

Artículo de revisión: Uso de antisépticos en heridas ortopédicas

Resumen

Objetivos:

El objetivo de este estudio es revisar la literatura disponible sobre la seguridad y eficacia de los antisépticos en heridas quirúrgicas. Se han comparado las diferentes soluciones antisépticas, volúmenes de irrigación, escalas de tiempo y métodos de administración para poder proponer recomendaciones basadas en la evidencia sobre el uso de antisépticos en procedimientos quirúrgicos ortopédicos, de pie y tobillo. (También he leído que hay información revisada que incluye procedimientos de rodilla)

Métodos:

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica ¿en dónde? para identificar estudios in vivo e in vitro tanto en humanos como en animales. Se han resumido y presentado aquí en un formato narrativo. Qué criterios de inclusión/exclusión se han tenido en cuenta para ello, es decir, hay estudios que no han tenido en cuenta por qué?

Resultados:

Existe una fuerte evidencia de que la preparación de la piel con antisépticos antes de los procedimientos ortopédicos reduce el riesgo de infección posoperatoria.

Conclusiones:

Un solo agente o solución no es eficaz contra todos los organismos con la implicación lógica de que la mejor preparación antiséptica sigue siendo un tema de debate. (detallar)

Introducción

Las infecciones de heridas profundas son una complicación devastadora de la cirugía ortopédica, particularmente en presencia de implantes. La carga bacteriana necesaria para provocar una infección clínica se reduce notablemente en las heridas ortopédicas complejas ⁽¹⁾. Dos tercios de estas infecciones son mono-microbianas, siendo las bacterias más comúnmente aisladas *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* ⁽²⁾. Estas bacterias pueden colonizar la superficie de los materiales implantados mediante mecanismos moleculares de adherencia. Los microbios luego forman biopelículas que constituyen un mecanismo de defensa de múltiples capas innatamente resistente a la penetración de antimicrobianos. Por tanto,

las infecciones de prótesis articulares son notoriamente difíciles de tratar y requieren ciclos prolongados de antibióticos sistémicos e intercambio de implantes.

Por tanto, el enfoque de la gestión debe ser la prevención primaria. Los antibióticos perioperatorios y los agentes antimicrobianos tópicos son una práctica estándar. El desbridamiento y la irrigación de heridas también tienen funciones importantes en la profilaxis y el tratamiento de infecciones. Sin embargo, la incidencia de infecciones complejas de heridas sigue siendo inaceptablemente alta. El problema se agrava aún más por la continua aparición de bacterias multirresistentes. Por lo tanto, el desafío sigue siendo encontrar un antiséptico capaz de eliminar los patógenos específicos y, al mismo tiempo, ser seguro para el paciente. Este estudio tiene como objetivo revisar la literatura disponible que aborde la seguridad y eficacia de los antisépticos en heridas quirúrgicas. Se comparan las soluciones antisépticas, los volúmenes de riego, las escalas de tiempo y los métodos de administración. (ampliar)

Estudios in vitro

Eficacia y uso de antisépticos

La eficacia de una solución de irrigación depende de la composición y administración de la solución. Para ser útiles en la práctica ortopédica, los antisépticos deben erradicar los patógenos que se encuentran comúnmente y actuar tanto en los tejidos como en la metalurgia ortopédica. Gainor et al ⁽³⁾ demostraron que el cloruro de benzalconio es más eficaz que la solución salina para desinfectar el músculo bovino contaminado con *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) o *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Moussa et al ⁽⁴⁾ colonizaron tornillos de acero inoxidable con una biopelícula preformada de estas bacterias y luego los sumergieron en una solución de cloruro de benzalconio, confirmando su eficacia cuando se utilizan para desinfectar hardware ortopédico. Presterl et al ⁽⁵⁾ utilizaron biopelículas de *S. epidermidis* aisladas de pacientes con bacteriemia relacionada con el catéter e infecciones de implantes cardíacos, mostrando que el peróxido de hidrógeno al 3% y al 5% y el N-propanol redujeron significativamente el espesor de la biopelícula, mientras que la povidona yodada resultó menos efectiva.

Anglen et al ⁽⁶⁾ compararon varias soluciones y métodos de administración utilizando tornillos de acero inoxidable recubiertos de *S. aureus*. La irrigación con solución salina, jabón líquido o antibióticos (bacitracina, neomicina y polimixina / neomicina) tuvo el mayor efecto sobre *S. aureus* cuando se usó jabón líquido. El lavado con jeringa de perilla o lavado con chorro resaltó la importancia de la técnica de administración utilizada; La eliminación de bacterias aumentó más de 100 veces con el lavado con chorro de agua, independientemente de la solución utilizada. Un estudio de seguimiento ⁽⁷⁾ reveló que la eliminación bacteriana depende de la interacción entre la solución de riego, las especies presentes y la superficie involucrada. Se irrigaron tres tipos de superficies (hueso cortical, acero inoxidable y titanio) recubiertas con *S. aureus*, *S. epidermidis* o *P. aeruginosa* con solución salina normal, solución jabonosa, bacitracina o neomicina. El lavado con chorro de agua con todas las soluciones dio como resultado una cantidad considerablemente menor de bacterias en comparación con un grupo de control sin lavar. La solución de jabón demostró ser superior para eliminar todas las bacterias de las tres superficies. Por lo tanto, los autores concluyeron que cuando se eliminan algunas especies de las superficies metálicas, la

solución de jabón puede servir como un mejor aditivo de irrigación, especialmente con la administración de lavado a presión.

La eficacia de las soluciones de jabón depende de la concentración y del tiempo; Krueger et al ⁽⁸⁾ contaminaron segmentos de hueso porcino con *S. aureus*. Remojar en solución salina normal, clorhexidina al 2% o clorhexidina al 4% y luego volver a tomar imágenes después de intervalos de 5, 10, 20, 30 y 60 minutos mostró significativamente menos bacterias. En todos los intervalos de tiempo en los grupos de clorhexidina en comparación con el grupo de solución salina, pero sin diferencias significativas entre los grupos de clorhexidina. Dada la potencial citotoxicidad de la clorhexidina, los autores recomendaron remojar los segmentos óseos contaminados con clorhexidina al 2% durante 20 minutos.

Efectos citotóxicos de los antisépticos

La idoneidad clínica de los antisépticos en los fluidos de irrigación depende de su capacidad para eliminar patógenos de heridas ortopédicas y prótesis sin dañar los osteoblastos, condrocitos, fibroblastos, queratinocitos y linfocitos. Los estudios in vitro han permitido una evaluación cuidadosa de los diversos grados de citotoxicidad asociados con estos tipos de células.

La Tabla 1 resume estos efectos adversos asociados con diferentes antisépticos.

