

Artículo original

doi: 10.35366/115812

Vancomicina intraósea en artroplastía total de rodilla

Intraosseous vancomycin in total knee arthroplasty

Martínez WF,* Tillet F,‡ Bochaty EJ,§ Loppreite FA¶

Pontificia Universidad Católica Argentina, Facultad de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. Introducción: la profilaxis antibiótica intravenosa ha reducido significativamente la incidencia de infección articular periprotésica (IAP) en cirugías de rodilla. No obstante, para pacientes colonizados con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o aquellos con riesgo de colonización, la profilaxis debe incluir vancomicina. La administración intraósea de vancomicina podría potenciar su efectividad en la artroplastía total de rodilla. **Material y métodos:** se realizó una revisión retrospectiva que incluyó a 143 pacientes en riesgo de IAP programados para artroplastía total de rodilla que recibieron vancomicina intraósea junto a cefazolina intravenosa (IV), a quienes denominamos grupo I (GI), entre mayo de 2021 y diciembre de 2022. Se evaluó la aparición de complicaciones en los primeros tres meses postoperatorios. Los resultados se compararon con 140 pacientes sin factores de riesgo que recibieron profilaxis intravenosa estándar, denominados grupo II (GII). **Resultados:** en el GI, se administraron 500 mg de vancomicina intraósea, inyectados en la tibia proximal, además de la profilaxis intravenosa estándar. En el GII, los pacientes recibieron sólo cefazolina intravenosa. La incidencia de complicaciones fue de 1.64% en el GI y de 1.4% en el GII. La tasa de IAP a los 90 días postoperatorios fue de 0.69% en el GI y de 0.71% en el GII. **Conclusiones:** la administración de vancomicina intraósea, junto con la pro-

ABSTRACT. Introduction: intravenous antibiotic prophylaxis has significantly reduced the incidence of periprosthetic joint infection (PJI) in knee surgeries. However, for patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or those at risk of colonization, prophylaxis should include vancomycin. Intraosseous (IO) administration of vancomycin could enhance its effectiveness in total knee arthroplasty (TKA). **Material and methods:** a retrospective review was conducted, including 143 patients at risk of PJI scheduled for TKA who received IO vancomycin along with intravenous (IV) cefazolin, referred to as group I (GI), between May 2021 and December 2022. The occurrence of complications in the first three postoperative months was evaluated. Results were compared with 140 patients without risk factors who received standard IV prophylaxis, designated as group II (GII). **Results:** in GI, 500 mg of IO vancomycin was administered, injected into the proximal tibia, in addition to standard IV prophylaxis. In GII, patients received only IV cefazolin. The incidence of complications was 1.64% in GI and 1.4% in GII. The PJI rate at 90 postoperative days was 0.69% in GI and 0.71% in GII. **Conclusions:** IO vancomycin administration, along with standard IV prophylaxis, provides a safe and effective alternative for patients at risk of MRSA colonization.

Nivel de evidencia: IV

* Pontificia Universidad Católica Argentina, Facultad de Medicina. Buenos Aires, Argentina; Grupo GRECARO. ORCID: 0009-0004-7249-1563

‡ Clínica San Camilo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; Grupo GRECARO.

§ Instituto de Tratamiento y Rehabilitación Articular, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; Grupo GRECARO.

¶ Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Británico de Buenos Aires, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; Grupo GRECARO.

Correspondencia:

Dr. Walter F Martínez

E-mail: wfm5252@gmail.com

Recibido: 19-01-2024. Aceptado: 22-02-2024.

Citar como: Martínez WF, Tillet F, Bochaty EJ, Loppreite FA. Vancomicina intraósea en artroplastía total de rodilla. Acta Ortop Mex. 2024; 38(3): 172-178. <https://dx.doi.org/10.35366/115812>

filaxis intravenosa estándar, ofrece una alternativa segura y eficaz para pacientes con riesgo de colonización por SARM. Este enfoque minimiza las complicaciones asociadas con el uso intravenoso de vancomicina y soluciona los desafíos logísticos de la administración oportuna.

