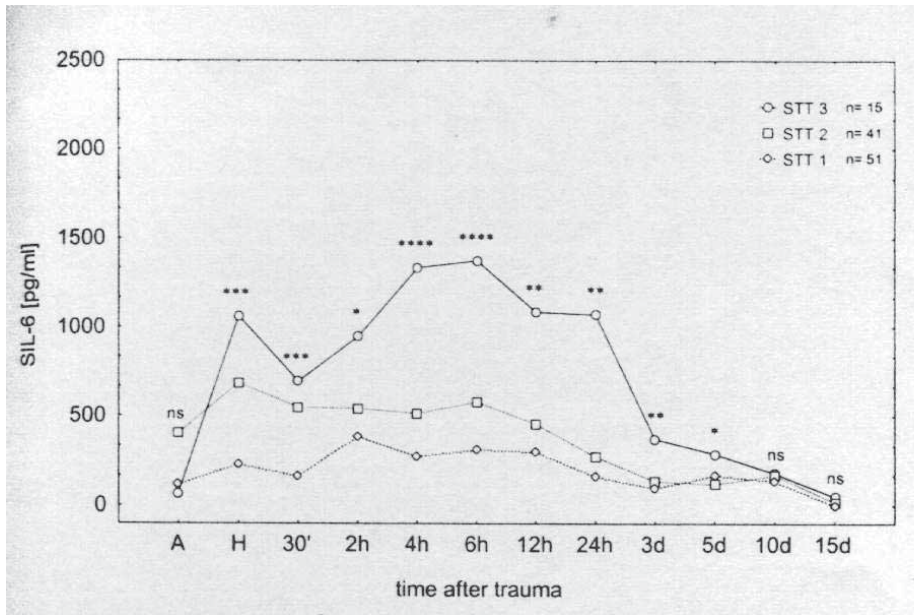


Fig. 15. Curva de IL-6 tras el traumatismo. Tomado de Strecker et al [149].

Dicha gravedad se evaluó en tres tipos en base a la siguiente clasificación:

- Tipo 1: hasta dos fracturas menos de dos o dos fracturas en alguno de los siguientes huesos radio, mano, pie o vértebra cervical.
- Tipo 2 más de dos fracturas en radio, mano, pie o vértebra cervical o hasta dos fracturas en uno de los siguientes huesos: húmero, fémur o tibia.
- Tipo 3: más de tres fracturas en los siguientes huesos: húmero, fémur o tibia.

Sin embargo uno de los criterios de exclusión en el estudio fue la presencia de fracturas abiertas tipo II y III, por lo que no se aporta información acerca de este grupo de fracturas. Por otro lado, la clasificación presentada no se ha vuelto a referenciar en nuestro conocimiento. Esta clasificación tiene un efecto sumatorio de las lesiones en diferentes localizaciones de extremidades, aspecto que por el contrario no queda reflejado en el ISS, ya que en cualquier caso sólo puntuaría el AIS de la lesión más grave presente en extremidades y por tanto para el cálculo del ISS es indiferente que una fractura abierta de tibia se acompañe o no de una o más fracturas cerradas en otros huesos largos. Los autores concluyeron que la IL-6 es una variable precoz fiable para describir el grado de lesión tisular, no solo para lesiones pulmonares si no también para lesiones de partes blandas.

1.2.4. ESTUDIOS SOBRE RESPUESTA DE FASE AGUDA EN CIRUGIA

La respuesta de fase aguda nos permite cuantificar la agresión que supone el propio acto quirúrgico; se han utilizado las interleuquinas y la PCR de forma generalizada para determinar el impacto biológico en diferentes procedimientos quirúrgicos [65][134].

Uno de los primeros y más importantes estudios sobre la liberación de IL-6 en cirugía fue realizado por Sakamoto et al [143]. Los autores realizaron un estudio prospectivo comparando las concentraciones de IL-6 en el postoperatorio de 6 grupos de 38 pacientes en total. Los picos de las concentraciones de IL-6 tras esofagectomía o en operaciones torácicas fueron significativamente superiores a los de los pacientes en los que se realizó pancreatoduodenectomía, a pesar de una misma carga quirúrgica, definida como la duración de la intervención y la pérdida de sangre durante la cirugía. Se observó que en uno de los pacientes, la concentración de IL-6 en el líquido del drenaje torácico fue del orden de unas 100 veces superior a la concentración en suero. Posteriores estudios sugieren que la IL-6 se libera en la zona intervenida y que secundariamente accede al torrente sanguíneo, fenómeno conocido como citoquinemia [90].

Roumen et al [140] investigaron acerca de la liberación de interleuquinas en pacientes con cirugía vascular mayor, shock hemorrágico y traumatismos torácicos cerrados. Los pacientes con traumatismo exhibieron concentraciones diferentes de IL-6 a los dos primeros grupos, directamente tras el traumatismo y seis horas más tarde.

En la cirugía abdominal, la mayoría de estudios confirman la hipótesis de que el traumatismo asociado con la incisión cutánea mediante laparoscopia desencadena una respuesta inflamatoria menor que el traumatismo asociado a laparotomía [7; 13; 75; 158] . Así mismo también se ha argumentado que durante la laparoscopia los órganos intraabdominales no se encuentran expuestos al aire exterior y por tanto no sufren pérdida de temperatura que podría ser causante de una respuesta de fase aguda a su vez [158].

Grande et al [75] publicaron los resultados de un estudio prospectivo en 40 pacientes, comparando la respuesta de fase aguda tras colecistectomía realizada mediante laparotomía versus laparoscopia. En su estudio se determinaron las concentraciones séricas de IL-6, IL-1, TNF y PCR antes y después de la intervención quirúrgica. No se observaron diferencias respecto a IL-1 y TNF entre los dos grupos. Sin embargo la elevación de los niveles de IL-6 en plasma (18,86 vs 5,0; $p < 0,0001$) y PCR (8,4 vs 1,43; $p < 0,001$) se elevaron de forma más marcada tras la colecistectomía abierta que tras la laparoscópica. Este estudio corrobora los hallazgos de estudios previos [7; 158].

En el estudio por Bellón et al [13], se investigó la respuesta endocrina e inmunológica al traumatismo inducida por la colecistectomía abierta versus la laparoscópica. Se estudiaron 14 pacientes en cada grupo y se realizaron tres determinaciones séricas de cada parámetro 24 horas antes de la intervención, 24 horas después y a la semana de la misma. Los parámetros determinados fueron la IL-6, IL-1, IL-10 y la prolactina. También se determinó el cortisol y las

concentraciones de hormona del crecimiento (GH). A los siete días de la cirugía lo niveles de prolactina se mantuvieron elevados, mientras que los de cortisol y GH se normalizaron. No existieron diferencias significativas en los niveles hormonales entre los grupos. Sin embargo los niveles de IL-6 fueron significativamente superiores en grupo de la colecistectomía abierta a los 7 días de la intervención. De forma interesante, el análisis de correlación entre los niveles de interleuquinas y hormonas, sugirieron que la prolactina juega un papel importante en la producción de IL-6 en respuesta al estrés quirúrgico.

1.2.5. RESPUESTA DE FASE AGUDA EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA

En el campo de la cirugía ortopédica, son muchos los estudios que versan sobre la utilidad de la PCR en el diagnóstico de complicaciones infecciosas tras la cirugía protética de cadera y de rodilla [111; 144] . A pesar de una elevada sensibilidad para detectar complicaciones, su especificidad es baja. Se ha intentado mejorar la especificidad realizando el cociente de la PCR con proteínas de fase aguda negativas como la albúmina o la prealbúmina, siendo los resultados contradictorios [111] .

Sastre et al [144] realizaron un estudio retrospectivo para determinar el valor predictivo de complicaciones de la PCR en artroplastias de cadera y de rodilla. Se incluyeron en el estudio 143 pacientes, correspondiendo 68 de ellos a una artroplastia de cadera y 75 a una de rodilla. Se estableció un nivel de corte de 6 mg/dL el quinto día postoperatorio, por debajo del cual es improbable el advenimiento de una complicación, con una sensibilidad del 60%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo del 98%, y valor predictivo negativo del 17%. Sin embargo no se pudo determinar un nivel de corte para la predicción de complicaciones. De forma interesante, se observó que la recuperación de la normalidad en la curva de la PCR tomaba más días tras la artroplastia total de cadera que tras la artroplastia total de rodilla.

Ledesma et al [111] publicaron los resultados de un estudio cuyo objetivo era confirmar si el descenso del cociente proteína C reactiva - albúmina (PCR/A) es suficientemente específico en la detección de la infección aguda en pacientes intervenidos de artroplastias aplicadas a las extremidades

inferiores. Se analizó la evolución sanguínea de dicho cociente a lo largo de diez días con tres extracciones entre un grupo de cien pacientes intervenidos de prótesis totales de rodilla (PTR) o de cadera (PTC). El cociente presenta una especificidad del 39%, una sensibilidad del 84%, un valor predictivo positivo del 11,3%, un valor predictivo negativo del 98,2% y un valor global del test (eficiencia) del 60% .Se concluyó que el cociente PCR/A tiene una elevada sensibilidad y una baja especificidad, con una eficiencia media para la predicción de infección aguda protésica.

Morales et al [121] realizaron un estudio sobre la utilidad de diferentes tests biológicos de la fase aguda inflamatoria, en 100 pacientes intervenidos por un presentar una infección ósea. La etiología de la infección fue: artritis séptica (22 pacientes), la osteítis postraumática (21 pacientes), osteítis postquirúrgica (19 pacientes), osteítis infectada (16 pacientes), osteomielitis hematógena (12 pacientes), prótesis infectada (9 pacientes) e infección tuberculosa (1 paciente). Se analizaron los cambios en los siguientes tests biológicos: PCR, C3, C3a, C4, VSG y recuento de leucocitos). Entre todos los marcadores estudiados, la PCR fue el más sensible para detectar complicaciones (flebitis, enfermedad reumática, isquemia, neumonía). En el estudio, las concentraciones de PCR llegaron a elevarse 600 veces por encima de los valores de normalidad. Los autores concluyen que se puede considerar la PCR como el parámetro más indicativo de secado de la infección ósea.

El diagnóstico de la infección tardía protésica es en ocasiones difícil. Se basa en la clínica del paciente, los hallazgos radiológicos, el estudio analítico

mediante valoración de leucocitosis, velocidad de sedimentación globular y PCR y la gammagrafía ósea, habiéndose cuestionado el papel del estudio del líquido obtenido mediante punción espirativa mediante tomografía computadorizada. Sin embargo es bien conocido que la sensibilidad y la especificidad del recuento de leucocitos y la VSG es baja [42] y sería de utilidad el disponer de parámetros séricos que mejoren estos resultados.

Jennifer Waddell et al [162] realizaron un estudio sobre la respuesta de los monocitos de sangre periférica a la estimulación con partículas de polietileno, determinando los niveles de IL-6, IL-1 y TNF alfa en pacientes pendientes de recambio de prótesis total de cadera con osteolisis, y comparando los resultados con pacientes que iban a ser intervenidos de prótesis total de cadera primaria. Observaron que los niveles de estas citoquinas se encontraban elevados en suero respecto al grupo control. Se postula pues la hipótesis de que los pacientes con artroplastias aflojadas, asociando osteolisis, secretan mayores cantidades de citoquinas inflamatorias en respuesta a la exposición a partículas de polietileno.

En este contexto, un estudio realizado recientemente por Di Cesare [44] aportó información interesante acerca del uso de la IL-6 en el diagnóstico de la infección protésica. Se realizó la determinación de dicha interleuquina en 17 pacientes con aflojamiento séptico y 41 pacientes tributarios de recambio protésico de causa no infecciosa (bien fuera prótesis de cadera o rodilla), y se determinó la IL-6 previamente a la intervención. La IL-6 resultó una herramienta válida para el diagnóstico de infección de artroplastia de rodilla o de cadera;

obtuvieron que los niveles superiores a 10pg/mL eran diagnósticos de infección con una sensibilidad de 1,0, una especificidad de 0,95, un valor predictivo positivo de 0,89 y un valor predictivo negativo de 1,0.

En el mismo sentido, Bottner et al [20] realizaron un estudio para determinar la utilidad de la IL-6, el TFN-alfa y la procalcitonina en el diagnóstico de infección protésica en el recambio de una prótesis de cadera o de rodilla. Se incluyeron en el estudio 78 pacientes con una edad media de 64 años. La PCR (>3,2 mg/dL) y la IL-6 (>12pg/mL) obtuvieron la mayor sensibilidad (0,95). Sin embargo la IL-6 resultó menos específica que la PCR (0,87 vs 0,96). Se propone la combinación de los dos parámetros para el diagnóstico de la infección de prótesis de cadera o de rodilla. Por el contrario, la procalcitonina y el FNT-alfa fueron muy específicos pero poco sensibles, por lo que se desaconseja su uso para test de screening. Sin embargo sería de una alta utilidad su determinación en el líquido aspirado de la articulación de forma previa a la intervención en casos dudosos con elevación de PCR y/o IL-6.

1.2.6. RESPUESTA DE FASE AGUDA EN FRACTURAS CERRADAS

Kallio et al [97] realizaron un estudio para determinar las concentraciones de PCR tras el tratamiento de fracturas de tibia aisladas (Fig. 11). Se incluyeron en el estudio 27 pacientes tratados de forma conservadora y 15 pacientes en los que se realizó cirugía. Los niveles más altos de PCR se observaron el segundo día tras el traumatismo independientemente del tipo de tratamiento realizado. El valor medio de la PCR en los pacientes intervenidos, fue de 2,4 mg/dL inmediatamente al finalizar la operación, y 5,2 7,9 y 4,5 mg/dL el primer, segundo y tercer día postoperatorio respectivamente. Cuando la intervención se realizaba en el ingreso o durante los dos primeros días, los niveles de PCR en respuesta a la fractura y a la cirugía se superponían. Cuando la cirugía se realizaba transcurrido el segundo día, frecuentemente se observaba una curva bifásica. Sin embargo la amplitud de la respuesta de los niveles de la PCR no se vio influenciada por el momento de la cirugía. El tipo de fractura no tuvo repercusión en los niveles de PCR; ni en base a su localización (epifisaria, metafisaria o diafisaria) ni en base al grado de conminución. Se hace constar también que el pico plasmático es diferente si se trata la fractura mediante tratamiento conservador, enclavado endomedular o reducción abierta y osteosíntesis con placa: los niveles de PCR son 4,2 mg/dL, 6,7 mg/dL y 10,5 mg/dL respectivamente. El valor medio de PCR para las FA fue de 5,8 mg/dL y de 5,5 mg/dL para las fracturas cerradas; sin embargo no se obtiene información en el estudio sobre el número de FA y tampoco sobre su clasificación.