Tabla 1. Efectos citotóxicos establecidos por estudios in vitro:

| Tipo de célula afectada | Citotoxicidad | | | | | Referencias |
|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Bacitracina | Peróxido de hidrógeno | Iodo-povidona | Gluconato de clorhexidina | Otras soluciones | |
| Hueso | Osteoblastos óseos no afectados. (9, 10) | Citotóxico para los osteoblastos a altas concentraciones. (9, 10) | Osteoblastos: Afectados de manera dependiente de la dosis (11, 12) y del tiempo 14. Se demostró citotoxicidad a altas concentraciones. (9, 10) A concentraciones de hasta el 5% durante un minuto, la actividad de los osteoblastos no se vio afectada. (11) Osteoclastos: afectados de manera dependiente del tiempo. (13) | Osteoblastos: Afectados de manera dependiente de la dosis (11, 12) y del tiempo 14. Osteoclastos: afectados en función del tiempo 14. Seguro en concentraciones de 0,2% hasta 1 minuto y 1% hasta 30 segundos. (11) | Hipoclorito de sodio: limita el crecimiento de los osteoblastos de manera dependiente de la dosis. (11) Solución de jabón: afecta a los osteoblastos y osteoclastos de manera dependiente del tiempo, pero conserva la mayor cantidad de osteoclastos en comparación con PI y CHX. (13) | Kellam et al (1994) (9) • Kaysinger et al (1995) (10) • Verdugo et al (2011) (11) • Cabral et al (2007) (12) • Bhandari et al (2001) (13) |
| Cartílago | No evaluado por estos revisores. | Citotóxico para los condrocitos. (14-16) | No evaluado por estos revisores. | No evaluado por estos revisores. | No evaluado por estos revisores. | • Bates et al (1985) (14) • Asada et al (1999) (15) • Asada et al (2001) (16) |
| Tejido conectivo | No evaluado por estos revisores | Actividad de fibroblastos reducida con | Reducción de la actividad de los fibroblastos. (18) | Mayor potencial proliferativo de fibroblastos a | Sulfasalazina de plata: aumento del potencial proliferativo de | Sánchez et al (1988) (18) • Mariotti et al (1999) |

| | | | | | | |
|-----------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| | s. | citotoxicidad mostrada a concentraciones bactericidas. (18) | La citotoxicidad de fibroblastos resultó en concentraciones bactericidas. (19) La viabilidad de los fibroblastos se mantuvo en 1,3 g / L con efecto bactericida moderado. (21) | dos bajas. (18) La citotoxicidad de los fibroblastos resultó en concentraciones bactericidas. (19-21) Citotóxico para las células estromales. (21) | fibroblastos en dosis bajas. (18) Las dosis terapéuticas de antibióticos locales no dañaron los fibroblastos. (21) | (19) • Meurs et al (2014) (20) • Damour et al (1992) (21) |
| Epidermis | No evaluado por estos revisores | No evaluado por estos revisores | Se demostró citotoxicidad para los queratinocitos a concentraciones bactericidas. (21) | Se demostró citotoxicidad para los queratinocitos en concentraciones bactericidas. (21) | Las dosis terapéuticas de antibióticos locales no dañaron los queratinocitos. (21) | Damour et al (1992) (21) |

Antisépticos y MRSA

Las infecciones resistentes a múltiples fármacos representan un desafío aún mayor para eliminar patógenos y evitar los efectos adversos. El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) es cada vez más responsable de la infección intraoperatoria y la morbilidad posterior ⁽²²⁾. Si bien la vancomicina es el antibiótico de elección para las infecciones por MRSA, se han aislado cepas multirresistentes con resistencia moderada a la vancomicina (23). Esta resistencia aumenta las tasas de complicaciones postoperatorias y se ve agravada por la tendencia de MRSA a formar biopelículas. Varios estudios han examinado específicamente la reducción del riesgo quirúrgico de MRSA mediante la evaluación de la eficacia de las soluciones de irrigación y las técnicas de desbridamiento. Haley et al ⁽²⁴⁾ encontraron que la povidona yodada es el antiséptico más rápidamente eficaz contra MRSA y MSSA, siendo evidente la máxima eficacia a diluciones 1: 100, que mataron todas las cepas en 15 segundos. Las otras tres soluciones antisépticas (gluconato de clorhexidina-alcohol (4%), p-cloro-m-xilenol (1%) y hexaclorofeno (3%)) probadas produjeron reducciones de 2 log en el recuento de UFC de MRSA después de 15 segundos de exposición, pero no logró matar todos los MRSA, incluso después de 240 segundos de exposición.

Sin embargo, estudios más recientes respaldan a la clorhexidina como la solución de irrigación más eficaz para erradicar la infección por MRSA. Schwechter et al ⁽²⁵⁾ evaluaron la eficacia de una serie de técnicas de irrigación y desbridamiento in vitro para tratar la infección articular periprotésica por MRSA, utilizando como modelo discos de aleación de titanio recubiertos con biofilm de MRSA. No se demostró que el riego y el fregado fueran más eficaces que el riego por sí solo. Tanto los exfoliantes con clorhexidina como con povidona yodada redujeron los recuentos de UFC de MRSA antes de la incubación, sin embargo, se encontró que la clorhexidina era la más bactericida, mientras que los resultados para la povidona yodada no fueron estadísticamente significativos. Por lo tanto, el estudio concluyó que las soluciones de clorhexidina tienen el mayor potencial para disminuir la carga de biopelícula en los implantes ortopédicos. Determinar la concentración mínima de clorhexidina requerida para erradicar MRSA es importante para reducir el riesgo de citotoxicidad inducida por antisépticos. Esto fue evaluado en un estudio in vitro de Smith et al ⁽²⁶⁾ donde una serie de discos de titanio recubiertos con biofilm de MRSA fueron irrigados con concentraciones variables de clorhexidina. Se contaron las UFC de MRSA antes y después de un período de re-incubación de 24 horas. El estudio mostró una reducción significativa de UFC en todas las concentraciones de riego antes de la re-incubación. Sin embargo, los recuentos posteriores a la incubación solo demostraron una disminución significativa con soluciones de clorhexidina al 4% y al 2%, lo que indica que el 2% era la concentración mínima efectiva de clorhexidina.

Los estudios in vitro han generado datos variables y, en ocasiones, contradictorios para las diferentes soluciones de riego. Muchos de los estudios in vitro discutidos en esta revisión abordan la eficacia del antiséptico o su potencial citotoxicidad, lo que limitaría su aplicabilidad clínica general. Por ejemplo, la eficacia de la clorhexidina contra MRSA se ha demostrado en varios estudios ^(25, 26), pero otros estudios han demostrado una potencial citotoxicidad para los osteoblastos, fibroblastos, células estromales y queratinocitos, lo que desalentaría su uso en la práctica clínica. Los estudios in vitro están limitados porque no evalúan el antiséptico en presencia de todas las células, sustancias químicas, mediadores y otros factores que estarían presentes en un animal vivo o en un ser humano y que pueden tener un papel en el

proceso de curación postoperatorio, respuesta inmune a un organismo invasor y reacción al antiséptico mismo. Por lo tanto, los estudios in vivo son esenciales para aclarar la elección y el uso óptimos de las soluciones de riego.