Palabras clave: vancomicina intraósea, complicaciones, infección articular periprotésica.

This approach minimizes complications associated with IV vancomycin use and addresses logistical challenges of timely administration.

Keywords: intraosseous vancomycin, complications, periprosthetic joint infection.

Abreviaturas:

CIM = concentración inhibitoria mínima.

IAP = infección articular periprotésica.

IV = intravenosa.

KDIGO = *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

MSIS = *Musculoskeletal Infection Society*.

SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Introducción

Las infecciones articulares periprotésicas representan una complicación devastadora que puede ocurrir tras procedimientos de artroplastía. Para reducir la incidencia de infecciones después de un reemplazo articular primario, diversas estrategias clínicas, quirúrgicas y ambientales han demostrado ser efectivas. Estas estrategias incluyen el uso de cemento impregnado con antibióticos en pacientes con factores de riesgo, la minimización del personal en el quirófano, la utilización de luz ultravioleta y, en algunos casos, la implementación de flujo laminar. No obstante, se ha demostrado que la administración profiláctica de antibióticos antes de la incisión quirúrgica es la medida más efectiva para reducir el riesgo de infección articular periprotésica (IAP) en la cirugía articular primaria.¹ En este contexto, las cefalosporinas de primera o segunda generación se recomiendan como la opción profiláctica de preferencia. Sin embargo, debido al incremento en la incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y estafilococo coagulasa negativo resistente a la cefazolina, ha surgido evidencia que respalda el uso de una terapia antibiótica dual, incluyendo vancomicina.² En los Estados Unidos, se estima que entre 0.6 y 6% de la población son portadores nasales de SARM.³ Para aquellos pacientes sometidos a artroplastía de rodilla, la práctica estándar incluye la descolonización prequirúrgica seguida de vancomicina intravenosa (IV) perioperatoria para cubrir SARM.

Es crucial señalar que existen informes que indican un aumento en el riesgo de lesión renal aguda (LRA) postoperatoria en pacientes que reciben cefazolina y vancomicina intravenosa como profilaxis, en comparación con aquellos tratados sólo con cefazolina antes de una artroplastía primaria electiva de rodilla.⁴ La neutropenia asociada a vancomicina, aunque poco frecuente, presenta una incidencia que varía entre 2 y 12%, siendo más relacionada con la duración del tratamiento que con la dosis e influenciada por diversos factores genéticos e inmunológicos.⁵

Adicionalmente, la administración perioperatoria de vancomicina puede causar otras reacciones adversas, siendo la hipotensión la más grave. Esta disminución de la presión arterial inducida por vancomicina suele ocurrir debido a un efecto inotrópico negativo y vasodilatador, asociado con la liberación de histamina. Dicha complicación es más común cuando el fármaco se infunde rápidamente por vía intravenosa. También puede manifestarse como un rubor agudo en la parte superior del torso, conocido como «síndrome del hombre rojo» y puede provocar dolor y espasmo muscular en el pecho o los músculos paravertebrales, simulando un infarto agudo al miocardio.⁶

En la práctica, se debe iniciar la administración de la dosis profiláctica estándar de un gramo al menos una hora antes del inicio de la cirugía. No obstante, esto representa un desafío logístico y puede dejar al paciente desprotegido si la administración no se programa con precisión. Estudios han indicado que sólo un pequeño porcentaje de pacientes recibe su dosis en el momento óptimo en cirugías cardíacas.⁷

