

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**TESIS DOCTORAL**

**Clínica, epidemiología y pronóstico de la infección de prótesis  
articular. Estudio multicéntrico.**

**María Isabel Nieto Díaz de los Bernardos**

Directores:

María Dolores del Toro López

Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla

Aurelio Borrás Verdera

Departamento de Cirugía, Universidad de Sevilla

“Cuanto más alto coloque el hombre su meta,  
tanto más crecerá.”

# **Agradecimientos**

A M<sup>a</sup> Dolores del Toro, directora de esta tesis, por tantas horas extras dedicadas para que este trabajo saliese adelante, por tu entusiasmo y dedicación. Gracias por tomarte tan en serio tu trabajo, con profesionales como tú la figura del médico será siempre admirada.

A Aurelio Borrás, codirector de esta tesis, por todo tu apoyo y confianza que has depositado en mí desde el inicio de mi residencia.

A M<sup>a</sup> Ángeles García Frasset, mi tutora durante y después de la residencia, por tu amistad e inestimable apoyo, por haberme inculcado desde mis inicios tu buen hacer y afán de mejora. Es un verdadero privilegio aprender de ti.

A Don Carlos Iturrate, por enseñarme a tratar con respeto mi profesión.

A mis amigos y compañeros, Belén, Pilar, María, Rocío, Curro, Álvaro, y a todos los demás, que me contagiaron el entusiasmo de aprender, por compartir conmigo tantos momentos inolvidables. Por vuestra amistad, gracias.

A los miembros de la Unidades de Cirugía Ortopédica y Traumatología y Enfermedades Infecciosas que, de un modo u otro, han hecho posible la realización de este trabajo. Por vuestra ayuda y palabras de ánimo.

A todos los miembros del Grupo de estudio de infecciones osteoarticulares de la SAEI que participaron en la recogida de datos del estudio multicéntrico. Sin vosotros no hubiera sido posible la realización de la mayor parte de este trabajo.

A Pedro, por el tiempo regalado, por apoyarme siempre, por tu comprensión y sacrificio para que fuera posible la finalización de este trabajo, por hacer que todo parezca sencillo y hacerme sentir capaz de realizarlo. Me siento afortunada por haberte conocido.

A Isabel, por tantas horas robadas. Tus risas han sido el empuje final de este trabajo.

A mi madre y a mi hermana, sin vosotras no hubiera llegado donde estoy.

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	i
<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	1
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
1. Etiopatogenia de la infección de prótesis articular.....	7
2. Clasificación de la infección de prótesis articular.....	13
3. Factores de riesgo de la infección de prótesis articular.....	15
4. Clínica.....	19
5. Diagnóstico.....	20
5.1. Datos de laboratorio.....	21
5.2. Anatomía Patológica.....	24
5.3. Pruebas de imagen.....	24
5.4. Microbiología.....	27
5.4.1. Muestras microbiológicas preoperatorias o no quirúrgicas.....	27
5.4.2. Muestras microbiológicas quirúrgicas.....	28
6. Tratamiento de la infección de prótesis articular.....	31
6.1. Tratamiento quirúrgico.....	32
6.1.1. Desbridamiento con retención de la prótesis.....	33
6.1.2. Recambio de la prótesis en un tiempo.....	34
6.1.3. Recambio de la prótesis en dos tiempos.....	35
6.1.4. Artrodesis.....	36
6.1.5. Artroplastia de resección.....	38
6.1.6. Amputación.....	39
6.2. Tratamiento médico.....	41
7. Prevención de la infección de prótesis articular.....	46
<b>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	49
<b>OBJETIVOS</b> .....	53
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	55
1. Ámbito y población de estudio.....	56

2. Diseño del estudio.....	57
3. Variables y definiciones.....	58
3.1. Variables resultado.....	58
3.2. Variables secundarias y explicativas.....	59
3.3. Definiciones.....	62
3.3.1. Infección de prótesis articular.....	62
3.3.2. Clasificación de las infecciones.....	63
3.3.3. Fracaso del tratamiento de la infección.....	63
3.3.4. Curación.....	64
3.3.5. Tipo de procedimiento quirúrgico.....	64
3.3.6. Adecuación del tratamiento quirúrgico.....	64
3.3.7. Adecuación del tratamiento antimicrobiano.....	65
3.3.8. Pronóstico funcional.....	65
4. Análisis estadístico.....	65

**RESULTADOS.....67**

1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección de prótesis articular.....	68
2. Pruebas complementarias y datos de laboratorio.....	72
3. Etiología y microbiología de la infección protésica.....	73
4. Tratamiento de la infección de prótesis articular.....	74
4.1. Manejo quirúrgico de las infecciones protésicas.....	74
4.2. Tratamiento médico de las infecciones protésicas.....	78
5. Diferencias epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico, y pronósticas, según el tipo de hospital participante.....	85
6. Pronóstico de los pacientes con infección de prótesis articular.....	87
6.1. Manejo y pronóstico de las infecciones agudas.....	92
6.2. Manejo y pronóstico de las infecciones crónicas.....	97
7. Infecciones de prótesis de cadera: características diferenciales y pronóstico.....	102
7.1. Población de estudio.....	102
7.2. Diagnóstico microbiológico.....	104
7.3. Tratamiento médico y quirúrgico.....	104
7.4. Análisis del pronóstico.....	105

8. Infecciones protésicas producidas por <i>Staphylococcus aureus</i> .....	109
8.1. Descripción de las infecciones producidas por <i>Staphylococcus aureus</i> .....	109
8.2. Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina <i>versus</i> infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina.....	113
9. Infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos.....	115
9.1. Descripción de las infecciones producidas por bacilos gram-negativos.....	115
9.2. Manejo y pronóstico de las infecciones por bacilos gram-negativos.....	117
<b>DISCUSIÓN</b> .....	121
1. Diferencias epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico y pronósticas, según el tipo de hospital participante.....	122
2. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección de prótesis articular, los diferentes tipos de infección y su etiología.....	124
3. Análisis del pronóstico de las infecciones protésicas en función de sus tipos, la etiología y el manejo quirúrgico realizado en cada tipo de infección.....	130
4. Análisis de las características clínicas, epidemiológicas y pronósticas de los pacientes con infección de prótesis parciales y totales de cadera.....	138
5. Infecciones protésicas producidas por <i>Staphylococcus aureus</i> .....	141
6. Infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos. ....	144
7. Limitaciones del estudio.....	146
<b>CONCLUSIONES</b> .....	149
<b>ANEXOS</b> .....	153
Anexo 1. Protocolo de recogida de datos de infección protésica.....	154
Anexo 2. Recomendaciones generales para el manejo de los pacientes con infección de prótesis articular.....	159
Anexo 3. Índice de tablas.....	164
Anexo 4. Índice de figuras.....	167

<b>ABREVIATURAS</b> .....	169
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	171

# **Introducción**

La sustitución protésica de las articulaciones ha sido uno de los mayores avances logrados por la cirugía ortopédica en los últimos decenios. Desde la década de los 60, cuando John Charnley diseñó una artroplastia de reemplazo total de cadera, se han desarrollado y comercializado una enorme variedad de implantes destinados al tratamiento de la patología articular, que han permitido la recuperación funcional y la desaparición del dolor de muchos pacientes con artropatías.

Los resultados de la cirugía de implantación protésica articular se consideran muy buenos; menos del 10% de los pacientes desarrollan complicaciones relacionadas con el implante a lo largo de su vida<sup>1,2</sup>. La infección protésica es la segunda causa de fracaso de una artroplastia de rodilla, y la tercera en la de cadera, siendo el aflojamiento aséptico el motivo más frecuente de fracaso en la rodilla<sup>3</sup> y el segundo en la cadera<sup>4</sup>. Como se comentará después, la incidencia de infección protésica no es muy alta, pero conlleva un aumento de la morbilidad en estos pacientes, y un importante incremento de los gastos hospitalarios, suponiendo una de las complicaciones más temidas y catastróficas en este tipo de procedimientos quirúrgicos. Debido a la ausencia de estudios bien diseñados, aleatorizados y controlados, con periodos de seguimiento suficientes, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones asociadas a prótesis articulares se basa fundamentalmente en estudios observacionales, series de casos cortas y en la experiencia personal, y puede diferir sustancialmente entre hospitales y países. Por otro lado, el manejo de esta complicación requiere un abordaje multidisciplinar, con la implicación de traumatólogos, infectólogos, microbiólogos, radiólogos y patólogos.

Gracias a las medidas de prevención y a la mejora en las técnicas quirúrgicas se ha conseguido reducir la tasa de infección a menos del 1% en las prótesis de cadera y hombro<sup>5,6</sup>, menos del 2% en las de rodilla<sup>7</sup>, y menos del 9% en las prótesis de codo<sup>8</sup>. Sin embargo, la situación en la mayoría de centros no es tan buena<sup>9,10</sup>. Estos porcentajes posiblemente estén subestimados por diferentes motivos; primero, porque muchos casos de aflojamiento aséptico posiblemente se traten de infecciones que pasaron desapercibidas. En segundo lugar, los índices de infección en las revisiones son considerablemente superiores que en las artroplastias primarias<sup>11</sup>. Y por último, el hecho de que algunas infecciones se produzcan por vía hematógena o aquellas perioperatorias que tienen un periodo de latencia mayor, no son consideradas en muchos estudios de incidencia.

## 1. Etiopatogenia de la infección de prótesis articular.

Las rutas principales a través de las cuales los microorganismos llegan al implante y producen las infecciones protésicas son:

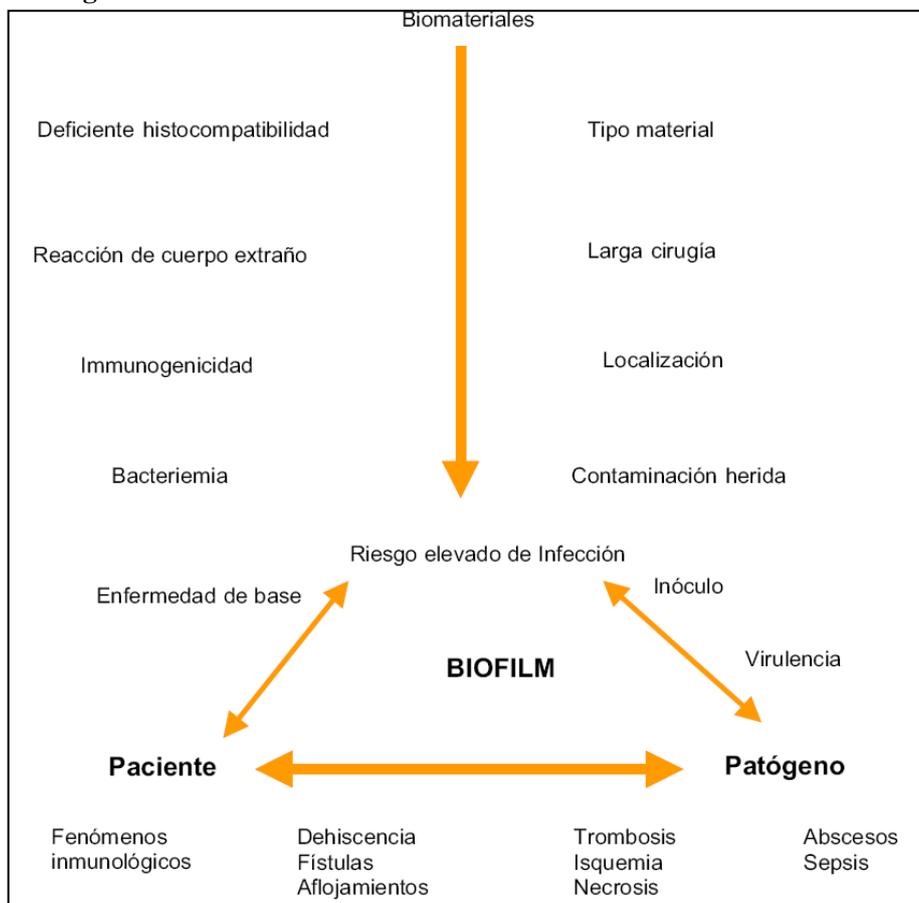
a. *Introducción del agente causal localmente.* Lo más frecuente es que se produzca en el momento del implante a partir de la flora cutánea del propio paciente, pero también a partir del personal sanitario que realiza la intervención o del medio ambiente del quirófano. Más de las tres cuartas partes de estas infecciones están producidas por *Staphylococcus* spp. u otros microorganismos gram-positivos<sup>12</sup>. También es posible, aunque menos frecuente, que la infección de la prótesis se desarrolle por extensión desde un foco adyacente de infección, como desde la herida quirúrgica, una herida traumática penetrante, o por la reactivación de una osteomielitis crónica latente<sup>13</sup>.

b. *Vía hematógena,* durante una bacteriemia primaria o secundaria a un foco distante de infección. Son infecciones que pueden aparecer en cualquier momento desde la implantación de la prótesis, sin embargo, suelen ser tardías<sup>13</sup>. El microorganismo más frecuentemente implicado es *Staphylococcus aureus*<sup>14</sup>. Los orígenes de estas bacteriemias pueden ser: 1) Procesos piógenos de la piel, asociados con infecciones estreptocócicas (estreptococos de los grupos A, B, C y G) y, en su gran mayoría, estafilocócicas (*S. aureus* y *S. epidermidis*)<sup>14</sup>. Suponen la causa más frecuente de la vía hematógena, alcanzando casi el 50% en algunas series<sup>15</sup>; 2) Infecciones bucodentales o manipulaciones en estas áreas, producidas por estreptococos del grupo viridans y anaerobios (*Peptococcus* spp. y *Peptostreptococcus* spp.)<sup>14</sup>; 3) Infecciones genitourinarias y gastrointestinales, responsables de infecciones producidas por bacilos gram-negativos, enterococos y anaerobios<sup>14</sup>. Son más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos, que suelen tener bacteriemias recurrentes, y en los pacientes con sondaje vesical<sup>13</sup>. El riesgo global de infección protésica secundaria a una bacteriemia es bajo si se tiene en cuenta al conjunto de patógenos<sup>16</sup>; sin embargo, si la bacteriemia está producida por *S. aureus*, este riesgo aumenta. Así, Murdoch y cols. observaron que durante una bacteriemia por *S. aureus*, 15 de 44 pacientes con prótesis articulares desarrollaron infección de las mismas<sup>17</sup>.

La infección asociada a una prótesis articular suele desarrollarse en el tejido óseo adyacente al material protésico. En el caso de las prótesis cementadas con polimetilmetacrilato, la infección se desarrolla en la superficie de contacto entre el hueso y el cemento, y en las no cementadas, en el hueso contiguo a éstas<sup>14</sup>.

La patogénesis de las infecciones protésicas es un fenómeno complejo en el que intervienen distintos factores relacionados con el paciente, el implante y el microorganismo (Figura 1).

**Figura 1. Patogenia de la infección.**



Tomado de la referencia 18.

De entre los factores relacionados con el paciente, el más importante es la disminución de la inmunidad (sistémica, local o de ambas a la vez). La disminución de la inmunidad local se ve favorecida por factores de la intervención quirúrgica que interfieren con la resistencia del paciente a la infección, como la presencia de tejido desvitalizado, la lesión de la pared vascular, la presencia de cuerpos extraños y la

existencia de hematomas que provocan una disminución de la perfusión. Este deterioro de la microcirculación impide la correcta llegada de los antibióticos y mantiene a los patógenos a salvo de las defensas inmunológicas circulantes (leucocitos, anticuerpos y complemento), de tal forma que la infección puede producirse con un inóculo bacteriano muy bajo (menos de 100 unidades formadoras de colonias por gramo de tejido) y por microorganismos poco virulentos o habitualmente contaminantes<sup>12,19,20</sup>. Zimmerli y cols., en un trabajo experimental, observaron que en presencia de un cuerpo extraño subcutáneo, el inóculo de *S. aureus* necesario para producir una infección era del orden de 100.000 veces menor que en ausencia del mismo<sup>21</sup>. Por otro lado, el deterioro inmunológico secundario a una neoplasia, diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica, también se asocia a un mayor riesgo de infección tras la colocación de material protésico<sup>22,23</sup>.

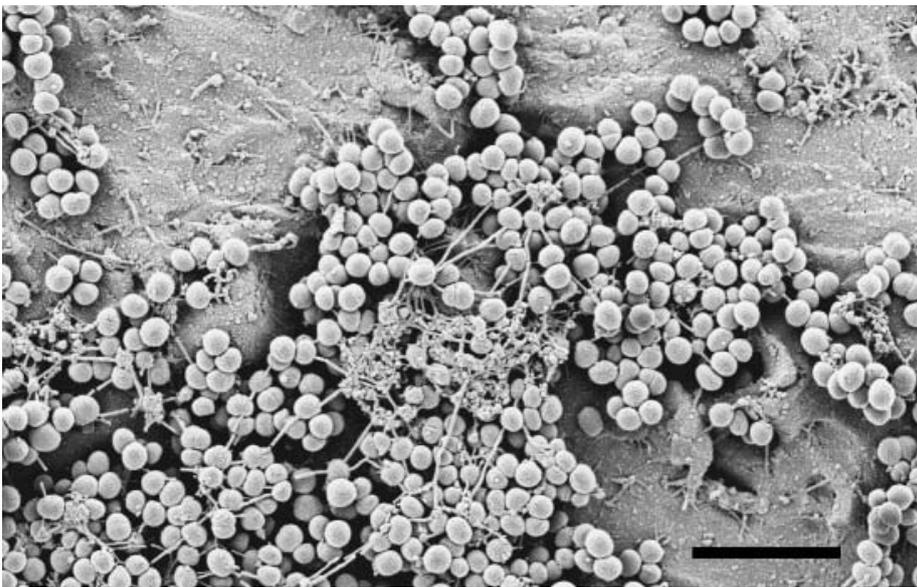
El cemento de polimetilmetacrilato en comparación con otras sustancias inertes<sup>12</sup>, favorece más estas infecciones. En su forma monomérica, se ha observado que es capaz de inhibir in vitro la acción fagocítica, linfocítica y del complemento<sup>24-26</sup>; y el propio proceso de polimerización parece aumentar el riesgo de infección, posiblemente debido al notable calor que se genera por esta reacción in vivo<sup>27</sup>. La respuesta del paciente al cemento también puede participar en la patogenia de la infección. Determinadas proteínas denominadas adhesinas, como la fibronectina, parece que aumentan la adherencia in vivo de *S. aureus* al polimetilmetacrilato y a la prótesis, y pueden favorecer el desarrollo de la infección<sup>28</sup>. Por otra parte, los biomateriales pueden dañar los tejidos circundantes y causar intolerancia o rechazo del implante, en forma de una reacción crónica granulomatosa a cuerpo extraño mediada por células multinucleadas que fagocitan partículas de estos biomateriales. La presencia de microorganismos en la interfase entre el hueso y el implante activa las células proinflamatorias y los mecanismos enzimáticos que serán responsables de las manifestaciones clínicas de la infección<sup>29</sup>.

En presencia de biomateriales, y una vez producida la adhesión bacteriana a los mismos, muchas bacterias son capaces de elaborar un material exopolisacárido fibroso, que recibe el nombre de glucocáliz, que conforma una estructura tridimensional con una organización espacial compleja denominada biocapa o biofilm (figura 2). Dentro de éstas, los microorganismos son más resistentes tanto a los agentes antimicrobianos

como a la respuesta inmune del paciente<sup>30-32</sup>. En la formación de estas biocapas se pueden distinguir tres fases (figura 3):

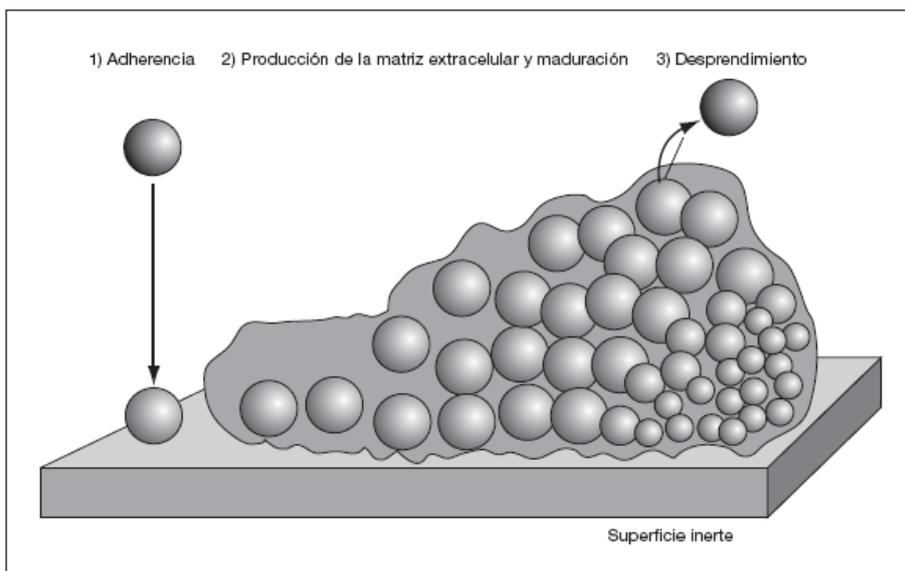
- 1) adherencia del microorganismo a la superficie;
- 2) producción de la matriz extracelular; y
- 3) desprendimiento de parte de la biocapa al medio.

**Figura 2. Micrografía electrónica de barrido de una biocapa de *Staphylococcus epidermidis* en material extraño.**



Tomado de la referencia 12.

**Figura 3. Pasos implicados en la formación de una biocapa.**



Tomado de la referencia 33.

En el interior de estas biocapas, a través de mediadores, las bacterias establecen un mecanismo de comunicación celular, el quorum sensing, cuyo resultado es la expresión coordinada de genes específicos y el cambio en su comportamiento hacia una fase multicelular. Posteriormente, algunas bacterias de la matriz del biofilm se liberan del mismo (bacterias planctónicas), cerrando el proceso de desarrollo de formación del biofilm<sup>34</sup>.

Las bacterias presentes en las biocapas tienen mayor resistencia a los agentes antimicrobianos que sus homólogas planctónicas<sup>35,36</sup>. La resistencia en este tipo de estructuras es multifactorial, varía de unas especies a otras y se debe tanto a las características fisiológicas de las bacterias individuales de la biocapa, como a la ultraestructura de la misma<sup>37,38</sup>. Los mecanismos responsables del elevado grado de resistencia a los agentes antimicrobianos pueden ser uno o más de los siguientes<sup>36</sup>:

- a) concentraciones de antibióticos bajas debido al retraso de su difusión al reaccionar químicamente con la matriz extracelular de la biocapa,
- b) tasa disminuida de crecimiento de los microorganismos en el interior de la biocapa, debido a su modificación fenotípica,
- c) entorno celular de hipoxia, depleción de nutrientes, y pH ácido que enlentece la captación de antibióticos,
- d) mecanismos de resistencia expresados en bacterias planctónicas,
- e) el contacto interbacteriano en el biofilm puede incrementar la transferencia de plásmidos y favorecer la aparición de resistencias adquiridas y, en ocasiones,
- f) el papel del biomaterial en la inducción de resistencias.

Las biocapas se forman con gran rapidez, de manera que se consideran ya maduras a los 7 días de evolución<sup>39</sup>; a partir de los diez días, la respuesta antibiótica disminuye. Este fenómeno afecta a todos los antibióticos, que pueden necesitar concentraciones de 500 a 1000 veces superiores, dependiendo del antimicrobiano<sup>35,40</sup>. En el caso de *S. aureus*, los más afectados son los aminoglucósidos, los glucopéptidos y los betalactámicos, mientras que las fluorquinolonas, rifampicina, macrólidos, clindamicina y linezolid mantienen mejor actividad. En el caso de los bacilos gram-negativos, las fluorquinolonas muestran la mayor actividad<sup>35,36,40</sup>. Las bacterias que se desprenden de la biocapa y se vuelven planctónicas recuperan de nuevo la sensibilidad

original de la cepa bacteriana<sup>41</sup>, y van a ser responsables de los síntomas clínicos de la infección que presente el paciente al activar la cascada de la inflamación<sup>35</sup>.

Estas biocapas suelen ser responsables de la recidiva de la infección protésica después de retirar los antibióticos, de la aparición de infecciones tardías meses después de la cirugía, del fracaso del tratamiento antibiótico cuando no se retira la prótesis y de la dificultad de demostrar la infección en aspirados de líquido articular o cuando las muestras para cultivo microbiológico no se toman en la vecindad de la prótesis<sup>42</sup>.

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en la infección protésica son los cocos gram-positivos, que representan aproximadamente un 65% de las infecciones<sup>12,22</sup>, y en orden de frecuencia incluyen a *Staphylococcus* coagulasa-negativa (30-43%), *S. aureus* (12-23%), *Streptococcus* (9-10%), y *Enterococcus* (3-7%). Los bacilos gram-negativos, como *Escherichia coli*, otras enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, suelen producir el 10-15% de las infecciones<sup>19</sup>. Algunos microorganismos considerados habitualmente contaminantes pueden producir también infecciones, como *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. y *Propionibacterium* spp., este último es causa común de infecciones de prótesis de hombro. Son poco frecuentes las infecciones por hongos (*Candida* spp.) o micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*). En aproximadamente un 11% de los casos no es posible identificar al agente causante de la infección<sup>12,43,44</sup>. En la tabla 1 se describen los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en las infecciones de prótesis articulares. El bajo porcentaje de aislamientos de bacterias anaerobias y la elevada proporción de casos con cultivos negativos, son posiblemente el reflejo de las limitaciones de los métodos microbiológicos empleados en los distintos estudios<sup>42</sup>.

**Tabla 1. Etiología de la infección protésica.**

Patógenos	Frecuencia (%)
<i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativa	30-43
<i>Staphylococcus aureus</i>	12-23
Bacilos gram-negativos	10-15
Flora mixta	10-11
<i>Streptococcus</i>	9-10
<i>Enterococcus</i>	3-7
Anaerobios	2-4
Otros	0-2

## 2. Clasificación de la infección de prótesis articular.

Se han propuesto diversas clasificaciones para las infecciones asociadas a las prótesis articulares. Las más conocidas y utilizadas son la propuesta por Tsukayama en la década de los 90<sup>45</sup> y la propuesta por el grupo de Zimmerli<sup>12</sup>, pero no existe consenso sobre cuál es la más conveniente o cuál puede ofrecer más ventajas.

La clasificación de Tsukayama y cols. modificada<sup>46</sup> está basada en el tiempo desde la implantación protésica y en el modo en el que presumiblemente se ha producido la infección, y es muy útil para el manejo terapéutico de la infección protésica. Clasifica a las infecciones en 4 categorías:

- Aguda postquirúrgica: cuando los síntomas aparecen en el primer mes después de la cirugía. Generalmente se adquiere durante la cirugía o por infección de la herida quirúrgica, y los microorganismos más frecuentemente implicados son los estafilococos, principalmente *S. aureus*, y los bacilos gram-negativos<sup>12,19</sup>.
- Crónica postquirúrgica: que incluye a los pacientes que presentan signos sugestivos de infección que se inician después del primer mes de la cirugía y hasta 2 años después de la misma. Puede manifestarse meses o años después del implante a pesar de tener una adquisición durante el procedimiento quirúrgico, debido al pequeño inóculo bacteriano y la baja virulencia de los microorganismos causales, como los *Staphylococcus* coagulasa-negativa o *P. acnes*. La sintomatología suele ser larvada y es necesario hacer un diagnóstico diferencial con el aflojamiento aséptico<sup>12,19</sup>.
- Aguda hematógena: cuando los síntomas se presentan de forma aguda pero generalmente pasado el año de la implantación protésica, y suele estar asociada a una bacteriemia previa. El diagnóstico es claro en los pacientes asintomáticos y con prótesis con buena funcionalidad, pero a veces la infección se desarrolla en pacientes con dolor crónico y aflojamiento aséptico, que favorece el anidamiento de las bacterias en el contexto de una bacteriemia<sup>19</sup>. Como ya se refirió anteriormente, estas infecciones suelen estar producidas por *S. aureus*, enterobacterias, enterococos y estreptococos.