Estudios con animales

En el organismo vivo, factores además de los monitorizados mediante estudios in vitro determinan el efecto de la solución de riego. Los componentes de la solución de irrigación o las fuerzas físicas del lavado a presión pueden retrasar la cicatrización de la herida o facilitar la colonización de la herida por bacterias que puedan estar presentes. Los tejidos en contacto con la solución pueden generar una respuesta inflamatoria que podría conducir a complicaciones, como fibrosis articular y falla de la prótesis. La absorción de los componentes del líquido de lavado también puede provocar efectos secundarios sistémicos. Por lo tanto, los estudios in vivo son importantes para dar una demostración más clara de cómo funcionará una solución de irrigación en la práctica clínica.

Conroy et-al⁽²⁷⁾ diseñaron un estudio en animales utilizando modelos de ratas, para probar la eficacia de varias soluciones de irrigación de heridas que incluían solución salina normal, jabón de Castilla, cloruro de benzalconio y bacitracina. También se probó la eficacia de la irrigación secuencial con 1 litro de benzalconio, jabón de Castilla y solución salina normal. Las heridas ortopédicas contaminadas con *S. aureus* o *P. aeruginosa* se lavaron con 3 l de la solución especificada y se inspeccionaron diariamente durante 14 días. La irrigación con benzalconio sola redujo significativamente la tasa de cultivos de heridas positivos para *S. aureus* en comparación con la solución salina normal, pero aumentó la tasa de cultivos de heridas positivos para *P. aeruginosa*. Por el contrario, la irrigación con jabón de Castilla solo o la irrigación secuencial con benzalconio / jabón de Castilla / solución salina redujo la tasa de cultivos de *P. aeruginosa* en comparación con la irrigación con solución salina normal sola. Los autores propusieron que el benzalconio puede causar la lisis de las células gramnegativas que conducen a la liberación de endotoxinas y producen una respuesta inflamatoria. Por lo tanto, sugirieron que en las heridas que contienen *P. aeruginosa*, el benzalconio solo puede usarse de manera segura si se combina en una irrigación secuencial con jabón de Castilla y solución salina normal.

La efectividad de un protocolo de irrigación secuencial de surfactante para superar la adhesión bacteriana en implantes ortopédicos contaminados se exploró más a fondo en un estudio animal aleatorio llevado a cabo por Marberry et al ⁽²⁾. Este estudio sugirió que el protocolo de irrigación secuencial con surfactante es un método efectivo de irrigación de heridas en implantes ortopédicos contaminados con *S. aureus* solo, mientras que en infecciones mono-microbianas por *S. epidermidis*, la irrigación con solución salina normal sola puede ser suficiente.

Los dispositivos de irrigación también se aplican en el tratamiento de heridas abiertas, sin embargo, actualmente no existe un consenso claro para su uso. Owens et al ⁽²⁸⁾ compararon los resultados de la solución salina normal frente a otras múltiples soluciones de irrigación utilizando una jeringa de perilla o un lavado pulsátil. Descubrieron que ambos dispositivos de irrigación redujeron los recuentos bacterianos, pero estos se habían recuperado a niveles casi previos al tratamiento en el grupo de lavado pulsado, mientras que el grupo de jeringa de perilla mostró un rebote significativamente menor. También encontraron que todas las soluciones de riego inicialmente redujeron los recuentos bacterianos, sin embargo, 48 horas después del riego, todos los grupos mostraron un repunte en los recuentos bacterianos. Este

rebote fue el más bajo con solución salina normal, mientras que las otras soluciones mostraron rebotes que se acercan o incluso superan los niveles previos al tratamiento. Estos hallazgos sugirieron que, aunque las soluciones distintas de la solución salina normal pueden ser mejores en la eliminación inicial de bacterias, estas soluciones pueden tener efectos perjudiciales para el tejido del huésped y estos efectos pueden agravarse mediante el uso de dispositivos de alta presión utilizados para su administración. Por lo tanto, los autores recomendaron una solución salina administrada por un dispositivo de baja presión para irrigar las heridas con el fin de reducir el riesgo de complicaciones.

El lavado con povidona yodada (Betadine) se utiliza de forma profiláctica en varias subespecialidades quirúrgicas y su eficacia para prevenir la infección del sitio quirúrgico está bien establecida. Sin embargo, ha habido preocupaciones sobre su efecto sobre los fibroblastos y su potencial para dañar los tejidos intracapsulares. Baird et al ⁽²⁹⁾ encontraron que el lavado con povidona yodada al 0,1% es seguro de usar en el tendón equino, ya que solo causaba una sinovitis leve similar a la causada por la solución balanceada de electrolitos. Sin embargo, povidona yodada al 0,5% y clorhexidina al 0,5% causaron sinovitis grave y, por tanto, no deben utilizarse para el lavado de la vaina del tendón. Además, la clorhexidina causa un mayor perjuicio a las articulaciones, ya que se ha demostrado que concentraciones de solo 0,05% provocan una sinovitis intensa. Keudell et al ⁽³⁰⁾ evaluaron la condrotoxicidad potencial de varias concentraciones de povidona yodada y tiempos de exposición en un modelo animal cadavérico. Todas las concentraciones más altas mostraron una mayor condrotoxicidad con mayores tiempos de exposición, por lo que esto debe tenerse en cuenta en los procedimientos de retención del cartílago articular, como la artroplastia unicompartimental de rodilla, y optar por usar solución salina puede ser prudente, ya que la viabilidad reducida de los condrocitos puede contribuir al desarrollo temprano de osteoartritis y osteoartritis en el cartílago residual, que conduce al fracaso temprano de la artroplastia parcial de rodilla.

Sin embargo, esto no sería un problema en las artroplastias articulares totales en las que no se retiene el cartílago articular.

La infección aguda por artroplastia posoperatoria se evaluó en un modelo de infección de rodilla protésica de conejo ⁽³¹⁾. Se insertó una pieza metálica inoculada con *S. aureus* en las articulaciones de la rodilla durante un total de siete días, después de lo cual se realizó un intercambio de arandelas de polietileno e irrigación con una solución diluida de povidona yodada al 3,5% o con una solución salina normal. El cultivo del tornillo recolectado, la arandela de polietileno, hueso y tejido articular con cuantificación bacteriana mostró una reducción significativa en la carga bacteriana tanto en el tornillo como en la arandela de polietileno que habían recibido lavado con povidona yodada, aunque no hubo diferencia en el crecimiento de los tejidos blandos. Por tanto, el estudio mostró que el lavado con povidona yodada puede ser un complemento terapéutico útil en la infección aguda por artroplastia posoperatoria y puede mejorar la tasa de retención de componentes.

Se ha demostrado que el lavado peritoneal de gluconato de clorhexidina al 0,05% es eficaz para reducir la tasa de formación de abscesos tras la contaminación peritoneal ⁽³²⁾. Sin embargo, su idoneidad y concentración ideal para su uso en el lavado de articulaciones permanece en disputa. Sánchez et al demostraron que las concentraciones bactericidas de diacetato de clorhexidina son letales para los fibroblastos embrionarios caninos in vitro ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, un estudio posterior del mismo equipo mostró que la irrigación con diacetato de clorhexidina al 0.05% o al

0.005% proporcionó actividad bactericida y mejoró la cicatrización de heridas en comparación con la irrigación con solución salina sola, lo que indica que las concentraciones de diacetato de clorhexidina que son citotóxicas para los fibroblastos cultivados in vitro no lo hacen. interferir con la cicatrización de heridas in vivo.