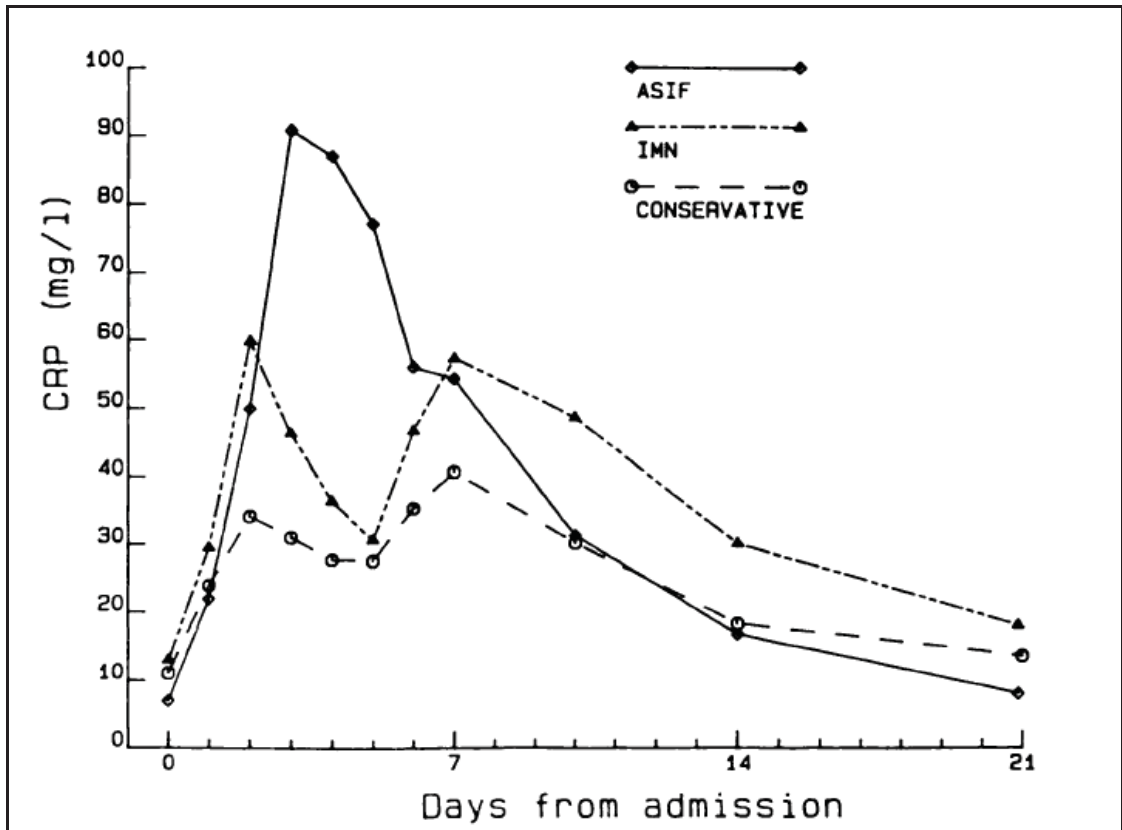


Fig 16. Valores medios de la PCR en 42 pacientes con fractura de tibia tratados de forma conservadora (“conservative”), mediante enclavado endomedular (IMN) o mediante reducción abierta y osteosíntesis con placa AO (ASIF). Tomado de Kallio et al [97]

Garnavos et al [65] realizaron un estudio para confirmar las observaciones clínicas de que los pacientes en los que se realiza un enclavado endomedular fresado presentan una elevada temperatura en el postoperatorio precoz, y así mismo para determinar la alteración de los parámetros velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR en el postoperatorio determinando dichos parámetros en el ingreso y los días primero, tercero y décimo tras la cirugía. Se incluyeron en el estudio 30 pacientes consecutivos con fracturas cerradas aisladas bien de diáfisis tibial o femoral (grupo estudiado). Se realizó

también monitorización de los mismos parámetros en un grupo control, constituido por 35 pacientes con fracturas pertrocantéreas de fémur en el mismo periodo, tratadas mediante tornillo-placa deslizante DHS (Dynamic Hip Screw). Se excluyeron del estudio los pacientes politraumatizados. Como resultado, se objetivó un aumento de la temperatura corporal, la VSG y la PCR ($P < 0.0001$) tras el enclavado endomedular.

Neumaier et al [127] han constatado que los niveles de PCR en el postoperatorio de cirugía de cadera son diferentes en función de la cirugía; en concreto, la osteosíntesis mediante tornillos canulados presentaba niveles significativamente inferiores a la artroplastia de cadera para el tratamiento de fracturas subcapitales (Fig. 12)

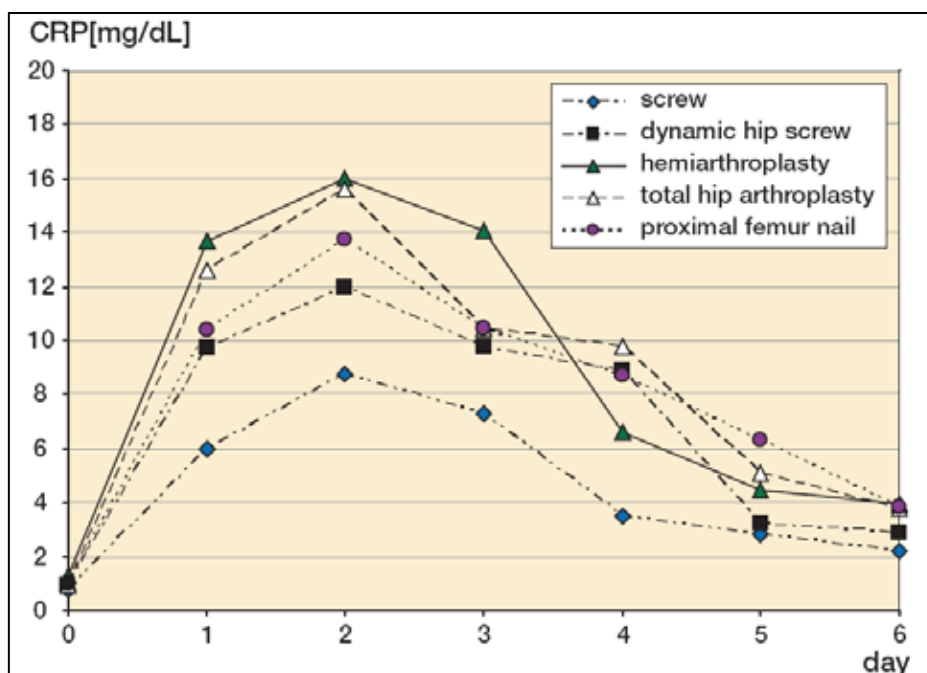


Fig. 17. Evolución de la PCR tras diferentes cirugías para el tratamiento de fractura subcapital de fémur. Tomado de Neumaier et al [127].

Scherer et al [145] realizaron un estudio sobre 330 pacientes determinándose la cinética de la PCR. El pico plasmático ocurrió el segundo día, dependía de la región corporal (fracturas de fémur 15,4 mg/dL versus fracturas del tobillo 3,5 mg/dL) y reflejaba la extensión del traumatismo quirúrgico. Así mismo en 47 pacientes que presentaron un curso complicado, la PCR correlacionó con los casos de infección, avalándose como un marcador precoz de infección. Para tal fin se definió un nivel de corte de 14 mg/dL el cuarto día tras la cirugía, por encima del cual el diagnóstico de infección profunda es altamente probable.

En resumen, existen datos sobre los niveles de PCR en las prótesis de cadera o rodilla (14-16 mg/dL) [1; 104; 129; 130; 164], en fracturas de huesos largos (5-8 mg/dL) [97; 168] y cirugía del raquis (7-17 mg/dL) [156]. Las interleuquinas se han implicado también en la aparición de estado confusional agudo en el postoperatorio de fracturas de cadera, aunque el mecanismo por el que actúan todavía no se ha esclarecido.

1.2.7. RESPUESTA DE FASE AGUDA EN FRACTURAS ABIERTAS

El estudio de la respuesta de fase aguda en las FA es muy limitado.

Brown et al [22] realizaron un estudio con el objetivo de determinar niveles tisulares de TNF-alfa en relación a diferentes tipos de FA inducidas en un modelo animal. Concluyen que **el tratamiento precoz de las partes blandas de la FA se correlaciona con la reducción de los niveles tisulares de TNF-alfa**. Sin embargo los mecanismos moleculares y celulares de curación de las partes blandas afectas en una FA permanecen sin ser bien conocidos.

Ya mencionado previamente, el estudio de Kallio [97] evaluó la cinética de PCR en el tratamiento de 42 fracturas de tibia, siendo alguna de ellas abierta, sin especificarse cuántas de las 42 lo fueron, de qué gravedad ni qué tratamiento se efectuó en este grupo. Los autores calcularon un **valor medio de pico plasmático de PCR para las fracturas abiertas de 5,8 mg/dL**.

Tan sólo existe, en nuestro conocimiento, un estudio clínico que valore el papel de la proteína C-reactiva en la predicción de complicaciones tras una fractura abierta. En dicho estudio, Jenny et al [36] valoran el poder diagnóstico de la PCR y de la transtirretina (TTR) en la infección tras FA de extremidades inferiores. En el estudio no se especifica qué porcentaje de pacientes presentaba politraumatismo, ni la gravedad de las lesiones acompañantes, al igual que se incluyeron fracturas abiertas de diferente localización: 4 fracturas de fémur, 6 fracturas de rótula, 51 fracturas de tibia, 15 fracturas bimalleolares y 4 fracturas del calcáneo. Según la clasificación de Gustilo fueron 20 FA tipo I,

41 FA tipo II y 19 FA tipo III. Las infecciones en el postoperatorio se diagnosticaron en 5 pacientes intervenidos por fractura de tibia (1 tipo II y 4 tipo III) y una fractura maleolar tipo I. En los 6 pacientes con infección las concentraciones de PCR se elevaron rápidamente y las de TTR disminuyeron en el mismo momento del diagnóstico de la infección (3 casos) o incluso antes (3 casos). El **cociente PCR/TTR superior al 0,6 transcurridos 8 días o más de la intervención inicial, presentó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de infección.**

Siendo el estudio por Jenny et al la presentación de unos resultados preliminares, el artículo publicado por Férard et al en 2002 [62] supone la finalización de la misma serie, en la que se reafirman los autores en el valor predictivo del cociente PCR/TTR, y recomiendan la realización de dicho cociente cada dos días en el postoperatorio de una FA para efectuar un diagnóstico precoz de infección.

JUSTIFICACION

Como se deriva de la introducción, **se ha podido evaluar la repercusión biológica de traumatismos de diferente gravedad en base a la cuantificación de parámetros séricos de respuesta de fase aguda.** De esta forma hemos podido constatar que los traumatismos craneoencefálicos más graves tienen niveles más elevados de PCR e IL-6 y que, además, estos parámetros tienen un valor pronóstico. De igual modo, los politraumatizados con ISS más elevado han presentado niveles séricos más elevados de PCR e IL-6, presentando dichos niveles valor pronóstico.

Respecto a las fracturas abiertas, hemos presentado la **clasificación de Gustilo como una herramienta de uso habitual y universal** para determinar la gravedad de la fractura abierta y orientar el tratamiento. Además se le atribuye un valor pronóstico. Sin embargo **la principal limitación de la clasificación de Gustilo es la subjetividad.**

Nos planteamos obtener un **criterio objetivable**, para clasificar las fracturas abiertas, y en base a los estudios previos sobre gravedad de traumatismo y respuesta de fase aguda, consideramos que quizás **la respuesta de fase aguda puede permitir cuantificar la gravedad de la fractura abierta.**

En el caso de que la elevación de parámetros de respuesta aguda correlacionase con la gravedad de la fractura, nos podríamos plantear si la clasificación de Gustilo correlaciona con dichos parámetros. Es decir, podríamos validar la clasificación de Gustilo en base a la repercusión sistémica

que provoca en la respuesta de fase aguda cada uno de los tipos principales de fractura abierta.

En la literatura, **no existe ningún aval serológico de la clasificación de Gustilo**. El presente estudio pretende valorar, mediante la determinación de tres parámetros séricos (PCR, IL-6 y CK) si la elevación de los mismos correlaciona con los tipos de fractura abierta según la clasificación de Gustilo.

En segundo lugar, **sería de gran utilidad disponer de indicadores que permitan detectar precozmente complicaciones tras una fractura abierta**, en especial la infección y la pseudoartrosis. De nuevo, el estudio de la respuesta de fase aguda ha demostrado ser de utilidad en la predicción de complicaciones, tanto en pacientes politraumatizados, como en pacientes sometidos a diferentes tipos de cirugía. A pesar de que se podría trasladar dicha aplicación a la predicción de complicaciones en fracturas abiertas, la literatura carece de suficiente evidencia para avalar su uso.

En el presente estudio se pretende determinar el papel predictivo de los parámetros séricos determinados en la detección de complicaciones.

Así mismo, **la literatura carece de estudios cuantificando los niveles de CK en relación a las fracturas abiertas**. Se pretende determinar los niveles de CK en suero en relación a los tipos principales de la clasificación de Gustilo y la incidencia de rhabdomiolisis en las fracturas abiertas de huesos largos.