- Cultivos intraoperatorios positivos en un recambio protésico sin sospecha de infección (CIOP): cuando al recambiar una prótesis sin datos clínicos o analíticos de infección se obtienen cultivos intraoperatorios positivos. Es decir, son infecciones crónicas subclínicas tratadas con recambio protésico en un tiempo<sup>19</sup>.

La frecuencia relativa de los diferentes tipos de infección protésica depende de las características epidemiológicas de la población estudiada, pero se calcula entorno al 35% en las infecciones agudas postquirúrgicas, el 50% en las crónicas postquirúrgicas, el 10% en las agudas hematógenas y el 5% en los CIOP<sup>45,47,48</sup>.

La clasificación utilizada por el grupo de Zimmerli<sup>12</sup> está basada sólo en el tiempo de infección, y considera a las infecciones como precoces cuando ocurren dentro de los 3 primeros meses de la implantación protésica, retardadas o crónicas cuando ocurren entre los 3 y los 24 meses de la cirugía, y tardías, a partir de los dos años de la cirugía y asociadas generalmente a un episodio de bacteriemia.

Otra clasificación es la propuesta por McPherson y cols., que categoriza a las infecciones no sólo por el tipo de infección sino también teniendo en cuenta al huésped<sup>49,50</sup>, similar al sistema de estadificación que Cierny-Mader hace con la osteomielitis<sup>51</sup>. Este sistema incluye los 3 primeros tipos de la clasificación de Tsukayama, que son categorizados en tipos I, II, o III. Además, el estado inmunológico del paciente es clasificado en grado A (no inmunodeprimido), B (inmunodeprimido), o C (gravemente inmunodeprimido), según la presencia de un número de factores, como neutropenia, bajo nivel de células T CD4, o edad mayor de 80 años. Y finalmente, la extremidad afectada se clasifica en grado 1 (no inmunocomprometida), 2 (inmunocomprometida), o 3 (significativamente inmunocomprometida), según la presencia de infección crónica local activa, pérdida de piel y partes blandas, y presencia de fistula o absceso subcutáneo, entre otros factores. Este sistema permite un tratamiento más individualizado y da más información acerca del pronóstico de la infección.

### 3. Factores de riesgo de la infección de prótesis articular.

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados con el desarrollo de infecciones en prótesis articulares, entre los que destacan los factores intrínsecos del paciente, factores relacionados con el preoperatorio de la implantación protésica, factores perioperatorios y factores postoperatorios. En la tabla 2 se muestran los factores de riesgo asociados a la infección protésica en estudios en los que se ha realizado análisis multivariante. Son de especial relevancia los factores relacionados con el paciente, en particular los que hacen referencia a las comorbilidades. Varios estudios han demostrado que los pacientes con diabetes mellitus presentan riesgo elevado de infección en cirugía protésica<sup>52-55</sup>. Un estudio retrospectivo de 8.494 artroplastias mostró un riesgo de infección tres veces mayor en pacientes con diabetes<sup>54</sup>; más recientemente, Mraovic y cols., observaron que los pacientes con diabetes mellitus y los que tenían cifras elevadas de glucemia en sangre en el postoperatorio aún sin haber sido diagnosticados de diabetes mellitus, presentaban aumento del riesgo de infección<sup>53</sup>.

En un estudio de la Clínica Mayo de Rochester, se observó que los pacientes con artritis reumatoide a los que se les implantaba una prótesis de cadera o rodilla tenían mayor riesgo de sufrir una infección que los pacientes con osteoartritis<sup>56</sup>. Wilson y cols., en un trabajo realizado en pacientes con artroplastias de rodilla mostró resultados similares: los pacientes con artritis reumatoide y en particular los hombres, presentaban mayor riesgo de infección que los pacientes con osteoartritis<sup>57</sup>. Otros factores relacionados con mayor riesgo de infección son la necrosis avascular y la psoriasis<sup>57-59</sup>.

Berbari y cols<sup>22</sup>, en un estudio caso-control con 462 casos de infección protésica, encontraron como factor de riesgo la existencia de una neoplasia asociada. Identificado por otros autores como factor de riesgo<sup>60</sup>, no ha podido ser probado por otros<sup>23</sup>.

Una nutrición deficiente puede predisponer a la infección; la desnutrición se considera importante cuando el recuento de linfocitos es menor de  $1.500 \text{ mm}^3$ , y cuando los niveles de albúmina en suero son menores de  $3,5 \text{ g/dl}$ <sup>61</sup>. Peersman y cols., en un estudio de casos y controles, refieren un aumento del riesgo de infección con la malnutrición<sup>23</sup>; aunque Berbari solo lo encuentra cuando el recuento de linfocitos es menor de  $1.500 \text{ por mm}^3$ <sup>22</sup>. Greene y cols. recogieron el estado nutricional pre y

postoperatorio de pacientes intervenidos de prótesis de rodilla y cadera y observaron que los pacientes con niveles de albúmina inferiores a 3,5g/dl tenían un riesgo 7 veces mayor de complicaciones graves de la herida quirúrgica, como infecciones o dehiscencia, y que recuentos de linfocitos inferiores a 1.500 por mm<sup>3</sup> se asociaban a un incremento de 5 veces en dichas complicaciones<sup>61</sup>. En estas situaciones la función inmune se encuentra alterada, afectando los procesos de síntesis y regeneración de los tejidos, y a la capacidad defensiva del huésped contra la infección<sup>62,63</sup>.

El uso de corticoides orales también ha sido relacionado con un aumento del riesgo de infección<sup>57</sup>. La obesidad<sup>23,53,54,57,64</sup>, el hábito tabáquico<sup>23,65</sup> y el INR alargado<sup>53,66</sup> son otros factores asociados con un incremento del riesgo de infección protésica. En cuanto a la edad, hay autores que identifican la edad avanzada como factor de riesgo independiente de infección de localización quirúrgica<sup>9</sup>; sin embargo, hay otros que no encuentran relación con la edad e incluso consideran la edad avanzada como un factor protector<sup>54,67,68</sup>.

El índice ASA (American Society of Anesthesia), que clasifica a los pacientes según su situación basal antes de someterse a una cirugía, es un factor de riesgo independiente de infección de localización quirúrgica (cuando es mayor o igual a 3) en artroplastia de cadera y rodilla<sup>9,69</sup>. El NNIS (National Nosocomial Index Score), que es un índice que estratifica a los pacientes en cuatro grados en función del índice ASA, el tipo de cirugía y la duración de la intervención<sup>70,71</sup>, se considera uno de los principales predictores de infección protésica<sup>22,72</sup>. La duración de la intervención quirúrgica por sí sola ha sido relacionada con el riesgo de infección<sup>9,23,53,60</sup>. Las intervenciones prolongadas incrementan el tiempo de exposición de la herida a bacterias ambientales, y el trato de los tejidos blandos, la hemostasia, el cierre cuidadoso de los planos y la prevención de áreas de necrosis tisular influyen positivamente en la reducción del riesgo de infección<sup>3,73</sup>.

El tiempo de ingreso preoperatorio prolongado se ha relacionado con un aumento del riesgo de infección de la herida quirúrgica<sup>74</sup>. En una serie de 23.649 intervenciones, la infección fue del 1,1% en los pacientes que ingresaron el mismo día de la cirugía, mientras que en los que habían ingresado dos semanas antes de la cirugía fue del 4,3%<sup>75</sup>. Esto podría estar relacionado con el hecho de que los pacientes con una

estancia más prolongada tienen más comorbilidades que precisan ser tratadas o compensadas antes de la cirugía. De hecho, recientemente se ha comunicado un mayor riesgo de infección protésica en los pacientes con fractura de cadera que tenían una estancia preoperatoria más prolongada<sup>76</sup>.

Varios autores asocian la artroplastia secundaria o prótesis de revisión y el antecedente de cirugía ortopédica sobre la misma articulación con mayor riesgo de infección<sup>22,56,60,72</sup>. Esto puede ser en parte un reflejo de una infección oculta que pasa desapercibida y que se manifiesta tras la cirugía de revisión, pero también que la capacidad de regeneración y defensa de los tejidos está disminuida por las cirugías previas. Los pacientes con antecedentes de infección, como una artritis séptica u osteomielitis contigua, tienen también mayor riesgo de infección postquirúrgica<sup>23,77</sup>. La presencia de úlceras en la piel a distancia y las infecciones urinarias también se han asociado con un mayor riesgo de infección tras la artroplastia<sup>57</sup>.

La hipoxemia y la hipotermia perquirúrgica han sido descritas como factores de riesgo de infección de la herida quirúrgica<sup>78,79</sup>, aunque la efectividad de la hiperoxigenación y la normotermia no ha sido demostrada en la prevención de la infección protésica.

Rodríguez-Baño y cols. encontraron mayor riesgo de infección de la herida quirúrgica en la cirugía de cadera, aunque este hallazgo pudo ser debido a la mayor incidencia de infección en artroplastia de cadera durante el periodo de estudio<sup>60</sup>. Por el contrario, otros autores encuentran más riesgo de infección en la artroplastia de rodilla<sup>53</sup>. Se ha relacionado el uso de prótesis constreñidas o en bisagra con mayor riesgo de infección<sup>80-82</sup>, posiblemente porque se implantan como prótesis de revisión.

La infección superficial de la herida quirúrgica también ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de infección protésica<sup>22</sup>. La falta de cicatrización de los planos profundos favorece la extensión de una infección superficial al tejido periprotésico. De igual forma, otras complicaciones locales como la necrosis de la piel o la presencia de hematomas que retrasan la cicatrización de la herida, aumentan el riesgo de infección<sup>14,52,72</sup>.

La duración de la cateterización urinaria se ha asociado a mayor riesgo de infección de localización quirúrgica, incrementándose el riesgo hasta en un 10% por día de sondaje<sup>60</sup>. A mayor duración de sondaje, mayor colonización de la sonda por microorganismos y mayor incidencia de bacteriuria; la manipulación del sondaje puede producir bacteriemias transitorias que favorezcan la infección protésica<sup>60,83,84</sup>. El papel de la bacteriuria asintomática en los pacientes que van a ser intervenidos de artroplastias no está claro. Recientemente se ha publicado que la incidencia de infección protésica de cadera (total y parcial) en los pacientes con bacteriuria asintomática tratados con antibióticos no es menor que la de los no tratados, y que los microorganismos aislados en orina no coinciden con los encontrados posteriormente en la herida quirúrgica<sup>85</sup>. En una cohorte multicéntrica de pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera y rodilla, la incidencia de infección protésica si fue mayor en los pacientes con bacteriuria asintomática, pero no difería entre los pacientes tratados y los no tratados con antibióticos; en el grupo de pacientes con bacteriuria asintomática, la proporción de infección protésica por bacilos gram-negativos fue mayor que en el grupo sin bacteriuria, pero no hubo correlación entre los aislamientos de cultivos de orina y de la herida quirúrgica<sup>86</sup>. Esto sugiere que la bacteriuria asintomática puede ser marcador de algún factor no conocido, como que la flora cutánea difiera en estos pacientes y favorezca la colonización de la herida quirúrgica.

La transfusión de sangre autóloga tiene un efecto inmunomodulador, y existe evidencia de la relación entre transfusión e infección<sup>53,87,88</sup>. En un metaanálisis en el que se evaluaron 20 estudios realizados en pacientes intervenidos de forma electiva (ortopedia, cirugía general, tumores de cara y cuello) y por fracturas, se encontró un mayor riesgo de infección bacteriana postquirúrgica en los pacientes que habían sido transfundidos<sup>89</sup>. Sin embargo, Johnston y cols., en un estudio retrospectivo de 1.068 casos y 2.503 controles realizado en pacientes intervenidos de fractura de cadera no encontraron asociación entre transfusión e infección superficial o profunda de la herida quirúrgica<sup>90</sup>.

En algunos estudios, el único factor de riesgo encontrado fue el haber sido intervenido por un cirujano concreto o la presencia de una enfermera circulante<sup>91,92</sup>.

Minnema y cols., en un estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de infección de la herida quirúrgica en artroplastia de rodilla, observaron que la utilización de sistemas de drenaje se asociaba de forma independiente con la infección de la herida<sup>66</sup>. Sin embargo, una revisión sistemática de la literatura realizada posteriormente, no demostró diferencias significativas entre su utilización y la incidencia de infección de herida quirúrgica en cirugía ortopédica<sup>93</sup>.

**Tabla 2. Factores de riesgo asociados de forma independiente con un mayor riesgo de infección protésica.**

Factor de riesgo	Tipo de estudio	Tipo de pacientes	Referencia
<b>Diabetes Mellitus</b>	Casos y controles	PTR	Asencio y cols. (52)
	Casos y controles	PTR y PTC	Mraovic y cols. (53)
	Casos y controles	PTC y PTR	Lai y cols. (55)
<b>Artritis reumatoide</b>	Casos y controles	AR vs. osteoartritis. PTC y PTR	Bongartz y cols. (56)
<b>Neoplasia</b>	Casos y controles	PTC y PTR	Berbari y cols. (22)
	Prospectivo	PTC y PTR	Rodríguez-Baño y cols. (60)
<b>INR alargado</b>	Casos y controles	PTR	Minnema y cols. (66)
<b>Edad avanzada</b>	Casos y controles	PPC y PTC	Ridgeway cols. (9) <sup>a</sup>
<b>Índice ASA</b>	Casos y controles	PPC y PTC	Ridgeway cols. (9) <sup>a</sup>
<b>Índice NNIS</b>	Casos y controles	PTC y PTR	Berbari y cols. (22)
	Casos y controles	PTC y PTR	Jover-Sáenz y cols. (72)
<b>Duración intervención</b>	Casos y controles	PTR	Peersman y cols. (23)
	Casos y controles	PPC y PTC	Ridgeway cols. (8) <sup>a</sup>
<b>Cirugía de revisión</b>	Casos y controles	AR vs. osteoartritis. PTC y PTR	Bongartz y cols. (56)
	Prospectivo	PTC y PTR	Rodríguez-Baño y cols. (60) <sup>a</sup>
	Casos y controles	PTC y PTR	Berbari y cols. (22)
<b>Cadera sobre rodilla</b>	Prospectivo	PTC y PTR	Rodríguez-Baño y cols. (60) <sup>a</sup>
<b>Infección herida quirúrgica</b>	Casos y controles	PTC y PTR	Berbari y cols. (22)
<b>Duración sondaje urinario</b>	Prospectivo	PTC y PTR	Rodríguez-Baño y cols. (60) <sup>a</sup>
<b>Drenaje aspirativo</b>	Casos y controles	PTR	Minnema y cols. (66)

Sólo se incluyen los estudios con análisis multivariante. <sup>a</sup>Analizan todas las infecciones de localización quirúrgica. PTR: prótesis total de rodilla; PTC: prótesis total de cadera; AR: artritis reumatoide; PPC: prótesis parcial de cadera.

#### 4. Clínica de la infección de prótesis articular.

Las manifestaciones clínicas de la infección protésica dependen del tipo de infección, del microorganismo causal y de la articulación afecta. En las infecciones agudas postquirúrgicas predominan los signos inflamatorios locales, la celulitis y la

secreción purulenta por la herida quirúrgica. Puede haber dolor articular y fiebre, normalmente no elevada, con escalofríos, afectación sistémica y bacteriemia. En las infecciones crónicas postquirúrgicas el dolor es el síntoma principal, y son poco frecuentes la fiebre y los signos inflamatorios de la zona. La fístula crónica con supuración puede ser a veces el único signo. Como ocurre en las infecciones agudas postquirúrgicas, la forma de presentación de las infecciones agudas hematógenas es más florida, con predominio de los signos inflamatorios, fiebre y derrame articular, en presencia de otro foco de infección o no. Las infecciones encontradas en el recambio protésico son subclínicas, y el dolor suele ser el único síntoma de presentación.

## **5. Diagnóstico de la infección de prótesis articular.**

Como en toda patología médica, la anamnesis y la exploración física constituyen el pilar fundamental para el diagnóstico de la infección protésica, siendo muy importante el estudio detallado de la historia clínica, las gráficas de temperatura y las complicaciones postoperatorias que pueda presentar el paciente.

El primer dato sugerente de infección es la clínica. El dolor es el síntoma clínico más característico y constante de infección, ya se trate de una infección aguda como de una crónica. Ante una prótesis dolorosa es necesaria una evaluación sistemática mediante la historia clínica, la exploración física y los estudios radiológicos y analíticos. Se debe tener un elevado índice de sospecha de una complicación infecciosa ante un dolor no relacionado con la actividad que persiste desde la intervención quirúrgica, en un paciente en el que el dolor previo a la intervención mejoró, pero el cual nunca ha desaparecido totalmente. El diagnóstico diferencial del dolor en un paciente en el que se ha implantado una prótesis se debe realizar entre aquellos factores relacionados con la cirugía y aquellos no quirúrgicos (tabla 3)<sup>94</sup>.

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial de una prótesis dolorosa.**

<b>Causas quirúrgicas</b>
Aflojamiento y fallo de la prótesis
Desgaste de los componentes
Inestabilidad
Infección
Osteólisis
Artrofibrosis
Pinzamiento intraarticular recurrente de los tejidos blandos
Derrame recurrente y sinovitis
<b>Causas no quirúrgicas</b>
Dolor referido
Dolor regional complejo
Bursitis-tendinitis
Depósito de cristales
Problemas neurovasculares (neuropatía, radiculopatía, claudicación por causas vasculares, tromboflebitis-trombosis venosa profunda)
Fibromialgia
Falta de equiparación entre expectativas y resultados
Trastornos psiquiátricos y depresión

Modificado de la referencia 94.

La aparición de un exudado a través de la herida quirúrgica después de la intervención o a través de un trayecto fistuloso a los pocos meses de la misma constituye el segundo síntoma en frecuencia<sup>95</sup>. Otros signos que nos hacen sospechar una infección son los signos inflamatorios locales (edema, enrojecimiento, calor) y el derrame articular. La fiebre suele observarse en las infecciones agudas y cuando existe bacteriemia o afectación sistémica. Todo signo de infección en una herida quirúrgica debe hacer plantear la posible afectación del implante.

### **5. 1. Datos de laboratorio.**

- En sangre.

Los parámetros que se pueden estudiar en sangre para llegar al diagnóstico de infección son el recuento y la fórmula leucocitaria, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR).

La leucocitosis es una de las alteraciones más característica de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, en las infecciones protésicas el recuento de leucocitos en sangre y su fórmula no son suficientemente discriminativos para determinar la presencia o la ausencia de infección<sup>12</sup>. Suele haber leucocitosis en infecciones agudas o cuando se acompañan de sepsis.

La VSG y los valores de PCR son marcadores inespecíficos de inflamación, pero han demostrado su utilidad en el diagnóstico diferencial de las prótesis dolorosas. Incrementan sus valores tras la intervención quirúrgica; la primera puede permanecer elevada durante meses, pero la segunda regresa a la normalidad en unas tres semanas tras la cirugía, debiéndose descartar la infección si no sucede así, en ausencia de otra causa que lo justifique<sup>95</sup>.

Spanghel y cols., establecieron como puntos de corte para el diagnóstico de infección protésica una VSG mayor de 30 mm/h y una PCR mayor de 10 mg/l<sup>96</sup>. Aplicando estos valores de corte y en ausencia de enfermedades inflamatorias, la sensibilidad de la VSG fue de 0,82 y su especificidad de 0,85; la sensibilidad y especificidad de la PCR fue respectivamente de 0,96 y 0,92; la positividad de ambas pruebas conjuntamente aumentó la especificidad pero disminuyó la sensibilidad (0,93 y 0,88 respectivamente)<sup>97</sup>. Su valor es cuestionable en presencia de enfermedades inflamatorias crónicas, que suelen causar falsos positivos, con un valor predictivo positivo de 0,83. Valores normales de VSG y PCR hacen poco probable el diagnóstico de infección (valor predictivo negativo 0,99)<sup>96</sup>.

Otros marcadores estudiados para el diagnóstico de infección protésica son la IL-6, con sensibilidad similar a la PCR pero con menor especificidad, y la procalcitonina, con una sensibilidad baja pero una alta especificidad<sup>98,99</sup>. La utilización de la PCR junto con la IL-6 ha demostrado una sensibilidad de 1 y un valor predictivo negativo de 1<sup>98</sup>.

Se ha estudiado el papel de la alfa1-antitripsina en la detección y respuesta al tratamiento de la infección en situaciones de malnutrición donde existe una disminución

significativa de la respuesta de la PCR<sup>100</sup>, y el del TNF $\alpha$ , sin ser éste muy útil en el diagnóstico de infección<sup>98</sup>.

- En líquido articular.

El recuento de leucocitos en el líquido articular es una prueba rápida y asequible que puede permitir diferenciar la infección de una prótesis articular de un aflojamiento aséptico<sup>101,102</sup>. Los valores de corte para el diagnóstico de infección protésica son considerablemente más bajos que los que se utilizan para diagnosticar una artritis séptica en una articulación nativa, y varían dependiendo de la localización de la prótesis y del tiempo desde la implantación de la misma<sup>101-104</sup>. Los puntos de corte se han estudiado en PTR y PTC, y su utilidad en otros tipos de prótesis es un tema en investigación. El recuento de leucocitos en líquido articular también tiene validez en pacientes con enfermedades inflamatorias y con sospecha de infección protésica, con valores de corte similares a los encontrados en pacientes sin artropatía inflamatoria<sup>105</sup>. En la tabla 4 se muestran la sensibilidad y especificidad del recuento leucocitario en líquido articular según el tipo y la edad de la prótesis.

**Tabla 4. Sensibilidad y especificidad del recuento de leucocitos en líquido articular.**

	<b>Trampuz</b> <sup>101</sup>	<b>Schinsky</b> <sup>102</sup>	<b>Bedair</b> <sup>103</sup>
<b>Localización prótesis</b>	PTR	PTC	PTR
<b>Tiempo desde la cirugía</b>	> 6 meses	7,2 años	< 6 semanas
<b>Leucocitos/mm<sup>3</sup></b>	1.700	4.200	27.800
<b>Sensibilidad/Especificidad (%)</b>	94/88	84/93	84/99
<b>%Neutrófilos</b>	65	80	89
<b>Sensibilidad/Especificidad (%)</b>	97/98	84/82	84/69

El aumento de proteínas en líquido sinovial es solo un reflejo del aumento de la permeabilidad vascular y su cuantificación es de dudoso interés clínico<sup>106</sup>. Valores de glucosa en líquido articular inferiores a la mitad de los valores en suero apoyarían el diagnóstico de artritis séptica<sup>107</sup>.

## 5. 2. Anatomía Patológica.

El examen histopatológico de tejido periprotésico tiene una sensibilidad de más del 80% y una especificidad de más del 90%. Sin embargo, la variabilidad interobservador es alta y el grado de infiltración con células inflamatorias puede diferir mucho entre muestras del mismo paciente, incluso dentro de la misma pieza quirúrgica<sup>12,108</sup>. En el caso de infecciones por microorganismos de baja virulencia pueden observarse falsos negativos<sup>109</sup>. El punto de corte diferencial entre aflojamiento séptico y aséptico de la prótesis se ha establecido en más de 5-10 polimorfonucleares por campo en muestras histológicas intraoperatorias (sensibilidad del 67-80%), criterio no valorable en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas<sup>12,108</sup>. Según Looner y cols., el valor predictivo de la histología es mucho mayor cuando se utiliza la presencia de 10 leucocitos polimorfonucleares por campo en vez de cinco como punto de corte diagnóstico<sup>110</sup>. El uso previo de antimicrobianos o las infecciones por microorganismos de baja virulencia pueden modificar la respuesta inflamatoria de los individuos y observarse más células inflamatorias crónicas y menos infiltrado de neutrófilos, con resultado de falsos negativos<sup>111</sup>.

## 5. 3. Pruebas de imagen.

Las pruebas de imagen que pueden ayudar al diagnóstico de la infección protésica son la radiología simple, la ecografía, las pruebas gammagráficas, la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM).

La radiología simple carece de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la infección protésica aguda, pero puede ser útil para detectar infección crónica cuando se han realizado estudios seriados desde la implantación protésica<sup>112,113</sup>. La aparición de líneas radiolucientes, festoneado endóstico, geodas óseas, o formación de nuevo hueso perióstico, son algunos de los signos evocadores de infección<sup>114</sup>. Inicialmente sólo se observa una tumefacción periarticular y posteriormente aparece la resorción de hueso subcondral y la osteoporosis moteada<sup>114</sup>. Una radiotransparencia completa alrededor de un componente protésico durante un período de tiempo corto sugiere claramente una infección avanzada. La osteólisis periprotésica es el signo más frecuente, pero no es

específica. La formación de nuevo hueso perióstico, con o sin aflojamiento de un componente, ha sido considerada por algunos autores un signo patognomónico de infección<sup>115</sup>.

La ecografía puede detectar la presencia de colecciones profundas y líquido articular, y puede ser utilizada para la aspiración y el drenaje guiado de colecciones. Suele ser más útil en la cadera por su localización más profunda.

La TAC proporciona mejor contraste entre los diferentes tejidos que la radiología simple; sin embargo, los artefactos causados por los implantes metálicos limitan su uso en el diagnóstico de la infección protésica. Pueden servir de guía para la obtención de muestras para cultivo ante la sospecha de infección en prótesis de cadera<sup>116,117</sup>.

La RNM no es útil para descartar la infección protésica; al igual que ocurre en la TAC, los artefactos inducidos por los implantes dificultan la obtención de imágenes de calidad. La RNM puede ser útil en pacientes con implantes de titanio o tantalio<sup>117</sup>.

En caso de radiografías normales, y ante la sospecha de infección crónica en artroplastias, la gammagrafía ósea puede ayudar a su detección. Esta mayor sensibilidad respecto a la radiología convencional es debida a que, ante la presencia de infección, se detectan cambios funcionales (actividad metabólica del flujo sanguíneo óseo) que son más precoces que los cambios estructurales observados en la radiología convencional. La indicación fundamental de la gammagrafía es diferenciar en presencia de una prótesis dolorosa, el aflojamiento aséptico de una infección. Los radiofármacos más utilizados son el Tecnecio (<sup>99m</sup>Tc-MDP, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, <sup>99m</sup>Tc-IGH), Galio (<sup>67</sup>Ga) e Indio (<sup>111</sup>In-oxina, <sup>111</sup>In-IGH)<sup>118</sup>.

El rastreo isotópico con <sup>99</sup>Tc permite diagnosticar el aflojamiento de una prótesis pero en general, tiene escasa especificidad, ya que no permite determinar un origen séptico o aséptico. Por otra parte, el aumento de captación de tecnecio es habitual hasta un año después de la implantación protésica, y es más intensa y prolongada en la rodilla que en la cadera<sup>112,119</sup>. Si se combina con un estudio realizado con citrato de galio (<sup>67</sup>Ga) se incrementa discretamente la capacidad discriminatoria del aflojamiento séptico, con

una precisión del 65-80%<sup>120</sup>. La gammagrafía de referencia es la de leucocitos marcados con <sup>111</sup>In, con una precisión del 90%, pero en prótesis no cementadas la captación de la médula ósea desplazada puede ocasionar falsos positivos. Su precisión mejora si se realiza conjuntamente con la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-coloide, que sólo es captado por la médula ósea<sup>121,122</sup>. Combinadas, se puede llegar a obtener una especificidad del 98% y una sensibilidad del 92%, considerándose la secuencia recomendada<sup>122</sup>. El inconveniente de esta técnica es su alto coste y su complejidad, pues requiere el marcaje in vitro de los leucocitos y la manipulación de la sangre. Además, su sensibilidad puede estar disminuida ante la presencia de infecciones por microorganismos de baja virulencia o el tratamiento previo con antibióticos, y su especificidad por la presencia de inflamación periprotésica (tejidos blandos). La comparación de imágenes tempranas (4-6 h) con tardías (20-24 h) puede mejorar la sensibilidad y especificidad<sup>123</sup>. Más recientemente se ha desarrollado la gammagrafía con anticuerpos monoclonales antigranulocitos marcados, que tiene la ventaja de realizarse in vivo, y que se basa en la unión de los anticuerpos marcados a los neutrófilos circulantes que viajan al lugar de la infección, con sensibilidad del 83% y especificidad del 80%<sup>124</sup>, y la gammagrafía con antibióticos marcados, con resultados publicados contradictorios<sup>12,120,125</sup>.