Por el contrario, en un estudio sobre fracturas abiertas, Barwell et al encontraron que tanto la clorhexidina como la solución salina reducen la carga bacteriana por igual ⁽³³⁾. Sin embargo, concluyeron que, aunque la clorhexidina tiene un beneficio bactericida inicial, el tejido necrótico causado por la exposición a la clorhexidina puede promover un "rebote" del crecimiento bacteriano en el lecho de la herida. Por lo tanto, sugirieron que la solución salina sigue siendo la mejor opción para la irrigación de heridas ortopédicas, sin embargo, si se prefiere la clorhexidina, se debe usar una concentración de 0.05% y la herida debe someterse a un enjuague salino final para eliminar cualquier residuo antes del cierre. Los autores también pidieron precaución especial con el lavado con clorhexidina en heridas que contienen grandes cantidades de tejido de viabilidad límite, ya que tales heridas pueden ser más susceptibles a los efectos tóxicos de la clorhexidina.

El papel potencial de la alicina antibacteriana en la prevención de la formación de biopelículas en la infección articular fue investigado en un modelo de infección articular protésica de conejo por Zhai et al ⁽³⁴⁾. Se encontró que los recuentos de biopelículas de *S. epidermidis* eran más bajos en conejos tratados con alicina más vancomicina. Por lo tanto, los autores concluyeron que la combinación de alicina / vancomicina puede tener un papel en el tratamiento de las infecciones de prótesis articulares, ya que la alicina parece inhibir la formación de biopelículas y puede tener un efecto bactericida sinérgico cuando se combina con vancomicina.

Howells et al (1992) ⁽³⁵⁾ evaluaron el uso de diferentes soluciones de irrigación en la preparación de superficies óseas antes de cementar los componentes de reemplazo total de la articulación. Se encontró que la fijación del cemento después de la irrigación con peróxido de hidrógeno era estadísticamente mejor que la lograda con povidona yodada o solución salina. Clínicamente, el lavado con povidona yodada diluida generalmente se realiza después de la inserción del implante y, por lo tanto, no debería afectar la interfaz hueso-cemento. Sin embargo, si se realiza una revisión de una sola etapa, se debe considerar el beneficio potencial del peróxido de hidrógeno.

Tabla 2. Eficacia de las soluciones de riego, según lo establecido por estudios en animales

| Modelo animal | Solución de riego | Solución de rieгореcomendada | | | Referencias |
|---------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Staphylococcus epidermis</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | |
| Rata | Solución salina normal (NS) | X(27) | √(2) | X(27) | <ul style="list-style-type: none"> • Conroy et al (1999)(27) • Marberry et al (2002)(2) • Penn-Barwell et al (2012)(33) |
| | Jabón de castilla (CS) | X(27) | - | √(27) | |
| | Cloruro de benzalconio(BzC) | √(27) | - | X(27) | |
| | Bacitracina | X(27) | - | X(27) | |
| | Chlorhexidina | X(27) | - | - | |
| | Riegosecuencial: BzC + CS + NS | √(2) | - | √(27) | |
| Conejo | Solución salina normal | X(31) | X(34) | - | <ul style="list-style-type: none"> • Gilotra et al (2015)(31) • Zhai et al (2014)(34) |
| | Iodopovidona | √(31) | - | - | |
| | Alicina | - | √(34) | - | |
| | Vancomicina | - | X(34) | - | |
| | Alicina+ Vancomicina | - | √(34) | - | |
| Cabra | Solución salina normal | - | - | √(28) | <ul style="list-style-type: none"> • Owens et al (2009)(28) |
| | Jabón de castilla | - | - | X(28) | |
| | Cloruro de benzalconio | - | - | X(31) | |

Estudios humanos

Varios estudios en humanos han evaluado la composición y el volumen óptimos del fluido de irrigación para prevenir o controlar la infección musculoesquelética. Aunque el uso de líquido de lavado en la artroplastia se ha estudiado ampliamente, aún no se ha determinado un estándar de oro de atención. Los estudios han demostrado que la preparación cutánea preoperatoria con clorhexidina reduce la incidencia de infecciones articulares periprotésicas, pero su superioridad sobre otros agentes como la povidona yodada en la infección articular periprotésica no es concluyente ⁽³⁶⁾. El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE, 2019) autoriza la preparación preoperatoria de la piel con clorhexidina (clorhexidina al 0,5% en solución de alcohol al 70% antes de procedimientos quirúrgicos menores y clorhexidina al 2,0% en aplicadores de alcohol al 70% antes de procedimientos médicos invasivos) o povidona yodada si la clorhexidina está contraindicada ⁽³⁷⁾.

Aunque actualmente no existe un "estándar de oro" de líquido de irrigación para el tratamiento de las heridas por fracturas abiertas, una encuesta realizada por 1764 cirujanos encontró que la mayoría de los cirujanos favorecen tanto el lavado con solución salina normal como el lavado a baja presión como parte del tratamiento inicial ⁽³⁸⁾. En un documento reciente de la 2da Reunión de Consenso Internacional sobre Infecciones Musculoesqueléticas, no se hizo ninguna recomendación en particular con respecto al uso de irrigación con povidona yodada diluida (betadine) u otras soluciones de irrigación antisépticas durante la artroplastia total de tobillo (TAA) u otros procedimientos de pie y tobillo debido a la falta de evidencia de buena calidad ⁽³⁹⁾.

Hansen y Parvizi⁽⁴⁰⁾ describieron un régimen específico de irrigación y desbridamiento que involucra cinco pasos para erradicar la infección periprotésica: (1) remojar el sitio quirúrgico en solución de Dakin o peróxido de hidrógeno durante 3 minutos, (2) irrigar bien la herida con 3 litros de solución salina estéril, (3) agregue betadine diluido al 0.3% durante otros tres minutos mientras continúa frotando y desbridando mecánicamente el sitio quirúrgico, (4) irriga el sitio quirúrgico nuevamente con 3 litros de solución salina estéril y (5) irrigue el sitio con 3 litros de solución salina que contenga 500.000 unidades de polimixina B y 50.000 unidades de bacitracina. Hasta el momento, no existe una investigación secundaria revisada por pares para afirmar este protocolo, aunque los estudios describen el desbridamiento y la irrigación abundante del sitio quirúrgico para el tratamiento quirúrgico de la infección. La Tabla 3 resume la eficacia de las soluciones antisépticas en humanos.