Para potenciar la eficacia de los antibióticos profilácticos en la artroplastía total de rodilla, se ha explorado la técnica novedosa de administración regional intraósea de antibióticos usando un manguito hemostático. Este método busca incrementar las concentraciones tisulares de antibióticos al aplicarlos directamente en el hueso metafisario tibial, fluyendo directamente al sistema venoso de la extremidad e impregnando el miembro debajo del torniquete en segundos, lo que resulta en altas concentraciones de antibiótico accesibles para todos los tejidos de la extremidad. Esta técnica ha demostrado lograr concentraciones de antibiótico en tejido y hueso alrededor de la rodilla superiores a las alcanzadas con la administración convencional de antibióticos intravenoso.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración de vancomicina por vía intraósea. Además, comparamos la tasa de IAP después de una artroplastía total de rodilla (ATR) en un grupo de pacientes con factores de riesgo de colonización por SARM, respecto a un grupo control sin factores de riesgo que también recibió artroplastía total de rodilla.

Este estudio retrospectivo y multicéntrico busca contribuir a la comprensión de los riesgos y beneficios asociados con la infusión intraósea de vancomicina en combinación con cefalosporina intravenosa como profilaxis en cirugías

de artroplastía de rodilla. La información obtenida será invaluable para mejorar la seguridad y eficacia de la terapia profiláctica en este contexto, permitiendo tomar decisiones informadas en la práctica clínica.

Material y métodos

Entre mayo de 2021 y diciembre de 2022, llevamos a cabo 283 artroplastías totales de rodilla. Durante este período, clasificamos a los pacientes en dos grupos distintos. El grupo I incluyó a 143 pacientes a quienes se administró profilaxis intraósea con vancomicina, además de la profilaxis convencional con cefalosporinas. Los criterios de inclusión para este grupo fueron pacientes sometidos a artroplastía primaria y programada de rodilla en nuestras instituciones, que presentaban uno o más factores de riesgo de colonización por SARM. Esto incluyó pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 , diabetes insulino dependiente, adicción intravenosa, hemodiálisis, enfermedad renal crónica, enfermedades de la piel crónicas/furunculosis personal y familiar, hospitalización prolongada o transferencia desde otra institución (incluidas comunidades cerradas), hospitalización por más de 24 horas en los tres meses previos a la evaluación, cirugías articulares previas, uso de antibióticos por más de un mes en los seis meses previos (cefalosporinas, quinolonas, múltiples antibióticos), antecedentes de infección o colonización previa por *Staphylococcus aureus*, pacientes con catéteres intravasculares e inmunodeprimidos.^{8,9}

Se excluyeron del estudio los pacientes sometidos a artroplastías de rodilla por fracturas o revisiones protésicas. El grupo II, utilizado como grupo control, consistió en 140 pacientes programados para artroplastía total primaria de rodilla sin colonización ni factores de riesgo de coloniza-



Figura 1: Preparación de la solución.



Figura 2: Incisión del campo adhesivo quirúrgico.

ción. Todos los pacientes de este grupo recibieron profilaxis intravenosa con cefazolina.

Las complicaciones evaluadas para la administración de vancomicina incluyeron hipotensión, lesión renal aguda, neutropenia y el síndrome del hombre rojo. Definimos la hipotensión como una caída de la presión arterial sistólica mayor a 20 mmHg y de la diastólica mayor a 10 mmHg. La lesión renal aguda se determinó siguiendo las últimas guías de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), basadas en cambios en los niveles de creatinina sérica y la producción de orina,¹⁰ considerándose presente cuando la creatinina sérica aumentaba 1.5 veces o más respecto al valor basal o cuando el incremento era de 0.3 mg/dl o más. La neutropenia se definió como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 1,000/ μ l.¹¹

Documentamos la incidencia de IAP hasta los tres meses postoperatorios, utilizando los criterios de diagnóstico de infección periprotésica definidos por la *Musculoskeletal Infection Society* (MSIS).¹²

La técnica para la administración regional intraósea de antibióticos se basó en la descripción de Young y colaboradores;¹³ tras preparar la extremidad y aplicar un torniquete, se disolvió 1 g de vancomicina en 20 ml de solución salina (Figura 1). Luego, se tomaron 10 ml de esta solución y se diluyeron en 140 ml de solución salina. Se procedió a cortar el campo adhesivo (Figura 2) e ingresar en el hueso metafisario de la tibia proximal, medial a la tuberosidad anterior de la tibia, con una aguja de Jamshidi (Figura 3), inyectando los 150 ml de la preparación (Figura 4). La administración intraósea de antibióticos se realizó inmediatamente antes de la incisión cutánea. La dosis no se ajustó para pacientes con obesidad.