Una técnica de reciente aparición es la tomografía por emisión de positrones con 2-18F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>FDG-PET), con una gran sensibilidad y una baja especificidad para detectar inflamación. Proporciona una imagen de mejor calidad que la RNM y la TAC, debido a que los artefactos producidos por los implantes metálicos son menores. Aunque no permite establecer un diagnóstico diferencial de certeza entre aflojamiento séptico y aséptico, su gran sensibilidad para detectar inflamación hace que un resultado negativo elimine la necesidad de cirugía de revisión<sup>126</sup>. Es una técnica cara no disponible en todos los centros, con resultados no del todo concluyentes. En la cadera tiene una eficacia diagnóstica mayor que la combinación de gammagrafía ósea más gammagrafía con leucocitos marcados<sup>127,128</sup>; la especificidad es similar (93% vs. 95,1%), pero la sensibilidad es mucho más alta con la <sup>18</sup>FDG-PET (95,2% vs. 50%)<sup>128</sup>. Sin embargo, en la rodilla la sensibilidad y la especificidad de la <sup>18</sup>FDG-PET fueron del 100 y 73%, respectivamente, mientras que la sensibilidad y la especificidad de la combinación de gammagrafía ósea más gammagrafía con leucocitos marcados fueron 100 y 93%, respectivamente<sup>129</sup>. El rendimiento diagnóstico global en cadera y rodilla es

menor que el de la combinación de gammagrafía ósea más gammagrafía con leucocitos marcados, con una sensibilidad del 82,1% y una especificidad del 86,6%<sup>130</sup>.

#### **5. 4. Microbiología.**

El diagnóstico etiológico y el conocimiento de los patrones de sensibilidad antibiótica de los microorganismos causantes de una infección protésica constituyen el pilar fundamental para establecer un tratamiento antibiótico adecuado, y son esenciales para la elección del tratamiento quirúrgico correcto.

##### **5.4.1. Muestras microbiológicas preoperatorias o no quirúrgicas.**

Para llegar al diagnóstico de infección, siempre que sea posible, se debe realizar una artrocentesis y obtener una muestra de líquido articular para recuento celular, tinción de Gram y cultivo.

La tinción de Gram del líquido sinovial tiene una alta especificidad (más del 97%) pero generalmente tiene una baja sensibilidad (menos del 26%)<sup>12</sup>.

El líquido articular debe cultivarse en medios sólidos convencionales para aerobios y anaerobios, y emplear caldos de enriquecimiento para recuperar algunos microorganismos con requerimientos nutricionales especiales o de crecimiento lento<sup>12,96,131</sup>. La sensibilidad del cultivo varía entre el 45 y el 100% según el estándar diagnóstico que se considere, sin embargo su especificidad suele ser alta (82-97%)<sup>108,132</sup>. La causa más frecuente de falsos negativos es la administración de antimicrobianos de forma sistémica y la manipulación incorrecta de la muestra (medio de cultivo inadecuado o retraso en el transporte de la muestra al laboratorio). Otras causas de falsos negativos son un número bajo de microorganismos en la muestra (empleo de anestésicos locales con propiedades bacteriostáticas, uso de suero salino, u obtención de la muestra en una infección localizada en un punto que no esté en contacto con el líquido sinovial) o la infección por microorganismos de crecimiento lento. Por ello, los aspirados articulares falsamente negativos no son infrecuentes y una sola

muestra negativa no descarta la infección<sup>133</sup>. Ante el aislamiento en los cultivos de microorganismos con poca virulencia o contaminantes habituales (*S. epidermidis*, *Corynebacterium* spp., o *Propionibacterium* spp.), se debe plantear una segunda artrocentesis para confirmar el diagnóstico etiológico<sup>14</sup>. Algunos autores prefieren, por su mayor sensibilidad, el cultivo de biopsias sinoviales guiadas o dirigidas<sup>134</sup>.

El cultivo de exudados de trayectos fistulosos y el de exudados de la herida quirúrgica tienen poca utilidad en el diagnóstico de la infección protésica, ya que con frecuencia son positivos debido a la colonización por la flora saprofita de la piel<sup>12,45</sup>. Sin embargo, el aislamiento de *S. aureus* en muestras tomadas de una fístula puede tener valor<sup>135</sup>. La rentabilidad de los cultivos de la herida quirúrgica y de colecciones periprotésicas aumenta si las muestras se toman mediante aspiración después de limpiar la herida<sup>136</sup>. Las muestras tomadas con torundas deben ser desechadas, debido a que pueden portar flora colonizante de la piel, el volumen de la misma es muy pequeño, el inóculo bacteriano no suele ser uniforme al extenderlo en las placas de agar, y no es un medio adecuado para cultivo de anaerobios<sup>137</sup>.

#### **5.4.2. Muestras microbiológicas quirúrgicas.**

La referencia estándar para el diagnóstico de infección de prótesis articular es el cultivo de los tejidos periprotésicos obtenidos durante la cirugía<sup>12</sup>. Se recomienda, según los datos obtenidos por Atkins y cols., enviar al menos 5 muestras quirúrgicas al laboratorio de Microbiología<sup>131</sup>. Más de 3 muestras con el mismo aislamiento microbiológico es altamente predictivo de infección protésica por ese microorganismo, sobre todo cuando el microorganismo aislado no es un contaminante habitual. Sin embargo, los resultados de los cultivos deben interpretarse cuidadosamente pues su negatividad no excluye la posibilidad de una infección<sup>96,131</sup>. Se pueden encontrar cultivos negativos aún en presencia de infección: por la administración previa de antimicrobianos; en el caso de infecciones polimicrobianas, puede detectarse sólo una parte de la población bacteriana; cuando la infección protésica es parcheada, o causada por bacterias incluidas mayoritariamente en biopelículas, con un inóculo bajo y microorganismos de difícil crecimiento; cuando existen variantes pequeñas de las colonias bacterianas o bacterias intracelulares<sup>12,131,138</sup>.

En las muestras líquidas sólo se encuentran las bacterias planctónicas, las que se encuentran libres, no adheridas a superficies, mientras que en los tejidos se localizan las bacterias sésiles, adheridas a una superficie formando biofilm, y las bacterias intracelulares<sup>139,140</sup>. Esto explica el bajo rendimiento que ofrecen estas muestras, sobre todo cuando se utilizan torundas para su recogida. La inoculación en frascos de hemocultivos puede aumentar el rendimiento diagnóstico; así, Font-Vizcarra y cols. obtienen un 90% de resultados positivos en muestras líquidas comparado con el 82% de las muestras de tejidos, y con mejores resultados en infecciones agudas que en crónicas (sensibilidad y especificidad de 91 y 100% en las agudas frente a 79 y 100% en las crónicas)<sup>141</sup>.

La tinción de Gram sobre muestras intraoperatorias tiene una sensibilidad muy baja y no se recomienda como único despistaje en el diagnóstico de las infecciones protésicas<sup>142-144</sup>.

Ante casos de infección protésica crónica de bajo grado se recomienda suspender todo tratamiento antimicrobiano al menos dos semanas antes de la intervención<sup>45,96,131</sup>. No está claro que la administración de la profilaxis antimicrobiana disminuya la rentabilidad diagnóstica.

El envío de las muestras al laboratorio debe hacerse lo antes posible: las muestras de tejidos deben ir en un medio de cultivo aerobio y anaerobio y las líquidas, como se ha explicado anteriormente, pueden enviarse en frascos de hemocultivos. Al igual que para las muestras no quirúrgicas, han de utilizarse cultivos especiales en medio aerobio y anaerobio, incluyendo medios líquidos enriquecidos, incubados un mínimo de 7 días, para recuperar los microorganismos fastidiosos o de crecimiento lento<sup>12,96,131</sup>. Aunque la duración óptima del periodo de incubación es desconocida, Schäfer y cols., refieren que prolongando dicho periodo hasta 2 semanas se puede optimizar la detección de algunos microorganismos de crecimiento lento<sup>145</sup>. La sensibilidad de los cultivos intraoperatorios en estas condiciones es del 65-94% dependiendo de los criterios diagnósticos, pero puede incrementarse si se emplea un medio líquido de transporte<sup>146</sup>.

Si se retira la prótesis, puede enviarse al laboratorio de microbiología para su sonicación. Esta técnica consiste en la aplicación de ultrasonidos a la prótesis produciendo una intensa agitación que destruye las membranas celulares y libera el biofilm que recubre el implante<sup>147-149</sup>. La sensibilidad y la especificidad del cultivo de las muestras obtenidas mediante sonicación es mayor (78,5% y 99,2% respectivamente) que la del cultivo de las muestras de tejidos periprotésicos (60,8% y 98,8% respectivamente) y que la del cultivo del líquido sinovial (56,3% y 98,1% respectivamente)<sup>147</sup>. La sensibilidad también es mayor en los pacientes que han recibido tratamiento antimicrobiano en los 14 días previos a la intervención quirúrgica (75% en la sonicación vs. 45% en los tejidos periprotésicos)<sup>147</sup>. Este método no se ha validado en infecciones por hongos y micobacterias, y su principal inconveniente es el riesgo de contaminación durante el procesamiento<sup>137,150</sup>.

A pesar de los métodos diagnósticos de cultivo, un porcentaje no despreciable de pacientes con infección protésica permanece sin diagnóstico etiológico, dificultando la elección de un tratamiento dirigido. En este sentido se han desarrollado técnicas distintas al cultivo convencional para llegar a la identificación microbiológica. Entre los métodos moleculares destacan la reacción en cadena de la polimerasa universal 16S (rDNA, rRNA) y la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR), y entre los métodos microscópicos, el de la inmunofluorescencia (IFM)<sup>151</sup>. Los resultados obtenidos son variables, sin conseguir, en general, una mejora respecto a los cultivos convencionales<sup>152-155</sup>.

Para concluir, el diagnóstico clínico de una infección protésica no siempre es fácil, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables y no son siempre específicas de una infección. No existe ninguna prueba diagnóstica con una sensibilidad y especificidad del 100%, por lo que el diagnóstico de infección se basa en última instancia en la percepción que tenga el profesional responsable del paciente de las manifestaciones clínicas, así como de la interpretación de los resultados de las pruebas de imagen y de laboratorio. Se requiere por tanto un alto índice de sospecha para evitar la demora del diagnóstico. En la tabla 5 se muestran las determinaciones útiles para el diagnóstico de infección protésica y los criterios necesarios para llegar al mismo<sup>110,131,137,156</sup>.

**Tabla 5. Determinaciones útiles y criterios para el diagnóstico de la infección de prótesis articular.**

<b>En todas la infecciones</b>
Recuento de leucocitos en sangre periférica. VSG y PCR <sup>a</sup> .
<b>Infecciones agudas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clínica: signos inflamatorios, fiebre, supuración.</li> <li>- Hemocultivos.</li> <li>- Artrocentesis para recuento diferencial de células (&gt;1700 leuc/<math>\mu</math>l ó &gt;65% de PMN) y cultivo.</li> <li>- Cultivo de muestras quirúrgicas: crecimiento del mismo microorganismo en al menos dos cultivos de líquido sinovial o tejido periprotésico, o uno si se trata de un microorganismo virulento (como por ejemplo <i>S. aureus</i>).</li> <li>- Estudios histopatológicos intraoperatorios: inflamación aguda (&gt;5-10 PMN por campo) sin otra causa que lo justifique.</li> </ul>
<b>Infecciones crónicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clínica: dolor, fistula, drenaje.</li> <li>- Líquido articular purulento o pus periprotésico observado durante la cirugía.</li> <li>- Crecimiento del mismo microorganismo en al menos dos cultivos de líquido sinovial o tejido periprotésico, o uno si se trata de un microorganismo virulento (como por ejemplo <i>S. aureus</i>).</li> <li>- Estudios histopatológicos intraoperatorios: inflamación aguda (&gt;5-10 PMN por campo) sin otra causa que lo justifique.</li> </ul>

<sup>a</sup>Si son normales, el diagnóstico de infección es muy improbable.

## 6. Tratamiento.

Mientras que el manejo de la artritis séptica sobre una articulación nativa y de la osteomielitis está bien establecido, el tratamiento de las infecciones protésicas está menos estandarizado, debido por una parte al gran número de variables que hay que tener en cuenta en el manejo de esta enfermedad, y por otra, a que las recomendaciones actuales están basadas en series cortas de casos, datos experimentales y opiniones de expertos<sup>8,12</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico de infección de la herida quirúrgica asociada a una prótesis articular, los factores y las variables que se deben tener en cuenta antes de decidir el manejo terapéutico del paciente son:

- certeza de que se trata de una infección protésica y no sólo de una infección superficial o profunda de la herida quirúrgica,
- el tiempo transcurrido entre la artroplastia y el diagnóstico de infección,
- la duración de los síntomas,
- los factores del huésped que podrían afectar de forma adversa al tratamiento de la infección,
- el estado de las partes blandas,
- la estabilidad del implante,
- el microorganismo o microorganismos responsables de la infección,
- la capacidad del médico para proporcionar el tratamiento adecuado y,
- las expectativas y los requerimientos funcionales de los pacientes.

Los objetivos finales del tratamiento de las infecciones protésicas son erradicar la infección, aliviar el dolor, y conservar la función de la articulación afectada. Es fundamental decidir cuál es el tratamiento más apropiado en cada situación clínica. La eficacia de tratamientos repetidos con la intención de curar la infección suelen verse afectados por la cicatrización progresiva, la desvitalización de las partes blandas circundantes, el desarrollo de resistencias antimicrobianas, y la pérdida ósea continua que suele asociarse a fracasos previos. El abordaje de estas infecciones, tanto médico como quirúrgico, es muy complejo, debe ser multidisciplinario, y precisa de una estrecha colaboración entre traumatólogos, infectólogos, microbiólogos y patólogos.

### **6. 1. Tratamiento quirúrgico.**

Las opciones terapéuticas incluyen: desbridamiento precoz con retención de la prótesis, recambio de la prótesis en uno o dos tiempos quirúrgicos, retirada de la prótesis y artrodesis, artroplastia de resección, y amputación<sup>12</sup>.

### 6.1.1. Desbridamiento con retención de la prótesis.

El desbridamiento consiste en la extirpación de las fistulas, del material purulento, de los hematomas, de las membranas fibrosas, y de los tejidos óseos y partes blandas desvitalizados. Se han descrito técnicas de desbridamiento artroscópicas y abiertas; estas últimas son las que se realizan con más frecuencia ya que permiten recambiar las partes móviles del implante en las prótesis modulares consiguiendo un desbridamiento más amplio. Varios trabajos reflejan peores resultados con el desbridamiento artroscópico<sup>157-159</sup>. El tipo de desbridamiento quirúrgico es decisivo para la curación de la infección conservando la prótesis, y debe ser exhaustivo e incluir siempre que sea posible el recambio de las partes móviles (polietileno en las prótesis de rodilla y polietileno y cabeza de fémur en las de cadera), con lo que se puede acceder a todos los espacios articulares.

Los resultados del desbridamiento quirúrgico en términos de curación son difíciles de evaluar debido a las condiciones tan diversas en las que se puede realizar este procedimiento quirúrgico: diferencias en el estado de la cobertura de partes blandas, técnica utilizada (extensión del desbridamiento, recambio o no de las partes móviles), estabilidad del implante, tiempo transcurrido desde la implantación de la prótesis o duración de los síntomas de infección, y criterios de curación utilizados en cada estudio<sup>160</sup>. El éxito de este procedimiento puede ser mayor del 70% si se cumplen una serie de condiciones: la prótesis está estable, la infección es producida por un microorganismo que es posible tratar con antimicrobianos con actividad frente a las biocapas, ausencia de fistulas, tejidos blandos en buen estado, y duración de los síntomas de infección menor de 3 semanas<sup>12,161-163</sup>. Se ha relacionado el fracaso del desbridamiento con la secreción postoperatoria a través de la herida quirúrgica durante más de 2 semanas, la presencia de una fistula, la prótesis de bisagra, no recambiar el polietileno, y la inmunosupresión<sup>80,164,165</sup>, aunque el factor más importante es el retraso del desbridamiento<sup>166</sup>. El microorganismo responsable de la infección y su virulencia son también factores pronósticos relevantes del éxito del desbridamiento<sup>158,160,167,168</sup>, así, la infección por *S. aureus* se asocia a una mayor tasa de fracaso<sup>82,169</sup>. En estas infecciones, la realización del desbridamiento quirúrgico después de las 48 horas del inicio de los síntomas de infección reduce la posibilidad de salvar la prótesis 4,2 veces<sup>170</sup>. En un estudio de infecciones protésicas agudas tratadas con desbridamiento y

retención de la prótesis, sólo un 8% de los pacientes infectados por *S. aureus* logró un buen resultado en comparación con el 56% de los pacientes infectados por *S. epidermidis* o especies de estreptococos<sup>169</sup>. Por el contrario, en un estudio con 19 casos de infección protésica por especies de estreptococos sensibles a penicilina tratados con desbridamiento en los 10 días siguientes al comienzo de los síntomas, el porcentaje de curación fue del 89,5%<sup>171</sup>.

El desbridamiento con retención de la prótesis se recomienda en los pacientes con infecciones protésicas agudas (postquirúrgicas y hematógenas) que cumplan las condiciones anteriormente expuestas.

### **6.1.2. Recambio de la prótesis en un tiempo.**

El recambio en un solo tiempo incluye la retirada del implante protésico (incluido el cemento), el desbridamiento y la implantación de una nueva prótesis, todo en el mismo acto quirúrgico. Ofrece, entre otras ventajas, la práctica de una única intervención quirúrgica, una menor estancia hospitalaria, una recuperación funcional más precoz, costes más bajos y un menor compromiso de la reserva ósea<sup>172,173</sup>. Este procedimiento se puede realizar cuando el microorganismo responsable de la infección se conoce y el paciente no tiene signos de infección sistémica. Algunos autores, previamente a la cirugía, realizan tratamiento antibiótico específico durante 2-3 semanas<sup>12</sup>.

El interés por el recambio protésico en un solo tiempo comenzó a raíz del trabajo de Buchholz y cols., que obtuvieron una curación del 77% al usar cemento con gentamicina en el reimplante de la nueva prótesis<sup>174</sup>. Siguiendo esta línea, Raut y cols., en un estudio de 183 pacientes en los que se realizó recambio en un tiempo con cemento impregnado de antibióticos, consiguieron un índice de curación del 84% después de más de siete años de seguimiento<sup>175</sup>. Es una técnica que se utiliza más en cadera que en rodilla, y su uso está más extendido en Europa que en Estados Unidos<sup>164,175-178</sup>. El éxito del recambio en un tiempo depende de la minuciosidad con que se realice el desbridamiento, del microorganismo responsable de la infección (se han descrito mayores tasas de fracasos en infecciones polimicrobianas, por bacilos gram-negativos y estafilococos resistentes)<sup>179</sup>, de una adecuada reserva ósea, y un buen estado de las

partes blandas con ausencia de fístulas<sup>12,161,172,180,181</sup>. Se recomienda la utilización de cemento impregnado con antibióticos para fijar la nueva prótesis junto a la administración de antimicrobianos sistémicos con buena biodisponibilidad oral y con actividad frente al biofilm<sup>137,164,179,182</sup>.

### 6.1.3. Recambio de la prótesis en dos tiempos.

Actualmente la cirugía de reimplantación en dos tiempos es el patrón oro del tratamiento de las infecciones protésicas. Es el procedimiento de elección en infecciones crónicas con tejidos blandos dañados, en las que hay pus y/o fístulas y en las producidas por microorganismos de difícil tratamiento<sup>12,156,162</sup>. En el recambio en dos tiempos, la colocación de una nueva prótesis se retrasa entre 2 y 4 semanas. Durante este periodo, se administra tratamiento antimicrobiano y se coloca un espaciador (normalmente impregnado de antibióticos) o un fijador externo para conservar la longitud del miembro y evitar la retracción de las partes blandas<sup>12,183-185</sup>. Si se utiliza un espaciador con antibióticos, es aconsejable utilizar antimicrobianos con actividad frente a las bacterias responsables de la infección. En el caso de microorganismos multirresistentes o de difícil tratamiento [como *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* y hongos] la mayoría de autores aconsejan no emplear espaciador y diferir la recolocación entre 6-8 semanas<sup>12,138,186</sup>; no obstante, Leung y cols. publican buenos resultados con el uso de espaciadores en infecciones producidas por SARM<sup>187</sup>.

Uno de los aspectos más importantes para el paciente y el cirujano es saber cuándo es segura y apropiada la reimplantación. En este sentido, Osmon y cols. recomiendan monitorizar los niveles de VSG y PCR antes del reimplante para valorar la realización del mismo<sup>137</sup>. Sin embargo, otros autores sugieren que el mantenimiento elevado de estos marcadores después de la retirada de la prótesis no es un criterio preciso para valorar la persistencia de infección<sup>188-190</sup>. Algunos defienden realizar una artrocentesis para estudio y cultivo de líquido sinovial antes de llevar a cabo el segundo tiempo quirúrgico<sup>190-191</sup>, mientras que otros recomiendan reservar esta práctica sólo en los casos con sospecha de persistencia de infección<sup>137</sup>. En el segundo tiempo se deben tomar muestras para cultivo y para histopatología; y si el intervalo hasta el reimplante

ha sido largo (como suele ser habitual en muchos centros), es razonable suspender los antimicrobianos 2 semanas antes de la intervención quirúrgica<sup>48,137</sup>.

Para el éxito del recambio en dos tiempos es también importante un buen estado de las partes blandas. La cobertura cutánea debe ser adecuada; la presencia de múltiples incisiones antiguas o de colgajos miocutáneos aumenta los riesgos de fracaso de la cobertura de tejido blando. En la rodilla es esencial un aparato extensor intacto, y en la cadera la integridad de la musculatura abductora para una función independiente de ambas articulaciones<sup>160,192</sup>.

Respecto al empleo de aloinjertos óseos para la reconstrucción de las pérdidas óseas asociadas a la infección protésica, algunos opinan que podría estar asociado con una tasa más alta de recurrencia de la infección, ya que el aloinjerto podría actuar como un secuestro<sup>193</sup>. Las pérdidas óseas masivas han sido consideradas por algunos autores como una contraindicación al reimplante tras una infección<sup>194</sup>, aunque otros no han encontrado una mayor tasa de recurrencia de la misma<sup>195-197</sup>.

El uso de cemento con antibióticos para fijar la prótesis en el segundo tiempo del recambio parece mejorar los resultados<sup>198-200</sup>. Los antibióticos deben seleccionarse de acuerdo al perfil de sensibilidad del microorganismo o microorganismos previamente cultivados en el primer tiempo quirúrgico. En un estudio de 89 infecciones de prótesis de rodilla tratadas con retirada protésica y recambio en dos tiempos, la tasa de reinfección fue del 4,7% en los pacientes en los que se utilizó cemento con antibióticos en el segundo tiempo, comparado con un 28% en los que no se utilizó cemento con antibióticos<sup>198</sup>.

#### **6.1.4. Artrodesis.**

La retirada de la prótesis y artrodesis se ha considerado clásicamente la opción terapéutica de referencia para una prótesis de rodilla infectada por su excelente potencial para eliminar la infección, aliviar el dolor y conseguir una función estable en la rodilla. Presenta la desventaja de anular la movilidad articular, que puede dificultar ciertas actividades como la sedestación. Aunque hay estudios que reflejan resultados

funcionales similares en pacientes tratados mediante artrodesis y con recambio en dos tiempos<sup>201</sup>, actualmente se utiliza en pocos casos como primera opción terapéutica. Las indicaciones de la artrodesis tras una infección protésica son: la existencia de pérdida ósea segmentaria, una mala cobertura de partes blandas que precise una reconstrucción amplia, y las infecciones producidas por microorganismos que requieren tratamiento antibiótico con alta toxicidad o resistentes a los antibióticos convencionales. También está indicada en los pacientes con enfermedades de base en los que esté contraindicada otra intervención quirúrgica y en aquellos en los que ha fallado previamente el recambio en uno o dos tiempos<sup>137,192</sup>.

Las complicaciones propias de la artrodesis de rodilla tras una infección protésica son la pseudoartrosis, la recidiva de la infección, la pérdida ósea, y el acortamiento de la extremidad. La artrodesis puede lograrse en presencia de infección, aunque suele disminuir mucho las probabilidades de éxito de la intervención. Por ello, en presencia de una infección activa, debe realizarse en dos fases, erradicando en la primera la infección y artrodesando en la segunda. Knutson y cols. observaron que la tasa de unión en pacientes con infección controlada fue del 62%, mientras que en los que tenían una infección persistente fue tan solo del 19%<sup>202</sup>.

Las técnicas de fijación utilizadas con más frecuencia para la artrodesis de rodilla son la fijación externa mediante dispositivos a compresión y la fijación interna con clavos intramedulares o placas. En pacientes con amplia necrosis tisular se aconseja realizar desbridamientos seriados para definir mejor la viabilidad tisular antes de realizar la fijación definitiva<sup>166</sup>. El tipo de prótesis previa, la extensión de la deficiencia ósea y la técnica de artrodesis influyen en el éxito final del procedimiento<sup>192,203,204</sup>. El enclavado intramedular puede ser el mejor método cuando hay grandes pérdidas óseas, pero en presencia de una infección activa no es aconsejable por el riesgo de extender la infección al canal medular femoral y/o tibial y provocar una osteomielitis extensa en la diáfisis femoral y tibial<sup>160,204-206</sup>. La ventaja de la fijación externa en comparación con la fijación intramedular es que puede realizarse en el momento de la extracción de la prótesis sin dejar material extraño residual<sup>160,204</sup>.

A diferencia de la rodilla, tras el fracaso séptico de la artroplastia de cadera se recurre muy pocas veces a la artrodesis de ésta<sup>207,208</sup>. La fusión de la cadera aumenta el esfuerzo de la columna lumbar, la cadera contralateral y la rodilla ipsilateral.

El porcentaje de curación después de la artrodesis es menor que el conseguido con el recambio, posiblemente porque esta técnica se utiliza en pacientes en peores circunstancias y en los que han fracasado tratamientos previos<sup>137</sup>.

### **6.1.5. Artroplastia de resección.**

La artroplastia de resección definitiva supone la extracción de la prótesis sin intención de reconstrucción posterior, y se puede utilizar como un procedimiento definitivo para el control de una infección periprotésica en lugar de usarla como primer paso para una reconstrucción en dos tiempos<sup>209-212</sup>. El objetivo de esta técnica es conseguir una pseudoarticulación que permita un cierto grado de movilidad.

En la cadera, conocida como artroplastia de Girdlestone, el procedimiento es muy efectivo para controlar la infección y reducir el dolor, pero suele asociarse a una pérdida funcional sustancial. Los pacientes con artroplastia de resección caminan mal y casi siempre necesitan ayuda para la marcha<sup>211</sup>, pero puede ser el tratamiento definitivo más apropiado para aquellos pacientes que por su situación médica no son aptos para ser sometidos a un procedimiento reconstructivo adicional<sup>12,193</sup>.