Finalmente, también **sería de utilidad poder disponer de un parámetro sérico precoz, que proporcione una estimación del pronóstico a largo plazo.** En concreto, nos planteamos si la cuantificación de la respuesta de fase aguda en base a PCR, CK, e IL-6 (que traduce la repercusión sistémica del traumatismo), podría relacionarse con los resultados en la calidad de vida a largo plazo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPOTESIS

Se plantea la siguiente hipótesis

La elevación de los parámetros séricos PCR, IL-6 y CK, determinados el tercer día tras el tratamiento de una fractura abierta de un hueso largo, correlacionan con la clasificación de Gustilo de fracturas abiertas en sus tres tipos principales (tipos I, II y III).

3.2 OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de PCR, IL-6 y CK el tercer día postoperatorio de una FA de hueso largo, entre los tipos de Gustilo I, II y III.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar si la elevación de la PCR el tercer día postoperatorio tras una FA es predictiva de complicaciones en general.
2. Determinar si la elevación de la PCR el tercer día postoperatorio tras una FA es predictiva de infección.
3. Determinar si la elevación de la PCR el tercer día postoperatorio tras una FA es predictiva de retardo de consolidación o pseudoartrosis.

4. Determinar si la elevación de la IL-6 el tercer día postoperatorio tras una FA es predictiva de complicaciones en general.
5. Determinar si la elevación de la IL-6 el tercer día postoperatorio tras una FA es predictiva de infección.
6. Determinar si la elevación de la IL-6 el tercer día postoperatorio tras una FA es predictiva de retardo de consolidación o pseudoartrosis.
7. Determinar si la elevación de la CK el tercer día postoperatorio tras una FA es predictiva de complicaciones en general.
8. Determinar si la elevación de la CK el tercer día postoperatorio tras una FA es predictiva de retardo de consolidación o pseudoartrosis.
9. Determinar si la elevación de la CK el tercer día postoperatorio tras una FA es predictiva de infección.
10. Determinar la incidencia de rabdomiólisis en el grupo de FA estudiado.
11. Determinar los niveles de CK para cada tipo de Gustilo en pacientes politraumatizados y en pacientes sin politraumatismo.
12. Determinar si la elevación de PCR el tercer día postoperatorio correlaciona con la puntuación SF-36 a los cuatro años de seguimiento.
13. Determinar si la elevación de IL-6 el tercer día postoperatorio correlaciona con la puntuación SF-36 a los cuatro años de seguimiento.
14. Determinar si la elevación de CK el tercer día postoperatorio correlaciona con la puntuación SF-36 a los cuatro años de seguimiento.

MATERIAL Y METODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, observacional. El estudio se realizó en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Clínic de Barcelona. Se realizó la inclusión de pacientes durante un periodo de 15 meses, comprendido entre febrero de 2001 y mayo de 2003. Se efectuó un seguimiento inicial hasta la consolidación de la fractura y uno final, mediante entrevista telefónica, habiendo transcurrido un periodo mínimo de cuatro años tras la fractura.

4.2. CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio cumple con los principios éticos de la investigación en humanos que se recogen en la Declaración de Helsinki y en el informe Belmont. Previamente a su desarrollo, se obtuvo autorización por parte del Comité de Ética y de Investigación del Hospital Clínic de Barcelona, para la realización del mismo.

Todos los pacientes incluidos en el estudio, o en su defecto sus representantes legales, fueron informados del propósito del estudio y se solicitó su autorización firmando un documento estandarizado de consentimiento informado (Fig 18).

La realización del estudio analítico no implicó un mayor intervencionismo ni un riesgo de complicaciones añadidas al proceso normal tras una FA, ya que

la toma de muestras sanguíneas en el postoperatorio se realiza de forma rutinaria para el control de diferentes parámetros.

En todo momento se hizo constar que el deseo de no participar en el estudio no redundaría en un menor control o tratamiento de su enfermedad y que en cualquier etapa del estudio el paciente podría declinar su autorización, si así lo desease.

ESTUDIO: RESPUESTA DE FASE AGUDA EN FRACTURAS ABIERTAS

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

DON/DOÑA

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL PACIENTE) DE _____ AÑOS DE EDAD CON
DOMICILIO EN _____ Y D.N.I. Nº _____

DON/DOÑA

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL PACIENTE) DE _____ AÑOS DE EDAD CON
DOMICILIO EN _____ Y D.N.I. Nº _____
EN CALIDAD DE _____ (REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O
ALLEGADO) DE _____ (NOMBRE Y
DOS APELLIDOS DEL PACIENTE)

DECLARO:

QUE EL DOCTOR/A _____ (NOMBRE Y DOS
APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN), me ha propuesto
participar en un estudio sobre la respuesta inflamatoria en las fracturas abiertas con el objetivo
de mejorar la predicción y evaluación de complicaciones.

Para ello se practicarán pruebas complementarias en las extracciones de sangre que se me
realicen con el fin de estudiar factores de predicción de resultados, y en ningún momento se
utilizará para otros fines.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el
facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha
aclorado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación,
puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo en
objetivo de la investigación, aceptando mi participación en la misma.

FECHA:

Fdo:
FACULTATIVO
Nº de Hospital:

Fdo:
EL PACIENTE o persona autorizada

Fig. 18. Reproducción del modelo de documento utilizado para el consentimiento informado.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes ingresado por una FA de hueso largo (húmero, cúbito, radio, fémur, tibia o peroné). Así mismo, los pacientes debían ser mayores de 17 años (esqueléticamente maduros) y debían autorizar su inclusión en el estudio, firmando el documento de consentimiento informado (ver apartado de consideraciones éticas).

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron del estudio los pacientes con los siguientes antecedentes previos al traumatismo:

- Infección activa
- Neoplasia
- Intervención quirúrgica en los tres meses anteriores.

Se excluyeron del estudio de igual modo los pacientes con enfermedades previas con conocida repercusión sobre la respuesta inmunitaria y/o inflamatoria (como malnutrición, enfermedades autoinmunes o SIDA), que pudieran alterar la respuesta que se pretende estudiar.

Por otro lado quedaron excluidos los pacientes en los que se realizó el tratamiento de la fractura una vez transcurridas más de 6 horas.

4.5.VARIABLES

4.6.1. Identificación del caso

- Número de caso.
- Nombre, número de historia del hospital y teléfono de contacto para seguimiento (estos datos no se incluyeron en la base de datos por criterios de confidencialidad de acuerdo con la Ley Orgánica para la Regulación del Tratamiento Automatizado de Datos de Carácter Personal [112] y se recogieron únicamente con criterios de trazabilidad del caso clínico).
- Edad y sexo.

4.6.2. Datos relativos al accidente y a la gravedad del traumatismo.

- Tipo de accidente (1. Tránsito, 2. Laboral, 3. Casual, 4. Precipitación, 5. Agresión, 6 Otros).
- Gravedad del traumatismo: se calculó el Injury Severity Score (ISS), versión revisada de 1998. El ISS es un sistema de puntuación por localizaciones anatómicas que proporciona una valoración global de la gravedad del paciente con múltiples lesiones [12]. A cada lesión se le asigna una puntuación en la escala abreviada de lesiones (Abbreviated Injury Scale o AIS) y se sitúa en una de las siguientes seis regiones corporales: cabeza, cara, tórax, abdomen, extremidades (incluyendo pelvis) y externo. Únicamente se utilizan las mayores puntuaciones en la puntuación AIS de cada región corporal. Las tres regiones corporales

con mayor gravedad son las que puntúan: elevando al cuadrado su puntuación y sumando los resultados se obtiene la puntuación ISS.

4.6.3. Características de la fractura.

- La fractura se clasificó en base a los dos números iniciales de la clasificación AO de las fracturas [142]. El primer número hace referencia al hueso: 1, húmero; 2, radio y cúbito; 3, fémur; 4, tibia y peroné. El segundo número hace referencia la localización en cada hueso: 1 proximal; 2 diáfisis; 3 distal. En el caso de la tibia el número 3 hace referencia al pilón tibial y se añade un cuarto número para diferenciar las fracturas maleolares.

- Tipo de Gustilo [82]. Así mismo la fractura se registró en base a la clasificación de Gustilo, asignando un número del 1 al 5. Dado que la clasificación inicial puede verse modificada (aumentada en grado) tras el desbridamiento realizado en quirófano [83][170], se obtuvo la información sobre el tipo de FA en base al informe quirúrgico o mediante contacto con el cirujano tras la intervención en caso de duda. La numeración asignada a cada tipo de fractura abierta correspondió según lo definido a continuación:

1) tipo I.

2) tipo II.

3) tipo IIIA.

4) tipo IIIB.

5) tipo IIIC.

4.6.4. Valoración del estado físico.

Se aplicará la clasificación anestésica ASA[30] (American Society of Anesthesiology) (Tabla 7). Se utilizó esta puntuación para determinar si las características de los grupos eran homogéneas.

Tabla 7. Clasificación ASA [30]

Clase	Definición
I	Paciente sin patología asociada
II	Paciente con patología sistémica leve y sin limitaciones funcionales
III	Paciente con patología sistémica moderada o grave que limita su actividad pero no le incapacita para la vida ordinaria.
IV	Paciente con enfermedad sistémica grave con riesgo constante para la vida e incapacidad a nivel funcional
V	Paciente moribundo que no se espera que sobreviva 24 horas con o sin tratamiento quirúrgico
VI	Paciente con muerte cerebral, candidato a transplante.

4.6.5. Tratamiento de la fractura.

- La profilaxis antibiótica se realizó según el protocolo establecido por el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Clínic [55]. Así mismo se administró profilaxis antitetánica en base al estado de inmunización del paciente.

- Respecto al método de síntesis empleado, se registraron los siguientes:

- 1) Fijación externa.
- 2) Fijación externa asociada a mínima síntesis (agujas o tornillos).
- 3) Enclavado endomedular no fresado.
- 4) Enclavado endomedular fresado.
- 5) Reducción abierta y osteosíntesis con placa y tornillos.
- 6) Inmovilización enyesada.
- 7) Otros.

- Así mismo se registró la duración de la intervención quirúrgica en minutos, mediante la información disponible del documento de la hoja quirúrgica.

4.6.6. Determinaciones serológicas.

El tercer día postoperatorio se determinaron los niveles serológicos de tres parámetros:

- **Proteína C-reactiva.** Determinación mediante análisis nefelométrico. Unidades mg/dL. Se definió como nivel normal en suero aquel inferior a 0,5 mg/dL.
- **Interleuquina-6.** Unidades pg/mL. Determinación mediante enzaimmunoensayo (ELISA). Unidades pg/mL. Se definió como nivel normal en suero aquel inferior a 10 pg/mL [44].
- **Creatín-quinasa.** Unidades U/L. El criterio diagnóstico de rabdomiolisis se estableció en cifras superiores o iguales a de 500U/L [147].

4.6.7. Variables de resultado.

- Estancia Hospitalaria. Se obtuvo mediante el registro informático de informe de alta y se cuantificó en días.
- Complicaciones. Se registró la presencia de alguna o varias de las siguientes complicaciones:
 - Infección precoz (durante la primera semana)
 - Infección tardía (a partir del 8º día)
 - Necrosis de partes blandas
 - Retardo de consolidación
 - Seudoartrosis
 - Reintervención (si/no y en caso afirmativo, número de reintervenciones).
- Resultado final. Se determinó mediante el cuestionario de calidad de vida SF-36, versión española 1.4 [1; 37], habiendo transcurrido un mínimo de cuatro años desde el traumatismo. Dicho cuestionario supone la adaptación a España del cuestionario SF-36 Health Survey[27; 28]. Consta de 36 ítems que detectan tanto estados positivos como negativos de salud, que conforman 8 dimensiones. Función Física (10), Función Social (2), Rol físico (4), Rol Emocional (3), Salud mental (5), Vitalidad (4), Dolor corporal -intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual- (2) y Salud General (6). Las opciones de respuesta forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. El número de opciones de respuesta oscila entre tres y seis, dependiendo del ítem. Para el cálculo de las puntuaciones de cada una de las 8 dimensiones,

los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). A pesar de que el cuestionario no ha sido diseñado para generar un índice global, sin embargo, permite el cálculo de dos puntuaciones resumen mediante la combinación de las puntuaciones de cada dimensión: medida sumario física y mental. Para facilitar la interpretación se pueden obtener también puntuaciones estandarizadas con los valores de las normas poblacionales, de forma que 50 (desviación estándar de 10) es la media de la población general. Los valores superiores o inferiores a 50 deben interpretarse como mejores o peores, respectivamente, que la población de referencia. A continuación se adjunta el cuestionario SF-36 utilizado (Fig. 14).

CUESTIONARIO DE SALUD SF-36
VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright© 1995 Medical Outcomes Trust
All rights reserved.
(Versión 1.4, Junio 1.999)

Correspondencia:

Dr. Jordi Alonso
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios
I.M.I.M.
Doctor Aiguader, 80
E- 08003 Barcelona, España
Tel. + 34 3 221 10 09
ax. + 34 3 221 32 37
E-mail: pbarbas@imim.es

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA.

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS
EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 Nada

2 Un poco

3 Regular

4 Bastante

5 Mucho

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Sí, muy poco
- 3 Sí, un poco
- 4 Sí, moderado
- 5 Sí, mucho
- 6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 5 Nunca

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA
CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

Fig. 19. Cuestionario SF-36.

4.6.8. RECOGIDA DE DATOS Y CONTROL DE CALIDAD

Una sola persona fue la encargada de introducir los datos en una hoja Excel 2000 (Microsoft Office®). Al finalizar la recogida de datos, se llevó a cabo una depuración para verificar que existían únicamente valores comprendidos entre los rangos establecidos para las variables continuas y categorías concretas para las variables categóricas.

ANALISIS ESTADISTICO

5.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó el cálculo utilizando el programa Granmo 5.2, desarrollado por el IMIM (Institut Municipal d'Investigació Mèdica) [26].

Se determinó en base al contraste de hipótesis con el marcador serológico PCR, asumiéndose una desviación estándar común de dicho parámetro de 6,0. Se asumió también una razón entre grupos de 1 a 1. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste unilateral, se precisaba de 18 sujetos en el primer grupo y 18 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior a 5 unidades.