Tabla 3. Eficacia de las soluciones antisépticas en humanos

| Estudio | Procedimiento | Variante | Indicación | Antiséptico(s) | Tipodeestudio | Resultadosevaluados | Resultados |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patrick et al (2017) (36) | Cirugía de columna electiva | Preparación preoperatoria | Profilaxis primaria | Desinfección de la piel con povidonayodada secuencial + clorhexidina versus povidonayodada sola dos veces | Ensayo controlado aleatorizado | Contaminación del sitio quirúrgico + contaminación bacteriana interna | Riesgo reducido del 30% y 37% en la contaminación del sitio quirúrgico y contaminación bacteriana interna con desinfección secuencial. |
| Woo et al (2018) (41) | Reemplazo de la articulación de la rodilla | Irrigación intraoperatoria | Profilaxis primaria | Irrigación con taurolidina (antibiótico sintético de amplio espectro) | Caso-control | Valores más bajos de CRP + VSG 3 días después de la cirugía pero no significativos 6 días después de la operación con taurolidina vs. control | La irrigación con taurolidina no disminuyó el riesgo de infección |
| Chundamala et al (2007) (42) | Cirugía general, cardiovascular, de columna ortopédica y urológica | Irrigación intraoperatoria | Profilaxis primaria | Povidonayodada frente a irrigación con solución salina normal | Metanálisis | Infección postoperatoria | Riesgo reducido de infección con povidonayodada ($p = 0.015$ y $p = 0.007$, $p < 0.05$) |
| Brown et al (2012) (43) | Reemplazo de la articulación de cadera y rodilla | Irrigación intraoperatoria | Profilaxis primaria | Povidonayodada frente a irrigación con solución salina normal | Caso-control | Infección postoperatoria | Reducción significativa con povidonayodada (0,15 frente a 0,97%) |
| Frisch et al (2017) | Reemplazo de articulación de cadera y | Irrigación intraoperatoria | Profilaxis primaria | Clorhexidina 0.05% frente a povidonayodada | Caso-control | Infecciones superficiales y profundas del sitio | Sin diferencias significativas |

| | | | | | | | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (44) | rodilla | | | (<2%) para reemplazo de cadera y clorhexidina 0.05% frente a 0.9% de solución salina para reemplazo de rodilla | | | |
| Ulivieri et al (2011) (44) | Cirugíaespinal electiva | Irrigación intraoperatoria | Profilaxisprimaria | Protocolo de irrigación combinada (remojo con 10 cc de povidonayodada al 10%, 5 cc de agua y 1 cc de peróxido de hidrógeno y después de una irrigación por minuto con abundantesolución salina estéril) | Caso-control | Infección operatoria post- | Reducciónsignificativa con el protocolo de irrigación combinada (0% frente a 1,5%) |
| Kosashvili et al (2011) (45) | Cirugíaespinal de revisiónmúltiple y por primeravez | Irrigación intraoperatoria | Profilaxisprimaria | Protocolo de irrigación combinada (povidonayodada, peróxido de hidrógeno y bacitracina) | Caso-control | Infección operatoria post- | Riesgoreducido de infección con el protocolo de irrigación combinada (2,14% encasos de revisiónmúltiple y 1,35% encasos de revisión por primeravez) |
| Patters | Pasadorextern | Apósito | Profilaxisprimaria | Peróxido de | Caso- | Infección en el sitio del | Tasa de infección másbaja con |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| on et al (2005) (46) | o | de pasador | maria | concentración media y apósito de Xeroform versus limpieza con agua y jabón | control | alfiler | peróxido de concentración media y apósito de Xeroform |
| Woolridge et al (2013) (47) | Resección de sarcoma de tejidoblando de alto grado | Irrigación local adyuvante | Profilaxis primaria | Solución de peróxido de hidrógeno | Caso-control retrospectivo | Recidiva local e infección del sitio quirúrgico | Tasas de infección y control local reducidas |
| Anglen et al (2005) (48) | Fractura abierta de la extremidad inferior | Irrigación de heridas abiertas | Profilaxis primaria | Solución de bacitracina versus solución de jabón de castilla no estéril | Ensayo controlado aleatorizado | Infección postoperatoria | Sin ventajas y puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización de heridas con la solución de bacitracina |
| Conroy et al (1999) (27) | Herida ortopédica contaminada compleja | Irrigación de heridas abiertas | Profilaxis primaria | abón de Castilla vs cloruro de benzalconio vs anracina | Caso-control | Infección postoperatoria | Ningún beneficio de las soluciones antibióticas sobre la solución salina normal. |
| Bhandari et al (2015) (49) | Fractura abierta | Irrigación de heridas | Profilaxis primaria | abón de Castilla versus irrigación con solución salina normal y supresión | Ensayo controlado aleatorizado | Tasa de reintervención | Reducida con solución salina independientemente de la presión de irrigación. |
| Yung Han et al (2011) (50) | Injertos de ligamento cruzado anterior contaminados | Irrigación de heridas | Tratamiento de injertos de ligamentos contaminados | 3L Irrigación con poder de clorhexidina al 2% | Estudio de laboratorio controlado | Desinfección post irrigación y debilidad del ligamento cruzado anterior. | La desinfección con 3L de irrigación de potencia de clorhexidina al 2% no debilita significativamente el tendón. |
| Burd et al | Aloinjertos contaminados de | Irrigación de | Tratamiento de injertos | Cloruro de benzalconio vs | Caso-control | Infección post irrigación. | La solución de irrigación con clorhexidina al 2% después de |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (2000) (51) | tendón de Aquiles-calcáneo | heridas | de tendóncontaminados | jabón de castilla vs jabón de castillaseguido de cloruro de benzalconio vs triple antibiótico vs clorhexidinagluconato vs clorhexidinagluconato / triple combinación de antibiótico | | | la irrigación es eficaz para descontaminaraloinjertos de tendónóseo infectados con Staphylococcus aureus, Staphylococcus epi-dermis, pseudomonas aeruginosa o Klebsiella pneumoniae. |
| Ostrand et al (2005) (52) | Procedimientos que involucran el hallux, los dedos de los pies y la tibia. | Preparaciónpreoperatoria | Profilaxisprimaria | DuraPrep (0,7% de yodo y 74% de alcohol isopropílico) vs Techni-Care (3,0% de cloroxilenol) vs ChloraPrep (2% de gluconato de clorhexidina y 70% de alcohol isopropílico) | Estudioprospectivo | Infección posterior a la preparación del pliegueungueal del hallux, espaciosinterdigitales entre el segundo / tercer y cuarto / quinto dígitos y la tibia anterior (control) | Las tresolucionesfueronefectivas. De los tres, ChloraPrepfuemáseeficaz en la eliminaciónbacteriana (p <0,0001). |
| Saltzman et al (2009) (53) | Cirugía de hombro | Preparaciónpreoperatoria | Profilaxisprimaria | ChloraPrep vs DuraPrep vs 0,75% exfoliante de povidonayodada + 1% pintura yodada | Estudioprospectivo | Infección posterior a la preparación del hombro. | ChloraPrepfuemáseeficaz en la eliminaciónbacteriana (p <0.0001). |