En la rodilla, la artroplastia de resección se utiliza con menos frecuencia, y se reserva sobre todo para pacientes con artritis reumatoide poliarticular y pocas demandas funcionales<sup>160</sup>. Aunque suele conseguirse la erradicación de la infección (hasta el 89% según algunos autores<sup>213</sup>), la mayoría de los pacientes presenta dolor, inestabilidad de la rodilla y limitación de la capacidad para caminar<sup>203,213</sup>.

En toda cirugía de retirada protésica el abordaje debe realizarse a través de la incisión previa, siempre y cuando ello no comprometa la exposición del material protésico, para evitar la creación de las llamadas incisiones “en vía de tren”, antiestéticas, y con riesgo de necrosis de los bordes. Los trayectos fistulosos se deben

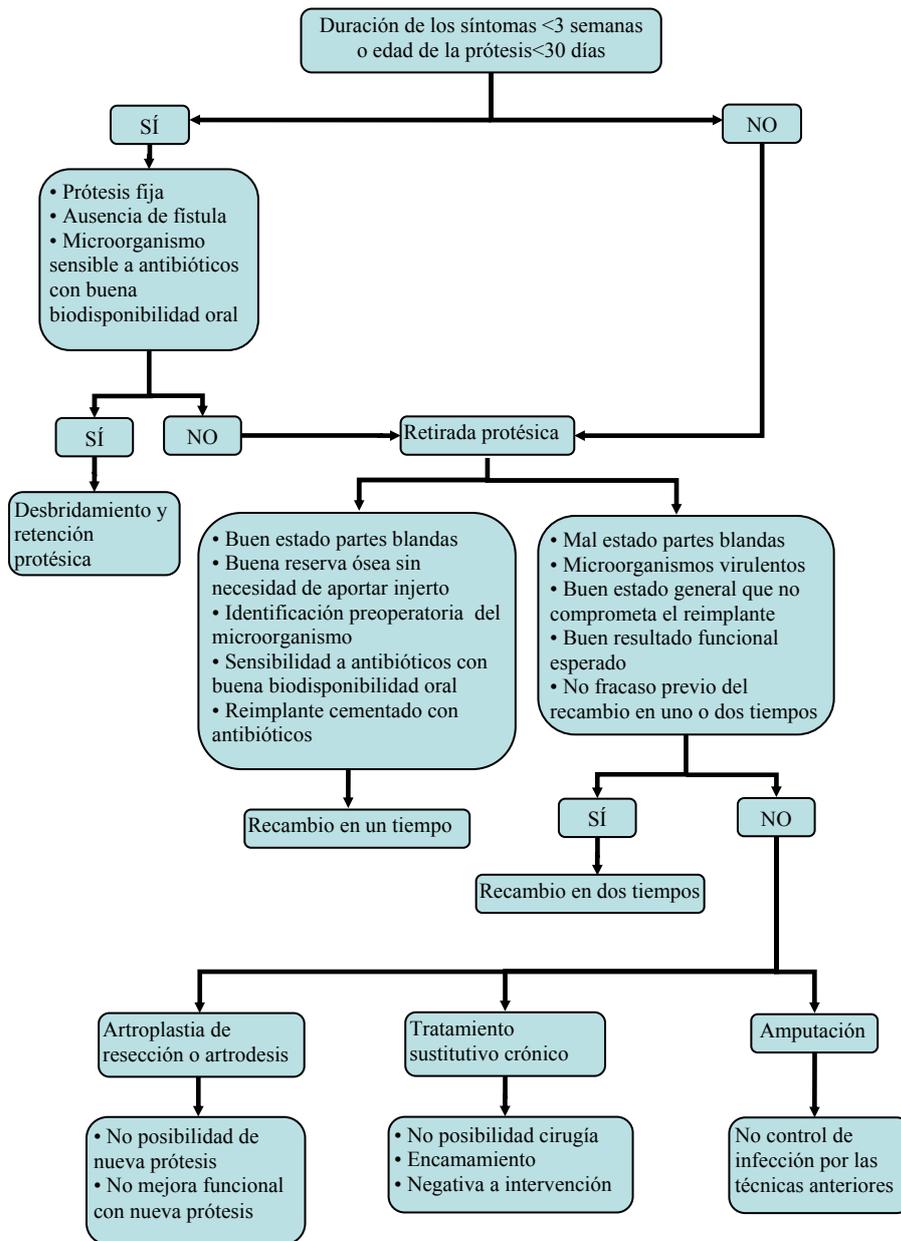
extirpar completamente como parte de la incisión, facilitando así el cierre de la herida al final de la intervención. En caso contrario, deben irrigarse abundantemente y limpiarse de restos de tejidos desvitalizados para permitir el crecimiento de tejido de granulación<sup>193</sup>.

#### **6.1.6. Amputación.**

La amputación se indica en raras ocasiones, y se considera la última opción terapéutica en el tratamiento de la infección protésica. Está indicada en los casos de sepsis grave que no se controle con otros procedimientos y que pongan en peligro la vida del paciente, o cuando exista una infección local persistente asociada a defectos óseos masivos y pérdida severa de partes blandas. Otras circunstancias que pueden llevar a la amputación son los intentos múltiples de revisión protésica en el tratamiento de la infección crónica, el dolor insoportable, y la lesión vascular<sup>214-216</sup>. Los resultados funcionales como cabe esperar son muy pobres.

La figura 4 muestra el algoritmo de manejo quirúrgico de las infecciones protésicas articulares.

**Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la infección protésica.**



Modificado de la referencia 137.

## 6. 2. Tratamiento médico.

La identificación microbiológica del agente etiológico responsable de la infección protésica es fundamental para la elección de la antibioterapia dirigida. El antimicrobiano ideal debe tener actividad bactericida frente a los microorganismos que se adhieren a su superficie, productores de biocapas, y de crecimiento lento. Deben ser poco tóxicos pues se administrarán de forma prolongada, y tener una buena biodisponibilidad por vía oral<sup>37,217,218</sup>. El manejo quirúrgico va a determinar también el tipo de tratamiento antibiótico que se administre, su duración, y la utilización de terapias combinadas. Las políticas antibióticas locales basadas en la prevalencia de microorganismos multirresistentes marcarán también la elección del tratamiento empírico en cada centro<sup>218</sup>. Sin embargo, el nivel de evidencia de las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano publicadas es bajo, pues la mayoría están basadas en series de casos, estudios experimentales y opinión de expertos.

En la tabla 6 se muestran las recomendaciones españolas de tratamiento antimicrobiano de acuerdo al microorganismo responsable de la infección y su sensibilidad<sup>219</sup>.

La rifampicina tiene actividad bactericida antiestafilocócica frente a las bacterias en fase estacionaria, es decir, de crecimiento lento; tiene actividad intracelular, y capacidad de difusión en biocapas, por lo que se considera el antibiótico de elección en las infecciones estafilocócicas asociadas a dispositivos. Debe utilizarse siempre en combinación con otro agente antiestafilocócico debido al rápido desarrollo de resistencias<sup>12,19,220</sup>. Entre los otros fármacos antiestafilocócicos, las fluorquinolonas son una excelente opción debido a su buena biodisponibilidad por vía oral, su actividad antimicrobiana y su tolerabilidad en tratamientos prolongados<sup>163</sup>. Existe una amplia experiencia en tratamientos a largo plazo con ciprofloxacino y ofloxacino<sup>158,221,222</sup>, aunque los datos sobre eficacia y toxicidad de las quinolonas de última generación, como levofloxacino o moxifloxacino, con mayor actividad frente a microorganismos gram-positivos, son escasos<sup>12,223</sup>. La mayoría de las cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM) lo son también a quinolonas, pero aproximadamente el 50% de los *Staphylococcus coagulasa-* negativa y la mayoría de SARM en España son resistentes<sup>19</sup>. En los pacientes con estas infecciones o con alergias o intolerancias a quinolonas, las

combinaciones de rifampicina con clindamicina, linezolid, cotrimoxazol o ácido fusídico, pueden ser alternativas eficaces<sup>12,224</sup>.

La cloxacilina, las cefalosporinas y los glucopéptidos han sido considerados de elección en las infecciones por cocos gram-positivos, pero precisan de administración intravenosa y pierden gran parte de su actividad bactericida en el seno de la biocapa<sup>19</sup>. Suelen utilizarse en el tratamiento inicial parenteral. Linezolid es una buena alternativa en la infección protésica estafilocócica por su actividad frente a *S. aureus* y *Staphylococcus* coagulasa-negativa sensibles y resistentes a meticilina, su biodisponibilidad por vía oral del 100%, y su alta penetración tisular y en las biocapas<sup>225,226</sup>. Por estas características, también es una alternativa en las infecciones producidas por enterococos. Su toxicidad hematológica y neurológica es una limitación para su administración prolongada<sup>227</sup>. Tigeciclina y daptomicina han demostrado buenos resultados en algunos trabajos, aunque la experiencia es aún escasa<sup>228-230</sup>.

Para las infecciones por bacilos gram-negativos, las quinolonas son los antibióticos de elección<sup>19</sup>. Se ha demostrado un mejor pronóstico en infecciones por microorganismos sensibles cuando se tratan con estos antimicrobianos<sup>231-234</sup>. Su uso de forma empírica está limitado debido a la elevada tasa de resistencia de *Escherichia coli* y otros bacilos gram-negativos a las quinolonas<sup>19</sup>.

Los aminoglucósidos, con actividad frente a cocos gram-positivos y bacilos gram-negativos, no son eficaces en las infecciones protésicas ya que pierden gran parte de su actividad bactericida en el seno de las biocapas<sup>35,36</sup>.

La adherencia bacteriana y la formación de biocapas en las infecciones por otros microorganismos como *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *P. acnes* ha sido poco estudiada. Los betalactámicos son los antibióticos de elección en estas infecciones a pesar de que no se consideren eficaces en el seno de las biocapas<sup>12,235</sup>. El papel de la rifampicina en estas infecciones no se conoce, aunque algunos autores han apoyado su uso<sup>235</sup>.

En las infecciones polimicrobianas, el tratamiento antimicrobiano vendrá determinado por el tipo de microorganismo aislado y su sensibilidad.

**Tabla 6. Tratamiento antibiótico dirigido de la infección de prótesis articular<sup>a</sup>.**

Microorganismo	Antimicrobianos primera elección	Antimicrobianos segunda elección
<i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativa sensibles a meticilina	CXA iv 8g/d + RIF vo 600mg/día durante 2 semanas seguido de LVX 750 mg/d o CIP 1500mg/d + RIF 600mg/d	(1) RIF 600 mg/d + FUS 1500 mg/d o CLI 1800mg/d o SXT 640/3200 mg (2)FUS 1500 mg/d + LVX 750 mg/d o CIP 1500 mg/d o CLI 1800 mg/d
resistentes a meticilina	VAN iv 2g/d o TEC iv 400/d + RIF 600 mg/d durante 2 semanas seguido de RIF 600mg/d + SXT 640/3200 mg/d o LNZ 1200 mg/d o FUS 1500 mg/d o CLI 1800 mg/d o MINO 200 mg/d o DOX 200 mg/d	Alternativas RIF: FUS 1500mg/d o FOS 3g/d o DOX 200mg/d o CLI 1800 mg/d + GEN
<i>Streptococcus</i> spp.	AMP iv 8g/d + GEN durante 2 semanas seguido de AMX 3 g/d o CLI 1800 mg/d	
<i>Enterococcus</i> spp.		
sensible penicilina	AMP iv 8g/d + GEN durante 2 semanas seguido de AMX 3 g/d + RIF 600 mg/d (según sensibilidad)	
resistente penicilina	VAN iv 2g/d o TEC iv 400/d + RIF (según sensibilidad) o GEN	
Enterobacterias (fluorquinolonas sensibles)	CTX iv 6g/d o CRO iv 2g/d + CIP 1500 mg/d o GEN seguido de CIP 1500 mg/d	IMI 3g/d o MER 3-6 g/d + GEN
Bacilos gram-negativos no fermentadores (P.e. <i>Pseudomonas</i> spp.)	(CAZ iv 6g/d o CEP iv 4g/d) o (IMI iv 3g/d o MER iv 3g/d o DOR 3g/d) + (AMI o TOB) o CIP 1500 mg/d durante 2-4 semanas seguido de CIP 1500 mg/d	
Anaerobios		
gram-positivos	AMP 8g/d o CFZ 4g/d o CLI 1800 mg/d	
gram-negativos	CLI 1800 mg/d o MET 1500 mg/d o AMC 3g/d	
Otros microorganismos e infecciones mixtas	Individualizar en función de los microorganismos y sensibilidad	

<sup>a</sup> Modificado de la referencia 219. Abreviaturas: CXA: cloxacilina; RIF: rifampicina; LVX: levofloxacino; CIP: ciprofloxacino; FUS: ácido fusídico; CLI: clindamicina; SXT: trimetropim-sulfametoxazol; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; LNZ: linezolid; MINO: minociclina; DOX: doxiciclina; FOS: fosfomicina; GEN: gentamicina; AMP: ampicilina; AMX: amoxicilina; CTX: cefotaxima; CRO: Ceftriaxona; IMI: imipenem; MER: meropenem; CAZ: ceftazidima; CEP: cefepime; DOR: doripenem; AMI: amikacina; TOB: tobramicina; CFZ: cefazolina; MET: metronidazol; AMC: amoxicilina-ácido-clavulánico.

Es crucial la administración precoz de un tratamiento antimicrobiano activo frente a las bacterias responsables de la infección protésica, ya que la formación del biofilm es un proceso que se desarrolla en horas<sup>236</sup>.

La duración del tratamiento y la vía de administración no están bien establecidas y dependerán del tratamiento quirúrgico realizado. Cuando se lleve a cabo un desbridamiento con conservación de la prótesis, se recomienda iniciar un tratamiento antimicrobiano intravenoso durante 2-4 semanas y continuar con el tratamiento por vía oral de forma prolongada<sup>12</sup>. Si se dispone de antibióticos con buena biodisponibilidad por vía oral, posiblemente no sea necesario un tratamiento intravenoso prolongado. Trabajos recientes han demostrado que pautas cortas de tratamiento intravenoso son tan eficaces como pautas prolongadas, incluso cuando se realiza cirugía con conservación de la prótesis<sup>237-239</sup>. Las ventajas de la administración inicial de los antimicrobianos por vía parenteral son las de alcanzar unos niveles séricos y en tejidos periarticulares adecuados, y obtener una actividad bactericida adecuada frente a las bacterias planctónicas que han quedado suspendidas tras la cirugía. Respecto a la duración total de la antibioterapia, inicialmente se recomendaron pautas de tratamiento muy largas (6-9 meses)<sup>222</sup>, y las últimas guías recomiendan pautas de 3 meses en caderas y 6 meses en rodillas<sup>12,137,162</sup>. Sin embargo, series recientes han comunicado buenos resultados con tratamientos cortos (menos de 3 meses) tanto en infecciones de prótesis de cadera como de rodilla<sup>167,240,241</sup>. Además, un estudio no aleatorizado reciente comparando pautas de 6 semanas vs. 12 semanas en diferentes tipos de infecciones protésicas, no ha demostrado beneficios en la pauta de 12 semanas<sup>238</sup>.

En la retirada protésica, con recambio en uno o dos tiempos o en la artrodesis, clásicamente se han recomendado 6 semanas de antibioterapia<sup>45,48,137,242,243</sup>, pero estas recomendaciones están basadas en estudios observacionales. En los últimos años se han publicado trabajos proponiendo acortar la duración del tratamiento antimicrobiano; Gehrke y cols. utilizan sólo dos semanas de tratamiento antimicrobiano en recambios en un tiempo con buenos resultados<sup>244</sup>, y en la cirugía en dos tiempos se ha sugerido que la retirada de la prótesis junto con la utilización de espaciadores de cemento impregnados en antibióticos no hace imprescindible tratamientos tan prolongados<sup>245-248</sup>. En los casos en los que el intervalo hasta el reimplante ha sido largo es razonable suspender los antimicrobianos dos semanas antes de la intervención quirúrgica<sup>48,137</sup> para poder tomar

muestras intraoperatorias para cultivo. En caso de sospecha o confirmación de persistencia de la infección en el segundo tiempo quirúrgico, o en el caso de cultivos intraoperatorios positivos en recambios protésicos por supuesto aflojamiento aséptico, se debe administrar tratamiento antimicrobiano durante al menos 6 semanas<sup>8</sup>.

En la artroplastia de resección se recomienda, como en el tratamiento de cualquier osteomielitis, la administración de 4 a 6 semanas de antibióticos<sup>8</sup>.

Después de la amputación se recomiendan de 24 a 48 horas de tratamiento antibiótico intravenoso cuando se ha extraído todo el hueso y las partes blandas afectadas, y no hay signos de sepsis ni bacteriemia concomitante, y de 4 a 6 semanas si queda tejido residual afectado<sup>137</sup>.

Lo mejor es individualizar la duración del tratamiento según el agente causal de la infección y su virulencia, la gravedad de la infección, las enfermedades asociadas del paciente, y el tipo de tratamiento quirúrgico realizado. El descenso de los niveles de PCR puede ser útil para monitorizar la efectividad del tratamiento<sup>240</sup>.

Otra opción terapéutica es el denominado tratamiento antimicrobiano supresor crónico, que consiste en la realización de un tratamiento antibiótico de forma prolongada con fines no curativos y conservando la prótesis, bien tras un desbridamiento quirúrgico, o bien sin cirugía. Con este tratamiento se pretende controlar las manifestaciones clínicas de la infección y/o evitar su progresión, conservando la funcionalidad del miembro, teniendo presente que raramente se va a conseguir la erradicación microbiana. Esta modalidad de tratamiento se valorará en aquellos casos en los que existen condiciones que imposibilitan la cirugía, ante el encamamiento del paciente o su negativa a someterse a nuevas intervenciones. Su éxito varía entre un 18% y un 86%<sup>80,249-252</sup>. El microorganismo responsable de la infección debe ser conocido y sensible al antibiótico seleccionado. Éste debe tener buena disponibilidad por vía oral y ser bien tolerado en tratamientos prolongados. La diarrea o la candidiasis recurrente son los efectos secundarios que generalmente llevan al fracaso del mismo. La aparición de cepas resistentes como resultado de una terapia prolongada con un solo agente puede ser causa de fallo del tratamiento<sup>193</sup>. Se ha considerado la presencia de otras prótesis articulares o de una prótesis valvular cardíaca como una contraindicación de este tipo de

tratamiento<sup>160</sup>. La rifampicina asociada a otros antibióticos, sobre todo fluoroquinolonas, es una de las opciones más utilizadas en el tratamiento antimicrobiano supresor crónico<sup>251,253</sup>, aunque algunos autores no la aconsejan en este tipo de tratamientos por la frecuente inducción de resistencias<sup>137</sup>. Cotrimoxazol es una alternativa interesante debido al bajo porcentaje de estafilococos resistentes al mismo y a la amplia experiencia en tratamientos prolongados<sup>8,254</sup>.

Independientemente del procedimiento quirúrgico realizado para tratar la infección protésica, el tratamiento antimicrobiano va a ser siempre prolongado, por lo que se deben vigilar los efectos tóxicos, la mayoría de las veces gastrointestinales, renales, hematológicos, y por alteración de la flora saprofita (candidiasis, diarrea por *C. difficile*, etc...). Deben realizarse periódicamente pruebas bioquímicas con determinación de la creatinina, transaminasas, y recuento hematológico completo<sup>255-259</sup>. Una vez finalizado el tratamiento antimicrobiano, se aconseja que el seguimiento de los pacientes sea de al menos 2 años, por la posibilidad de recidivas durante este periodo.

## **7. Prevención de la infección de prótesis articular.**

Dadas las graves consecuencias que puede tener una infección de prótesis articular, es primordial la prevención. Para ello es importante llevar a cabo un programa sistemático de prevención de las infecciones que incluya la práctica de una técnica quirúrgica adecuada, un medio limpio en el quirófano reduciendo al mínimo el número de personas que circulan durante la intervención, ropa apropiada, equipo estéril, preparación adecuada del paciente antes de la cirugía, uso correcto de la profilaxis antibiótica preoperatoria, y un cuidado apropiado de la herida quirúrgica<sup>260,261</sup>. La aplicación de estas medidas de forma conjunta (*intervention bundle*) ha demostrado ser eficaz en la disminución de la infección de localización quirúrgica en diferentes tipos de cirugía, y en particular de la cirugía ortopédica<sup>262-264</sup>.

En el caso de procedimientos programados debe realizarse una evaluación completa del paciente, controlar las enfermedades de base (diabetes mellitus, artritis reumatoide, insuficiencia renal crónica, etc) y disminuir los factores de riesgo de infección (hospitalización prolongada, malnutrición, obesidad, etc). Es necesario

diagnosticar y tratar cualquier infección existente y posponer la cirugía hasta que ésta se haya resuelto<sup>14,265</sup>.

La eficacia de la profilaxis antibiótica perioperatoria en la prevención de la infección quirúrgica está fuera de toda duda, sobre todo en la cirugía ortopédica con implante<sup>266</sup>. Las cefalosporinas son los antibióticos que más extensamente se han utilizado dada sus propiedades: un espectro ajustado, y una baja incidencia de efectos secundarios y de reacciones alérgicas<sup>267</sup>. Estudios comparativos de la profilaxis con cefalosporinas vs. glucopéptidos no han demostrado diferencias significativas en términos de eficacia en la prevención de la infección quirúrgica tras el implante ortopédico<sup>268,269</sup>. Se recomienda el uso de cefalosporinas de primera o segunda generación, y en pacientes alérgicos a betalactámicos y en los centros con alta prevalencia de SARM un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina)<sup>270,271</sup>.

Inicialmente Burke y posteriormente otros autores, demostraron que la efectividad de la profilaxis antibiótica se correlacionaba directamente con el momento de su administración<sup>272-274</sup>. Para que los niveles de antibiótico sean óptimos en los momentos de mayor riesgo de la cirugía (la incisión y el cierre), el antibiótico se debe administrar entre media y una hora antes de la incisión o dentro de las dos horas si se trata de profilaxis con vancomicina o alguna fluorquinolona<sup>270,271,275</sup>. Desde el punto de vista práctico, el inicio de la profilaxis coincidiendo con la inducción anestésica, se ajusta adecuadamente a esa secuencia temporal. Si la intervención quirúrgica tiene una duración superior a la vida media del antibiótico o la cantidad de sangre perdida es importante (más de un litro), está indicado administrar una segunda dosis de antibiótico<sup>267,276</sup>. En las artroplastias de rodilla y tobillo, donde se realizan procedimientos isquémicos, la infusión del antibiótico se debe realizar antes de la isquemia, es decir, antes del inflado del manguito<sup>277</sup>. Siempre que sea posible, debe limitarse a una dosis única preoperatoria (o dos si hay que repetirla en el curso de la intervención), y en todo caso, como máximo 24 horas<sup>266,275,276,278</sup>. Su prolongación está asociada con la aparición de resistencias y diarrea por *C. difficile*<sup>279</sup>. Algunos autores preconizan el empleo de cemento impregnado con aminoglucósidos para disminuir la incidencia de infección<sup>280</sup>.

Es importante evitar el desarrollo de bacteriemia perioperatoria, sobre todo en los días sucesivos a la intervención; una vez que se ha producido la cicatrización y la

reabsorción de los hematomas, la colonización del implante protésico es más difícil. En este sentido, Southwood y cols. demostraron en un modelo animal de infección de prótesis articular por *S. aureus*, que la probabilidad de producir una infección periprotésica en el contexto de una bacteriemia era mucho mayor en el postoperatorio inmediato que una vez pasadas 3 semanas, siendo entonces la probabilidad de producir infección la misma que para producir una artritis séptica sobre una articulación nativa<sup>281</sup>. El uso de catéteres venosos y urinarios puede ser fuente de colonización bacteriana y bacteriemia secundaria, por lo que deben ser retirados lo antes posible<sup>3,33,60</sup>. La profilaxis antibiótica en pacientes portadores de una prótesis articular que van a ser sometidos a algún procedimiento dental o endoscópico, o van a sufrir alguna manipulación genitourinaria, es aún tema de debate en la actualidad; y si bien no hay datos que avalen su uso en procedimientos dentales<sup>282</sup>, aún existe controversia en procedimientos urológicos o cuando se rompe la barrera mucosa<sup>14,283,284</sup>. En general, se aconseja evitar las técnicas invasivas que pueden causar bacteriemia en los 3 a 6 primeros meses tras la implantación protésica<sup>160</sup>.

El ambiente y la disciplina de quirófano juegan también un papel importante en la prevención de la infección de la herida quirúrgica. Tiene especial importancia garantizar el mínimo nivel de contaminación del aire del quirófano mediante la reducción del número de personas, el cierre de puertas y la utilización adecuada del gorro y mascarilla<sup>285,286</sup>.

El creciente conocimiento acerca del proceso de formación de biocapas bacterianas permitirá diseñar nuevas estrategias y nuevos biomateriales con características antiadhesivas que disminuyan las infecciones asociadas a dispositivos<sup>32,36,287</sup>.

## **Justificación del trabajo**

La cirugía protésica articular es uno de los procedimientos ortopédicos más exitosos que se realizan hoy en día, y es una intervención coste-efectiva para disminuir el dolor, mejorar la función y sobre todo la calidad de vida de los pacientes con patología degenerativa, inflamatoria o articular incapacitante<sup>288</sup>. En nuestro país no existe un registro de artroplastias a nivel nacional y sólo se disponen datos del Registro de artroplastias de Cataluña. Según este registro, en los años 2009-2010 se implantaron 27.869 artroplastias de cadera y rodilla<sup>289</sup>, cifra que asciende enormemente si nos remitimos a EEUU, donde en el 2010 se implantaron más de un millón<sup>290</sup>. Las infecciones del material protésico, aunque poco frecuentes, constituyen una de las mayores complicaciones de esta cirugía por el impacto que tienen en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, y en el gasto sanitario y social al que va asociado. Se ha descrito una mortalidad atribuible a la infección protésica del 1-3%, que puede llegar al 9% en los pacientes mayores de 80 años<sup>291,292</sup>. Mención especial merece la artroplastia en pacientes diagnosticados de fractura de cadera, en los que la mortalidad al año puede llegar al 30%, y se incrementa al 50% si existe infección<sup>293</sup>. En España, con datos del 2001, el gasto económico asociado a esta patología ascendió a más de 12.000 euros por infección, suponiendo un 2,3% del coste inicial de una artroplastia primaria<sup>294</sup>.

El desarrollo tecnológico, unido a la mayor esperanza de vida de la población en los países desarrollados, augura un aumento del número de pacientes candidatos a este tipo de cirugía, y paralelamente un incremento del número de infecciones. Se estima que en 2030 aumentarán de 2-3 veces el número de artroplastias primarias de cadera y de 7-8 veces las de rodilla, y que la incidencia de las infecciones protésicas llegará al 6,5% en caderas y 6,8% en rodillas<sup>295</sup>. Estos hechos, junto al gran impacto que supondrá para la calidad de vida del paciente así como para la economía del país, le han hecho convertirse en uno de los problemas más importantes de la cirugía ortopédica.