Ambos grupos recibieron de forma rutinaria profilaxis antibiótica intravenosa con 1 g de cefazolina (2 g si el peso del paciente era superior a 70 kg y 3 g si superaba los 120 kg). Se examinaron todos los pacientes dentro de las 48 horas postadministración de vancomicina intraósea para detectar la presencia de síndrome del hombre rojo. Se controló la presión arterial inmediatamente después de la infusión de



Figura 3: Perforación del hueso metafisario proximal de la tibia, medial a la tuberosidad anterior de la tibia, con aguja de Jamshidi.



Figura 4: Infusión de vancomicina diluida intraósea.

Tabla 1: Factores de riesgo para infección articular periprotésica presentes en el grupo.

Factores de riesgo	n (%)
Índice de masa corporal ≥ 35	48 (33.58)
Diabéticos insulino dependientes	34 (23.7)
Enfermedad renal crónica	7 (4.89)
Enfermedad autoinmune	10 (6.99)
Enfermedades crónicas de la piel/forunculosis	11 (7.7)
Hospitalización/cirugías previas	22 (15.49)
Adictos endovenosos	7 (4.89)
Antibiótico > 1 mes en los seis meses previos	4 (2.79)

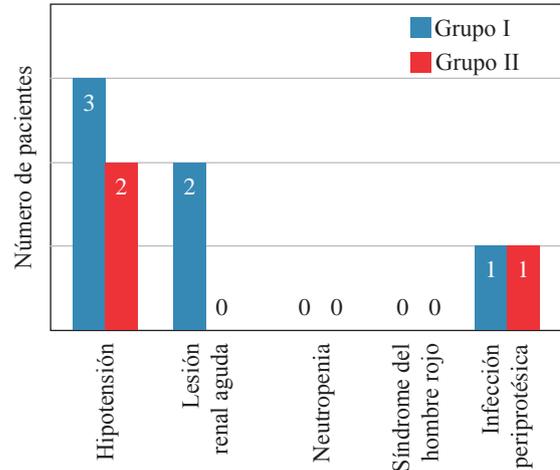


Figura 5: Complicaciones relacionadas con la antibioterapia en ambos grupos.

vancomicina y tras liberar el torniquete. Se verificó el flujo urinario en todos los pacientes y se realizaron análisis de laboratorio antes y después de la cirugía para evaluar la incidencia de lesión renal aguda y neutropenia. Estos análisis incluyeron niveles séricos de urea, creatinina y recuento de glóbulos blancos, realizándose controles de laboratorio a las 48 horas, al mes y a los tres meses postoperatorios.

Resultados

En el grupo I, 94 pacientes presentaban un único factor de riesgo; 49 tenían dos o más comorbilidades que predisponían a la colonización por SARM (*Tabla 1*).

En el grupo I, tratado con vancomicina intraósea, se incluyeron 67 mujeres y 76 hombres, con una edad promedio de 72.4 años (rango: 54 a 84 años). En el grupo II, tratado con antibioterapia intravenosa (IV), se incluyeron 78 mujeres y 62 hombres, con una edad promedio de 69.7 años (rango: 47 a 82 años).

Conforme a los criterios de la guía clínica de KDIGO, dos pacientes del grupo I desarrollaron lesión renal aguda en el postoperatorio. Ambos tenían diagnósticos previos de enfermedad renal crónica (los dos en etapa II según la clasificación de KDIGO) y diabetes tipo II. Estos pacientes recuperaron los valores previos de función renal a las 48 horas.