| | | | | | | | |
|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hunter et al (2016) (54) | Cirugía de pie y tobillo | Preparación preoperatoria | Profilaxis primaria | 70% de alcohol isopropílico, luego 4% de gluconato de clorhexidina frente a 4% de gluconato de clorhexidina y luego 70% de alcohol isopropílico | Estudio prospectivo aleatorizado | Colonización posterior a la preparación del sitio operatorio. | La combinación de alcohol isopropílico al 70% seguida de gluconato de clorhexidina al 4% fue más eficaz. |
| Mankovecky et al (2014) (55) | Artritis séptica de tobillo | Irrigación articular artroscópica | Artritis séptica | Riego con solución de Ringer lactato impregnada con polvo estéril de Bacitracina | Serie de casos | Control de infección | Eliminación exitosa de la infección en los 15 casos |
| Acello et al (1995) (56) | Fracturas abiertas de pie y tobillo | Irrigación de heridas abiertas | Profilaxis primaria | 50.000 unidades de bacitracina frente a 25 mg de polimixina por litro frente a solución salina estéril | Estudio retrospectivo | Infección operatoria post- | La irrigación con bacitracina o polimixina es beneficiosa para reducir la infección en la reparación de fracturas abiertas. |
| Wu et al (2008) (57) | Fijación externa de pie y tobillo | Preparación preoperatoria | Profilaxis primaria | Parches de poliuretano impregnados con gluconato de clorhexidina versus | Prueba piloto | Infección operatoria post- | Hubo tasas de infección significativamente más bajas en el grupo que recibió parches de clorhexidina en los sitios de los clavos (0% versus 25%, P = 0.047) |

| | | | | | | | |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | cuidado estándar con clavijas. | | | |
| Ruder et al (2017) (58) | Artroplastia articular total | Irrigación de heridas abiertas | Profilaxis primaria | 17,5 ml de povidonayodada al 10% diluida en 500-1000 cc de solución salina normal | Informe de opinión de expertos | Infección postoperatoria | En la artroplastia articular total primaria, el 10% de povidonayodada reduce el riesgo de infección. |
| George et al (2015) (59) | Artroplastia de cadera y rodilla | Irrigación de heridas abiertas | Infección de prótesis articular | 1% de povidonayodada y una dilución 50:50 de peróxido de hidrógeno al 3% | Serie de casos | Infección postoperatoria | No hubo recurrencias de infección en 11 caderas a una media de 5 años y 28 rodillas a una media de 6,5 años |
| Riesgo et al (2018) (60) | Artroplastia articular total | Irrigación de heridas abiertas | Infección de prótesis articular | Vancomicina povidonayodada + irrigación y desbridamiento con componente modular e intercambio lineal (IDLE) vs IDLE solo. | Caso-control | Infección postoperatoria | La vancomicina povidonayodada es eficaz en el tratamiento de la infección de prótesis articulares con irrigación y desbridamiento. Su uso resultó en fracaso (infección) en el 16,7% (6/36), menor que el grupo control (37%, es decir, 14/38). |

Efectos adversos del riego

La Tabla 4 resume los efectos adversos asociados con diferentes soluciones antisépticas en humanos.

| Fluido antiséptico | Efecto adverso |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Chlorhexidina | Condrólisis (61,62) |
| Peróxido de hidrógeno | Condrólisis (15-17), neumocefalia y embolia gaseosa (63-67) |
| Iodo-Povidona | Lesión renal aguda (68-71), inducir hipertiroidismo (68, 72-74) |
| Soluciones a base de alcohol: clorhexidina, povidona yodada | Incendio quirúrgico asociado a electrocauterización(75-78) |

Conclusión

La irrigación intraoperatoria de rutina con soluciones antisépticas para la prevención o el tratamiento de una infección establecida debe realizarse con precaución. Es aconsejable considerar una serie de circunstancias en las que puede ser perjudicial, en particular con el uso de clorhexidina y peróxido de hidrógeno dentro de las cavidades articulares nativas en vista de su condrotoxicidad. Se han reportado complicaciones sistémicas como disfunción tiroidea ^(67, 71-73) y renal ⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾, embolia gaseosa e incluso muerte ⁽⁶³⁻⁶⁶⁾. Existe una fuerte evidencia de que la preparación de la piel con antisépticos antes de los procedimientos ortopédicos reduce el riesgo de infección posoperatoria. Aunque la mejor preparación antiséptica sigue siendo un tema de debate. Un solo agente o solución tampoco es eficaz contra todos los organismos (Tabla 2), lo que lleva al desarrollo de algunos regímenes complejos que son difíciles de validar.

La carga social y económica de las infecciones óseas y articulares asociadas con los implantes es alta y alteran la vida del individuo afectado. El tratamiento requiere invariablemente múltiples procedimientos, una estancia hospitalaria prolongada y conduce a resultados funcionales deficientes. Esto, combinado con la aparición de cepas resistentes de microorganismos y huéspedes cada vez más comprometidos, hacen de la prevención una herramienta esencial en el arsenal del cirujano. Por lo tanto, se requiere más investigación para evaluar la eficacia de diferentes soluciones antisépticas para la prevención y el tratamiento de infecciones.(puntualizar)

Referencias

1. Gristina AG, Naylor PT and Webb LX. Molecular mechanisms in musculoskeletal sepsis: the race for the surface. *Instr Course Lect.* 1990;39:471-82.
2. Marberry KM, Kazmier P, Simpson WA, Christensen GD, Phaup JG, Hendricks KJ, Anglen JO and Gainor BJ. Surfactant wound irrigation for the treatment of staphylococcal clinical isolates. *Clin Orthop Relat Res.* 2002(403):73-9.
3. Gainor BJ, Hockman DE, Anglen JO, Christensen G and Simpson WA. Benzalkonium chloride: a potential disinfecting irrigation solution. *J Orthop Trauma.* 1997;11(2):121-5.
4. Moussa FW, Gainor BJ, Anglen JO, Christensen G and Simpson WA. Disinfecting agents for removing adherent bacteria from orthopaedic hardware. *Clin Orthop Relat Res.* 1996(329):255-62.
5. Presterl E, Suchomel M, Eder M, Reichmann S, Lassnigg A, Graninger W and Rotter M. Effects of alcohols, povidone-iodine and hydrogen peroxide on biofilms of *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):417-20.
6. Anglen JO, Apostoles S, Christensen G and Gainor B. The efficacy of various irrigation solutions in removing lime-producing *Staphylococcus*. *J Orthop Trauma.* 1994;8(5):390-6.
7. Anglen JO and DiPasquale T. The reliability of detecting screw penetration of the acetabulum by intraoperative auscultation. *J Orthop Trauma.* 1994;8(5):404-8.
8. Krueger CA, Masini BD, Wenke JC, Hsu JR and Stinner DJ. Time-dependent effects of chlorhexidine soaks on grossly contaminated bone. *J Orthop Trauma.* 2012;26(10):574-8.
9. Kellam J, Ramp W, Nicholson N and Kaysinger K. Effect of wound irrigation solution on osteoblast function. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 1994;8(3):271.
10. Kaysinger KK, Nicholson NC, Ramp WK and Kellam JF. Toxic effects of wound irrigation solutions on cultured tibiae and osteoblasts. *J Orthop Trauma.* 1995;9(4):303-11.
11. Verdugo F, Saez-Roson A, Uribarri A, Martinez-Conde R, Cabezas-Olcoz J, Moragues MD and Ponton J. Bone microbial decontamination agents in osseous grafting: an in vitro study with fresh human explants. *J Periodontol.* 2011;82(6):863-71.
12. Cabral CT and Fernandes MH. In vitro comparison of chlorhexidine and povidone-iodine on the long-term proliferation and functional activity of human alveolar bone cells. *Clin Oral Investig.* 2007;11(2):155-64.