La variabilidad de circunstancias clínicas de estas infecciones, la dificultad de reunir series de casos suficientemente grandes, la multiplicidad de opciones terapéuticas (técnicas conservadoras de la prótesis y retirada de la misma y colocación de una nueva en uno o dos tiempos, retirada protésica sin reimplante posterior, retirada y artrodesis, asociadas a diversas modalidades de tratamientos antimicrobianos) y la necesidad de un seguimiento prolongado, dificultan la protocolización de su manejo clínico y la realización de ensayos clínicos. Son necesarios, por tanto, estudios comparativos que

incluyan gran número de pacientes, multicéntricos, con seguimiento prolongado, que ayuden a introducir mejoras en el manejo de los pacientes con infección protésica. La identificación de factores predictores del fracaso clínico potencialmente modificables, ayudaría a establecer estrategias para la mejora del manejo clínico de estos pacientes. Además, tenemos escasos datos sobre cómo se manejan las infecciones protésicas en nuestro país y de sus resultados.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de una infección de prótesis articular, sin embargo, es llamativa la escasez de trabajos publicados con metodología adecuada, y en los que se hayan realizado análisis multivariantes. El estudio y la identificación precisa de estos factores de riesgo son básicos para el diseño de programas de prevención que permitan la reducción de la incidencia de infección. Aunque no es éste un objetivo del presente estudio, el conocimiento de las características de los pacientes con infección protésica en nuestro medio puede contribuir a identificar factores favorecedores de la infección que ayuden a plantear nuevas hipótesis y sentar las bases de futuros trabajos.

Existen escasos estudios que analicen el pronóstico de las infecciones protésicas en función del microorganismo. Parece que el pronóstico de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*, uno de los microorganismos más frecuentemente implicados, es peor que el de otras infecciones, y que el retraso en el manejo quirúrgico se asocia a un peor pronóstico. Ignoramos la etiología de las infecciones en nuestro medio así como la prevalencia de resistencia a meticilina en *S. aureus*. Si la prevalencia de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina fuese alta en nuestros pacientes, podrían plantearse nuevas estrategias en la profilaxis quirúrgica y en la detección precoz de los pacientes colonizados para poder implantar medidas de prevención y control. El descubrimiento de las causas asociadas al fracaso del tratamiento médico-quirúrgico de estas infecciones en nuestros pacientes, sobre todo aquellas potencialmente prevenibles, permitiría también mejorar su manejo y por tanto su pronóstico.

En la misma línea, desconocemos la prevalencia de las infecciones protésicas producidas por bacilos-gramnegativos en nuestro medio, si estas infecciones se asocian a un peor pronóstico, y qué factores se asocian a la curación o fracaso de las mismas. Su estudio y análisis permitiría también establecer estrategias de prevención y de mejora.

Muchos estudios consideran a la prótesis total de cadera (PTC) y a la prótesis parcial de cadera (PPC) como una única entidad, y el manejo de la infección se realiza de forma similar en los dos tipos de implantes a pesar de que existen diferencias en cuanto a la indicación y al tipo de procedimiento. Estas infecciones pueden mostrar importantes diferencias en su epidemiología, características clínicas y pronóstico aunque el manejo de la infección se realice de forma similar en ambos procedimientos. La caracterización de estas diferencias y la identificación de los factores predictores de un peor pronóstico clínico y funcional en estos pacientes pudieran ayudar a establecer el tratamiento más adecuado, determinando si el manejo de estas infecciones debe ser el mismo en los dos tipos de artroplastia o deben tratarse de forma diferente.

La mayoría de los estudios disponibles sobre infecciones protésicas analizan los resultados de los tratamientos en función de la curación clínica-microbiológica pero no estudian la funcionalidad e independencia física de los pacientes al final del seguimiento. Conocer la situación funcional después de los diferentes procedimientos es fundamental, pues nos ayudará en el futuro a elegir el mejor procedimiento teniendo en cuenta no sólo los porcentajes de curación clínica, sino también los que proporcionan mejor funcionalidad física y calidad de vida. El estado funcional al final de todos los procedimientos realizados para curar la infección refleja el impacto social y en salud de la infección protésica en nuestro medio.

# Objetivos

## **I. Objetivo general**

El objetivo general de este trabajo es conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección de prótesis articular en nuestra Comunidad Autónoma, así como el manejo y el pronóstico de la misma.

## **II. Objetivos concretos**

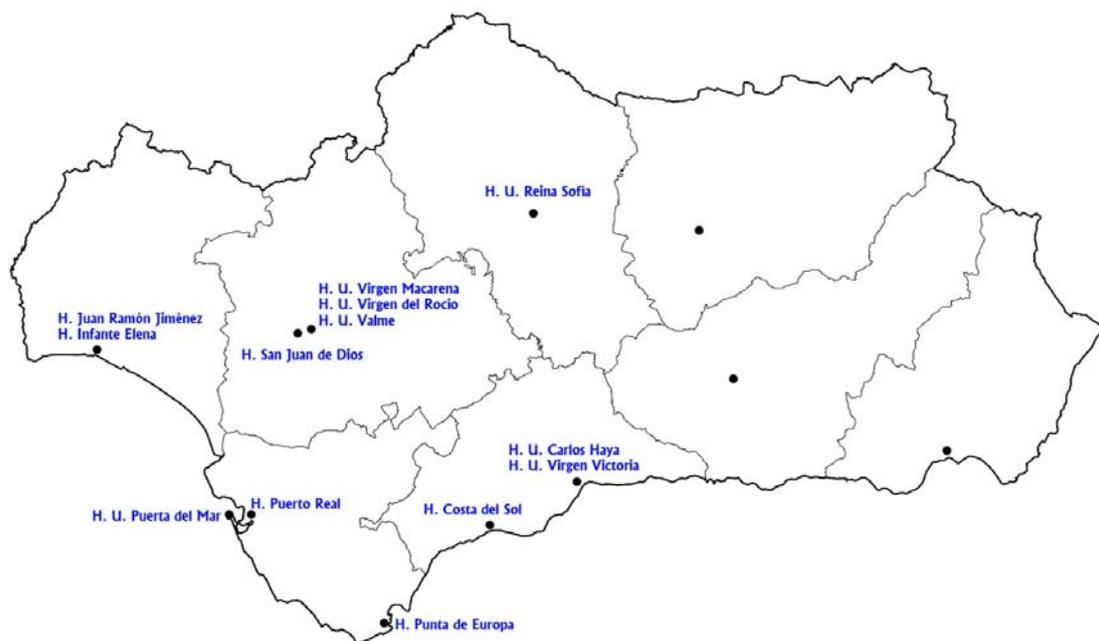
1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección de prótesis articular, los diferentes tipos de infección, y su etiología.
2. Comparar las diferencias epidemiológicas, el manejo clínico, y el pronóstico de los pacientes con infección de prótesis articular según el tipo de hospital que presta la atención.
3. Analizar el pronóstico de estas infecciones en función de sus tipos, la etiología, y el manejo quirúrgico realizado en cada tipo de infección.
4. Analizar la epidemiología y las características clínicas de los pacientes con infecciones de prótesis parciales y totales de cadera, evaluar los factores asociados al fracaso del tratamiento en estos pacientes, así como las variables asociadas a un peor resultado funcional.
5. Y por su especial relevancia clínica:
  - a. Describir las características de los pacientes con infecciones protésicas por *Staphylococcus aureus*, comparar las diferencias entre las causadas por cepas sensibles y resistentes a meticilina, y analizar su pronóstico, especialmente de aquellas tratadas con desbridamiento y retención de la prótesis
  - b. Describir las características de los pacientes con infecciones protésicas por bacilos gram-negativos, su manejo médico-quirúrgico, y el pronóstico en función de la modalidad terapéutica utilizada.

# **Material y métodos**

## 1. Ámbito y población de estudio.

El estudio se llevó a cabo en 13 hospitales andaluces del Sistema Sanitario Público Andaluz (regionales, de especialidades y comarcales) en 5 provincias: en Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío (regional, 1165 camas), Hospital Universitario Virgen Macarena (regional, 805 camas) (ahora Hospitales Virgen Macarena-Virgen del Rocío), Hospital Universitario Virgen de Valme (especialidades, 553 camas), y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe (comarcal, 200 camas); en Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía (regional, 1319 camas); en Málaga, Hospital Universitario Carlos Haya (ahora hospital Regional de Málaga) (regional, 1185 camas), Hospital Universitario Virgen de la Victoria (especialidades, 717 camas), y Hospital Costa del Sol de Marbella (especialidades, 550 camas); en Cádiz, Hospital Universitario Puerta del Mar (especialidades, 752 camas), Hospital Universitario Puerto Real (especialidades, 410 camas), y Hospital Punta de Europa (comarcal, 326 camas); en Huelva, Hospital Juan Ramón Jiménez (especialidades, 631 camas), y Hospital Infanta Elena (comarcal, 273 camas) (ahora Complejo Hospitalario Universitario de Huelva).

**Figura 5. Hospitales participantes en el estudio.**



La población de estudio fue la constituida por los pacientes intervenidos de prótesis articulares en los hospitales participantes, y que desarrollaron una infección de la misma durante su seguimiento. En general esta cirugía se realiza de forma electiva en la mayoría de los hospitales, aunque la artroplastia parcial de cadera puede realizarse de urgencia.

## **2. Diseño del estudio.**

Estudio observacional prospectivo de la cohorte de pacientes adultos con infección de prótesis articular diagnosticados en los 13 hospitales andaluces desde abril de 2004 hasta abril de 2010. Sólo se incluyeron aquellos pacientes en los que el episodio de infección protésica estuvo bien documentado y que pudieron seguirse durante al menos un año desde que se realizó el primer procedimiento quirúrgico para tratar la infección o desde que se inició el tratamiento antimicrobiano si se decidió no intervenir. Los pacientes que murieron antes del año del seguimiento fueron incluidos también.

Los casos se detectaron mediante la revisión periódica de los pacientes intervenidos de prótesis articular durante su ingreso en las camas de los Servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología o en las revisiones de consultas externas, y el seguimiento se realizó desde las consultas de Traumatología y de Enfermedades Infecciosas. Sólo se incluyó el primer episodio de infección sobre una prótesis, pero un paciente pudo haberse incluido más de una vez si sufrió una infección protésica en una localización diferente a la primera. El diagnóstico de infección de prótesis se realizó según los criterios descritos en el apartado siguiente.

Se diseñó un protocolo de recogida de datos (anexo 1), donde se incluyeron las características de los pacientes y de la implantación protésica (incluyendo las demográficas, enfermedades de base, localización y tipo de prótesis, motivo del implante, evolución postoperatoria), forma de presentación de la infección (incluidos la clínica y los resultados de laboratorio y radiológicos), datos microbiológicos, tratamiento médico y quirúrgico realizado, seguimiento, y pronóstico clínico y funcional.

El manejo clínico de los pacientes con infección protésica se realizó a criterio de sus médicos responsables, pero dada la gran heterogeneidad esperable en dicho manejo, se ofrecieron unas recomendaciones de manejo médico y quirúrgico previamente consensuadas con los investigadores de los hospitales participantes y con las unidades de Enfermedades Infecciosas y de Traumatología (anexo 2), y basadas en la bibliografía y las guías publicadas hasta el momento de inicio del estudio.

En los hospitales participantes, la prevalencia de SARM estaba y está en torno al 20%. De acuerdo con los protocolos consensuados en cada hospital, la profilaxis antimicrobiana quirúrgica antes de la implantación protésica suele realizarse con cefazolina (la vancomicina o teicoplanina se reservan para los casos de alergia a betalactámicos o en presencia de colonización previa por SARM). Después de la cirugía y de la toma de muestras microbiológicas en los pacientes con infección protésica, se inicia un tratamiento antimicrobiano empírico, generalmente con vancomicina y ceftazidima, y posteriormente se dirige una vez conocida la etiología y la sensibilidad antimicrobiana. El tratamiento intravenoso se mantiene una media de 2 semanas (a veces menos si se disponen de antibióticos con buena biodisponibilidad por vía oral, o más si el paciente tiene que ser tratado con betalactámicos), y luego se pasa a vía oral según las recomendaciones<sup>12,13,137</sup>, hasta completar al menos 6 semanas si se retira la prótesis u 8-12 semanas si se conserva la prótesis. Para las infecciones estafilocócicas, se utiliza una combinación con rifampicina siempre que sea posible.

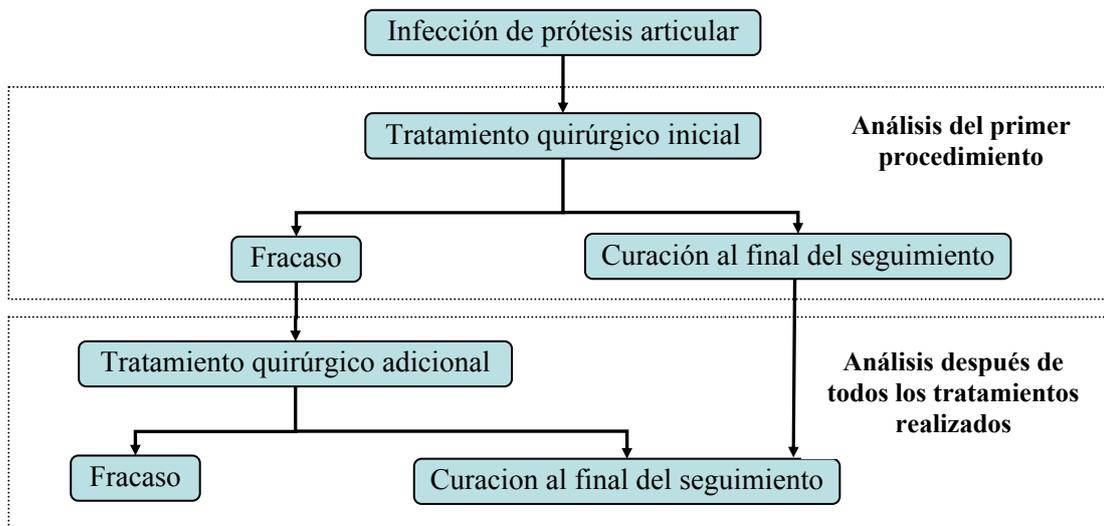
### **3. Variables y definiciones.**

#### **3.1. Variables resultado.**

Para el estudio del pronóstico clínico de las infecciones protésicas considerado en los objetivos 2 a 5, se utilizó la variable resultado “fracaso del primer procedimiento utilizado para tratar la infección al final del seguimiento” (ver definición de fracaso del tratamiento más adelante), como un análisis por intención de tratar.

Se estudió también la “curación al final del seguimiento después de todos los procedimientos realizados para curar la infección” (ver definición de curación clínica más adelante). En la figura 6 se muestra el algoritmo de cómo se llevó a cabo el análisis pronóstico de los pacientes con infección protésica.

**Figura 6. Representación esquemática del análisis pronóstico de los casos de infección protésica articular (“por intención de tratar”).**



Para el estudio del pronóstico funcional de los pacientes con infección protésica considerados en los objetivos 3 a 5, se utilizó la variable resultado “mal pronóstico funcional al final del seguimiento” (ver definición más adelante).

### 3.2. Variables secundarias o explicativas.

- Demográficas (edad, sexo), tipo de prótesis, localización, cirugía primaria o de revisión, cementación de la prótesis, fecha de implantación de prótesis, motivo de implantación (artrosis, artritis reumatoide, fractura, necrosis avascular, artritis séptica nativa, artritis postraumática, displasia congénita de cadera, tumor).
- Tipo de hospital. Además de la categoría asistencial denominada por el Servicio de Salud Público Andaluz (hospital regional, de especialidades y comarcal), a los hospitales se les categorizó en aquellos con 700 o menos

camas, o más de 700 camas (éstos últimos incluían fundamentalmente a los regionales o de especialidades de referencia).

- Factores de riesgo intrínsecos del paciente: diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, neoplasias, inmunosupresión, insuficiencia cardíaca, obesidad (las definiciones se encuentran en el anexo 1).
- Factores postquirúrgicos para el riesgo de infección: infección de la herida quirúrgica superficial o profunda que no afecta a la prótesis según los criterios de los Centers for Disease Control and Prevention<sup>296</sup>, hematoma macroscópico en la herida quirúrgica o sangrado activo abundante a través de la herida quirúrgica (más de lo esperable para el tipo de cirugía realizada, referido por el facultativo o la enfermera), fiebre mayor de 38°C de más de 48 horas de evolución en el postoperatorio.
- Otros factores de riesgo de infección tras la colocación de la prótesis y antes de la infección protésica: artrocentesis o infiltración de la articulación afectada, infección de piel y partes blandas periarticular, infección a distancia, procedimientos invasivos (otras cirugías, catéteres vasculares centrales, sondaje urinario, endoscopias...).
- Fecha de inicio de los síntomas de infección: se consideró como el primer día que el paciente comenzó con uno de los siguientes: fiebre, dolor articular, o exudado por la herida.
- Clínica en el momento del diagnóstico de la infección: dolor articular, signos inflamatorios, derrame articular, drenaje por la herida, fístula, fiebre mayor de 38°.
- Datos de laboratorio en el momento del diagnóstico de la infección: recuento de leucocitos por mm<sup>3</sup>, hemoglobina (g/dl), VSG (mm) y PCR (mg/L).
- Pruebas de imagen realizadas para el diagnóstico de infección protésica:
  - Radiología simple. Se consideró compatible con infección si presentó algunos de los siguientes: osteolisis periprotésica, signos de movilización, formación de nuevo hueso perióstico.
  - Ecografía: si realizada y si había presencia de colección o derrame.
  - TAC: ídem al anterior.
  - Gammagrafía: tipo de gammagrafía realizada (<sup>99</sup>Tc, <sup>67</sup>Gal, leucocitos marcados), si compatible con infección y fecha de realización.

- Tipo de muestras microbiológicas tomadas antes de la cirugía para el diagnóstico de la infección (líquido articular, aspirado percutáneo de colecciones periarticulares, aspirado profundo de heridas o fístulas y torunda de heridas o fístulas), resultado del cultivo, microorganismo aislado, y si el paciente tomó antibióticos en las 2 semanas previas al cultivo.
- Tipo de muestras microbiológicas tomadas en el momento del tratamiento quirúrgico de la infección, número de muestras tomadas, número de muestras con cultivos positivos, microorganismo/s aislado/s, y si se realizó tratamiento antibiótico en las 2 semanas previas a la toma de muestras.
- Signos de infección en el estudio histopatológico, definido como la presencia de más de 5-10 leucocitos por campo de gran aumento<sup>12,101</sup>.
- Microorganismo multirresistente: definido como la resistencia adquirida al menos a un agente en tres o más grupos de antimicrobianos habitualmente empleados en el tratamiento de las infecciones producidas por el microorganismo considerado<sup>297</sup>.
- Tipo de tratamiento quirúrgico realizado en el primer procedimiento y en los adicionales, y fecha de los mismos.
  - Si se hizo desbridamiento con retención de la prótesis: número de desbridamientos.
  - Si se hizo retirada de la prótesis: si fue parcial o completa, con recambio en uno o dos tiempos. Tiempo entre primer y segundo tiempo.
  - Si se realizó resección: Girdlestone o artrodesis.
  - Si se realizó amputación.
- Tratamiento antimicrobiano iniciado tras el primer procedimiento quirúrgico o cuando se toma la decisión de no intervenir. Dosis, fecha de inicio y fecha de fin del tratamiento. Toxicidad y tipo, y si precisó retirada del antibiótico.
- Datos de las visitas de seguimiento a los 6, 12, 18 y 24 meses:
  - Presencia de clínica de infección: dolor, signos inflamatorios, fístula, fiebre.
  - Funcionalidad: camina sin ayuda, camina con 1 muleta, camina con 2 muletas o andador, no camina.
  - Tratamiento antibiótico.
  - Necesidad de nueva cirugía: tipo de cirugía y fecha.

- Valores de PCR y VSG más próximos a la visita.
- Fecha del último seguimiento.
- Exitus y fecha de exitus. Si es atribuible o relacionado con la infección (ver definición abajo).

### 3.3. Definiciones

#### 3.3.1. Infección de prótesis articular

Para el diagnóstico de infección protésica articular se utilizaron los criterios estándar modificados descritos en la literatura, debiendo estar presente al menos uno de los siguientes<sup>12</sup>:

1. Presencia de signos y síntomas clínicos de infección con el crecimiento de un microorganismo en dos o más cultivos de muestras procedentes de líquido sinovial o tejido periprotésico. Para microorganismos con especial patogenicidad como *S. aureus* se consideró el aislamiento en al menos una muestra de líquido sinovial (obtenido por punción o en la cirugía) o tejido periprotésico (obtenido en la cirugía o mediante biopsia percutánea).
2. Evidencia de infección (material purulento) en el momento del desbridamiento quirúrgico o de la retirada de la prótesis, o en el aspirado de líquido sinovial.
3. Inflamación aguda en el examen histopatológico de tejidos periprotésicos.
4. Presencia de un trayecto fistuloso que comunica con la prótesis.
5. Aislamiento de un microorganismo patógeno en un hemocultivo en un paciente con datos clínicos de inflamación articular y sin que exista otro origen razonable de la bacteriemia.

### **3.3.2. Clasificación de las infecciones.**

Las infecciones se catalogaron siguiendo la clasificación de Tsukuyama y cols.<sup>45</sup> modificada<sup>46</sup>: infección aguda postquirúrgica (cuando se presenta en el primer mes después de la intervención), infección crónica postquirúrgica (cuando se presenta después del primer mes y antes de 1 año desde la intervención), infección aguda hematógena (infección aguda que suele ocurrir después del año de la implantación, generalmente en el contexto de una bacteriemia, pero puede deberse a una infección por contigüidad), y cultivo positivo sin sospecha previa de infección (cuando se recambia una prótesis sin datos clínicos o analíticos de infección pero los cultivos intraoperatorios son positivos).

### **3.3.3. Fracaso del tratamiento de la infección.**

Se consideró fracaso terapéutico si se dio al menos una de las siguientes circunstancias:

- Persistencia de la infección: cuando no desaparecen los signos y síntomas de la infección durante el seguimiento, o reaparecen durante el tratamiento antimicrobiano.

- Recidiva: cuando reaparecen los signos y síntomas de infección tras el primer procedimiento quirúrgico realizado y después de retirar los antibióticos, producido por el mismo microorganismo que causó la infección inicial.

- Re infección o superinfección: cuando reaparecen los signos de infección protésica durante el seguimiento pero causada por un microorganismo diferente al causante de la infección inicial.

- Muerte atribuible o relacionada con la infección protésica: cuando se consideró que la muerte estaba relacionada directamente con la infección, sin otra causa aparente para la misma, y a juicio del investigador.

- Para la evaluación del primer procedimiento quirúrgico, la necesidad de retirar la prótesis cuando se había realizado un desbridamiento quirúrgico con conservación del implante; la realización de más de un desbridamiento no se consideró fracaso.

- En el caso de seguir un tratamiento supresor crónico, cuando no se controlaron los signos/síntomas de la infección con los antimicrobianos administrado

### **3.3.4. Curación clínica.**

Se consideró que un paciente presentaba curación clínica cuando habían desaparecido los síntomas y signos de infección, y tenía una PCR menor de 10 mg/L (a menos que existiera una enfermedad de base que justificara una elevación de la misma), en ausencia de criterios de fracaso.

### **3.3.5. Tipo de procedimiento quirúrgico.**

Se consideró que se había realizado un manejo o tratamiento quirúrgico conservador cuando se había llevado a cabo un desbridamiento con conservación de los componentes protésicos (el recambio del polietileno y la cabeza del fémur en cadera estaba permitido), y un manejo o tratamiento quirúrgico no conservador cuando se había retirado la prótesis de forma total o parcial (sólo uno de los componentes) seguido de la reimplantación en uno o dos tiempos o de la resección en cadera o artrodesis en rodilla.

### **3.3.6. Adecuación del tratamiento quirúrgico.**

Para la evaluación del primer procedimiento quirúrgico realizado, el tratamiento quirúrgico fue categorizado como: a) adecuado, si se ajustaba a las recomendaciones actuales (ver más adelante) o era más agresivo (por ejemplo, se retira la prótesis si estaba indicado conservarla); o b) inadecuado, si se era menos agresivo que lo recomendado (por ejemplo, se retiene la prótesis si estaba indicado retirarla). Brevemente, las recomendaciones actuales son<sup>12,137,162</sup>: evaluar si es posible realizar un desbridamiento con retención de la prótesis si la duración de los síntomas de infección es menor de 3 semanas o la edad de la prótesis menor de 30 días, la prótesis está fija, las partes blandas están en buenas condiciones, y el microorganismo responsable de la infección es sensible a antimicrobianos por vía oral; si no es posible, realizar la retirada protésica con reimplante (en 1 o 2 tiempos) o no (resección). Cuando está indicada la retirada protésica, evaluar si es posible el recambio en 1 tiempo si las partes blandas están en buenas condiciones y existe buena reserva ósea, y el microorganismo identificado preoperatoriamente es sensible a antibióticos con buena biodisponibilidad

por vía oral; si no es posible, realizar un recambio en 2 tiempos si se espera que el paciente tenga un buen estado funcional tras la cirugía y el microorganismo no sea difícil de tratar, o resección de la prótesis (Girdlestone en cadera o artrodesis en rodilla) como última opción.

### **3.3.7. Adecuación del tratamiento antimicrobiano.**

Para el primer procedimiento terapéutico realizado, el tratamiento antimicrobiano se clasificó en: a) tratamiento adecuado, cuando se cumplían todos los siguientes: duración adecuada (al menos 6 semanas cuando se retiraba la prótesis o al menos 8 semanas cuando se conservaba la prótesis), utilización de antimicrobianos activos frente a los microorganismos responsables de la infección en las primeras 24 horas tras la cirugía, utilización de antimicrobianos con actividad frente al biofilm en infecciones estafilocócicas en las que se retenga la prótesis, y uso de agentes con buena biodisponibilidad por vía oral cuando se utilice esta vía como parte del tratamiento; b) tratamiento parcialmente adecuado: cuando solo se cumplían 2 de las 3 anteriores; c) tratamiento inadecuado: en el resto de los casos.

### **3.3.8. Pronóstico funcional.**

El estado funcional de los pacientes fue recogido en la última visita de seguimiento o por vía telefónica en aquellos pacientes que sobrevivieron al menos 3 meses, y se clasificó como: buen estado funcional (cuando el paciente podía caminar sin ayuda o con sólo una muleta o bastón) o mal estado funcional (cuando sólo podía caminar con dos muletas o no podía caminar).

## **4. Análisis estadístico.**

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS (versión 19.0). Las variables categóricas están expresadas en proporciones (porcentajes) y las cuantitativas en medias (desviación estándar) o medianas [con el rango o rango

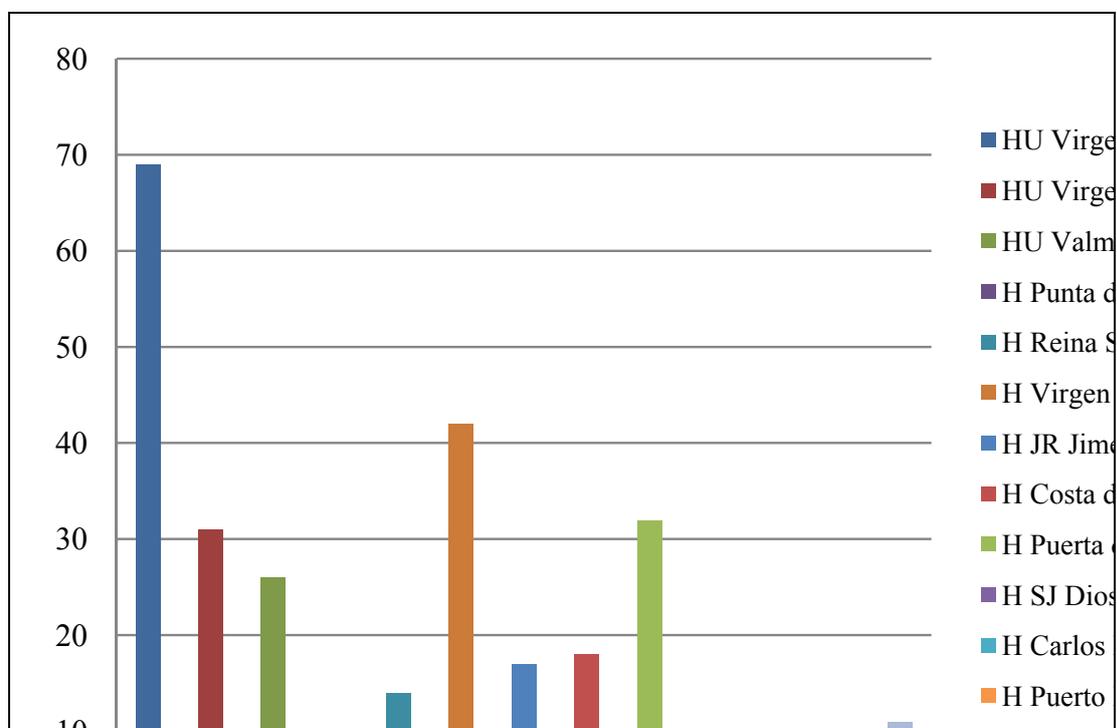
intercuantílico (RIC)] según la distribución de las mismas. Las variables categóricas se compararon utilizando el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (bilateral), y las variables cuantitativas utilizando el test de la  $t$  de Student o el de la U de Mann–Whitney, según fue necesario. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para identificar los factores predictores del fracaso del tratamiento empleado, y del mal pronóstico funcional. Las variables con un valor de la  $p$  de 0.15 en el análisis univariante se incluyeron en los modelos multivariantes realizados. Se utilizó un valor de la  $p$  menor de 0.1 para retener las variables en cada modelo. Un valor de la  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo en el modelo multivariante. La habilidad predictiva de cada modelo multivariante se comparó calculando el área bajo la curva de ROC (Receiver Operating Characteristic) con sus intervalos de confianza al 95%.