La enfermedad renal crónica y la diabetes se identificaron como los únicos factores predictivos de lesión renal aguda.

No se registraron casos de neutropenia en este estudio, ni síntomas asociados al «síndrome del hombre rojo».

Tres pacientes en el grupo I y dos en el grupo II, experimentaron hipotensión leve tras la liberación del manguito hemostático (Figura 5).

La tasa de infección periprotésica a los 90 días postoperatorios fue de 0.69% en el grupo I (un caso) y de 0.71% en el grupo II (un caso). El diagnóstico se confirmó me-



Figura 6: Paciente con múltiples cirugías e incisiones previas del grupo I.

diante cultivo de líquido sinovial obtenido por artrocentesis, empleando los criterios de la MSIS. En ambos casos se obtuvieron cultivos positivos con gérmenes fenotípicamente idénticos (criterio mayor). En el paciente del grupo I se identificó un *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. Este paciente tenía antecedentes de drogadicción intravenosa y múltiples cirugías previas en la rodilla por secuelas de fractura tibial tratada con osteosíntesis, que cursó con infección y subsecuente retiro parcial del material (Figura 6). El diagnóstico se realizó a los dos meses postoperatorios y el tratamiento consistió en un colgajo rotacional de gastrocnemio medial y revisión en un tiempo y medio (Figura 7). Se administró antibiótico intravenoso con vancomicina y oral con rifampicina durante 10 días, seguido de tratamiento oral con ciprofloxacina y rifampicina, evolucionando satisfactoriamente hasta la fecha.

En el paciente del grupo II con IAP, se identificó *Escherichia coli* en el cultivo del líquido sinovial. La infección se diagnosticó dos semanas después de la cirugía, optándose por un desbridamiento y recambio de componentes modulares. Se administró tratamiento antibiótico endovenoso con ciprofloxacina durante 10 días, seguido de tratamiento oral con el mismo antibiótico. Sin embargo, la infección recidivó al tercer mes, requiriendo una revisión en dos etapas para su manejo.

Discusión

Diversos estudios han evaluado el impacto de los antibióticos en la prevención de la IAP, especialmente tras la artroplastía total de rodilla, reconociendo su uso preoperatorio como una medida efectiva para reducir el riesgo de infecciones.¹⁴ No obstante, el incremento de infecciones por SARM y las infecciones del sitio quirúrgico han planteado interrogantes sobre el régimen óptimo de profilaxis quirúrgi-