13. Bhandari M, Adili A and Schemitsch EH. The efficacy of low-pressure lavage with different irrigating solutions to remove adherent bacteria from bone. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(3):412-9.
14. Bates EJ, Johnson CC and Lowther DA. Inhibition of proteoglycan synthesis by hydrogen peroxide in cultured bovine articular cartilage. *Biochim Biophys Acta.* 1985;838(2):221-8.
15. Asada S, Fukuda K, Oh M, Hamanishi C and Tanaka S. Effect of hydrogen peroxide on the metabolism of articular chondrocytes. *Inflamm Res.* 1999;48(7):399-403.
16. Asada S, Fukuda K, Nishisaka F, Matsukawa M and Hamanishi C. Hydrogen peroxide induces apoptosis of chondrocytes; involvement of calcium ion and extracellular signal-regulated protein kinase. *Inflamm Res.* 2001;50(1):19-23.
17. Thomas GW, Rael LT, Bar-Or R, Shimonkevitz R, Mains CW, Slone DS, Craun ML and Bar-Or D. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. *J Trauma.* 2009;66(1):82-90; discussion -1.
18. Sanchez IR, Nusbaum KE, Swaim SF, Hale AS, Henderson RA and McGuire JA. Chlorhexidine diacetate and povidone-iodine cytotoxicity to canine embryonic fibroblasts and *Staphylococcus aureus*. *Vet Surg.* 1988;17(4):182-5.
19. Mariotti AJ and Rumpf DA. Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. *J Periodontol.* 1999;70(12):1443-8.
20. van Meurs SJ, Gawlitta D, Heemstra KA, Poolman RW, Vogely HC and Kruyt MC. Selection of an optimal antiseptic solution for intraoperative irrigation: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(4):285-91.
21. Damour O, Hua SZ, Lasne F, Villain M, Rousselle P and Collombel C. Cytotoxicity evaluation of antiseptics and antibiotics on cultured human fibroblasts and keratinocytes. *Burns.* 1992;18(6):479-85.
22. Tsukayama DT, Goldberg VM and Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A Suppl 1:S75-80.
23. Hood J, Edwards GFS, Cosgrove B, Curran E, Morrison D and Gemmell CG. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* at a Scottish Hospital. *Journal of Infection.* 2000;40(2):A11.
24. Haley CE, Marling-Cason M, Smith JW, Luby JP and Mackowiak PA. Bactericidal activity of antiseptics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 1985;21(6):991-2.
25. Schwechter EM, Folk D, Varshney AK, Fries BC, Kim SJ and Hirsh DM. Optimal irrigation and debridement of infected joint implants: an in vitro methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm model. *J Arthroplasty.* 2011;26(6 Suppl):109-13.
26. Smith DC, Maiman R, Schwechter EM, Kim SJ and Hirsh DM. Optimal irrigation and debridement of infected total joint implants with chlorhexidine gluconate. *J Arthroplasty.* 2015;30(10):1820-2.

27. Conroy BP, Anglen JO, Simpson WA, Christensen G, Phaup G, Yeager R, and Gainor BJ. Comparison of castile soap, benzalkonium chloride, and bacitracin as irrigation solutions for complex contaminated orthopaedic wounds. *J Orthop Trauma*. 1999;13(5):332-7.
28. Owens BD, White DW and Wenke JC. Comparison of irrigation solutions and devices in a contaminated musculoskeletal wound survival model. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(1):92-8.
29. Baird AN, Scruggs DW, Watkins JP and Taylor TS. Effect of antimicrobial solution lavage on the palmar digital tendon sheath in horses. *Am J Vet Res*. 1990;51(9):1488-94.
30. von Keudell A, Canseco JA and Gomoll AH. Deleterious effects of diluted povidone-iodine on articular cartilage. *J Arthroplasty*. 2013;28(6):918-21.
31. Gilotra M, Nguyen T, Jaffe D and Sterling R. Dilute betadine lavage reduces implant-related bacterial burden in a rabbit knee prosthetic infection model. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2015;44(2):E38-41.
32. Shams WE, Hanley GA, Orvik A, Lewis N and Shurbaji MS. Peritoneal lavage using chlorhexidine gluconate at the end of colon surgery reduces postoperative intra-abdominal infection in mice. *J Surg Res*. 2015;195(1):121-7.
33. Penn-Barwell JG, Murray CK and Wenke JC. Comparison of the antimicrobial effect of chlorhexidine and saline for irrigating a contaminated open fracture model. *J Orthop Trauma*. 2012;26(12):728-32.
34. Zhai H, Pan J, Pang E and Bai B. Lavage with halicin in combination with vancomycin inhibits biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* in a rabbit model of prosthetic joint infection. *PLoS One*. 2014;9(7):e102760.
35. Howells RJ, Salmon JM and McCullough KG. The effect of irrigation solutions on the strength of the cement-bone interface. *Aust N Z J Surg*. 1992;62(3):215-8.
36. Patrick S, McDowell A, Lee A, Frau A, Martin U, Gardner E, McLorinan G and Eames N. Antisepsis of the skin before spinal surgery with povidone iodine-alcohol followed by chlorhexidine gluconate-alcohol versus povidone iodine-alcohol applied twice for the prevention of contamination of the wound by bacteria: a randomised controlled trial. *Bone Joint J*. 2017;99-b(10):1354-65.
37. Excellence NICE. Surgical site infections: prevention and treatment (NICE Guideline 125) 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/chapter/recommendations-antiseptic-skin-preparation>].
38. Petrisor B, Jeray K, Schemitsch E, Hanson B, Sprague S, Sanders D, Bhandari M and the FLOW Investigators. Fluid lavage in patients with open fracture wounds (FLOW): an international survey of 984 surgeons. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:7.
39. Englund K and Heidari N. Is There a Role for the Use of Dilute Povidone-Iodine (Betadine) Irrigation or Other Antiseptic Irrigation Solutions During Total Ankle Arthroplasty (TAA) or Other Foot and Ankle Procedures? *Foot Ankle Int*. 2019;40(1_suppl):14s-5s.