Por tanto, existiendo tres grupos correspondientes a los tipos principales de la clasificación de Gustilo, el tamaño de la muestra se estableció en 18x3, es decir, en un **mínimo de 54 pacientes, siempre que existan 18 pacientes en cada uno de los tipos principales de la clasificación de Gustilo.**

5.2. ANALISIS DE DATOS

La preparación inicial se realizó en soporte Excel (Microsoft) para posteriormente proceder al volcado y análisis de los datos mediante el programa informático "Statistical Program for the Social Sciences" (SPSS®), versión 14.0.

El análisis descriptivo de todas las variables se realizó en términos de media aritmética, desviación estándar, mínimo y máximo para las variables

cuantitativas, con test Kolmorov-Smirnov para determinar la normalidad. Ante la ausencia de normalidad en el test de Kolmorov-Smirnov se introdujo en la descriptiva los percentiles (25%, 50% o mediana, 75%). El análisis descriptivo de las variables categóricas constó del número observado y el porcentaje.

Para todos los contrastes de hipótesis se determinó un nivel de significación estadística con una $p < 0,05$.

Los tests estadísticos utilizados fueron:

1. Para el **objetivo principal: test de Kruskal-Wallis**. Se realizó la prueba de Komogorov-Smirnov para una muestra, determinándose que la variables PCR, IL-6 y CK no seguían una distribución normal ($p < 0,05$). Por tanto, para la realización de comparaciones múltiples entre grupos se utilizó el test de Kruskal-Wallis.
2. Para los **objetivos secundarios**: De igual modo, se utilizó el **test de Kruskall-Wallis**. Respecto a la predicción de complicaciones, se realizó así mismo, el estudio de posibles variables de predicción de resultados. *En el caso de detectarse diferencias significativas, se intentó determinar un nivel de corte mediante **curva ROC***, mediante la maximización de la sensibilidad y la especificidad asociada.

RESULTADOS

6.1. DESCRIPCION DE LA MUESTRA

Se incluyeron un total de 64 pacientes con 69 FA. Tres de los pacientes presentaron dos FA de diferente localización en un hueso largo; fueron dos hombres y una mujer, con un ISS de 9, 9 y 19 respectivamente. Una paciente presentó tres FA de diferente localización, con un ISS de 18.

La edad media de la población estudiada fue de 49,2 años (DE 21,3), siendo la distribución por sexos de 33 hombres y 31 mujeres.

La FA fue ocasionada en más de la mitad de los casos por un accidente de tráfico (36 casos, correspondiendo al 52,2%). Le siguieron por orden de frecuencia las caídas casuales (14 casos), y las precipitaciones (6 casos), existiendo un caso de agresión (una FA por arma de fuego) y un caso de accidente laboral. En 11 casos la causa fue diferente a las especificadas.

Las FA, se clasificaron según la clasificación de Gustilo, presentando la siguiente distribución: 19 FA tipo I, 25 FA tipo II, y 25 FA tipo III. Los porcentajes y subtipos quedan reflejados en la tabla 8.

El hueso fracturado más frecuentemente fue la tibia (45 FA, 65,2% de los casos) seguido del radio y cúbito (9 casos), húmero (8 casos) y fémur (7 casos). La localización de las fracturas fue diafisaria en 32 casos, en la región proximal del hueso en 5 casos y en la región distal en 32, correspondiendo al tobillo 10 de los casos de afectación distal. La FA ocurrió en el lado izquierdo en 36 casos y en el lado derecho en 33 casos.

Tabla 8. Distribución de las FA según clasificación de Gustilo.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Tipo I	19	27,5	27,5
Tipo II	25	36,2	63,8
Tipo IIIA	16	23,2	87,0
Tipo IIIB	6	8,7	95,7
Tipo IIIC	3	4,3	100,0
Total	69	100,0	

De las 69 FA, 22 se presentaron en el contexto de un politraumatismo. La gravedad del traumatismo, cuantificada mediante la media del ISS, fue de 10,2 para la totalidad del grupo de FA abiertas estudiadas. En relación a los tipos de FA, el ISS para el tipo I fue de 7,7 (rango 4-18, DE 3,6), el ISS para el tipo II fue de 10,3 (rango 4-38, DE 7,3), y el ISS para el tipo III fue de 12,0 (rango 4-29, DE 7,8). En los subtipos del IIIA, IIIB y IIIC el ISS fue respectivamente de 12,3 (rango 4-29, DE 7,7) para el tipo IIIA, 11,0 (rango 4-29, DE 10,4) para el tipo IIIB y de 15 (rango 9-18, DE 5,2).

El tratamiento efectuado más frecuentemente fue la reducción abierta y osteosíntesis con tornillos y placas en 23 casos (33,3%). Le sigue en frecuencia el enclavado endomedular encerrojado (21 casos), realizado con fresado en 6 casos y sin fresar en el 15 casos, la fijación externa (18 casos) (Fig. 20), y el tratamiento mediante inmovilización enyesada (7 casos). En 4 de

los casos, se asoció a la fijación externa una osteosíntesis mínima con agujas de Kirschner o tornillos para permitir una mejor reducción y/o estabilización de la fractura.

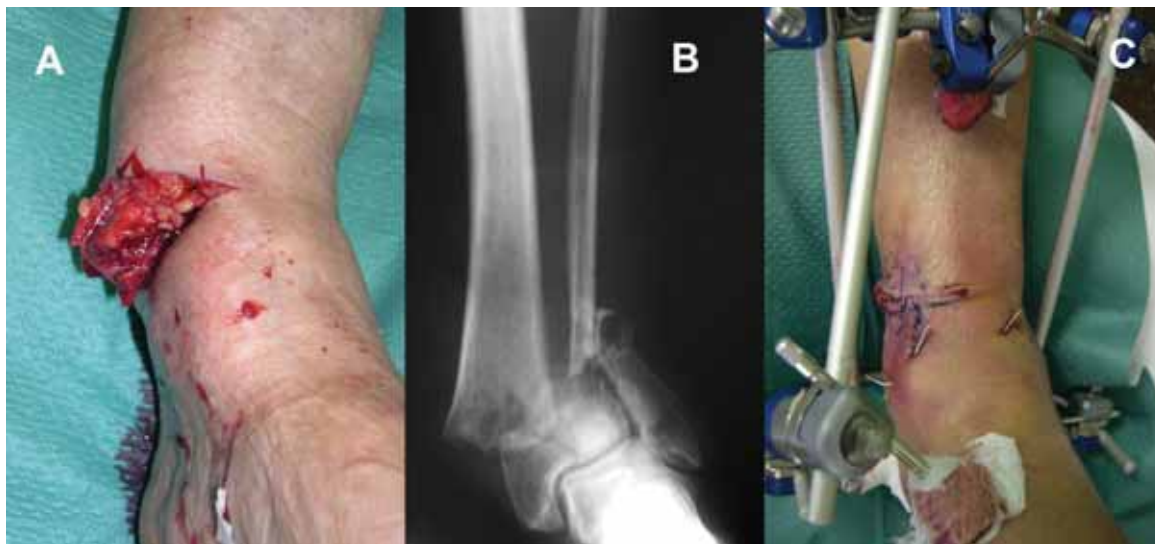


Fig. 20. Fractura abierta tipo IIIA en un paciente de la presente serie, afectando al pilón tibial izquierdo y asociando una fractura del peroné distal. 16.A. Imagen clínica; 16.B. Imagen radiológica; 16.C. Imagen clínica tras el tratamiento quirúrgico de urgencia mediante desbridamiento, fijación externa y estabilización provisional con agujas de Kirschner.

Previo al análisis estadístico se comprobó que los grupos principales en base a la clasificación de Gustilo (tipos I, II y III) eran comparables en relación a la distribución por sexo, edad, tipo de accidente, localización de la fractura, lado y estado físico previo cuantificado mediante escala ASA.

OBJETIVO PRINCIPAL

Las concentraciones séricas de PCR, IL-6 y CK el tercer día postoperatorio de una FA de hueso largo, no correlacionaron con la clasificación de Gustilo en sus tres tipos principales ($p < 0.05$).

PCR Y CLASIFICACION DE GUSTILO

Tal y como se puede observar en la figura 21, los valores de PCR el tercer día postoperatorio de una FA abierta de huesos largos presentaron en la serie valores muy similares; incluso el tipo I tuvo valores ligeramente elevados respecto a los tipos II y III. Los datos específicos para cada tipo de Gustilo se muestran en la tabla 9. El análisis mediante el test de Kruskal-Wallis no mostró una diferencia significativa de los valores de PCR entre los principales tipos de FA según la clasificación de Gustilo ($p=0,73$).

Tabla 9. Valores de la variable PCR en relación a los tipos en la clasificación de Gustilo.

Gustilo (3 tipos)	N	Media PCR (mg/dl)	Desviación típica	Mínimo PCR (mg/dl)	Máximo PCR (mg/dl)
Tipo I	19	10,48789	6,637133	3,030	29,000
Tipo II	25	9,02640	5,695616	,870	21,300
Tipo III	25	9,32200	6,538020	,040	23,800
Total	69	9,53594	6,209858	,040	29,000

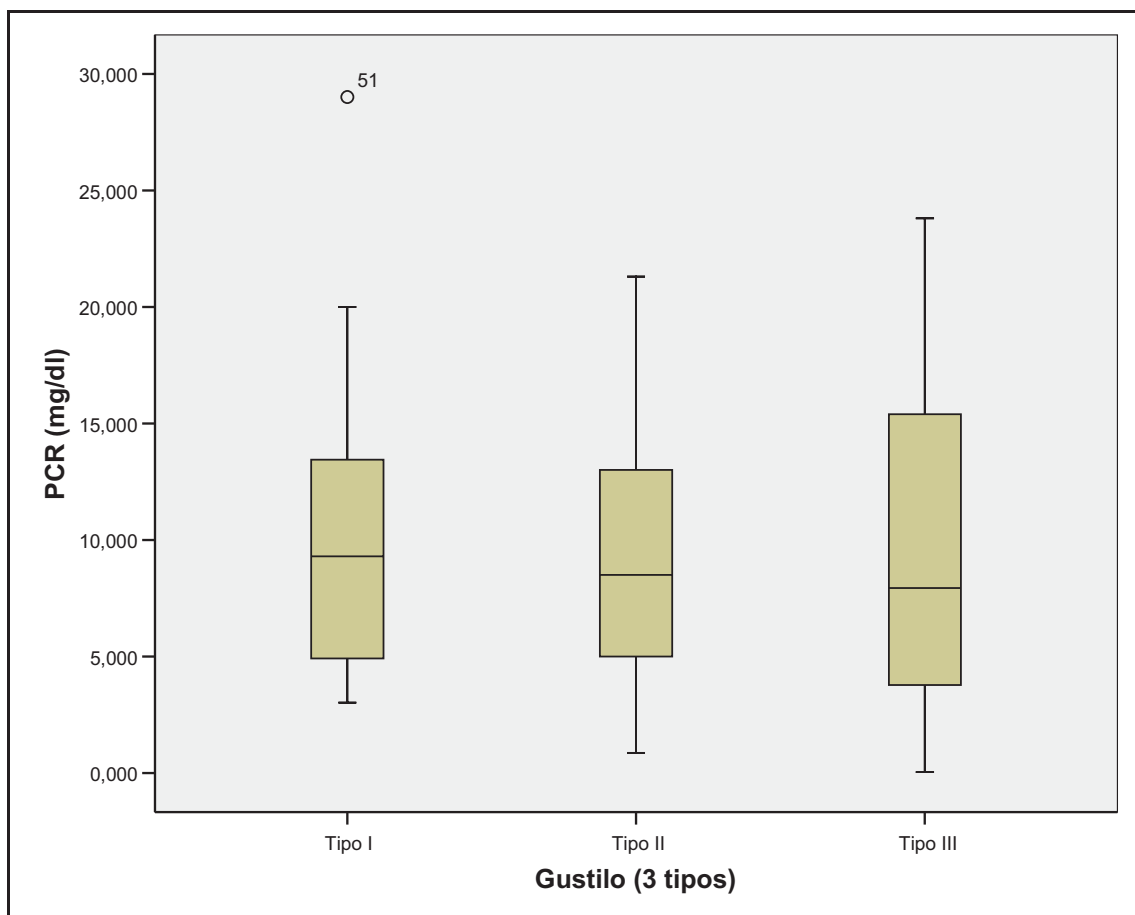


Fig. 21 Diagrama de cajas describiendo la variable PCR respecto a cada uno de los tipos principales de la clasificación de Gustilo

CK Y CLASIFICACION DE GUSTILO

Los valores de CK el tercer día postoperatorio de una FA de huesos largos presentaron también valores muy similares (Fig. 22). El análisis mediante el test de Kruskal-Wallis no mostró una diferencia significativa entre los tipos principales de la clasificación Gustilo ($p=0,836$).