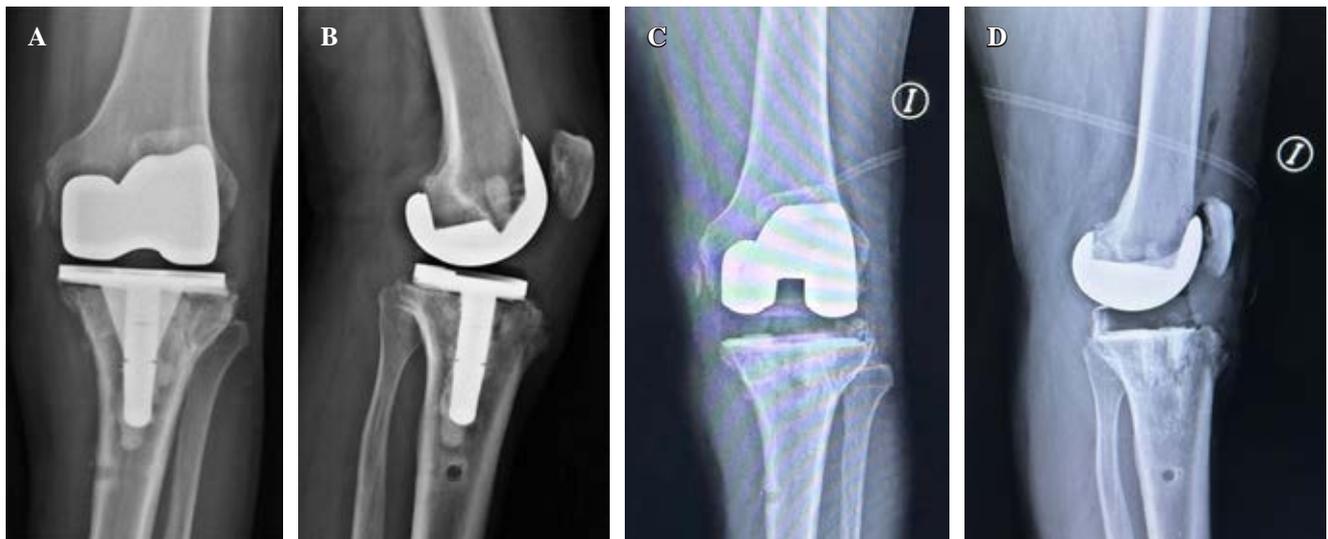


Figura 7: Paciente con aflojamiento precoz de componente tibial. **A)** Rayos X en plano coronal. **B)** Rayos X plano sagital; revisión en un tiempo y medio utilizando prótesis All Poly sin uso de vástagos ni cuñas. **C)** Rayos X en plano coronal. **D)** Rayos X en plano sagital.

ca, generando variaciones en las pautas entre diferentes instituciones y cierto desacuerdo sobre las mejores prácticas.^{13,15}

Aunque los índices de infección observados en ambos grupos de este estudio fueron similares (GI: 0.69% versus GII: 0.71%), es importante destacar que el grupo I incluyó pacientes con múltiples comorbilidades, alto riesgo de colonización por SARM y una mayor predisposición a la IAP. Esto sugiere que la administración intraósea de vancomicina podría ser particularmente beneficiosa en pacientes con factores de riesgo significativos.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de cefazolina para *Staphylococcus* coagulasa negativo varía entre 0.5 a 1.0 µg/ml. Sin embargo, debido al incremento en la resistencia a las cefalosporinas, se han reportado casos con CIM hasta 20 veces superior.¹⁶ Los aislamientos de *Staphylococcus* coagulasa negativo en infecciones nosocomiales, especialmente *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*, suelen mostrar resistencia a múltiples antimicrobianos, incluyendo una resistencia a la metilicina superior a 80%.¹⁷

Aunque la resistencia a los antibióticos sigue aumentando, la mayoría de los SARM y *Staphylococcus* coagulasa negativo continúan siendo susceptibles a la vancomicina, lo que la convierte en una alternativa terapéutica profiláctica viable. La vancomicina exhibe una actividad dependiente de la concentración, siendo crucial alcanzar concentraciones tisulares varias veces superiores a la CIM para inhibir el crecimiento bacteriano y prevenir infecciones.^{18,19}

A pesar de que tradicionalmente se han enfocado en las concentraciones séricas de antibióticos, las concentraciones en el hueso y la grasa subcutánea pueden jugar un papel importante en la prevención de infecciones profundas del sitio quirúrgico.^{20,21} La administración local intraósea de antibióticos profilácticos ha demostrado ser ventajosa, proporcionando concentraciones mucho mayores de antibiótico en el tejido, incluso a dosis más bajas, lo que resulta especialmente útil contra bacterias resistentes a los betalactámicos.^{22,23,24,25}

El Consenso Internacional de Infecciones Musculoesqueléticas ha notado diferencias en la biodisponibilidad de la vancomicina entre su administración intravenosa y la regional intraósea en la artroplastía total de rodilla, sugiriendo que las concentraciones tisulares más altas podrían reducir las tasas de infección, aunque aún es necesario validar este efecto en estudios adicionales.