# **Resultados**

## 1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección de prótesis articular.

Durante los 73 meses del periodo de estudio (desde el 1 de Abril de 2004 hasta el 31 de Abril de 2010) se incluyeron 281 pacientes con infección protésica en los 13 hospitales participantes. Más de la mitad de los casos fueron aportados por 4 hospitales; 69 (24,6 %) por el Hospital Universitario Virgen Macarena, 42 (14,9%) por el Hospital Universitario Virgen de la Victoria, 32 (11,4) por el Hospital Universitario Puerta del Mar y 31 (11%) por el Hospital Universitario Virgen del Rocío. En la figura 7 se muestra la distribución de casos por hospitales.

**Figura 7. Número de casos aportados por cada hospital.**



La mediana de la edad de los pacientes fue de 72 años (RIC de 64 a 76). Predominó el sexo femenino con 172 (61,2%) casos de infección.

Ciento setenta y un pacientes (60,9%) padecían alguna enfermedad crónica de base. De ellas, la diabetes (23,6%), la cardiopatía isquémica (17,8%) y la obesidad (16%) fueron las más frecuentes. En la tabla 7 se muestra la patología de base de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 7. Patología crónica de base en los pacientes con infección protésica.**

Enfermedades de base asociadas	Nº de casos (%)
Diabetes	66 (23,5)
Cardiopatía isquémica	50 (17,8)
Obesidad <sup>a</sup>	45 (16)
Enfermedad reumatológica	22 (7,8)
Neoplasia	17 (6)
Enfermedad pulmonar crónica	16 (5,7)
Enfermedad neurológica	10 (3,6)
Cirrosis	9 (3,2)
Insuficiencia renal crónica <sup>b</sup>	9 (3,2)
Inmunodepresión	7 (2,5)
Malnutrición	3 (1,1)

<sup>a</sup> IMC (índice de masa corporal) >30; <sup>b</sup> Si precisa algún tipo de diálisis.

El motivo principal de la colocación de la prótesis fue la artrosis (66,9%), seguido de las fracturas (22,1%), la artritis reumatoide (4,6%) y otras artropatías (6,4%). Se incluyeron 151 (53,7%) pacientes con infección de prótesis de rodilla, 121 (43,1%) con infección de prótesis de cadera (42 fueron prótesis parciales), y 9 (3,2%) con infección de prótesis de tobillo y hombro (tabla 8). En 52 (18,5%) casos la cirugía fue de revisión.

**Tabla 8. Localización y tipo infecciones protésicas.**

Tipos de prótesis	Nº de casos (%)
Rodilla	151 (53,7)
Cadera	121 (43,1)
Parciales	42 (34,7)
Hombro	6 (3,2)
Tobillo	3 (1%)

Se diagnosticaron 71 (25,3%) infecciones agudas postquirúrgicas, 171 (60,9%) infecciones crónicas postquirúrgicas, 29 (10,3%) infecciones agudas hematógenas y 10 (3,5%) CIOP.

En el periodo postquirúrgico precoz, 106 (37,7%) pacientes presentaron algún factor de riesgo para desarrollar posteriormente una infección. Treinta y nueve (13,9%)

pacientes tuvieron un hematoma macroscópico o un sangrado abundante a través de la herida quirúrgica, 33 (11,7%) sufrieron una infección superficial de la herida, 16 (5,7%) presentaron fiebre mayor de 38° C durante más de 2 días, 11 (3,9%) estuvieron sondados durante más de 48 horas y a 7 (2,4%) se les mantuvo la vía venosa más allá de 48 horas después de la intervención. En 50 (17,7%) casos existió algún factor favorecedor para el desarrollo de una infección protésica tardía; de ellos, 19 (6,7%) sufrieron alguna infección a distancia (urinaria, absceso partes blandas, endocarditis) y 5 (1,7%) fueron sometidos a procedimientos invasivos (endoscopia, procedimiento dental). En la tabla 9 se detallan los factores de riesgo en el periodo postquirúrgico precoz y tras el alta hospitalaria, y su frecuencia de presentación.

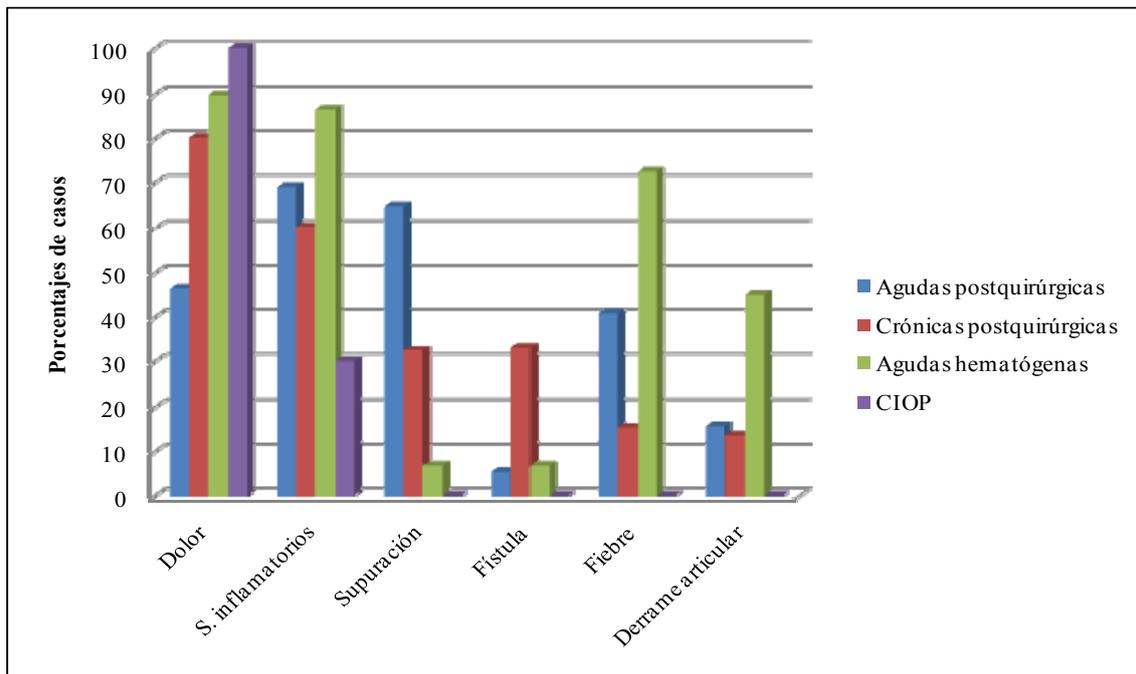
**Tabla 9. Factores de riesgo en el periodo postquirúrgico precoz y tras el alta hospitalaria.**

Factores de riesgo	Nº de casos (%)
<b>Periodo postquirúrgico precoz</b>	<b>106 (37,7)</b>
Hematoma/Sangrado abundante	39 (13,8)
Infección de herida quirúrgica	33 (11)
Fiebre >38°C <sup>a</sup>	16 (5,6)
Sondaje urinario >48 horas	11 (3,9)
Catéter vascular >48 horas	7 (2,4)
<b>Tras el alta hospitalaria</b>	<b>50 (17,7)</b>
Infección a distancia	19 (6,7)
ITU	5 (1,7)
Otras infecciones	14 (4,9)
Traumatismo articular	12 (4,2)
Caída	3 (1)
Luxación protésica	9 (3,2)
Cirugía sobre la articulación	9 (3,2)
Extracción de material de osteosíntesis	1 (0,3)
Fractura periprotésica	2 (0,7)
Rigidez articular	1 (0,3)
Protusión acetabular	2 (0,7)
Sustitución patelar	1 (0,3)
Anclaje del aparato extensor	2 (0,7)
Procedimientos invasivos	5 (1,7)
Endoscopia	3 (1)
Dental	2 (0,7)
Bacteriemia <sup>b</sup>	4 (1,4)
Úlcera decúbito	1 (0,3)

<sup>a</sup> Fiebre >38° C durante >2 días en las primeras dos semanas del postoperatorio; <sup>b</sup> Bacteriemia por el mismo microorganismo causante de la infección protésica.

Las manifestaciones clínicas de los diferentes tipos de infección protésica se muestran en la figura 8. El síntoma de presentación predominante fue el dolor, registrado en 206 (73,3%) casos; en concreto, en todos los pacientes (10) con CIOP y la mayoría de los pacientes con infecciones agudas hematógenas (26; 89,7%). Le siguen en frecuencia los signos inflamatorios sobre la articulación, presentes en 180 (64,1%) pacientes; siendo más habituales en las infecciones agudas, tanto en las postquirúrgicas (49 casos; 69%) como en las hematógenas (25 casos; 86,2%). Tuvieron drenaje o supuración a través de la herida quirúrgica 104 (37%) sujetos, predominando en las infecciones agudas postquirúrgicas (46 casos; 64,8%). En 76 (27%) pacientes se observó fiebre, manifestándose más frecuentemente en las infecciones agudas hematógenas (21; 72,4%) y en las postquirúrgicas precoces (29; 40,8%). Sesenta y tres (22,4%) pacientes presentaron fistula cutánea, casi siempre en infecciones crónicas (57; 20,2%). Por último, en 47 (16,7%) pacientes se observó derrame articular; siendo más habitual en las infecciones agudas hematógenas (13 casos; 44,8%).

**Figura 8. Manifestaciones clínicas en función del tipo de infección.**



CIOP: recambio sin sospecha de infección con cultivo intraoperatorio positivo.

## 2. Pruebas complementarias y datos de laboratorio.

En el momento del diagnóstico la mediana de la VSG fue de 64 mm (RIC: 44,5-96) (88,5 en infecciones agudas vs. 55 en infecciones crónicas;  $p \leq 0,001$ ), y la de la PCR de 44,9 mg/L (RIC 15,5-106,5) (83 en infecciones agudas vs. 27 en las crónicas;  $p \leq 0,001$ ) (tabla 4). De los 260 pacientes de los que se dispusieron datos radiológicos, 112 (43,1%) presentaron signos radiológicos de infección (tabla 4), la mayoría fueron en infecciones crónicas (9,3% en infecciones agudas vs. 63,2% en infecciones crónicas;  $p \leq 0,001$ ); 8 (88,9%) en pacientes con CIOP y 95 (61,7%) en pacientes con infección crónica postquirúrgica. Se realizó una ecografía como prueba diagnóstica en 60 (22,7%) pacientes; 17 (24,6%) con infección aguda postquirúrgica, 33 (20,8%) con infección crónica postquirúrgica, y 10 (37%) con infección aguda hematógena. En 48 (31,4%) casos se halló una colección periarticular y en 16 (10,5%) derrame articular. Los datos analíticos y radiológicos se muestran en la tabla 10.

**Tabla 10. Datos analíticos y pruebas de imagen de los pacientes con infección protésica.**

<b>Datos analíticos<sup>a</sup></b>	
<b>Leucocitos/mm<sup>3</sup></b>	8.300 (6.700-11.050)
<b>Hg (g/dl)</b>	11 (9,9-12,3)
<b>VSG (mm/h)</b>	64 (44,5-96)
<b>PCR (mg/L)</b>	44,9 (15,5-106,6)
<b>Radiología simple<sup>b</sup></b>	
<b>Nº de casos (%)</b>	
<b>Signos radiológicos de infección</b>	112 (43,1)
<b>Signos de movilización</b>	66 (30,1)
<b>Osteólisis profunda</b>	47 (21,6)
<b>Formación nuevo hueso perióístico</b>	13 (6)
<b>Ecografía<sup>c</sup></b>	
<b>Nº de casos (%)</b>	
<b>Colección periarticular</b>	48 (31,4)
<b>Derrame articular</b>	16 (10,5)

<sup>a</sup> Los datos están expresados en mediana y rango intercuartílico. <sup>b</sup> Dato disponible en 260 casos. <sup>c</sup> Dato disponible en 60 casos.

### 3. Etiología y microbiología de la infección protésica.

Para llegar al diagnóstico de la infección se enviaron 384 muestras no quirúrgicas al laboratorio de microbiología procedentes de 214 (76,1%) pacientes. De ellas, 201 se obtuvieron de heridas o fistulas, 37 mediante la aspiración percutánea de colecciones periarticulares, y 146 fueron líquidos sinoviales procedentes de artrocentesis. Los cultivos de estas muestras fueron positivos en el 73,1%, 47,5%, y 59,3% de los casos, respectivamente. Se enviaron muestras quirúrgicas para cultivo en 221 (78,6%) pacientes, con una mediana de 3 (RIC 2-5) muestras por paciente, y con una mediana de cultivos positivos de 2 (RIC 1-4). El 43% de los pacientes habían recibido antibióticos en las 2 semanas previas a la cirugía (el 68,2% de los pacientes con infecciones agudas vs. el 31,4% de los pacientes con infecciones crónicas;  $p < 0,001$ ). La probabilidad de obtener un cultivo intraoperatorio negativo fue de 4,8% cuando el número de muestras quirúrgicas enviadas fue igual o mayor a 5 frente a un 17,8% cuando se enviaron menos de 5 ( $p = 0,03$ ). Los cultivos fueron positivos en el 9,6% de los pacientes que habían tomado antibióticos en las 2 semanas previas respecto al 90,4% de los pacientes que no los habían tomado ( $p < 0,001$ ).

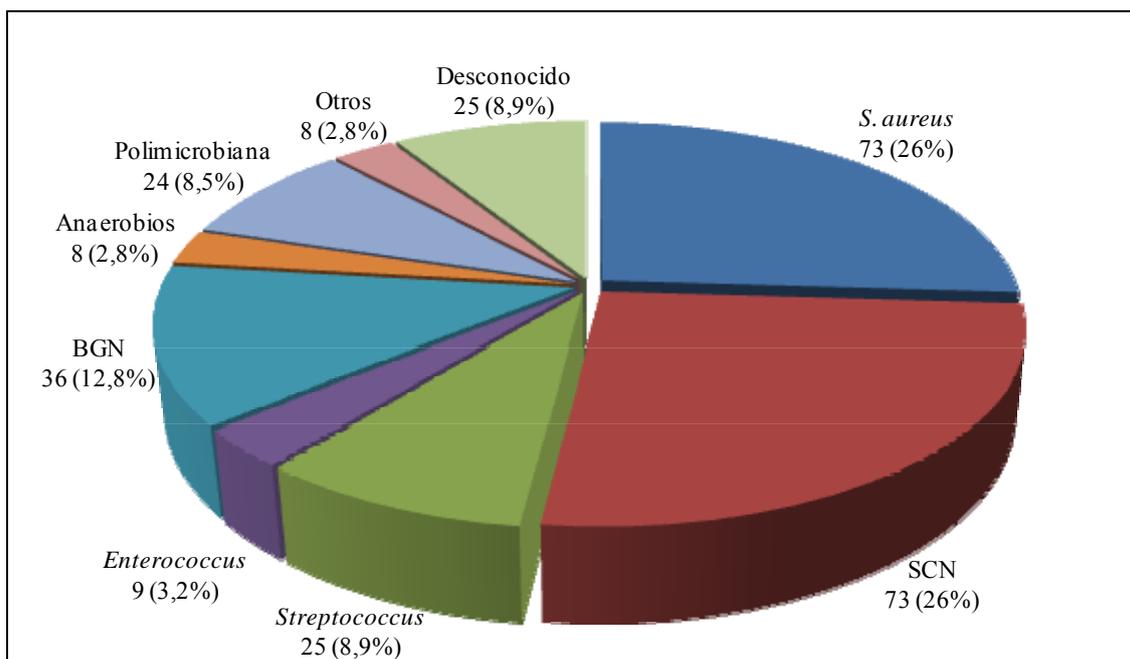
Cuando se estudió la validez diagnóstica de cada tipo de muestra no quirúrgica, tomando como referencia los resultados de los cultivos obtenidos en las muestras quirúrgicas, se observó una concordancia del 81,5% con los cultivos de líquido articular, del 76,5% con los cultivos de muestras tomadas mediante aspirado profundo de heridas o fistulas, del 75% con los de las muestras tomadas mediante aspirado percutáneo, y del 53,8% con los de las tomadas mediante torunda de heridas o fistulas. La concordancia de los resultados fue mayor con todos los tipos de muestras para los cultivos de *S. aureus* y bacilos gram-negativos, y menor con *Staphylococcus* coagulasa-negativa. En la tabla 11 se muestran la concordancia entre los resultados de los cultivos obtenidos de muestras preoperatorias y los obtenidos en los cultivos de las muestras quirúrgicas.

**Tabla 11. Concordancia entre los resultados de los cultivos de muestras no quirúrgicas y los resultados de los cultivos de muestras quirúrgicas\*.**

	Líquido articular	Aspirados percutáneos	Aspirados profundos de heridas o fistulas	Torunda de heridas o fístulas	
<i>S. aureus</i>	21/23 (91,3%)	11 /12 (91,6%)	21/25 (84%)	13/17 (76,4%)	66/77 (85,7%)
SCN	16/23 (69,5%)	3/5 (60%)	4/9 (44,4%)	4/15 (26,6%)	27/52 (51,9%)
Estreptococos/ enterococos	10/11 (90,9%)	1/3 (33,3%)	4/4 (100%)	5/8 (62,5%)	20/26 (76,9%)
BGN	5/6 (83,3%)	1/1 (100%)	15/17 (88,2%)	5/9 (55,5%)	26/33 (78,7%)
Polimicrobiana	1/2 (50%)	2/3 (66,6%)	5/8 (62,5%)	1/3 (33,3%)	9/16 (56,2%)
<b>Total</b>	53/65 (81,5%)	18 /24 (75%)	49/63 (77,7%)	28/52 (53,8%)	148/204 (72,5%)

\*Análisis realizado con 204 muestras, excluyendo los pacientes con cultivos negativos que habían estado tomando antibióticos en las 2 semanas previas a la toma de las muestras. Datos expresados en número de cultivos positivos en la muestra prequirúrgica/número de cultivos positivos en las muestras quirúrgicas y porcentaje (%). SCN: *Staphylococcus coagulasa-negativa*; BGN: Bacilos gram-negativos.

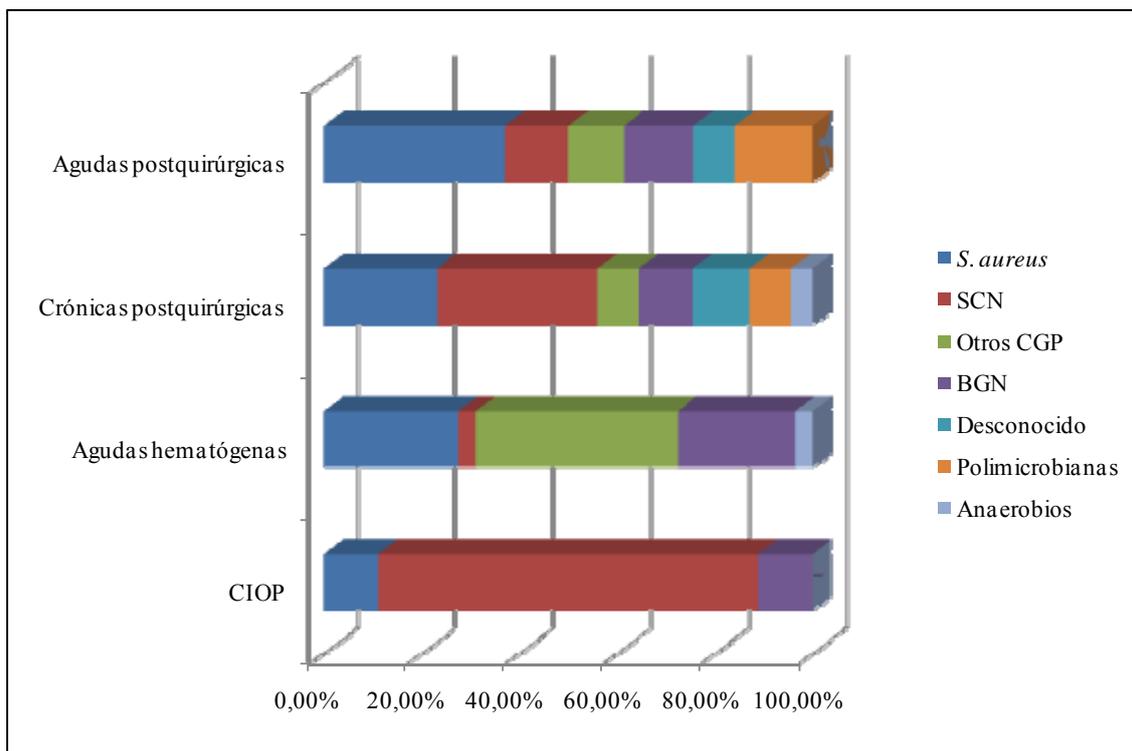
Los agentes etiológicos más frecuentes fueron los cocos gram-positivos (63,7%), siendo la mayoría *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa-negativa*, seguidos por los bacilos gram-negativos (12,8%), *Streptococcus* spp. (8,9%) y flora polimicrobiana (8,9%). En el 24% de los cultivos polimicrobianos se aislaron exclusivamente gram-positivos, en el 32% gram-negativos y en el 44% restante flora mixta (gram-positivos y gram-negativos). En el 8,9% de los casos los cultivos fueron negativos. En la figura 9 se muestra la etiología de las infecciones protésicas.

**Figura 9. Etiología de las infecciones protésicas.**

SCN: *Staphylococcus* coagulasa-negativa; BGN: bacilos gram-negativos.

Treinta y seis (14,2%) de los 256 microorganismos identificados presentaron algún patrón de multirresistencia; 23 fueron SARM (27,4% del total de *S. aureus*), 9 *Staphylococcus* coagulasa-negativa multirresistentes (12,3% del total de *Staphylococcus* coagulasa-negativa) y 4 (9,5%) enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (3 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Escherichia coli*: 22,2% de estos aislados). La prevalencia de SARM en los hospitales que aportaron al menos 10 casos de infección protésica por *S. aureus* estuvo entre el 6,3% y el 41,2%.

En las infecciones agudas postquirúrgicas *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente (26; 37,1%), seguido de las infecciones polimicrobianas (11; 15,7%) y por bacilos gram-negativos (10; 14,3%). En las infecciones crónicas postquirúrgicas predominaron los *Staphylococcus* coagulasa-negativa (54; 32,9%), seguidos de *S. aureus* (38; 23,1%). En este grupo de infecciones, el porcentaje de cultivos negativos fue mayor que en los otros grupos (19; 11,5%). En las infecciones agudas hematógenas se aislaron con más frecuencia *Streptococcus* spp. (12; 41,3%), seguido de *S. aureus* (8; 27,5%), y fueron el grupo de infecciones con mayor porcentaje de bacilos gram-negativos (7; 24,1%). En las infecciones con COIP los *Staphylococcus* coagulasa-negativa fueron los microorganismos aislados con más frecuencia (7; 77,7%). En la figura 10 se muestra la etiología por tipo de infección protésica.

**Figura 10. Etiología por tipo de infección protésica.**

SCN: *Staphylococcus coagulasa-negativa*, CGP: cocos gram-positivos, BGN: bacilos gram-negativos.

#### 4. Tratamiento de la infección de prótesis articular.

##### 4.1. Manejo quirúrgico de las infecciones protésicas.

Se realizó tratamiento quirúrgico para el manejo de la infección en 266 (94,7%) pacientes. Los motivos para no intervenir fueron tener un riesgo anestésico elevado en 10 (3,5%) pacientes y un mal pronóstico funcional en 5 (1,7%).

La mediana de tiempo desde el implante de la prótesis hasta que comienzan los síntomas de infección fue de 24 días (RIC 6-287), la mediana de tiempo desde que se iniciaron los signos clínicos de infección hasta que se realizó el diagnóstico de infección (retraso diagnóstico) fue de 40 días (RIC 8,5-270), la mediana del tiempo desde que se iniciaron los signos clínicos de infección hasta que el paciente es intervenido (demora quirúrgica) fue de 53 días (RIC 13-287), y la mediana del tiempo desde que se realiza el diagnóstico de infección y se realiza la cirugía fue de 5 días (RIC 1-14). La mediana del

tiempo transcurrido desde el implante de la prótesis hasta que comienzan los síntomas de infección en las infecciones crónicas fue de 33 días (RIC 2,25-281) en las infecciones postquirúrgicas y de 124 días (RIC 51-25-502,25) en las infecciones con CIOP; en las agudas, la mediana fue de 9 días (RIC 5-15) en las infecciones postquirúrgicas y 1808,5 días (RIC 434,75-2852,75) en las hematógenas. El retraso del diagnóstico fue mayor en las infecciones crónicas [mediana de 150 días (RIC 40-472) en las infecciones crónicas postquirúrgicas y de 465 días (RIC 127,5-848,25) en las infecciones con CIOP] que en las agudas [mediana de 8,5 días (RIC 4-14,75) en las infecciones agudas postquirúrgicas y 5 días (RIC 2-12) en las hematógenas]. La demora del tratamiento quirúrgico desde el inicio de los síntomas fue mayor en las infecciones crónicas [mediana de 208 días (RIC 50,75-533,5) en las infecciones crónicas postquirúrgicas y de 516 días (RIC 344-1460) en las infecciones con CIOP] que en las agudas [mediana de 12 días (RIC 4-20) en las infecciones agudas postquirúrgicas y 12,5 días (RIC 7-21) en las hematógenas]. Por orden decreciente, la mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía fue de 7 días (RIC 1-22) en las infecciones crónicas postquirúrgicas, 5 (RIC 1-10) en las infecciones agudas hematógenas, y 3 (RIC 1-10) en las infecciones agudas postquirúrgicas.

De los 266 pacientes intervenidos, se realizó desbridamiento con retención de la prótesis en 123 (46,2%) y retirada del material protésico en los restantes 143 (53,7%). De éstos, en 15 (5,6%) se hizo retirada parcial del material; en 10 (3,7%) con reimplantación en el mismo tiempo quirúrgico, y en 5 (1,8%) con reimplantación en un segundo tiempo quirúrgico. En 97 (36,4%) casos se llevó a cabo la retirada completa de la prótesis con posterior reimplantación, predominando el recambio en dos tiempos (81 casos) sobre el reimplante en el mismo acto quirúrgico. La mediana del intervalo entre los dos tiempos quirúrgicos fue de 15 semanas (RIC 8-24). En 10 (3,7%) casos se hizo la retirada completa del material seguida de artrodesis, con una mediana de tiempo entre ambos procedimientos quirúrgicos de 16 semanas (RIC 14-33,5), y en otros 21 (7,8%) se dejó en resección (Girdlestone). En la tabla 12 se muestran los diferentes procedimientos quirúrgicos realizados. En 219 (82,3%) pacientes el tratamiento quirúrgico se adecuó a las recomendaciones quirúrgicas publicadas.