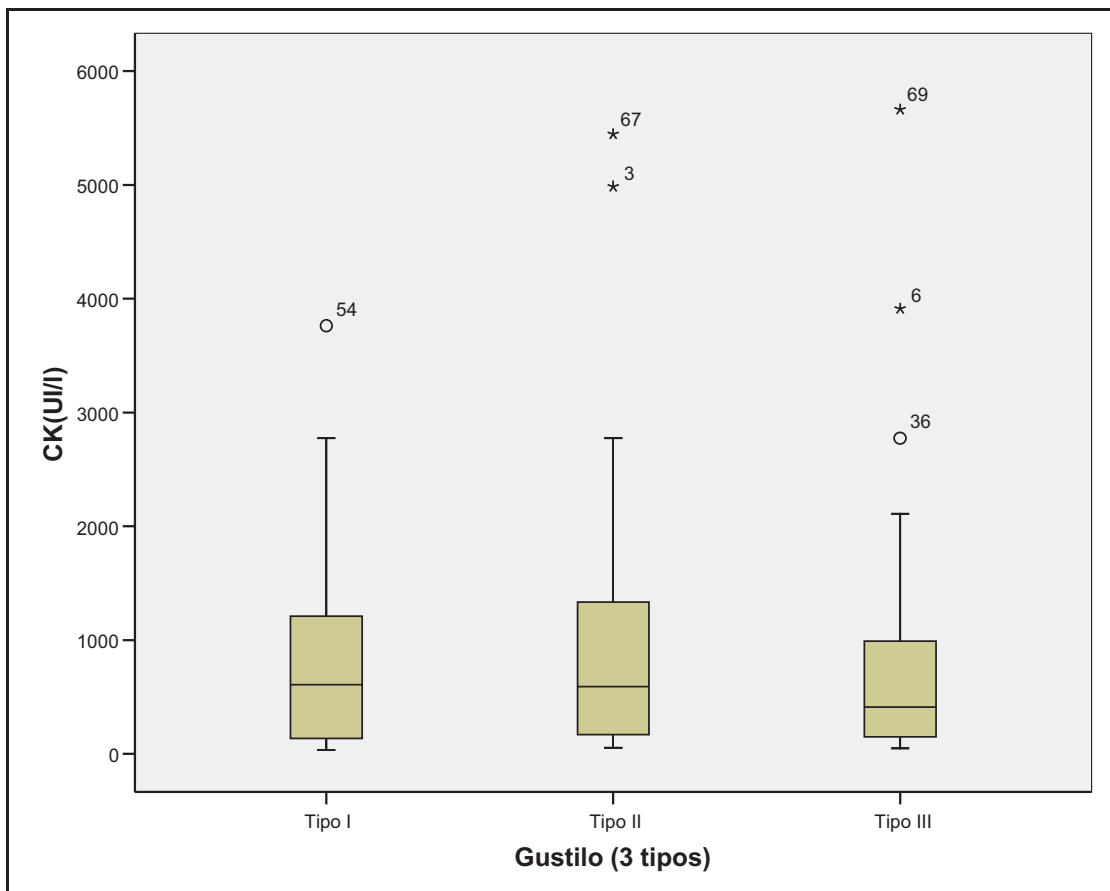


Fig. 22. Diagrama de cajas describiendo la variable CK respecto a cada uno de los tipos principales de la clasificación de Gustilo.

INTERLEUQUINA 6 Y CLASIFICACION DE GUSTILO

La IL-6 se determinó en 47 de los 69 pacientes de la serie. Los valores de IL-6 el tercer día postoperatorio de una FA de huesos largos presentaron también valores muy similares entre los tipos principales de la clasificación de Gustilo (Fig. 23). El análisis mediante el test de Kruskal-Wallis no mostró una diferencia significativa entre los tipos de Gustilo ($p=0,631$).

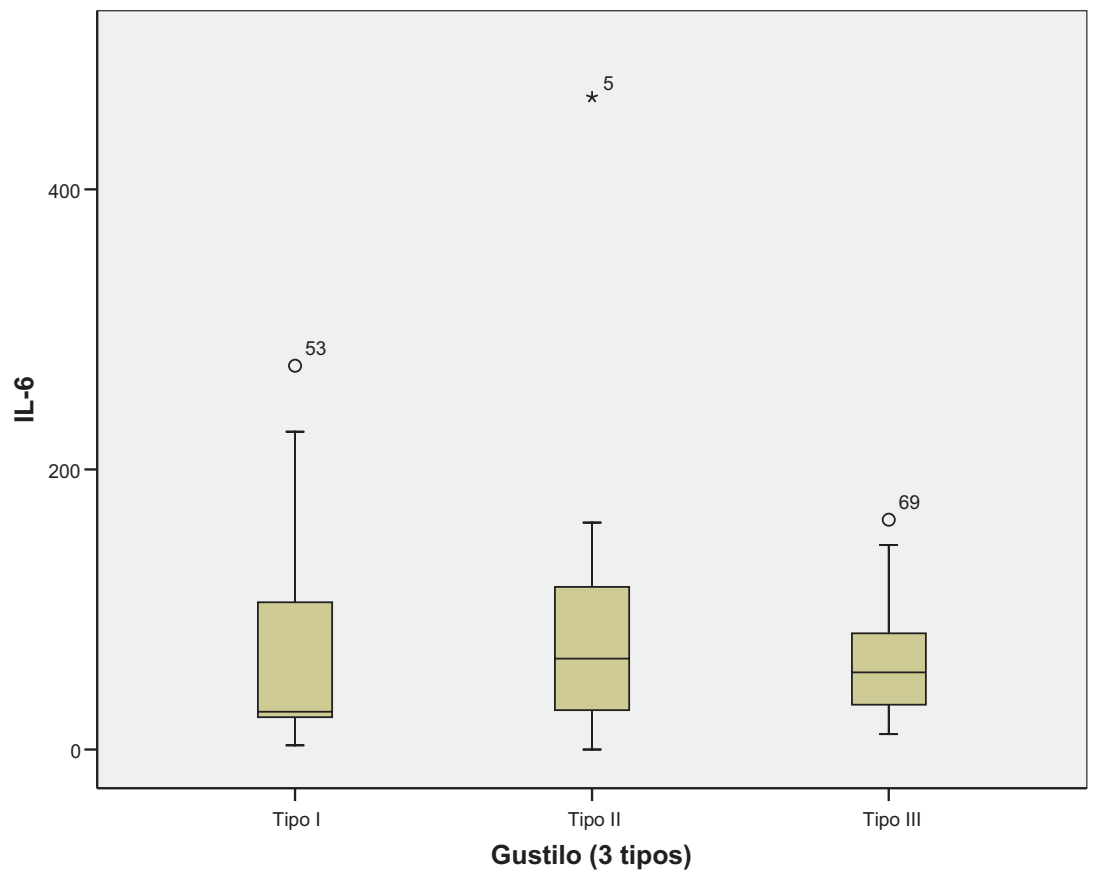


Fig. 23. Diagrama de cajas describiendo la variable IL-6 respecto a cada uno de los tipos principales de la clasificación de Gustilo

La gravedad del traumatismo cuantificada mediante ISS, correlacionó con los niveles de IL-6 y de CK, y no correlacionó con los niveles de PCR. Tanto IL-6 como CK presentaron niveles diferentes en el grupo $ISS < 9$ respecto al grupo $ISS \geq 9$ ($p < 0,05$).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

PREDICCIÓN DE COMPLICACIONES

Las complicaciones acontecidas en la serie fueron:

- 5 casos de retardo de consolidación
- 4 casos de infección respiratoria
- 3 casos de infección tardía
- 3 casos de necrosis cutánea
- 3 casos de éxitus
- 2 casos de pseudoartrosis
- 2 síndromes de dolor regional complejo
- 1 caso de miembro fantasma tras amputación.

Respecto a las infecciones tardías de las FA, se aislaron los siguientes microorganismos: un caso por *S. aureus* metilicín-resistente, uno por *Estafilococo* plasmocoagulasa negativo y un caso por *Escherichia Coli* junto con *Bacillus fragilis*.

En 14 casos fue precisa una nueva intervención quirúrgica, en dos casos se precisaron dos reintervenciones y en un caso 3 reintervenciones. No se detectó ningún caso de infección durante la primera semana de ingreso.

En la presente serie, la media de las concentraciones de PCR, CK e IL-6 el tercer día postoperatorio no presentó diferencias significativas entre los pacientes que presentaron 1) complicaciones en general, 2) infección y 3) retardo de consolidación o pseudoartrosis, respecto a los pacientes que tuvieron una recuperación sin complicaciones ($p > 0,05$). Se muestran los resultados obtenidos mediante los test de contraste de hipótesis en la tabla 10.

Tabla 10. Valores PCR, CK e IL-6 en relación a Complicaciones, Infección y Retardo de Consolidación/Seudoartrosis y test de contraste de hipótesis ($\alpha=0,05$)

										Kruskal-Wallis	
		N	Media	DE	Min	Max	25%	50%	75%	Chi	p
PCR (mg/dL)	Complicaciones										
	No	45	9,40	5,82	0,04	23,8	6,40	9,89	16,80	0,001	0,970
	Si	24	9,79	7,01	1,51	29	7,95	11,50	16,45		
CK (UI/L)	No	44	1109,16	1478,75	36	5662	362,5	1038	2774	0,0534	0,817
	Si	23	763,74	841,64	71	3913	285	865	1031		
IL-6 (pg/mL)	No	32	73,88	61,35	0	274	27,5	65	105	0,639	0,424
	Si	15	83,8	121,25	3	466	31,5	55	73,5		
										Kruskal-Wallis	
		N	Media	DE	Min	Max	25%	50%	75%	Chi	p
PCR (mg/dL)	Infección										
	No	61	9,54	6,18	0,04	29	5,8	11,5	16,8	0,0088	0,925
	Si	8	9,49	6,86	1,51	16,87					
CK (UI/L)	No	59	1001,88	1316,97	36	5662	314,00	992,00	1800,00	0,018	0,892
	Si	8	907,25	1239,52	99	3913					
IL-6 (pg/mL)	No	43	79,02	85,83	0	466	28	64	105	0,6416	0,423
	Si	4	55,75	63,64	11	146					
										Kruskal-Wallis	
		N	Media	DE	Min	Max	25%	50%	75%	Chi	p
PCR (mg/dL)	Retardo/Seudo										
	No	61	9,20	6,36	0,04	29	5,56	10,30	16,8	2,7519	0,097
	Si	8	12,11	4,37	5,3	17,2	11,5	14,35	17,2		
CK (UI/L)	No	60	976,8	1310,19	36	5662	309,5	1015	2287	0,6557	0,418
	Si	7	1108,71	1292,72	124	3913	265	565	865		
IL-6 (pg/mL)	No	42	79,62	86,82	0	466	27,5	60	105	0,408	0,523
	Si	5	55,4	54,44	11	146	35	49,5	64		

Respecto a la predicción de complicaciones en base a los parámetros registrados en el estudio, la duración de la intervención quirúrgica, la presencia de politraumatismo y los traumatismos de mayor gravedad (ISS>19) presentaron correlación con resultados de complicación. De forma específica:

1) **La duración de la intervención quirúrgica resultó predictiva de infección** ($p=0.007$). En los 8 pacientes que presentaron infección, la intervención presentó una duración media de 293,1 minutos (DE 179,8) mientras que en el grupo que no presentó infección la duración media de la intervención fue de 149,6 minutos (DE 141,5). En la presente serie, el estudio mediante curva ROC ha permitido determinar un nivel de corte de 175 minutos con una elevada sensibilidad y especificidad. En concreto, una duración de más de 175 minutos en la intervención quirúrgica, es predictivo de infección con una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 75,4%.

2) Los **pacientes politraumatizados** presentaron una mayor incidencia de complicaciones ($p=0,018$) y una mayor incidencia de infección en ($p=0,048$) que los pacientes sin politraumatismo.

3) Referente a la **gravedad del traumatismo**, el ISS superior o igual a 19 resultó predictivo de complicaciones en general ($p=0,011$). De 8 fracturas abiertas en las que el ISS fue superior o igual a 19, 6 presentaron complicaciones. En cambio de 61 fracturas abiertas con ISS inferior a 19, 18 presentaron complicaciones. Sin embargo, al analizar complicaciones específicas de la FA como la infección o el retardo de consolidación y pseudoartrosis, el nivel de corte $ISS \geq 19$ no resultó predictivo de complicaciones de forma significativa ($p > 0,05$).

En el presente estudio se determinó el cociente PCR/prealbúmina y el cociente IL-6/prealbúmina con el fin de determinar un posible papel predictivo de infección. No se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes con infección respecto del grupo de pacientes que no presentaron esta complicación ($p>0,05$).

RABDOMIOLISIS

La CK se determinó en 67 FA de las 69 estudiadas. La mediana del parámetro CK de la presente serie fue de 550 U/L, con un valor mínimo de 36 y un valor máximo de 5662. **Un total de 21 pacientes (30,4%) presentaron niveles de CK superiores a 1000 U/L.**

RESULTADO FUNCIONAL

Se realizó entrevista telefónica para determinación del resultado funcional en 42 FA. En los restantes casos no fue posible por diferentes motivos: dos pacientes habían muerto durante el ingreso y uno a los 8 meses del mismo. Otros dos pacientes se habían trasladado a vivir al extranjero y en el resto de casos no se consiguió contactar telefónicamente tras tres llamadas telefónicas en días diferentes. La entrevista telefónica se realizó habiendo transcurrido un mínimo de 4 años desde el accidente. El tiempo medio transcurrido en la población encuestada ha sido de 4,95 años (DE 0,5).

Utilizando el sistema SF-36, la media del componente físico fue 43,97 (23,6 a 57,5), y la media del componente mental fue de 41,28 (21,01 a 49,25). La media de las puntuaciones para cada una de las 8 dimensiones se presenta en la tabla 11.

Tabla 11. Distribución de las puntuaciones en el test SF-36

	N	Media	DT	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50	75
FUNCION FISICA	42	73,214	27,382	0,000	100,000	60,000	82,500	95,000
ROLE PHYSICAL	41	21,342	7,778	0,000	25,000	25,000	25,000	25,000
BODILY PAIN	41	65,610	19,954	32,000	100,000	51,000	62,000	84,000
GENERAL HEALTH	41	66,366	19,720	10,000	100,000	55,000	72,000	77,000
VITALITY	41	70,732	17,818	25,000	100,000	58,333	75,000	85,417
SOCIAL FUNCTIONING	41	87,500	16,298	37,500	100,000	75,000	87,500	100,000
ROLE EMOTIONAL	41	21,545	6,966	0,000	25,000	16,667	25,000	25,000
MENTAL HEALTH	31	72,419	15,321	35,000	100,000	60,000	75,000	83,333

Los resultados en la escala SF-36 no se relacionaron con las concentraciones de PCR, CK e IL-6 el tercer día postoperatorio ($p > 0,05$) (Tabla 12).

Tabla 12. Niveles de PCR, CK e IL-6 en relación a mejor o peor resultado funcional (menor que la media o mayor o igual que la media en base a cuestionario SF-36) y resultado del test estadístico realizado.