Estudios recientes han indicado que la técnica de infusión intraósea de antibióticos podría estar asociada con una reducción en las tasas de infección de la articulación periprotésica.²⁶ Es notable que la administración intraósea de vancomicina se haya identificado como una opción segura, evitando los efectos adversos asociados con este antibiótico, como se evidencia en el estudio de Klasan y colaboradores, que no reportó un incremento significativo en la incidencia de lesión renal aguda o neutropenia en pacientes tratados con vancomicina intraósea.²⁷

La investigación futura, mediante ensayos clínicos controlados y aleatorios, es esencial para fundamentar las

decisiones médicas en evidencia sólida. A medida que aumentan las tasas de resistencia a los antibióticos, es crucial desarrollar enfoques innovadores y efectivos para la profilaxis antimicrobiana, mejorando los resultados y la seguridad de los pacientes en procedimientos como la artroplastía total de rodilla.

Futuras investigaciones deberían profundizar en los criterios de selección de pacientes, la duración del seguimiento y otros aspectos metodológicos para reforzar la validez de nuestros hallazgos, ofreciendo perspectivas valiosas para la práctica clínica y la toma de decisiones informadas.

Conclusiones

Este estudio ha evidenciado que la administración intraósea de vancomicina durante la artroplastía total de rodilla no aumenta el riesgo de complicaciones en comparación con la profilaxis antibiótica convencional que utiliza cefalosporinas. Además, este enfoque no está asociado con los efectos adversos característicos de la administración intravenosa de vancomicina y aborda eficazmente los desafíos logísticos relacionados con su administración precisa.

Los hallazgos de nuestra investigación son prometedores y sugieren que la administración intraósea de vancomicina puede representar una alternativa segura para la profilaxis antibiótica en pacientes con alto riesgo de colonización por SARM, con predisposición a infecciones periprotésicas y que están programados para una artroplastía total de rodilla. No obstante, para recomendar su aplicación generalizada en este grupo de pacientes, es esencial contar con evidencia robusta obtenida a través de ensayos clínicos controlados y rigurosos.

Referencias

1. Upadhyaya G, Tewari S. Enhancing surgical outcomes: a critical review of antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery. *Cureus*. 2023; 15(10): e47828. doi: 10.7759/cureus.47828.
2. Peel TN, Astbury S, Cheng AC, Paterson DL, Buising KL, Spelman T, et al. Trial of vancomycin and cefazolin as surgical prophylaxis in arthroplasty. *N Engl J Med*. 2023; 389(16): 1488-98. doi: 10.1056/NEJMoa2301401.
3. Weiser MC, Moucha CS. The current state of screening and decolonization for the prevention of *Staphylococcus aureus* surgical site infection after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 1449-58. doi: 10.2106/JBJS.N.01114.
4. Kim T, Kandiah S, Patel M, Rab S, Wong J, Xue W, et al. Risk factors for kidney injury during vancomycin and piperacillin/tazobactam administration, including increased odds of injury with combination therapy. *BMC Res Notes*. 2015; 8: 579 doi: 10.1186/s13104-015-1518-9.
5. Brandariz Núñez D, Guarc Prades E, García Navarro B, Picón Herrera R, Hernandez Corredoira V. Pancytopenia induced by vancomicina: case report. *Farm Hosp*. 2018; 42(1): 31-2. doi: 10.7399/fh.10886.
6. Southorn P, Plevak D, Wright A, Wilson J. Adverse effects of vancomycin administered in the perioperative period. *Mayo Clin Proc*. 2006; 61(9): 721-4. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62773-6.
7. Garey KW, Dao T, Chen H, Amrutkar P, Kumar N, Reiter M, et al. Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(3): 645-50. doi: 10.1093/jac/dkl279.