**Tabla 12. Tipos de tratamiento quirúrgico realizados en el manejo de la infección protésica.**

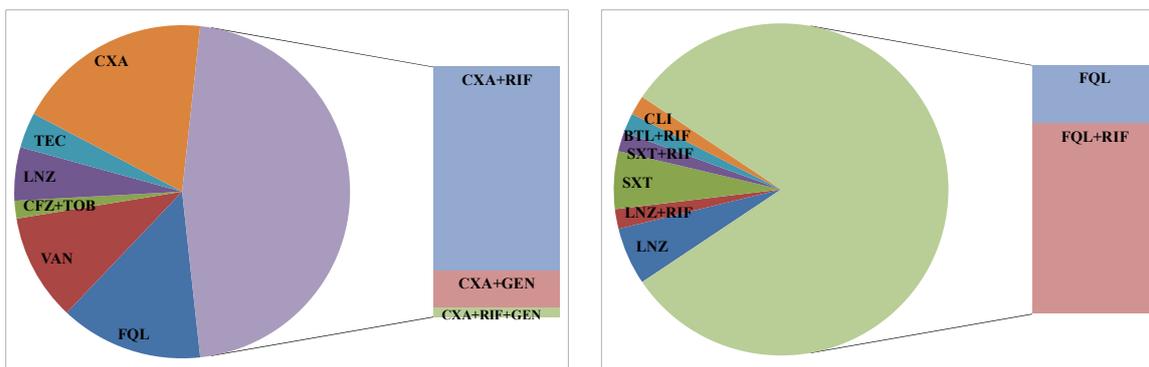
Tipo de tratamiento quirúrgico	Nº de casos (%)
<b>Desbridamiento con retención de prótesis</b>	123 (46,2)
<b>Retirada parcial del material</b>	
Con recambio en un tiempo	10 (3,7)
Con recambio en dos tiempos	5 (1,8)
<b>Retirada completa</b>	
Con recambio en un tiempo	9 (6)
Con recambio en dos tiempos	81 (30,4)
<b>Retirada completa y Girdlestone (cadera)</b>	21 (7,8)
<b>Retirada completa y artrodesis (rodilla)</b>	10 (3,7)

#### 4.2. Tratamiento médico de las infecciones protésicas.

La mediana de duración total de tratamiento antimicrobiano fue de 12 semanas (RIC 8-24), y la mediana de tratamiento intravenoso de 14,5 días (RIC 8,25-23). No hubo diferencias significativas en la duración del tratamiento antibiótico intravenoso en función del procedimiento quirúrgico realizado: 14 días (RIC 8-23) cuando se conservó la prótesis vs. 15 días (RIC 9-24) cuando se retiró,  $p=0,4$ . La mediana de duración total del tratamiento antimicrobiano fue de 15 semanas (RIC 11-24) en los casos en los que se realizó desbridamiento con retención protésica y de 11 semanas (RIC 7-18,5) en los casos en los que se retiró la prótesis,  $p=0,01$ . La mediana de antimicrobianos recibidos por paciente fue de 3 (rango de 1 a 7).

En los 61 pacientes con infección por SASM, cloxacilina por vía intravenosa fue el tratamiento inicial más frecuente (38 pacientes; 65,5%); y en 22 (37,9%) se asoció con rifampicina. Cuarenta y tres pacientes (81,1%) recibieron tratamiento oral de continuación con una fluorquinolona; en 33 (62,3 %) pacientes se le asoció rifampicina. Tres (4,9%) pacientes no recibieron tratamiento intravenoso (1 de ellos hizo tratamiento antibiótico directamente supresor) y a 8 (13,1%) no se les trató con antibioterapia oral: 2 pacientes hicieron un tratamiento intravenoso prolongado y los otros 6 fallecieron. Los antimicrobianos utilizados por vía intravenosa y oral en las infecciones por SASM se muestran en la figura 11.

**Figura 11. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.**



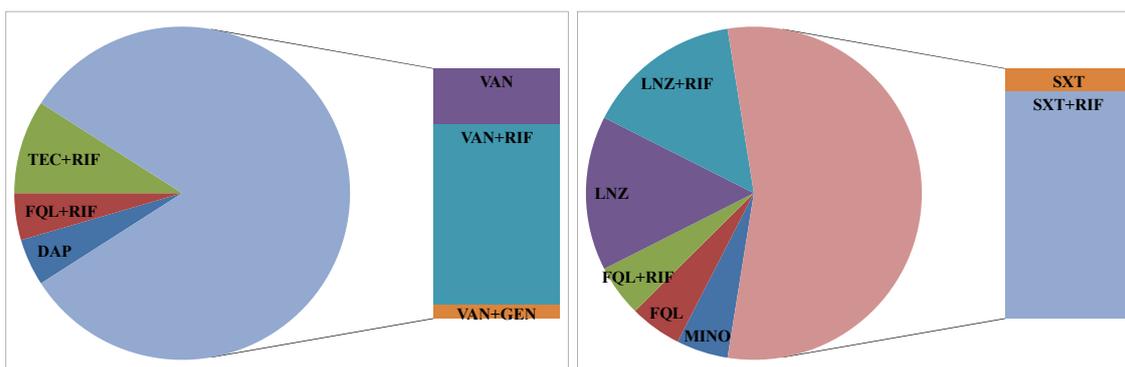
**Tratamiento intravenoso (58 de 61 pacientes).**

**Tratamiento oral (53 de 61 pacientes).**

FQL= fluorquinolona; VAN= vancomicina; CFZ= cefazolina; TOB= tobramicina; LNZ= linezolid; TEC= teicoplanina; CXA= Cloxacilina; RIF= rifampicina; GEN= gentamicina; SXT= trimetoprim-sulfametoxazol; BTL= betalactámicos; CLI= clindamicina.

De los 23 pacientes con infección por SARM, 18 (81,8%) fueron tratados inicialmente con vancomicina y de ellos, a 13 (59,1%) se les asoció rifampicina. Cotrimoxazol más rifampicina (10 pacientes; 50%) fue el tratamiento oral más frecuente. Un paciente (4,3%) recibió tratamiento antimicrobiano directamente supresor y 3 (13%) no hicieron tratamiento oral por fallecimiento precoz. En la figura 12 se muestra una descripción más detallada de los antimicrobianos utilizados.

**Figura 12. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina.**



**Tratamiento intravenoso (22 de 23 pacientes).**

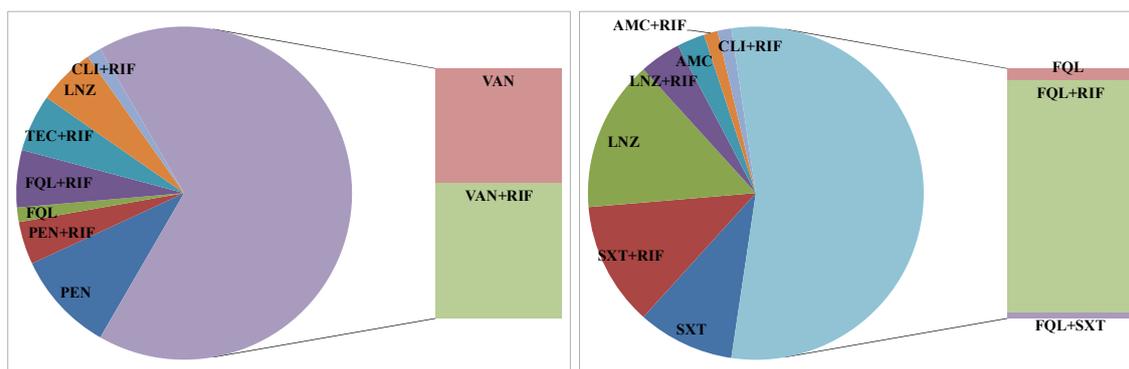
**Tratamiento oral (20 de 23 pacientes).**

DAP= daptomicina; FQL= fluorquinolona; RIF= rifampicina; TEC= teicoplanina; VAN= vancomicina; GEN= gentamicina; MINO= minociclina; LNZ= linezolid; SXT= trimetoprim-sulfametoxazol.

En las infecciones por *Staphylococcus* coagulasa-negativa el antimicrobiano utilizado con más frecuencia de forma parenteral fue un glucopéptido (52 pacientes,

72,1%), y posteriormente por vía oral la combinación de una fluorquinolona más rifampicina (38 pacientes; 50,7%), seguido de linezolid (14 pacientes; 18,7%) (Figura 13). Dos pacientes (2,5%) recibieron tratamiento intravenoso de forma prolongada y no tomaron tratamiento oral, y 5 (6,4%) pacientes recibieron desde el inicio tratamiento oral [en 3 (3,8%) de ellos fue directamente tratamiento antibiótico supresor crónico].

**Figura 13. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en infecciones por *Staphylococcus coagulasa-negativa*.**



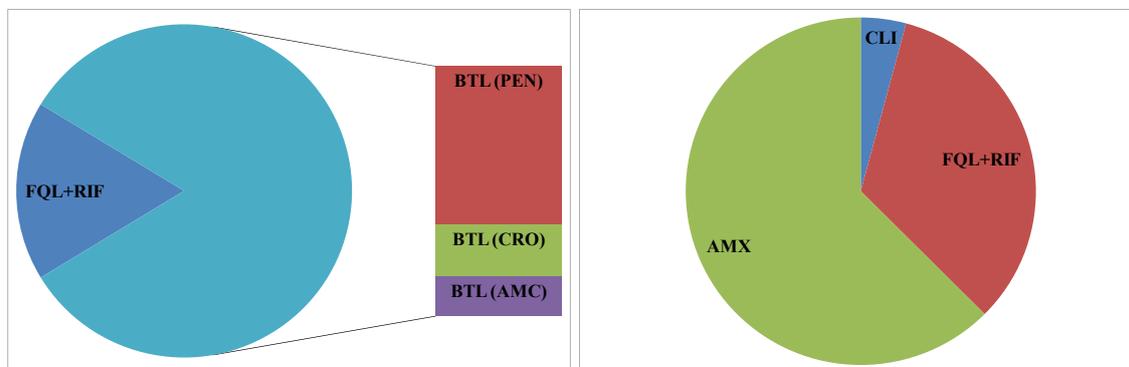
**Tratamiento intravenoso (72 de 77 pacientes).**

**Tratamiento oral (75 de 77 pacientes).**

PEN= penicilina; RIF= rifampicina; FQL= fluorquinolona; TEC= teicoplanina; LNZ= linezolid; CLI= clindamicina; VAN= vancomicina; SXT= trimetropim-sulfametoxazol; AMC= amoxicilina-ácido clavulánico.

Los betalactámicos fueron los antibióticos más utilizados en las infecciones por *Streptococcus spp.*; se administraron inicialmente en 19 (82,6%) pacientes de forma intravenosa y en 15 (62,5%) como tratamiento oral de continuación (Figura 14). Dos pacientes (8%) recibieron tratamiento oral desde el inicio y a 1 (4%) se le administró todo el tratamiento de forma intravenosa.

**Figura 14. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por *Streptococcus spp.***



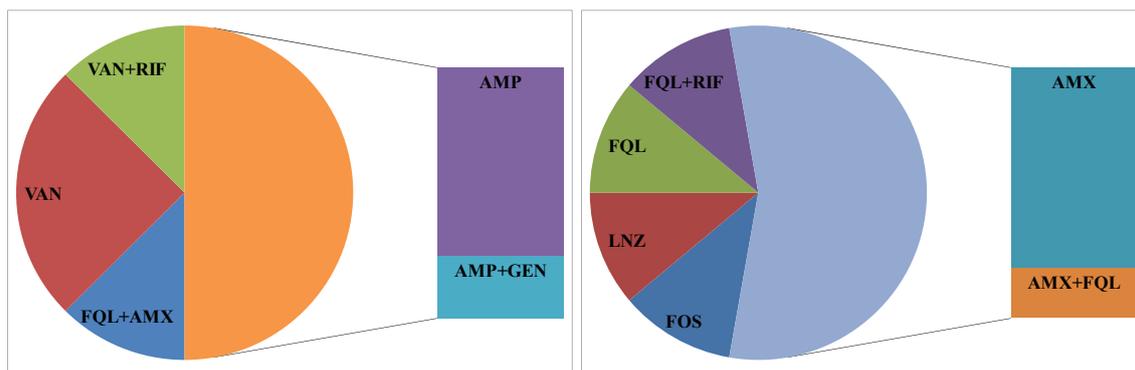
**Tratamiento intravenoso (23 de 25 pacientes).**

**Tratamiento oral (24 de 25 pacientes).**

FQL= fluoroquinolonas; RIF= rifampicina; BTL= betalactámicos; PEN= penicilina; CRO= ceftriaxona; AMC= amoxicilina-ácido clavulánico; CLI= clindamicina; AMX= amoxicilina.

La mitad de los pacientes con infección por enterococos se trataron de forma intravenosa con ampicilina (4; 50%), seguido de vancomicina (3; 32,5%). Amoxicilina fue el antibiótico más utilizado por vía oral (5; 55,6%). Un paciente recibió desde el inicio tratamiento oral (Figura 15).

**Figura 15. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por *Enterococcus spp.***



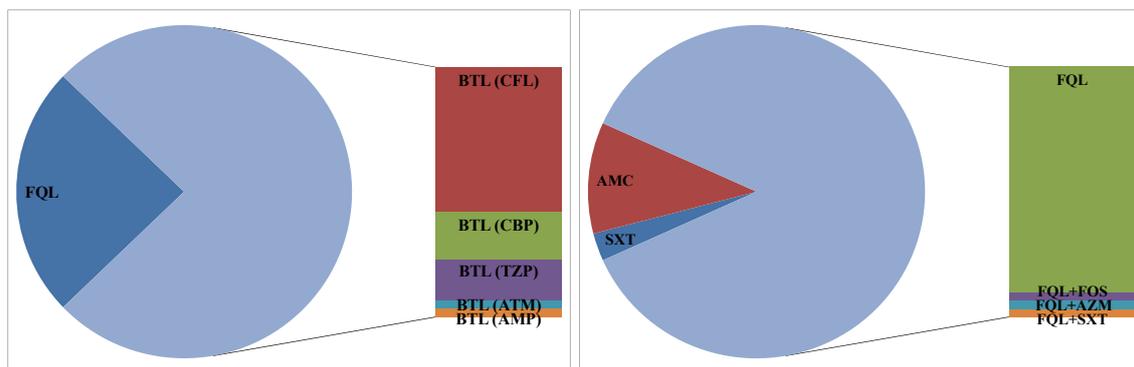
**Tratamiento intravenoso (8 de 9 pacientes).**

**Tratamiento oral (9 de los 9 pacientes).**

FQL= fluoroquinolonas; AMX= amoxicilina; VAN= vancomicina; RIF= rifampicina; AMP= ampicilina; GEN= gentamicina; FOS= fosfomicina; LNZ= linezolid.

Las infecciones por bacilos gram-negativos se trataron por vía parenteral principalmente con cefalosporinas (18; 43,9%) y ciprofloxacino (10; 24,4%), y se continuó por vía oral generalmente con ciprofloxacino (32; 86,5%). Cinco (11,9%) pacientes no recibieron tratamiento oral: 3 (7,1%) pacientes hicieron un tratamiento intravenoso prolongado y 2 (4,7%) fallecieron antes de iniciar el tratamiento oral. El motivo de no utilizar fluorquinolonas en el tratamiento por vía oral de estas infecciones fue presencia de resistencia. En la figura 16 se muestra la gráfica con los antimicrobianos utilizados por vía parenteral y oral en las infecciones por bacilos gram-negativos.

**Figura 16. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por bacilos gram-negativos.**



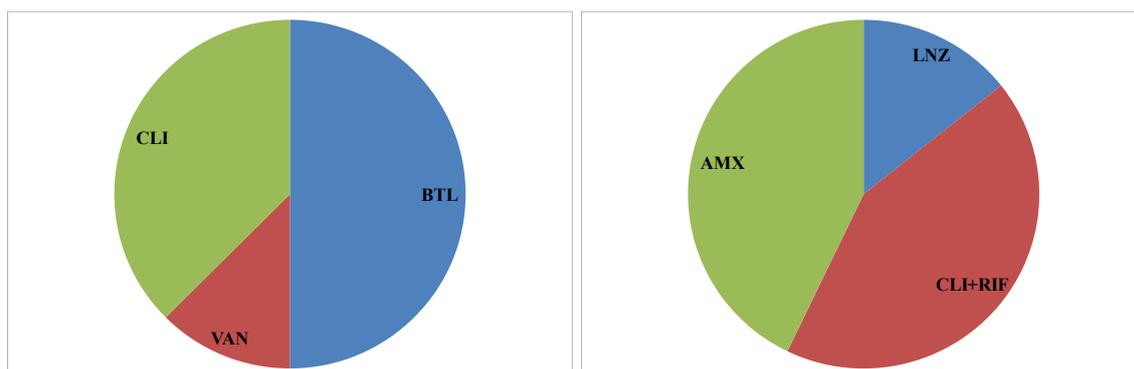
**Tratamiento intravenoso (42 de 42 pacientes).**

**Tratamiento oral (37 de 42 pacientes).**

FQL= fluoroquinolonas; BTL= betalactámicos; CFL= cefalosporinas; CBP= carbapenemas; PTZ= piperacilina-tazobactam; ATM= aztreonam; AMP= ampicilina; SXT= trimetoprim-sulfametoxazol; AMC= amoxicilina-ácido clavulánico; FOS= fosfomicina; AZM= azitromicina.

Los betalactámicos y la clindamicina fueron los antimicrobianos más utilizados inicialmente de forma intravenosa en los pacientes con infección por anaerobios [4 (50%) y 3 (38%) pacientes, respectivamente]. Los antimicrobianos por vía oral más empleados fueron amoxicilina (3; 42,9%) y clindamicina más rifampicina (3; 42,9%). Un (11,1%) paciente recibió sólo tratamiento intravenoso de forma prolongada (Figura 17).

**Figura 17. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por anaerobios.**



**Tratamiento intravenoso (9 de 9 pacientes).**

**Tratamiento oral (8 de 9 pacientes).**

BTL= betalactámicos; VAN= vancomicina; CLI= clindamicina; LNZ= linezolid; RIF= rifampicina; AMX= amoxicilina.

Las infecciones polimicrobianas causadas exclusivamente por bacilos gram-negativos se trataron de forma parenteral con carbapenemas (3 pacientes; 50%) y ciprofloxacino (3 pacientes; 50%); 3 continuaron tratamiento con ciprofloxacino oral,

en dos se mantuvo el tratamiento intravenoso hasta el final, y uno falleció. Las infecciones producidas exclusivamente por gram-positivos se trataron por vía parenteral según sensibilidad, excepto un paciente que recibió tratamiento antimicrobiano directamente supresor (cefalosporinas de tercera generación, 3; cloxacilina más rifampicina, 1; vancomicina más cotrimoxazol, 1; ciprofloxacino más rifampicina, 1), e igualmente por vía oral (fluorquinolonas, 3; amoxicilina, 1; linezolid, 1; cotrimoxazol más rifampicina, 1; clindamicina, 1). Las infecciones polimicrobianas mixtas se trataron fundamentalmente con fluorquinolonas, tanto en el tratamiento intravenoso inicial (6; 50%) como en el oral (7; 70%).

Las infecciones por *Corynebacterium* spp. se trataron con gluco péptidos (n=4) y se desescaló según sensibilidad a cotrimoxazol más rifampicina (n=1), amoxicilina (n=1), linezolid (n=1) y ciprofloxacino (n=1).

Los pacientes con cultivos negativos se trataron en su mayoría inicialmente con vancomicina y ceftazidima (13; 86,6%), seguido de una fluorquinolona (24; 96%), casi siempre asociada a rifampicina (22; 91,6%).

De acuerdo a las recomendaciones, recibieron tratamiento antibiótico adecuado en las primeras 24 horas de la cirugía 194 (75,5%) pacientes. El tratamiento fue dirigido según antibiograma en 270 (97,1%) pacientes. Se utilizó rifampicina en el 81,5% de las infecciones estafilocócicas, y en el 86,9% de las infecciones por SARM. En global, el tratamiento se consideró adecuado en 180 (64%) pacientes, parcialmente adecuado en 92 (32,7%), e inadecuado en 9 (3,2%). El 71% de los pacientes que hicieron un tratamiento antimicrobiano parcialmente adecuado se debió al retraso del inicio del tratamiento tras la intervención quirúrgica, el 19% a una duración inadecuada, y el 12% al uso de antimicrobianos con poca actividad frente a los microorganismos responsables de la infección o con baja biodisponibilidad por vía oral.

Cincuenta y nueve (20,9%) pacientes presentaron alguna reacción adversa tras la administración de alguno de los antibióticos. El antimicrobiano con el que se presentaron más efectos adversos fue la rifampicina (21 pacientes; 7,4%). El efecto adverso más frecuente teniendo en cuenta todos los antimicrobianos fue la intolerancia gastrointestinal (28 pacientes; 40,5%). En la tabla 13 se enumeran las reacciones

adversas observadas con los diferentes antimicrobianos utilizados. En todos los casos hubo que retirar el antibiótico y sustituirlo por otro.

**Tabla 13. Reacciones adversas observadas con el tratamiento antimicrobiano.**

Sistema o aparato	Número de casos (%)	Sintomatología	Fármacos implicados
<b>Digestivo</b>	34 (49,2)		
	28 (40,5)	Intolerancia gastrointestinal	RIF, CIP, PTZ, LNZ, SXT, VAN, OFX, LVX, FOS
	3 (4,3)	Colestasis	RIF, LVX
	3 (4,3)	Colitis pseudomembranosa	CAZ, LVX, RIF
<b>Piel y mucosas</b>	12 (17,3)		
	5 (7,2)	Rash cutáneo	RIF, CIP, CLI, VAN, PEN
	2 (2,8)	Urticaria	SXT
	1 (1,4)	Toxicodermia	CIP
	1 (1,4)	Prurito	RIF
	1 (1,4)	Síndrome de Lyell	VAN
	1 (1,4)	Angioedema	LNZ
	1 (1,4)	Candidiasis vaginal	SXT
<b>Renal</b>	9 (13)		
	7 (10,1)	Insuficiencia renal	VAN, CIP, GEN, SXT
	1 (1,4)	Nefritis intersticial	RIF
	1 (1,4)	Nefrotoxicidad	GEN
<b>Cardiovascular</b>	6 (8,6)		
	4 (5,7)	Flebitis	CXA, VAN
	1 (1,4)	Síncope	LVX
	1 (1,4)	Palpitaciones	LNZ
<b>Alteración de las pruebas de laboratorio</b>	5 (7,2)		
	2 (2,8)	Pancitopenia	LNZ, SXT
	2 (2,8)	Acidosis láctica	LNZ
	1 (1,4)	Leucopenia	SXT
<b>Afectación sistémica</b>	2 (2,8)		
	2 (2,8)	Fiebre	CLI
<b>Órgano de los sentidos</b>	1 (1,4)		
	1 (1,4)	Neuritis óptica	LNZ

RIF: rifampicina; CIP: ciprofloxacino; CLI: clindamicina; VAN: vancomicina; PEN: penicilina; SXT: trimetoprima-sulfametoxazol; LVX: levofloxacino; CXA: cloxacilina; LNZ: linezolid; PTZ: piperacilina-tazobactam; OFX: ofloxacino; FOS: fosfomicina; CAZ: ceftazidima; GEN: gentamicina.

### **5. Diferencias epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico, y pronósticas, según el tipo de hospital participante.**

No hubo diferencias significativas en el tipo de paciente y el manejo de los pacientes según el tipo de hospital participante (regional, de especialidades o comarcal). Cuando se categorizó a los hospitales según dispusieran de más o menos de 700 camas, se observó que en los hospitales de menos de 700 camas fueron más frecuentes las infecciones de PPC y la fractura fue la causa más frecuente de implantación protésica. La cirugía de revisión se realizó con más frecuencia en los hospitales de más de 700 camas. En estos hospitales fueron más frecuentes las infecciones crónicas (en los límites de la significación estadística), y hubo mayor retraso en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico de la infección. En los hospitales de menos de 700 camas fue más frecuente la cirugía conservadora con retención de la prótesis, el tratamiento antibiótico inadecuado, y la duración del tratamiento antibiótico fue más prolongada; la mortalidad global fue también mayor. No hubo diferencias significativas en la adherencia a las recomendaciones quirúrgicas publicadas, en la curación tras el primer procedimiento quirúrgico, así como tampoco en la curación y pronóstico funcional al final del seguimiento. En las tablas 14 y 15 se muestran las diferencias epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico y pronósticas de las infecciones de prótesis articulares en los hospitales de más y de menos de 700 camas.

**Tabla 14. Diferencias epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico y pronósticas de las infecciones de prótesis articulares en los hospitales de más y de menos de 700 camas. Variables categóricas.**

Variable	Más de 700 camas	Menos de 700 camas	<i>p</i>
<b>Sexo mujer</b>	113 (59,8)	59 (64,8)	0,2
<b>Dos o más enfermedades de base</b>	44 (23,2)	21 (23,1)	0,5
<b>Localización de la prótesis</b>			
<b>Cadera</b>	80 (42,1)	41(45,1)	0,2
<b>PPC</b>	18 (9,5)	23 (25,3)	0,001
<b>Rodilla</b>	103 (54,2)	48 (52,7)	0,8
<b>Otras</b>	7 (3,7)	2 (2,2)	0,5
<b>Fractura como causa de la implantación protésica</b>	31 (16,3)	31 (34,1)	0,001
<b>Prótesis de revisión</b>	42 (22,1)	10 (11)	0,01
<b>Infección crónica vs. aguda</b>	128 (67,4)	53 (58,2)	0,08
<b>Microorganismos multirresistentes<sup>a</sup></b>	26 (15,3)	10 (11,9)	0,3
<b>SARM</b>	16 (28,6)	7 (25)	0,4
<b>Tratamiento quirúrgico</b>			
<b>Desbridamiento con retención protésica</b>	72 (40)	51 (59,3)	0,002
<b>Retirada protésica</b>	108 (60)	35 (40,7)	
<b>Seguimiento de las recomendaciones quirúrgicas</b>	152 (80)	73 (80,2)	0,5
<b>Curación tras el tratamiento quirúrgico inicial</b>	133 (70)	56 (61,5)	0,1
<b>Curación al final del seguimiento<sup>b</sup></b>	149 (78,4)	65 (71,4)	0,1
<b>Tratamiento antibiótico</b>			
<b>Adecuado/parcialmente adecuado</b>	187 (98,4)	85 (93,4)	0,03
<b>Inadecuado</b>	3 (1,6)	6 (6,6)	
<b>Buen pronóstico funcional al final del seguimiento<sup>b</sup></b>	119 (69,2)	51 (65,4)	0,3
<b>Mortalidad global</b>	12 (6,5)	13 (14,3)	0,03

<sup>a</sup> incluye *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC; <sup>b</sup> después de todos los procedimientos quirúrgicos realizados con la intención de curar la infección.