		Percentiles								Kruskal-Wallis	
COMPONENTE FISICO		N	Media	DT	Min	Max	25	50	75	Chi-Square	p
PCR	<Media	11	7,99	4,65	2,23	17,2	4,6	7,5	10,7	1,914	0,167
	>=Media	20	11,08	6,12	1,57	23,8	5,65	11,45	15,4		
CK	<Media	11	517,1	623,44	36	1921	99	248	865	2,746	0,098
	>=Media	19	1461,26	1850,1	71	5662	185	654	2112		
IL6	<Media	10	47,3	32,84	11	116	23,75	41,5	67	0,005	0,944
	>=Media	11	61,36	51,02	3	164	23	50	107		
COMPONENTE MENTAL		Percentiles								Kruskal-Wallis	
		N	Media	DT	Min	Max	25	50	75	Chi-Square	p
PCR	<Media	12	9,15	6,36	2,23	23,8	4,625	7,55	13,4	0,658	0,417
	>=Media	19	10,51	5,47	1,57	21,3	5,8	10,7	15,4		
CK	<Media	12	1283,33	1948,52	36	5662	130,75	373,5	1485,5	0,029	0,866
	>=Media	18	1002,89	1314,59	71	5446	156,75	530,5	1536,25		
IL6	<Media	9	47,11	47,04	11	164	17	28	54,5	0,856	0,355
	>=Media	12	60,33	40,65	3	126	26,5	59,5	99,25		

DISCUSIÓN

7.1. OBJETIVO PRINCIPAL

No se han observado diferencias significativas en la respuesta de fase aguda el tercer día tras una fractura abierta entre los tres tipos principales de Gustilo, cuantificada mediante PCR, IL-6 y CK.

La clasificación de Gustilo se centra en la lesión de partes blandas, y no tanto así en la propia fractura. A pesar de que posiblemente la determinación de parámetros inflamatorios a nivel local sea diferente para cada tipo de Gustilo, no existe una traducción serológica de la lesión local. Se sabe que el politraumatismo ejerce una potente influencia en la respuesta inflamatoria sistémica. Así tendríamos que la fractura tipo I en un paciente politraumatizado, podría tener niveles similares que una fractura tipo IIIB en un paciente sin ninguna otra lesión.

Se ha podido constatar que los niveles de PCR son comparables a los que existen tras una artroplastia de cadera motivada por una fractura de cuello de fémur [127], y que dichos niveles no difieren significativamente en relación a la gravedad de la fractura según los tipos de Gustilo.

Una de las limitaciones del estudio, es que no es posible separar el segundo golpe o carga quirúrgica que se añade con la cirugía de la FA, ya que todas las fracturas se han tratado en la serie dentro de las primeras seis horas. Es posible que exista un sesgo por cuanto diferentes tratamientos suponen una diferente carga a añadir a la provocada por la propia fractura. Y por tanto, quizá, el uso de la fijación externa se asocie a una menor agresividad quirúrgica que la realización de una osteosíntesis mediante enclavado endomedular fresado, encerrojado. Sin embargo el tratamiento de cada tipo de fractura de Gustilo, tal y

como lo entendemos hoy en día, asociará implícito uno u otro tratamiento. En la serie, la mayoría de las fracturas abiertas tipo I y II recibieron tratamiento mediante osteosíntesis. Las fracturas tipo III se trataron mediante fijación externa en 13 de 25 casos, mientras que las tipo II se trataron con fijación externa en 4 de 25 casos y las tipo I en 1 de 19 casos. A pesar de que el tamaño de la muestra no permite realizar comparaciones mediante contraste de hipótesis con suficiente potencia, los resultados obtenidos sugieren que los valores tienden a ser similares.

A pesar de que el paciente politraumatizado presentará una grave alteración de la respuesta inflamatoria, dicho grupo de pacientes no se excluyó del estudio por dos motivos: en primer lugar, las fracturas abiertas acontecen frecuentemente en traumatismos de alta energía, por lo que consideramos que este grupo de pacientes aportará datos relevantes respecto de la carga inflamatoria en los casos más graves. Por otro lado, dicho fenómeno inflamatorio sistémico puede tener repercusiones sobre el sistema de defensa y tener consecuencias locales sobre la fractura abierta. De esta forma, una fractura abierta tipo I podría encontrarse en un entorno inflamatorio más desfavorable en un paciente politraumatizado, que una fractura abierta tipo IIIA aislada en una extremidad.

Por otro lado, la gravedad del traumatismo cuantificada mediante ISS, ha correlacionado con los niveles de CK e IL-6 el tercer día tras una FA ($p < 0,05$). Estos datos concuerdan con los publicados previamente, donde se constata una correlación entre la elevación de los niveles de IL-6 con la gravedad de traumatismo cuantificada mediante ISS [67; 149; 150].

7.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

PREDICCIÓN DE COMPLICACIONES

En la presente serie, **la media de las concentraciones de PCR, CK e IL-6 el tercer día postoperatorio no presentó diferencias significativas entre los pacientes que presentaron complicaciones en general, infección, retardo de consolidación y pseudoartrosis ($p>0,05$)**. Se muestran los resultados obtenidos mediante los test de contraste de hipótesis en la tabla 10.

La predicción de complicaciones utilizando proteínas de fase aguda, CK o interleuquinas ha proporcionado resultados contradictorios en la literatura.

Respecto a la PCR, su papel en la predicción de complicaciones sépticas tras osteosíntesis o cirugía protética es bajo, ya que en la mayoría de series su sensibilidad y/o especificidad no permiten recomendarlo. Sin embargo ha demostrado ser más útil que la VSG. Se han propuesto niveles diferentes de corte para la realización de pronóstico: 1) como marcador de ausencia de complicaciones en artroplastias si su nivel es inferior a 6mg/dL el quinto día postoperatorio [144]; 2) en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se propone que niveles de PCR superiores a 8 mg/dL orientan al diagnóstico de infección [146].

La utilización de parámetros que aumentan su concentración en respuesta de fase aguda junto con parámetros que disminuyen en el mismo estímulo podría aumentar la sensibilidad y especificidad para la detección precoz de complicaciones. Utilizando el cociente PCR/Albúmina se ha constatado una

elevada sensibilidad y una baja especificidad, con una eficiencia media para la predicción de infección aguda protésica [111] . El cociente PCR/prealbúmina se ha propuesto como útil en el diagnóstico precoz de infección en FA [62]. En la presente serie se ha intentado reproducir dicha fórmula, realizando el cociente PCR/prealbúmina y el cociente IL-6/prealbúmina, sin encontrarse diferencias significativas en el grupo de pacientes con infección respecto del grupo de pacientes sin ella ($p > 0,05$), por lo que en el grupo estudiado no se le puede atribuir un papel predictivo.

Respecto a la predicción de infección, la duración de la intervención quirúrgica ha resultado predictiva, corroborando estudios previos [125; 139]. En concreto, una duración de más de 175 minutos en la intervención quirúrgica, fue predictiva de infección con una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 75,4%. Estos resultados son similares a los publicados previamente para la reducción abierta y osteosíntesis de fracturas; el punto de corte a partir del cual aumenta significativamente la tasa de infección se encuentra las 2 horas del inicio del procedimiento [125].

De igual modo, se ha corroborado que los paciente politraumatizados presentaron mayor incidencia de complicaciones y mayor incidencia de infección ($p < 0,05$). Respecto a la gravedad del traumatismo, los pacientes con ISS superior o igual a 19 presentaron mayor incidencia de complicaciones en general ($p < 0,05$).

RABDOMIOLISIS

En el presente estudio la incidencia de rabdomiolisis es elevada. La mediana del parámetro CK fue de 550 U/L, con un valor mínimo de 36 y un valor

máximo de 5662. La detección precoz y tratamiento de este diagnóstico es clave para evitar las complicaciones propias de la rabdomiolisis, en especial la insuficiencia renal [53; 64].

Larsson et al [108] estudiaron las concentraciones de CK en suero en 57 pacientes con fractura de tibia. Menos de la mitad de los pacientes eran adultos (26 pacientes). La mayoría de las fracturas (45) acontecieron durante accidentes de esquí. Sólo cuatro de las fracturas fueron abiertas, sin especificarse su clasificación. En la serie se observó cómo en las fracturas con desplazamiento los niveles de CK se elevan más que en las fracturas no desplazadas. No se hizo mención a si existían diferencias con respecto a las fracturas abiertas. Es interesante reseñar que en ningún momento en el artículo se hizo mención alguna a la importancia que tiene el diagnóstico y tratamiento de la rabdomiólisis con el fin de evitar complicaciones.

Wukich et al [167] estudiaron la producción de CK, lactato deshidrogenasa y sus isoenzimas en fracturas de cadera intervenidas, sin haberse observado una elevación significativa de los niveles de CK tras la cirugía.

Recientemente, Mouzopoulos et al. [122] han publicado los resultados de un estudio prospectivo en el que determinaron las concentraciones de CK, su isoenzima CK-MB y troponina I en 90 pacientes a los que se les iba a realizar una cirugía de cadera y en los que se conocían factores de riesgo para un trastorno isquémico cardíaco. La cirugía consistió en hemiartroplastias, prótesis totales de cadera o enclavados endomedulares del fémur. Se hallaron niveles elevados de CK y de CK-MB después de todos los tipos de intervención, siendo el primer día postoperatorio el día con niveles más elevados. En los pacientes sin infarto de

miocardio se observó una falsa elevación de CK-MB en el 43,3% de los pacientes. El presente estudio facilita los valores de CK el tercer día postoperatorio de hemiartroplastia, enclavado endomedular y prótesis total de cadera, pudiendo compararlos con los obtenidos en el presente trabajo sobre FA. Tal y como se puede observar en la figura 24, la mayor elevación de CK se produjo con la hemiartroplastia, seguida de la prótesis total y de el enclavado endomedular. El motivo para la mayor elevación con uno u otro procedimiento radicaría en una mayor lesión muscular al realizar la técnica. Estos niveles, que corresponden a procedimientos de cirugía electiva o en cirugía por fractura cerrada, son inferiores a los observados en nuestro estudio ocasionados por fracturas abiertas.

Table 3 CPK Values After Hip Surgery

	0 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h
Hemiarthroplasty	342.9 ± 205.2	442.4 ± 275	422.3 ± 21.4	409.1 ± 304.5	288.9 ± 197.4	203.7 ± 141.6
Intramedullary nail	272.4 ± 133.1	426.7 ± 264	423.6 ± 203.5	360 ± 275.8	264.1 ± 194	168.2 ± 95.2
Total arthroplasty	300.7 ± 119.7	580.7 ± 412.5	450.9 ± 246.2	389.8 ± 98.2	266.5 ± 163.5	201.6 ± 122.9

Table 4 CK-MB Values After Hip Surgery

	0 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h
Hemiarthroplasty	20.5 ± 16.4	31.4 ± 20.27	30.6 ± 15.3	27.5 ± 13.4	16.75 ± 8.75	10.62 ± 6.8
Intramedullary nail	16.1 ± 8.22	27.3 ± 15.8	27 ± 11.53	22.8 ± 11.79	14.7 ± 9.22	8.9 ± 6.9
Total arthroplasty	20.9 ± 13.7	45.6 ± 13.7	33.2 ± 14.2	28.6 ± 19	19 ± 13	10.4 ± 8.7

Fig. 24 Valores de CK y de CK-MB después de cirugía de la cadera. Tomado de Mouzopoulos et al [122].

La elevación de los niveles séricos de CK en relación a una FA, bien aislada o en el contexto de un politraumatismo, no ha sido suficientemente evaluada en la literatura. Dentro del tratamiento de una FA, se deberá decidir si se requiere amputación o no, se deberá decidir el grado de desbridamiento quirúrgico, el método de estabilización de la fractura y el cierre primario o diferido de la herida. Los libros de texto y los artículos de revisión desarrollan estos apartados y subrayan la importancia de la detección precoz del síndrome

compartimental. Sin embargo llama la atención que el estudio de la concentración sérica de CK y por tanto, la detección de RML no se mencione ni en libros de texto [123; 131; 161] ni en artículos de revisión [35; 36; 82; 155; 170] , cuando 1) una FA puede asociar una destrucción muscular muy grave y 2) la RML puede asociar complicaciones muy graves.

En el presente estudio un total de 34 pacientes presentaron rabdomiolisis. Una de las críticas podría consistir en la definición utilizada, ya que se ha establecido un nivel de CK superior a 500U/L [47] para su diagnóstico. Sin embargo, siendo incluso más restrictivo y considerando que la relevancia clínica se encuentra en niveles de CK superiores a 1000 U/L [53], la incidencia de rabdomiolisis sigue siendo elevada. **Casi uno de cada tres pacientes presentó niveles superiores a 1000 U/L, independientemente del tipo de FA.**

Los resultados obtenidos nos permiten recomendar la determinación sistemática de los niveles séricos de CK tras cualquier tipo de fractura abierta, con el fin de detectar precozmente los casos tributarios de tratamiento profiláctico de las complicaciones asociadas a rabdomiólisis.

RESULTADO FUNCIONAL.

Las concentraciones de la PCR, CK e IL-6 no presentaron diferencias significativas en el grupo con peor puntuación en SF-36 respecto al grupo con mejor puntuación en SF-36, habiendo realizado dicho cuestionario tras un mínimo de cuatro años tras la fractura abierta.

7.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La elección del tercer día para la determinación de los parámetros séricos tuvo una marcada limitación en cuanto a la determinación de la interleuquina 6. Durante la realización del estudio, dicha determinación requería ser realizada en día laborable. Para mantener la muestra en condiciones hasta llegar el lunes, se requería de un circuito de mantenimiento de la muestra en condiciones de baja temperatura, ya que la propia actividad de las células en el interior del tubo podría liberar IL-6 y falsear los datos. Dado que no existía dicho circuito, no se dispone de niveles de IL-6 en los pacientes con fractura abierta que ingresaban en miércoles o jueves, habiendo, por tanto determinado la IL-6 en 47 de los 69 pacientes de la serie.

La exclusión del estudio de los pacientes que ingresaron por menos de 3 días, supuso la exclusión de las fracturas tipo I con una evolución más favorable. Dado que las fracturas tipo II y III, por protocolo, ingresaban un mínimo de 3 días para administración endovenosa de antibioterapia con control de las heridas, se debe ser prudente al comparar los resultados de la respuesta de fase aguda en las fracturas tipo I, ya que en este estudio se excluyeron de dicho grupo las de mejor evolución, al menos inicial.