40. Hansen E PJ. Eradicate periprosthetic infection with irrigation and debridement. *Orthop Today*. 2012;32(34).
41. Woo YH, Jeong JS, Kim OG and Lee IS. Efficacy of Taurolidine Irrigation in Primary Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2018;30(2):142-6.
42. Chundamala J and Wright JG. The efficacy and risks of using povidone-iodine irrigation to prevent surgical site infection: a evidence-based review. *Can J Surg*. 2007;50(6):473-81.
43. Brown NM, Cipriano CA, Moric M, Sporer SM and Della Valle CJ. Dilute betadine lavage before closure for the prevention of acute postoperative deep periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2012;27(1):27-30.
44. Frisch NB, Kadri OM, Tenbrunsel T, Abdul-Hak A, Qatu M and Davis JJ. Intraoperative chlorhexidine irrigation to prevent infection in total hip and knee arthroplasty. *Arthroplast Today*. 2017;3(4):294-7.
44. Ulivieri S, Toninelli S, Petrini C, Giorgio A and Oliveri G. Prevention of post-operative infections in spine surgery by wound irrigation with a solution of povidone-iodine and hydrogen peroxide. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011;131(9):1203-6.
45. Kosashvili Y, Backstein D, Safir O, Lakstein D and Gross AE. Dislocation and infection after revision total hip arthroplasty: comparison between the first and multiply revised total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2011;26(8):1170-5.
46. Patterson MM. Multicenter pin care study. *Orthop Nurs*. 2005;24(5):349-60.
47. Wooldridge AN, Kolovich GP, Crist MK, Mayerson JL and Scharschmidt TJ. Predictors of local recurrence in high-grade soft tissue sarcomas: hydrogen peroxide as a local adjuvant. *Orthopedics*. 2013;36(2):e207-15.
48. Anglen JO. Comparison of soap and antibiotic solutions for irrigation of lower-limb open fracture wounds. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(7):1415-22.
49. Bhandari M, Jeray KJ, Petrisor BA, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Schemitsch EH, Anglen J, Della Rocca GJ, Jones C, Kreder H, Liew S, McKay P, Papp S, Sancheti P, Sprague S, Stone TB, Sun X, Tanner SL, Tornetta P 3rd, Tufescu T, Walter S and Guyatt GH. A Trial of Wound Irrigation in the Initial Management of Open Fracture Wounds. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2629-41.
50. Han Y, Giannitsios D, Duke K, Steffen T and Burman M. Biomechanical analysis of chlorhexidine power irrigation to disinfect contaminated anterior cruciate ligament grafts. *Am J Sports Med*. 2011;39(7):1528-33.
51. Burd T, Conroy BP, Meyer SC and Allen WC. The effects of chlorhexidine irrigation solution on contaminated bone-tendon allografts. *Am J Sports Med*. 2000;28(2):241-4.
52. Ostrander RV, Botte MJ and Brage ME. Efficacy of surgical preparation solutions in foot and ankle surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(5):980-5.

53. Saltzman MD, Nuber GW, Gryzlo SM, Marecek GS and Koh JL. Efficacy of surgical preparation solutions in shoulder surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(8):1949-53.
54. Hunter JG, Dawson LK, Soin SP and Baumhauer JF. Randomized, Prospective Study of the Order of Preoperative Preparation Solutions for Patients Undergoing Foot and Ankle Orthopedic Surgery. *Foot Ankle Int.* 2016;37(5):478-82.
55. Mankovecky MR and Roukis TS. Arthroscopic synovectomy, irrigation, and debridement for treatment of septic ankle arthrosis: a systematic review and case series. *J Foot Ankle Surg.* 2014;53(5):615-9.
56. Acello AN, Wallace GF and Pachuda NM. Treatment of open fractures of the foot and ankle: a preliminary report. *J Foot Ankle Surg.* 1995;34(4):329-46.
57. Wu SC, Crews RT, Zelen C, Wrobel JS and Armstrong DG. Use of chlorhexidine-impregnated patch at pin site to reduce local morbidity: the ChIPPSPilot Trial. *Int Wound J.* 2008;5(3):416-22.
58. Ruder JA and Springer BD. Treatment of Periprosthetic Joint Infection Using Antimicrobials: Dilute Povidone-Iodine Lavage. *J Bone Jt Infect.* 2017;2(1):10-4.
59. George DA, Konan S and Haddad FS. Single-Stage Hip and Knee Exchange for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2015;30(12):2264-70.
60. Riesgo AM, Park BK, Herrero CP, Yu S, Schwarzkopf R and Iorio R. Vancomycin Povidone-Iodine Protocol Improves Survivorship of Periprosthetic Joint Infection Treated With Irrigation and Debridement. *J Arthroplasty.* 2018;33(3):847-50.
61. M. Douw C, Bulstra S, Vandenbroucke J, Geesink R and Vermeulen A. Clinical and pathological changes in the knee after accidental chlorhexidine irrigation during arthroscopy: Case Reports and Review of the Literature. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume.* 1998;80-B:437-40.
62. van Huyssteen AL and Bracey DJ. Chlorhexidine and chondrolysis in the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81(6):995-6.
63. Chhabra R, Pathak A and Ray P. Fatal posterior fossa pneumocephalus due to hydrogen peroxide irrigation of lumbar wound. *Br J Neurosurg.* 2000;14(6):549-51.
64. Kleffmann J, Ferbert A, Deinsberger W and Roth C. Extensive ischemic brainstem lesions and pneumocephalus after application of hydrogen peroxide (H₂O₂) during lumbar spinal surgery. *Spine J.* 2015;15(4):e5-7.
65. Spiriev T, Prabhakar H, Sandu N, Tzekov C, Kondoff S, Laleva L and Bernhard Schaller. Use of hydrogen peroxide in neurosurgery: case series of cardiovascular complications. *JRSM Short Rep.* 2012;3(1):6.
66. Timperley AJ and Bracey DJ. Cardiac arrest following the use of hydrogen peroxide during arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1989;4(4):369-70.

67. Henley N, Carlson DA, Kaehr DM and Clements B. Air embolism associated with irrigation of external fixator pin sites with hydrogen peroxide. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(4):821-2.
68. Zamora JL. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *Am J Surg*. 1986;151(3):400-6.
69. Kim CS, Kim SS, Bae EH, Ma SK and Kim SW. Acute kidney injury due to povidone-iodine ingestion: A case report. *Medicine*. 2017;96(48):e8879-e.
70. Pietsch J and Meakins JL. Complications of povidone-iodine absorption in topically treated burn patients. *Lancet*. 1976;1(7954):280-2.
71. Lavelle KJ, Doedens DJ, Kleit SA and Forney RB. Iodine absorption in burn patient treated topically with povidone-iodine. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17(3):355-62.
72. Rath T and Meissl G. Induction of hyperthyroidism in burn patient treated topically with povidone-iodine. *Burns Incl Therminj*. 1988;14(4):320-2.
73. Shetty KR and Duthie EH, Jr. Thyrotoxicosis induced by topical iodine application. *Arch Intern Med*. 1990;150(11):2400-1.
74. Block SH. Thyroid function abnormalities from the use of topical betadine solution on intact skin of children. *Cutis*. 1980;26(1):88-9.
75. Hoshijima H, Takeuchi R, Sato E and Kikuchi H. Accidental skin burns by fire of an antiseptic agent ignition by the spark of electric cautery. *Masui*. 2010;59(11):1438-40.
76. Toohar R, Maddern GJ and Simpson J. Surgical fires and alcohol-based skin preparations. *ANZ J Surg*. 2004;74(5):382-5.
77. Uetake A, Nakaigawa Y, Kohno Y, Yamada M and Ishii R. Fire caused by a spark of electric scalpel igniting alcoholic antiseptic containing chlorhexidine. *Masui*. 2007;56(6):718-9.
78. Vo A and Bengezi O. Third-degree burns caused by ignition of chlorhexidine: A case report and systematic review of the literature. *Plast Surg (Oakv)*. 2014;22(4):264-6.