8. Walsh AL, Fields AC, Dieterich JD, Chen DD, Bronson MJ, Moucha CS. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nasal colonization in joint arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1530-3. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.038.
9. Campbell KA, Cunningham C, Hasan S, Hutzler L, Bosco JA 3rd. Risk Factors for developing *Staphylococcus aureus* nasal colonization in spine and arthroplasty surgery. *Bull Hosp Jt Dis (2013)*. 2015; 73(4): 276-81.
10. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute kidney injury: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019; 100(11): 687-94.
11. Pai MP, Mercier RC, Koster SA. Epidemiology of vancomycin-induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 224-8. doi 10.1345/aph.1G436.
12. Ponce B, Raines BT, Reed RD, Vick C, Richman J, Hawn M. Surgical site infection after arthroplasty: comparative effectiveness of prophylactic antibiotics: do surgical care improvement project guidelines need to be updated? *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96(12): 970-7. doi: 10.2106/JBJS.M.00663.
13. Young SW, Zhang M, Freeman JT, Vince KG, Coleman B. Higher cefazolin concentrations with intraosseous regional prophylaxis in TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 244-9.
14. Mabrouk A, Abouharb A, Stewart G, Palan J, Pandit H. National variation in prophylactic antibiotic use for elective primary total joint replacement. *Bone Jt Open*. 2023; 4(10): 742-9. doi: 10.1302/2633-1462.410.BJO-2023-0055.R1.
15. Crawford T, Rodvold KA, Solomkin JS. Vancomycin for surgical prophylaxis? *Clin Infect Dis*. 2012; 54(10): 1474-9. doi: 10.1093/cid/cis027.
16. Yamada K, Matsumoto K, Tokimura F, Okazaki H, Tanaka S. Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3486-94.
17. Cunha ML, Rugolo LM, Lopes CA. Study of virulence factors in coagulase-negative staphylococci isolated from newborns. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006; 101(6): 661-8.
18. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2138-44.
19. Larsson AJ, Walker KJ, Raddatz JK, Rotschafer JC. The concentration independent effect of monoexponential and biexponential decay in vancomycin concentrations on the killing of *Staphylococcus aureus* under aerobic and anaerobic conditions. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 38: 589-97.
20. Sharareh B, Sutherland C, Pourmand D, Molina N, Nicolau DP, Schwarzkopf R. Effect of body weight on cefazolin and vancomycin trabecular bone concentrations in patients undergoing total joint arthroplasty. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016; 17: 71-7.
21. Graziani AL, Lawson LA, Gibson GA, Steinberg MA, MacGregor RR. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988; 32: 1320-2.
22. Young SW, Zhang M, Freeman JT, Mutu-Grigg J, Pavlou P, Moore GA. The Mark Coventry Award: higher tissue concentrations of vancomycin with low-dose intraosseous regional versus systemic prophylaxis in TKA: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 57-65.
23. Young SW, Zhang M, Moore GA, Pitto RP, Clarke HD, Spangehl MJ. The John N. Insall Award: Higher tissue concentrations of vancomycin achieved with intraosseous regional prophylaxis in revision TKA: a randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2018; 476: 66-74.
24. Ravi S, Zhu M, Luey C, Young SW. Antibiotic resistance in early periprosthetic joint infection. *ANZ J Surg*. 2016; 86: 1014-8.
25. Yamada K, Matsumoto K, Tokimura F, Okazaki H, Tanaka S. Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3486-94.
26. Parkinson B, McEwen P, Wilkinson M, Hazratwala K, Hellman J, Kan H, et al. Intraosseous regional prophylactic antibiotics decrease the risk of prosthetic joint infection in primary TKA: a multicenter study. *Clin Orthop Relat Res*. 2021; 479(11): 2504-12. doi: 10.1097/CORR.0000000000001919.
27. Klasan A, Patel CK, Young SW. Intraosseous regional administration of vancomycin in primary total knee arthroplasty does not increase the risk of vancomycin-associated complications. *J Arthroplasty*. 2021; 36(5): 1633-7. doi: 10.1016/j.arth.2020.12.034.