Finalmente, otra de las principales limitaciones del estudio viene condicionada por una pérdida en el seguimiento a largo plazo del 39,1% de los casos. Sin embargo no es una situación infrecuente en estudios a largo plazo [51; 101; 148; 151], habiéndose publicado pérdidas en el seguimiento del 40% de los pacientes en situaciones similares [51]. De nuevo, dicha pérdida en el

seguimiento hace que debamos valorar los resultados con cautela a la hora de tomar conclusiones.

CONCLUSIONES

1. Las concentraciones séricas de PCR, IL-6 y CK el tercer día postoperatorio de una FA de hueso largo, no correlacionaron con la clasificación de Gustilo en sus tres tipos principales (I, II y III)
2. La presencia de complicaciones en general, infección, retardo de consolidación o pseudoartrosis tras el tratamiento de una FA de hueso largo no fue predecible en base a los niveles de PCR, IL-6 o CK el tercer día postoperatorio.
3. En el seguimiento a largo plazo tras una FA de hueso largo, la puntuación en escala de calidad de vida SF-36 no correlacionó con los niveles de PCR, IL-6 o CK determinados el tercer día postoperatorio.
4. La incidencia de rabdomiolisis fue elevada en la presente serie de FA. En base a los resultados obtenidos en el presente trabajo, consideramos que la determinación de los niveles de CK debería realizarse en cualquier paciente con FA.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- [1] Aalto K, Osterman K, Peltola H, Räsänen J. Changes in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 184 : 118-120.
- [2] Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3226-3235.
- [3] Alexander JW. The contributions of infection control to a century of surgical progress. *Ann Surg* 1985; 201: 423-428.
- [4] Allgöwer M, Border JR. Management of open fractures in the multiple trauma patient. *World J Surg* 1983; 7: 88-95.
- [5] Alpentaki K, Tsiridis E, Pape H, Giannoudis PV. Application of clinical proteomics in diagnosis and management of trauma patients. *Injury* 2007; 38: 263-271.
- [6] Arand M, Melzner H, Kinzl L, Brückner UB, Gebhard F. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 241-248.
- [7] Aronsen KF, Ekelund G, Kindmark CO, Laurell CB. Sequential changes of plasma proteins after surgical trauma. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1972; 124: 127-136.
- [8] Asehnoune K, Édouard A. Réponse inflammatoire et polytraumatisme: mise au point. *Réanimation* 2006; 15: 568-575.

- [9] Ashford RU, Mehta JA, Cripps R. Delayed presentation is no barrier to satisfactory outcome in the management of open tibial fractures. *Injury* 2004; 35: 411-416.
- [10] Athanasou NA. Cellular biology of bone-resorbing cells. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 1096-1112.
- [11] Baer W.S.. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg Am* 1931; 13: 438-475.
- [12] Baker SP, O'Neill B, Haddon WJ, Long WB. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14: 187-196.
- [13] Bellón JM, Manzano L, Larrad A, Honduvilla GN, Bujan J, Alvarez-Mon M. Endocrine and immune response to injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg* 1998; 83: 24-27.
- [14] Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 233-234.
- [15] Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, Schemitsch EH. Treatment of open fractures of the shaft of the tibia. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 62-68.
- [16] Bick EM. The intramedullary nailing of fractures by G. Küntscher. Translation of article in *Archiv für Klinische Chirurgie*, 200:443, 1940. *Clin Orthop Relat Res* 1968; 60: 5-12.
- [17] Boku T, Yokoyama K, Nakamura K, Uchino M, Suzuki T, Ohtsuka H, Itoman M. Functional outcome and quality of life of Gustilo IIIB open tibial fractures requiring free tissue transfers: A report of eight cases. *Microsurgery* 2005; 25: 532-537.

- [18] Bondurant FJ, Cotler HB, Buckle R, Miller-Crotchett P, Browner BD. The medical and economic impact of severely injured lower extremities. *J Trauma* 1988; 28: 1270-1273.
- [19] Bosse MJ, MacKenzie EJ, Kellam JF, Burgess AR, Webb LX, Swiontkowski MF, Sanders RW, Jones AL, McAndrew MP, Patterson BM, McCarthy ML, Cyril JK. A prospective evaluation of the clinical utility of the lower-extremity injury-severity scores. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A: 3-14.
- [20] Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF- α : markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 94-99.
- [21] Brenneman FD, Katyal D, Boulanger BR, Tile M, Redelmeier DA. Long-term outcomes in open pelvic fractures. *J Trauma* 1997; 42: 773-777.
- [22] Brown SA, Mayberry AJ, Mathy JA, Phillips TM, Klitzman B, Levin LS. The effect of muscle flap transposition to the fracture site on tnfalpha levels during fracture healing. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 991-998.
- [23] Brumback RJ, Reilly JP, Poka A, Lakatos RP, Bathon GH, Burgess AR. Intramedullary nailing of femoral shaft fractures. Part I: decision-making errors with interlocking fixation. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70: 1441-1452.
- [24] Brumback RJ, Jones AL. Interobserver agreement in the classification of open fractures of the tibia. The results of a survey of two hundred and forty-five orthopaedic surgeons. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1162-1166.
- [25] Brumback RA, Feedback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis following electrical injury. *Semin Neurol* 1995; 15: 329-334.
- [26] Brumback RJ & Jones AL. (Letter comment) re: Interobserver agreement in the classification of open fractures of the tibia. The results of a survey of two

hundred and forty-five orthopaedic surgeons. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77A: 1291-1292.

[27] Butler C. Surgery--before and after penicillin. *Br Med J* 1979; 2: 482-483.

[28] Calmet J, Garreta JL, Casanas J, Font F, Cabo J. Fracturas abiertas de la extremidad inferior asociadas a lesión vascular. *Rev Ortop Traumatol* 1993; 37(1): 75-80.

[29] Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, Carreño L, Figueroa M. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-1772.

[30] Cauchoix J, Lagneau P, Boulez P. Traitement des fractures ouvertes des jambes. Résultats de 234 cas observés. *Ann Chir* 1965; 19: 1520-1532.

[31] Caudle RJ, Stern PJ. Severe open fractures of the tibia. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 801-807.

[32] Checketts RG, Young CF. External fixation of diaphyseal fractures of the tibia. *Current Orthopedics* 2003; 17: 176-189.

[33] Clancey GJ, Hansen STJ. Open fractures of the tibia: a review of one hundred and two cases. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60: 118-122.

[34] Südkamp N. Soft tissue injury: pathophysiology and its influence on fracture management.. En: *Ao principles of fracture management*. Rüedi T & Murphy W (Eds.); 2000: 59-75.

[35] Combalia A, García S, Segur JM, Ramón R. Fracturas abiertas (I): evolución inicial y clasificación *Medicina Integral* 2000; 35: 43-50.

[36] Combalia A, García S, Segur JM, Ramón R. Fracturas abiertas (II): tratamiento *Medicina Integral* 2000; 35: 341-351.

- [37] Court-Brown CM, McQueen MM, Quaba AA, Christie J. Locked intramedullary nailing of open tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73: 959-964.
- [38] Court-Brown. Clasificación de las fracturas abiertas. En: *Tratamiento de las fracturas abiertas*. Edika Med. Court-Brown CM, McQueen M, Quaba AA (Ed.); 1998: 17-24.
- [39] Court-Brown CM. Intramedullary nailing of open tibial fractures. *Current Orthopedics* 2003; 17: 161-166.
- [40] Crichlow RJ, Andres PL, Morrison SM, Haley SM, Vrahas MS. Depression in orthopaedic trauma patients. Prevalence and severity. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1927-1933.
- [41] D'Aubigne RM, Maurer P, Zucman J, Masse Y. Blind intramedullary nailing for tibial fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1974; 105: 267-275.
- [42] Della Valle CJ, Zuckerman JD, Di Cesare PE. Periprosthetic sepsis. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 420: 26-31.
- [43] Dente CJ, Feliciano DV. Alexis carrel (1873-1944): nobel laureate, 1912. *Arch Surg* 2005; 140: 609-610.
- [44] Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu C. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1921-1927.
- [45] Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 168-189.
- [46] Durham RM, Mistry BM, Mazuski JE, Shapiro M, Jacobs D. Outcome and utility of scoring systems in the management of the mangled extremity. *Am J Surg* 1996; 172: 569-73.

- [47] Duwelius PJ, Schmidt AH, Rubinstein RA, Green JM. Nonreamed interlocked intramedullary tibial nailing. One community's experience. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 315: 104-113.
- [48] Ellis VH. The classic: penicillin: its practical application in orthopaedic surgery and fractures. 1946. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 439: 17-22.
- [49] Escarpanter JC. Utilidad de la fijación externa ósea en el tratamiento de las fracturas abiertas. *Revista de Fijación Externa* 1995; 1(2): 59-65.
- [50] Faraj AA. The reliability of the pre-operative classification of open tibial fractures in children a proposal for a new classification. *Acta Orthop Belg* 2002; 68: 49-55.
- [51] Ferguson M, Brand C, Lowe A, Gabbe B, Dowrick A, Hart H, Richardson M. Outcomes of isolated tibial shaft fractures treated at level 1 trauma centres *Injury* 2008; 39(2): 187-195.
- [52] Fernandez-Sabate A. Tratamiento de las fracturas abiertas graves. En: *Fracturas abiertas*. Diaz-Peletier R. ARAN (Ed.); 1988: 85-108.
- [53] Fernandez WG, Hung O, Bruno GR, Galea S, Chiang WK. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ed patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 1-7.
- [54] Fernández-Solá J, Grau JM, Pedro-Botet JC, Casademont J, Estruch R, Company X, Urbano-Márquez A. Nontraumatic rhabdomyolysis: a clinical and morphological analysis of 53 cases. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 199-202.
- [55] Fernández-Valencia J, Bori G, García S. Fracturas abiertas: evaluación, clasificación y tratamiento. *JANO* 2004; 67(1533): 57-65.
- [56] Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *Med Integral* 2002; 39(2): 63-71.

- [57] Fiorito S, Magrini L, Goalard C. Pro-inflammatory and anti-inflammatory circulating cytokines and periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 1202-1206.
- [58] Flores JM, Jiménez PI, Rincón D, Márquez J, Navarro H, Muñoz A, Murillo F. Proteína C reactiva como marcador de infección en pacientes con traumatismo cerrado grave. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 61-65.
- [59] Foglar C, Lindsey RW. C-reactive protein in orthopedics. *Orthopedics* 1998; 21: 687-91.
- [60] Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, Petty TL, Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98: 593-597.
- [61] Fujimi S, Ogura H, Tanaka H, Koh T, Hosotsubo H, Nakamori Y, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. Increased production of leukocyte microparticles with enhanced expression of adhesion molecules from activated polymorphonuclear leukocytes in severely injured patients. *J Trauma* 2003; 54: 114-9.
- [62] Féraud G, Gaudias J, Bourguignat A, Ingenbleek Y. C-reactive protein to transthyretin ratio for the early diagnosis and follow-up of postoperative infection. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1334-1338.
- [63] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
- [64] Gainza F, Gimeno I. Mioglobina y fracaso renal agudo: rabdomiólisis y síndrome de aplastamiento. En: *El paciente politraumatizado*. Springer-Verlag Ibérica B (Ed.); 2001: 219-228.
- [65] Garnavos C, Xirou S, Nikolatos A, Kanakaris N, Tzortzi P, Balbouzis T, Papavasiliou N. Alteration of body temperature, erythrocyte sedimentation rate,

and c-reactive protein after reamed intramedullary nailing: a prospective study. *J Orthop Trauma* 2005; 19: 323-328.

[66] Gaston P, Will E, Elton RA, McQueen MM, Court-Brown CM. Fractures of the tibia. Can their outcome be predicted? *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81: 71-76.

[67] Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg* 2000; 135: 291-295.

[68] Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Biological therapy with tnf-inhibitors in pediatric rheumatology. Review of the literature and personal experience. *Reumatismo* 2007; 59: 244-261.

[69] Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 313-323.

[70] Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. Surgical stress response. *Injury* 2006; 37 Suppl 5: S3-9.

[71] Giovane FS DG. Interleukin 1: the first interleukin. *Inmunol Today* 1990; 11: 13-20.

[72] Godina M. Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 285-292.

[73] Gopal S, Majumder S, Batchelor AG, Knight SL, De Boer P, Smith RM. Fix and flap: the radical orthopaedic and plastic treatment of severe open fractures of the tibia. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 959-966.

[74] Goris RJ, Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS. Multiple-organ failure. generalized autodestructive inflammation?. *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115.

- [75] Grande M, Tucci GF, Adorisio O, Barini A, Rulli F, Neri A, Franchi F, Farinon AM. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002; 16: 313-316.
- [76] Gregory RT, Gould RJ, Pecllet M, Wagner JS, Gilbert DA, Wheeler JR, Snyder SO, Gayle RG, Schwab CW. The mangled extremity syndrome (m.e.s.): a severity grading system for multisystem injury of the extremity. *J Trauma* 1985; 25: 1147-1150.
- [77] Guerra F. Medicina griega II. Medicina hipocrática. En: *Historia de la medicina*. Ediciones Norma S.A. Madrid (Ed.); 1989: 129-146.
- [78] Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58: 453-458.
- [79] Gustilo R. Management of open fractures; an analysis of 673 cases *Minnesota Med* 1971; 54: 185-189.
- [80] Gustilo R, Simpson L, Nixon R, Ruiz A, Indeck W. Analysis of 511 open fractures. *Clin Orthop* 1969; 66: 148-154.
- [81] Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1984; 24: 742-746.
- [82] Gustilo RB. Current concepts in the management of open fractures. *Instr Course Lect* 1987; 36: 359-366.
- [83] Gustilo RB. Interobserver agreement in the classification of open fractures of the tibia. The results of a survey of two hundred and forty-five orthopaedic surgeons. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 1291-1292.

- [84] Gustilo RB, Gruninger RP, Davis T. Classification of type III (severe) open fractures relative to treatment and results. *Orthopedics* 1987; 10: 1781-1788.
- [85] Hansen STJ. The type-IIIC tibial fracture. Salvage or amputation. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 799-800.
- [86] Hauser CJ, Adams CAJ, Eachempati SR. Surgical infection society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline. *Surg Infect* 2006; 7: 379-405.
- [87] Helfet DL, Howey T, Sanders R, Johansen K. Limb salvage versus amputation. Preliminary results of the mangled extremity severity score. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 256: 80-86.
- [88] Hertel R, Strebel N, Ganz R. Amputation versus reconstruction in traumatic defects of the leg: outcome and costs. *J Orthop Traum* 1996; 10(4): 223-9.
- [89] Hertel R, Lambert SM, Müller S, Ballmer FT, Ganz R. On the timing of soft-tissue reconstruction for open fractures of the lower leg. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119: 7-12.
- [90] Hisano S, Sakamoto K, Ishiko T, Kamohara H, Ogawa M. IL-6 and soluble IL-6 receptor levels change differently after surgery both in the blood and in the operative field. *Cytokine* 1997; 9: 447-452.
- [91] Hoogendoorn JM, van der Werken C. Grade III open tibial fractures: functional outcome and quality of life in amputees versus patients with successful reconstruction. *Injury* 2001; 32: 329-334.
- [92] Horn BD, Rettig ME. Interobserver reliability in the Gustilo and Anderson classification of open fractures. *J Orthop Trauma* 1993; 7: 357-360.

- [93] Howe HRJ, Poole GVJ, Hansen KJ, Clark T, Plonk GW, Koman LA, Pennell TC. Salvage of lower extremities following combined orthopedic and vascular trauma. A predictive salvage index. *Am Surg* 1987; 53: 205-208.
- [94] Johnson HF, Stovall SL. External fixation of fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1950; 32A: 466-467.
- [95] Jenny G, Schaub JM, Férard G, Métais P, Kempf I. Intérêt du dosage de la c réactive protéine dans l'infection ostéoarticulaire. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1986; 72: 197-201.
- [96] Kalabalikis P, Papazoglou K, Gouriotis D, Papadopoulos N, Kardara M, Papageorgiou F, Papadatos J. Correlation between serum IL-6 and CRP levels and severity of head injury in children. *Intensive Care Med* 1999; 25: 288-292.
- [97] Kallio P, Michelsson JE, Lalla M, Holm T. C-reactive protein in tibial fractures. Natural response to the injury and operative treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72: 615-617.
- [98] Karlström G, Olerud S. Percutaneous pin fixation of open tibial fractures. double-frame anchorage using the vidal-adrey method. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57: 915-924.
- [99] Keating JF, Blachut PA, O'Brien PJ, Court-Brown CM. Reamed nailing of gustilo grade-IIIb tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 1113-1116.
- [100] Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36: 691-709.
- [101] Kiely JM, Brasel KJ, Guse CE, Weigelt JA. Correlation of SF-12 and SF-36 in a trauma population. *J Surg Res* 2006; 132: 214-218.
- [102] King KF. Orthopaedic aspects of war wounds in south vietnam. *J Bone Joint Surg Br* 1969; 51(1): 112-117.

- [103] Kocher MS. Early limb salvage: open tibia fractures of Ambroise Paré (1510-1590) and Percivall Pott (1714-1789). *World J Surg* 1997; 21: 116-122.
- [104] Kraggsbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 1995; 161: 17-22.
- [105] Krettek C, Seekamp A, Köntopp H, Tscherne H. Hannover fracture scale '98--re-evaluation and new perspectives of an established extremity salvage score. *Injury* 2001; 32: 317-328.
- [106] Lange RH. Limb reconstruction versus amputation decision making in massive lower extremity trauma. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 243: 92-99.
- [107] Lannelongue. Fixateur externe et fractures complexes. En: Judet R. Genou. Coxarthroses. Fixateur Externe (Actualités de Chirurgie Orthopédique de l'Hospital Raymond-Poincaré). Mason (Ed.); Paris, 1962.
- [108] Larsson K, van der Linden W. Creatine kinase in tibial shaft fractures. serum creatine kinase levels in patients with tibial shaft fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 1981; 98: 41-43.
- [109] Lazo-Zbikowski J, Mella M. El tratamiento de las fracturas abiertas con fijadores externos. En: *Fracturas abiertas*. Diaz-Peletier R. ARAN (Ed.); 1988: 85-108.
- [110] Le Vay. The history of orthopaedics. The partenon publishing group (Ed.). New Jersey, 1990.
- [111] Ledesma L, Santillana J, Herrero M, Fernández Sabaté A, Mora X, Martín V. Nivel de efectividad en el diagnóstico de la infección aguda protésica del cociente proteína C reactiva-albúmina. *Avances Traum* 2005; 35(3): 172-180.

- [112] Ley orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal. *BOE* 1992; 262: 37037-37045.
- [113] Ljung L, Olsson T, Engstrand S, Wållberg-Jonsson S, Söderberg S, Rantapää-Dahlqvist S. Interleukin-1 receptor antagonist is associated with both lipid metabolism and inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 617-620.
- [114] Lottes JO. Medullary nailing of the tibia with the triflange nail. *Clin Orthop Relat Res* 1974; 105: 53-66.
- [115] Maisey N. Antitumor necrosis factor (TNF-a) antibodies in the treatment of renal cell cancer. *Cancer Invest* 2007; 11: 1-5.
- [116] Malinin TI. Remembering Alexis Carrel and Charles A. Lindbergh. *Tex Heart Inst J* 1996; 23: 28-35.
- [117] Mankin HJ. Orthopaedics in 2013: a propection. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 1190-1194.
- [118] McClain C, Cohen D, Phillips R, Ott L, Young B. Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 225-231.
- [119] McNamara MG, Heckman JD, Corley FG. Severe open fractures of the lower extremity: a retrospective evaluation of the mangled extremity severity score (MESS). *J Orthop Trauma* 1994; 8: 81-87.
- [120] Mir X, Font J, Pedemonte J, Busquets R, García M, Sancha E. Fractures obertes. En: *Llibre de resums. XIII Congrés SCCOT. Barcelona. Societat Catalana de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia. (Ed.); 2000: 33-34.*

- [121] Morales J, Cabo J, Coscujuela A, Hernandez-Hermoso JA, Fernández-Sabaté A. La proteína C reactiva en el seguimiento de las infecciones óseas *Avances Traum* 2002; 32(3): 196-2001.
- [122] Mouzopoulos G, Kouvaris C, Antonopoulos D, Stamatakos M, Tsembeli A, Mouratis G, Tzurbakis M, Safioleas M. Perioperative creatine phosphokinase (CPK) and troponin I trends after elective hip surgery. *J Trauma* 2007; 63: 388-393.
- [123] Munuera L. Fracturas de pierna, tobillo y pie. En: *Traumatología y cirugía ortopédica*. Munuera L (Ed.); 1996: 409-425.
- [124] Nicoll EA. Fractures of the tibial shaft. A survey of 705 cases. *J Bone Joint Surg Br* 1964; 46: 373-387.
- [125] NNIS System. National nosocomial infections surveillance (nnis) system report. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-485.
- [126] Nast-Kolb D, Aufmkolk M, Rucholtz S, Obertacke U, Waydhas C. Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma. *J Trauma* 2001; 51: 835-41.
- [127] Neumaier M, Metak G, Scherer MA. C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: crp response after different types of surgery in 349 hip fractures. *Acta Orthop* 2006; 77: 788-790.
- [128] Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 619-626.
- [129] Niskanen RO, Korkala O, Pammo H. Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 431-433.

- [130] Okafor B, MacLellan G. Postoperative changes of erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein levels after hip surgery. *Acta Orthop Belg* 1998; 64: 52-56.
- [131] Olson SA, Finkemeier CG, Moehring HD. Fracturas abiertas. En: *Fracturas en el adulto*. Rockwood & Green (Ed.); 2003: 285-317.
- [132] Orr HW. The Orr method in osteomyelitis, compound fractures and other infections. 1930. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 360: 3-5.
- [133] Pape HC, van Griensven M, Rice J, Gänsslen A, Hildebrand F, Zech S, Winny M, Lichtinghagen R, Krettek C. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma* 2001; 50: 989-1000.
- [134] Pape H, Grimme K, Van Griensven M, Sott AH, Giannoudis P, Morley J, Roise O, Ellingsen E, Hildebrand F, Wiese B, Krettek C. Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF study group. *J Trauma* 2003; 55: 7-13.
- [135] Pape H, Giannoudis PV, Krettek C, Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma* 2005; 19: 551-562.
- [136] Parkhill C. The classic. A new apparatus for the fixation of bones after resection and in fractures with a tendency to displacement, with report of cases. By Clayton Parkhill. 1897. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 180: 3-6.
- [137] Paré A. Compound fracture of leg, Paré's personal care (MII, 328). 1840. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 458: 24-26.

- [138] Rajasekaran S, Naresh Babu J, Dheenadhayalan J, Shetty AP, Sundararajan SR, Kumar M, Rajasabapathy S. A score for predicting salvage and outcome in Gustilo type-IIIA and type-IIIB open tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 1351-1360.
- [139] Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 844-850.
- [140] Roumen RM, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, Nieuwenhuijzen GA, Sauerwein RW, van der Meer JW, Goris RJ. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg* 1993; 218: 769-776.
- [141] Russell WL, Sailors DM, Whittle TB, Fisher DFJ, Burns RP. Limb salvage versus traumatic amputation. A decision based on a seven-part predictive index. *Ann Surg* 1991; 213: 473-80.
- [142] Rüedi TP, Murphy WM, Colton CL, Fernandez Dell'Oca A, Holz U, Kellam JF, Oschner PE. AO principles of fracture management. Stuttgart, New York, Thieme (Ed.), 2000.
- [143] Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, Hisano S, Ogawa M. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 1994; 6: 181-186.
- [144] Sastre S, Soriano A, Garcia S, Martínez JA, Suso S, Mensa J. Serum C-reactive protein as predictor of infected arthroplasty *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 2006; 16(1): 17-19.

- [145] Scherer MA, Neumaier M, von Gumpfenberg S. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 393: 287-293.
- [146] Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, Pedraza S. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2038-2045.
- [147] Sinert R, Kohl L, Rainone T, Scalea T. Exercise-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1301-1306.
- [148] Skoog A, Söderqvist A, Törnkvist H, Ponzer S. One-year outcome after tibial shaft fractures: results of a prospective fracture registry. *J Orthop Trauma* 2001; 15: 210-215.
- [149] Strecker W, Gebhard F, Perl M, Rager J, Buttenschön K, Kinzl L, Beck A. Biochemical characterization of individual injury pattern and injury severity. *Injury* 2003; 34: 879-887.
- [150] Svoboda P, Kantorová I, Ochmann J. Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma* 1994; 36: 336-340.
- [151] Swiontkowski MF, Agel J, McAndrew MP, Burgess AR, MacKenzie EJ. Outcome validation of the ao/ota fracture classification system. *J Orthop Trauma* 2000; 14: 534-541.
- [152] Swiontkowski MF, Aro HT, Donell S, Esterhai JL, Goulet J, Jones A, Kregor PJ, Nordsletten L, Paiement G, Patel A. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in open tibial fractures. A subgroup analysis of data combined from two prospective randomized studies. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1258-1265.

- [153] Swynghedauw B. The nineteenth century roots of the contemporary biological revolution. *Hist Sci Med* 2006; 40: 141-150.
- [154] Tan SY, Tasaki A. Joseph Lister (1827-1912): father of antisepsis. *Singapore Med J* 2007; 48: 605-606.
- [155] Templeman DC, Gulli B, Tsukayama DT, Gustilo RB. Update on the management of open fractures of the tibial shaft. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 350: 18-25.
- [156] Thelander U, Larsson S. Quantitation of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate after spinal surgery. *Spine* 1992; 17: 400-404.
- [157] Trueta J, Orr H. Treatment of war wounds and fractures with special reference to the closed method as used in the war in Spain. *Southern Medical Journal* 1940; 33(6): 671.
- [158] Ueo H, Honda M, Adachi M, Inoue H, Nakashima H, Arinaga S, Akiyoshi T. Minimal increase in serum interleukin-6 levels during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1994; 168: 358-360.
- [159] Vayre P. The epic story of Dominique Larrey (1766-1842). Military surgeon - Baron of first empire. *Ann Chir* 2004; 129: 628-634.
- [160] Vidal J. External fixation. Yesterday, today, and tomorrow. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 180: 7-14.
- [161] Villarreal JL SC. Fracturas abiertas. En: *Manual SECOT de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. Madrid. Editorial Panamericana (Ed.); 2003: 304-321.
- [162] Waddell J, Pritzker KP, Boynton EL. Increased cytokine secretion in patients with failed implants compared with patients with primary implants. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 434: 170-176.

- [163] Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1553-1557.
- [164] White J, Kelly M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 909-911.
- [165] Whittle AP, Russell TA, Taylor JC, Lavelle DG. Treatment of open fractures of the tibial shaft with the use of interlocking nailing without reaming. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 1162-1171.
- [166] Wood GW. Principios generales del tratamiento de las fracturas. En: *Campbell. Cirugía ortopédica*. Elsevier Madrid (Ed.); 2004: 2669-2723.
- [167] Wukich DK, Callaghan JJ, Graeber GM, Martyak T, Lyon JJ. Operative treatment of acute hip fractures: its effect on serum creatine kinase, lactate dehydrogenase and their isoenzymes. *J Trauma* 1989; 29: 375-379.
- [168] Yoon SI, Lim SS, Rha JD, Kim YH, Kang JS, Baek GH, Yang KH. The C-reactive protein (CRP) in patients with long bone fractures and after arthroplasty. *Int Orthop* 1993; 17: 198-201.
- [169] Zalavras CG, Patzakis MJ. Open fractures: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2003; 11: 212-219.
- [170] Zalavras CG, Marcus RE, Levin LS, Patzakis MJ. Management of open fractures and subsequent complications. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 884-895.
- [171] Zucman J, Maurer P. Primary medullary nailing of the tibia for fractures of the shaft in adults. *Injury* 1970; 2: 80-92.