**Tabla 15. Diferencias epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico y pronósticas de las infecciones de prótesis articulares en los hospitales de más y de menos de 700 camas. Variables cuantitativas\*.**

Variable	Más de 700 camas	Menos de 700 camas	p
Edad del paciente (años)	71 (32-92)	73 (35-85)	0,2
Tiempo desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico (días)	54 (0-3185)	20,5 (0-2920)	0,03
Demora quirúrgica desde el inicio de los síntomas (días)	68 (1-3190)	22 (1-2204)	0,07
Demora quirúrgica desde el diagnóstico (días)	7 (1-1063)	1 (1-398)	0,002
Desbridamientos en la cirugía conservadora (N°)	1 (0-3)	1 (0-7)	≤0,001
Edad de la prótesis (días)	200 (2-9029)	91 (4-5705)	0,3
Intervalo de tiempo de la cirugía en 2 tiempos (semanas)	14 (0-113)	19 (4-48)	0,3
Tiempo de antibioterapia total (semanas)	12 (2-108)	16 (1-109)	≤0,001
Tras el desbridamiento con retención de la prótesis	12 (3-100)	15 (1-90)	0,4
Tras la retirada protésica	10 (2-108)	20 (4-90)	0,002
Tiempo de seguimiento desde el primer tratamiento quirúrgico (meses)	24 (1-58)	24 (1-48)	0,002

\*Datos expresados en mediana (rango).

## 6. Pronóstico de los pacientes con infección de prótesis articular.

Los pacientes se siguieron una mediana de 24 meses (RIC 18-24) desde que se realizó el primer procedimiento quirúrgico para tratar la infección o bien se decidió directamente hacer un tratamiento antibiótico supresor. Ciento ochenta y seis (71,3%) pacientes curaron tras el primer procedimiento quirúrgico realizado. Al final del seguimiento, después de todos los procedimientos quirúrgicos realizados con la intención de curar la infección, 212 (75,4%) pacientes presentaban criterios de curación clínica, 18 (6,4%) estaban con tratamiento supresor crónico, en 13 (4,6%) persistían los signos/síntomas de la infección inicial, 4 (1,4%) presentaban recidiva de la infección, 9 (3,2%) tenían una superinfección por otro microorganismo, y 25 habían fallecido (mortalidad cruda del 8,9%). La tasa de mortalidad atribuible a la infección protésica fue del 3,9% (11 pacientes), y ésta sólo ocurrió en los pacientes con infección por *S. aureus* (13,1% de los pacientes con infección por *S. aureus*). Tanto la mortalidad cruda como la atribuible fueron mayores en las infecciones agudas que en las crónicas: 13 % vs. 6,6% (p=0,06) en mortalidad global, y 8,1% vs. 1,7% (p=0,01) en mortalidad atribuible.

Cuando se estudiaron los factores de riesgo asociados al fracaso del primer procedimiento quirúrgico realizado para tratar la infección, se encontró un mayor riesgo de fracaso en las mujeres, en los pacientes obesos, con 2 o más enfermedades base, con hemocultivos positivos, leucocitosis y valores elevados de PCR en el momento del diagnóstico, en los que habían sufrido una fractura y se les había implantado una PPC, y en las infecciones agudas y las producidas por *S. aureus*. Se asoció también a un aumento del riesgo el desbridamiento con retención de la prótesis, el manejo quirúrgico fuera de las recomendaciones, el tratamiento antimicrobiano inadecuado, la demora quirúrgica desde el inicio de los síntomas de infección, y el número de desbridamientos realizados con la intención de salvar la prótesis. Hubo una mayor tendencia al fracaso en las infecciones por microorganismos multirresistentes y en los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal crónica, mientras que en las infecciones por *Staphylococcus* coagulasa-negativa el fracaso fue menor. En las tablas 16 y 17 se muestran los análisis bivariantes de los factores asociados al fracaso de las infecciones. En el análisis multivariante (ver tabla 18) se encontraron como factores independientes de riesgo de fracaso del tratamiento quirúrgico inicial la fractura, valores elevados de PCR en el momento del diagnóstico, el desbridamiento con retención de la prótesis, y el manejo quirúrgico fuera de las recomendaciones.

**Tabla 16. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones protésicas articulares.**

		Fracaso del tratamiento n (%)	RR (IC95%)	p
<b>Sexo mujer</b>	Sí	52 (32,1)	1,5 (0,9-2,3)	0,03
	No	22 (21,4)		
<b>Enfermedad de base</b>	Sí	49 (30,4)	1,2 (0,8-1,8)	0,1
	No	26 (24,8)		
<b>Diabetes Mellitus</b>	Sí	20 (31,7)	1,1 (0,7-1,7)	0,2
	No	55 (27,1)		
<b>Cirrosis</b>	Sí	5 (55,6)	2 (1,1-3,5)	0,07
	No	70 (27,2)		
<b>Cardiopatía</b>	Sí	15 (31,2)	1,1 (0,7-1,8)	0,3
	No	60 (27,5)		
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	Sí	2 (13,3)	0,4 (0,1-1,6)	0,1
	No	73 (29,1)		
<b>Insuficiencia renal crónica<sup>a</sup></b>	Sí	5 (62,5)	2,3 (1,2-4)	0,04
	No	70 (27,1)		
<b>Inmunodepresión</b>	Sí	3 (50)	1,8 (0,7-4,1)	0,2
	No	72 (27,7)		
<b>Neoplasia</b>	Sí	1 (7,7)	0,2 (0,03-1,7)	0,07
	No	74 (29,2)		
<b>Enfermedad reumatológica</b>	Sí	6 (31,6)	1,1 (0,5-2,2)	0,4
	No	68 (27,6)		
<b>Enfermedad neurológica</b>	Sí	3 (30)	1 (0,4-2,8)	0,5
	No	72 (28,1)		
<b>Obesidad<sup>b</sup></b>	Sí	17 (39,5)	1,5 (0,9-2,3)	0,05
	No	58(26,2)		
<b>2 o más enfermedadesde base</b>	Sí	22 (37,9)	1,4 (0,9-2,2)	0,04
	No	53 (25,5)		
<b>Localización prótesis</b>				
<b>Cadera</b>	Sí	39 (33,1)	1,3 (0,9-1,9)	0,07
	No	36 (24,3)		
<b>PPC</b>	Sí	20 (48,8)	1,9 (1,3-2,9)	0,002
	No	55 (24,6)		
<b>Rodilla</b>	Sí	35 (24,8)	0,7 (0,5-1,1)	0,1
	No	40 (32)		
<b>Otras</b>	Sí	1 (14,3)	0,5 (0,08-3)	0,3
	No	74 (28,6)		
<b>Fractura como causa de la implantación de la prótesis</b>	Sí	25 (41)	1,6 (0,7-2,3)	0,01
	No	50 (24,4)		
<b>Recambio protésico</b>	Sí	17 (33,3)	1,2 (0,7-1,9)	0,2
	No	58 (27)		
<b>Hemocultivos</b>	Sí	7 (63,6)	2,3 (1,4-3,9)	0,01

	No	68 (26,7)		
<b>Tipo de infección</b>				
<b>Infección aguda</b>		36 (37,5)	1,6 (1,1-2,3)	0,009
<b>Infección crónica</b>		39 (22,9)		
<b>Etiología</b>				
	No			
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sí	28 (35,9)	1,4 (0,9-2,1)	0,05
	No	47 (25)		
<b>Estafilococos coagulasa-negativa</b>	Sí	11(15,5)	0,4 (0,2-0,8)	0,003
	No	64 (32,8)		
<b>Bacilos gram-negativos</b>	Sí	13 (32,5)	1,1 (0,7-1,9)	0,3
	No	62 (27,4)		
<b>Polimicrobiana</b>	Sí	9 (37,5)	1,3 (0,7-2,3)	0,2
	No	66 (27,3)		
<b>Estreptococos/enterococos</b>	Sí	10(30,3)	1,1 (0,6-1,8)	0,4
	No	65 (27,9)		
<b>Cultivos negativos</b>	Sí	6 (27,3)	0,9 (0,4-1,9)	0,5
	No	69 (28,3)		
<b>Microorganismo multirresistente<sup>c</sup></b>				
	Sí	14 (40)	1,5 (0,9-2,4)	0,07
	No	54 (26,2)		
<b>SAMR</b>	Sí	9 (42,9)	1,2 (0,6-2,3)	0,3
	No	19 (33,3)		
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico</b>				
<b>Desbridamiento con retención protésica</b>		56 (45,5)	3,4 (2,1-5,4)	≤0,001
<b>Retirada protésica</b>		19 (13,3)		
<b>Seguimiento de las recomendaciones quirúrgicas</b>				
	Sí	51 (23,8)	0,4 (0,3-0,6)	≤0,001
	No	24 (51,1)		
<b>Tratamiento antibiótico</b>				
<b>Adecuado/parcialmente adecuado</b>		68 (26,4)	0,3 (0,2-0,4)	0,001
<b>Inadecuado</b>		7 (87,5)		

Datos expresados en número de casos (%); <sup>a</sup> en diálisis; <sup>b</sup> IMC (índice de masa corporal) >30; <sup>c</sup> incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC; PPC: prótesis parcial de cadera; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

**Tabla 17. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones de prótesis articulares.**

Variable	Fracasan	No fracasan	<i>p</i>
Edad (años)	73 (44-92)	68,6 (35-88)	0,1
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	9 (2,3-21,6)	8,1 (2,2-23,2)	0,01
Hg (g/dl)	10,6 (6,9-14)	11 (6,2-16)	0,06
VSG (mm/h)	80,5 (19-156)	63 (10-140)	0,09
PCR (mg/L)	66 (1,7-428)	34,6 (0,5-433)	0,01
Tiempo de la clínica hasta el diagnóstico (días)	250,4 (0-3185)	60 (0-2879)	0,02
Tiempo desde el inicio de los síntomas a la cirugía (días)	27 (1-3190)	88 (1-2881)	0,006
Tiempo desde el diagnóstico a la cirugía (días)	4 (1-398)	5 (1-1063)	0,7
Desbridamientos (N°)	1 (0-7)	1 (0-4)	0,001
Edad de la prótesis (días)	816,2 (4-9029)	268 (2-5705)	0,1
Tiempo de antibioterapia total (semanas)	12,5 (1-108)	12 (2-90)	0,3

Datos expresados en mediana (rango).

**Tabla 18. Análisis multivariante de las variables asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones de prótesis articulares.**

	$\beta$	OR	IC 95%	<i>P</i>
Desbridamiento y retención de prótesis	0,7	3,9	2-7,9	$\leq 0,001$
Manejo quirúrgico inadecuado	1,4	4	1,7-9,5	0,001
PCR	0,005	1,005	1,001-1,008	0,008
Fractura de cadera	0,9	2,8	1,3-6,2	0,006

Área bajo la curva de ROC: 0,78; IC95% 0,71-0,85.

La tasa de adherencia global a las recomendaciones quirúrgicas fue del 82,3% (entre un 50 a 93,1% en los diferentes hospitales). La adherencia fue significativamente más frecuente en la infección de prótesis de cadera o rodilla *vs.* la prótesis de hombro o tobillo [231 (85%) *vs.* 5 (56%);  $p=0,02$ ], en las infecciones por un microorganismo diferente al SARM [54 (88,5%) *vs.* 16 (70%);  $p=0,04$ ], en la infección aguda *vs.* la crónica [97 (97%) *vs.* 139 (77%);  $p<0,001$ ], y en infecciones con niveles de PCR por encima de 250 mg/L al diagnóstico [19 (100%) *vs.* 194 (83%);  $p=0,03$ ].

Respecto a la situación de la prótesis en la última visita del paciente, 109 (38,8%) conservaban la prótesis inicial, 3 (1,1%) de ellos con criterios de aflojamiento aséptico en la gammagrafía ósea; en 117 (41,7%) la prótesis se había recambiado, 19 (6,8%) en un tiempo y 98 (34,9%) en dos; 52 (18,5%) estaban en resección; y en 3 (1,1%) se había realizado una amputación.

Al final del seguimiento, se pudo evaluar el estado funcional en 258 pacientes (91,8%). De ellos, 106 (41,1%) caminaban sin ayuda, 67 (26%) caminaban con la ayuda de un bastón o una muleta, 38 (14,7%) con la ayuda de 2 muletas o andador, y 47 (18,2%) no caminaban. De estos últimos, 5 pacientes no caminaban por motivos no relacionados con la infección (radiculopatía, patología de base, mielopatía, parkinson y gonartrosis contralateral).

Los pacientes con infección protésica que curaron tras el primer procedimiento quirúrgico tuvieron, al final del seguimiento, mejor pronóstico funcional que aquellos que fracasaron, aunque se hubieran curado después de la realización de otras cirugías; de tal forma que presentaron buen pronóstico funcional 142 (76,8%) pacientes con curación tras el primer procedimiento quirúrgico vs. 29 (35,4%) con fracaso tras dicho procedimiento ( $p < 0,001$ ). Los pacientes que conservaron la prótesis inicial al final del seguimiento tuvieron también una mejor funcionalidad de la prótesis que aquellos en los que hubo que recambiarla [74 (72,5%) pacientes vs. 97 (58,8%) pacientes,  $p = 0,01$ ].

### **6.1. Manejo y pronóstico de las infecciones agudas.**

Cien (35,6%) pacientes presentaron una infección protésica articular aguda, 71 (71%) fueron infecciones agudas postquirúrgicas y 29 infecciones hematógenas. Se trataron quirúrgicamente 96 (96%) pacientes; en 73 (73%) se realizó desbridamiento con retención protésica, en 6 (6%) retirada del material protésico y recolocación en un tiempo, en 11 (11%) retirada protésica y recolocación en dos tiempos, en 2 (2%) retirada y artrodesis, y en 4 (4%) retirada del material y artroplastia de resección. Hubo 8 (8%) muertes atribuibles a la infección, y la mortalidad global fue del 13% (13 pacientes)

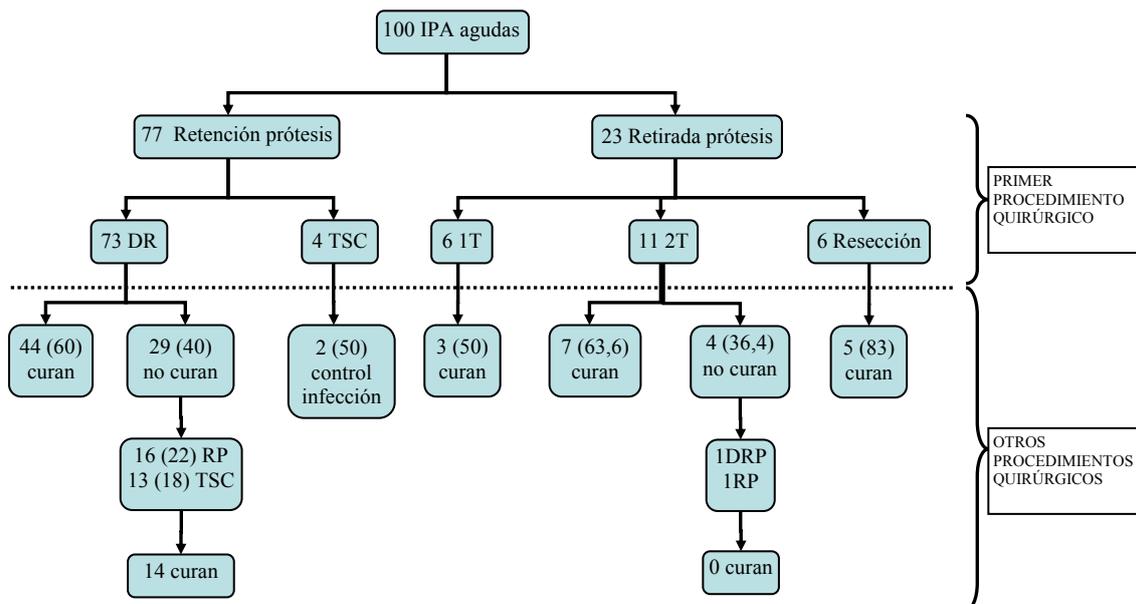
En la figura 18 se muestra el pronóstico de las infecciones protésicas agudas en función de su manejo. De los 73 pacientes en los que se realizó desbridamiento con retención protésica, 44 (60,3%) curaron, 13 (17,8%) siguieron tratamiento supresor crónico al no controlarse la infección, y a 16 (21,8%) se les retiró finalmente la prótesis por persistencia de la infección; de éstos, 14 curaron. La curación global al final del seguimiento en este grupo fue del 79,4%. De los 4 pacientes en los que se optó

inicialmente por tratamiento antimicrobiano supresor, en 2 se mantuvo controlada la infección.

Cuando se consideró a la infección aguda postquirúrgica como aquella ocurrida en los primeros 90 días de la implantación, curaron 55 de los 88 (62,5%) pacientes tratados con desbridamiento quirúrgico y retención de la prótesis, sin diferencias significativas con la tasa de curación obtenida cuando se consideraron a las infecciones ocurridas en los 30 primeros días de la implantación (60,3% vs. 62,5%;  $p=0,7$ ).

De los 23 pacientes en los que se retiró inicialmente la prótesis, curaron 15 (65,2%) (Figura 18). Dos pacientes que fracasaron precisaron tratamiento quirúrgico adicional (un paciente precisó desbridamiento con retención de la prótesis, y otro retirada de la prótesis), pero en ambos persistió la clínica de infección. No hubo diferencias significativas en la curación de los pacientes en los que se realizó desbridamiento con conservación de la prótesis o se retiró la prótesis, tanto tras el primer procedimiento quirúrgico (60,3% vs. 65,2%,  $p=0,7$ ), como después de todos los procedimientos terapéuticos empleados para tratar la infección (79,4% vs. 65,2%,  $p=0,2$ ).

**Figura 18. Pronóstico clínico de los pacientes con infección protésica aguda en función de su manejo.**



Datos expresados en números de casos (%). IPA: infecciones protésicas articulares; DR: desbridamiento con retención protésica; TSC: tratamiento supresor crónico; 1T: recambio protésico en un tiempo; 2T: recambio protésico en dos tiempos; RP: retirada protésica.

Cuando se estudiaron las causas asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico realizado en las infecciones protésicas agudas, se encontró que éste fue significativamente más frecuente con la edad, en los pacientes con diabetes, en los que padecían 2 o más comorbilidades, y en los que habían sufrido una fractura y se les había implantado una PPC. Hubo una mayor tendencia al fracaso (en los límites de la significación estadística) en las mujeres, en los pacientes con obesidad, cirrosis, y en las infecciones por *S. aureus*. En las tablas 19 y 20 se muestran los análisis univariantes de los factores asociados al fracaso. Cuando se estudió al subgrupo de pacientes a los que se les realiza desbridamiento con retención de la prótesis, el fracaso se asoció a la edad avanzada [mediana años (rango): 75 (46-92) vs. 71 (45-88);  $p=0,03$ ] y a la fractura como causa de la implantación protésica [16 (59,3%) vs. 11 (25%);  $p=0,004$ ]. Hubo mayor tendencia al fracaso en las mujeres (45,5% vs. 25,9%;  $p=0,08$ ), los pacientes con diabetes (56,2% vs. 32,7%;  $p=0,08$ ) o más de dos comorbilidades (52,6% vs. 32,7%;  $p=0,09$ ), y en las infecciones no estreptocócicas (42,4% vs. 16,7%;  $p=0,08$ ). El 78,6% de los pacientes con infección estafilocócica en los que se retuvo la prótesis recibieron rifampicina, y el porcentaje de curación fue significativamente mayor que cuando no se utilizó (87,5% vs. 37%,  $p=0,01$ ).

**Tabla 19. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas agudas.**

Variable		Fracaso del tratamiento	RR (IC95%)	p
Sexo mujer	Sí	26 (43,3)	1,6 (0,8-3)	0,07
	No	9 (26,5)		
Enfermedad de base	Sí	27 (42,9)	1,6 (0,8-3,2)	0,08
	No	8 (25,8)		
2 o más enfermedades de base	Sí	16 (61,5)	2,2 (1,3-3,5)	0,003
	No	19 (27,9)		
Diabetes mellitus	Sí	14 (58,3)	1,9 (1,1-3,1)	0,01
	No	21 (30)		
Cirrosis	Sí	4 (80)	2,2 (1,3-3,8)	0,06
	No	31 (34,8)		
Cardiopatía	Sí	9 (50)	1,4 (0,8-2,5)	0,1
	No	26 (34,2)		
Enfermedad pulmonar crónica	Sí	1 (33,3)	0,8 (0,1-4,5)	0,6
	No	34 (37,8)		
Insuficiencia renal crónica <sup>a</sup>	Sí	2 (100)	2,7 (2,1-3,6)	0,1
	No	33 (35,9)		
Inmunodepresión	Sí	3 (60)	1,6 (0,7-3,5)	0,2
	No	32 (36)		
Enfermedad reumatológica	Sí	4 (40)	1,1 (0,4-2,4)	0,5
	No	30 (36,1)		
Neoplasia	Sí	1 (12,5)	0,3 (0,04-2)	0,1
	No	34 (39,5)		
Enfermedad neurológica	Sí	2 (40)	1 (0,3-3,2)	0,6
	No	33 (37,1)		
Obesidad <sup>b</sup>	Sí	9 (52,9)	1,5 (0,9-2,7)	0,1
	No	26 (33,8)		
Malnutrición	Sí	1 (50)	1,3 (0,3-5,5)	0,6
	No	34 (37)		
<b>Localización prótesis</b>				
PC	Sí	23 (48,9)	1,9 (1-4)	0,01
	No	12 (25,5)		
PPC	Sí	15 (65,2)	2,3 (1,4-3,7)	0,002
	No	20 (28,2)		
PTR	Sí	12 (26,7)	0,5 (0,3-1)	0,03
	No	23 (46,9)		
Otras	Sí	0 (0)	--	0,3
	No	35 (38)		
<b>Fractura como causa de la implantación de la prótesis</b>				
	Sí	19 (59,4)	2,3 (1,3-3,8)	0,002
	No	16 (25,8)		
<b>Prótesis de revisión</b>				
	Sí	4 (40)	1(0,4-2,4)	0,5
	No	31 (36,9)		
<b>Presencia de bacteriemia<sup>c</sup></b>				
	Sí	1 (100)	2,6 (2-3,4)	0,3
	No	34 (38,29)		
<b>Tipo de infección</b>				
Infección aguda postquirúrgica		27 (38)	1 (0,06-2,5)	0,6
Infección aguda hematógena		11 (37,9)		
<b>Etiología</b>				

<i>Staphylococcus aureus</i>	Sí	17 (45,9)	1,4 (0,8-2,4)	0,1
	No	18 (31,6)		
SAMR	Sí	4 (57,1)	1,3 (0,6-2,8)	0,4
	No	13 (43,3)		
<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i>	Sí	2 (20)	0,5 (0,1-1,8)	0,2
	No	33 (39,3)		
Bacilos gram-negativos	Sí	7 (38,9)	1 (0,5-2)	0,5
	No	26 (36,8)		
Polimicrobiana	Sí	5 (50)	1,4 (0,7-2,7)	0,2
	No	30 (35,7)		
Estreptococos/enterococos	Sí	6 (28,6)	0,7 (0,3-1,4)	0,22
	No	32 (40,5)		
Cultivos negativos	Sí	1 (20)	0,5 (0,08-3)	0,3
	No	34 (38,2)		
Microorganismo multirresistente <sup>d</sup>	Sí	5 (41,7)	1,1 (0,5-2,2)	0,5
	No	29 (37,7)		
<b>Tratamiento quirúrgico</b>				
Desbridamiento con retención protésica		27 (38)	1,1 (0,5-2)	0,4
	Retirada protésica	8 (34,8)		
<b>Tratamiento antibiótico</b>				
Adecuado/parcialmente adecuado		33 (35,9)	--	0,1
Inadecuado		2 (100)		

Datos expresados en número de casos (%); <sup>a</sup>en diálisis; <sup>b</sup>IMC (índice de masa corporal) >30; <sup>c</sup> por el mismo microorganismo causante de la infección; <sup>d</sup> incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC; PPC: prótesis parcial de cadera; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

**Tabla 20. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas agudas.**

Variable	Fracasan	No fracasan	<i>p</i>
Edad (años)	74 (46-92)	70 (35-88)	0,02
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	9,8 (2,3-21,6)	10,1 (2,2-23,2)	0,7
Hg (g/dl)	10 (6,9-13,8)	10,6 (6,8-15)	0,3
VSG (mm/h)	103 (48-119)	90 (10-140)	0,9
PCR (mg/L)	80 (22-428)	77,2 (1,4-433)	0,3
Tiempo de la clínica hasta el diagnóstico (días)	7 (1-32)	7 (0-365)	0,9
Tiempo desde el inicio de los síntomas a la cirugía (días)	11,5 (1-39)	13 (1-120)	0,6
Tiempo desde el diagnóstico a la cirugía (días)	3 (1-39)	5 (1-120)	0,6
Desbridamientos (Nº)	1 (0-7)	1 (0-4)	0,5
Edad de la prótesis (días)	21 (4-9029)	23,5 (2-5705)	0,5
Tiempo de antibioterapia total (semanas)	12 (3-54)	15 (4-44)	0,3

Datos expresados en mediana (rango).

En el análisis multivariante, los factores asociados de forma independiente al fracaso del primer tratamiento quirúrgico fueron la diabetes y la fractura como causa de la implantación protésica, y la infección por *S. aureus* (este último en los límites de la significación estadística) (tabla 21).

**Tabla 21. Análisis multivariante de las variables asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas agudas.**

	<b>B</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Diabetes</b>	1,11	3	1,1-8,42	0,03
<b>Fractura</b>	1,09	2,9	1,16-7,73	0,02
<b>S. aureus</b>	0,9	2,4	0,96-6,34	0,05

Área bajo la curva de ROC: 0,76; IC95% 0,66-0,85. El tratamiento antibiótico inadecuado no se incluyó en el modelo porque sólo dos pacientes se trataron inadecuadamente y los dos fracasaron.

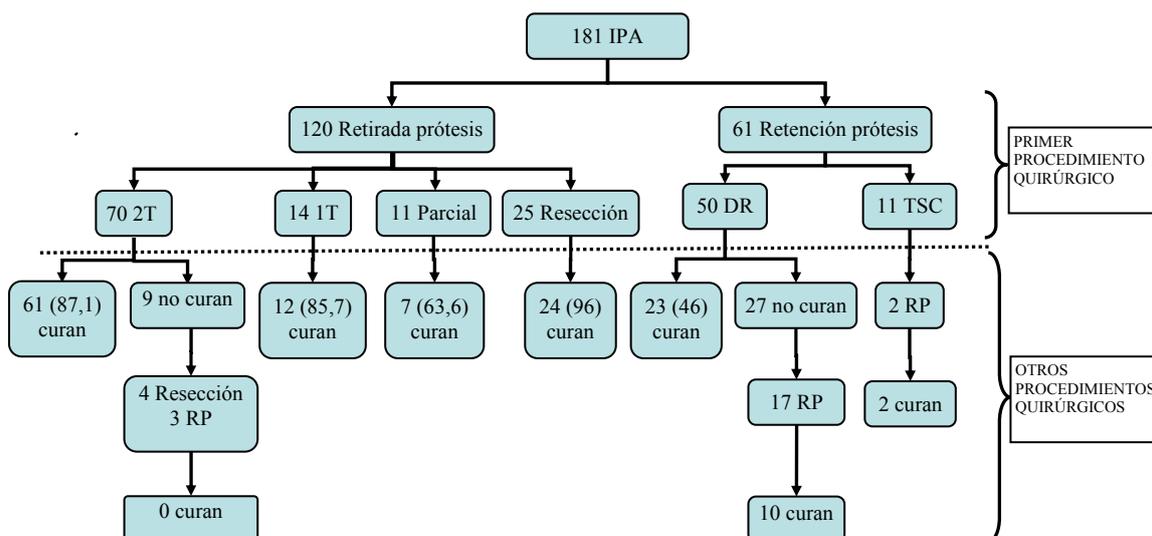
Se pudo evaluar el estado funcional en el último seguimiento vivo en 87 pacientes, 66 en los que se retuvo la prótesis y 18 en los que se retiró. No hubo diferencias significativas en el estado funcional de los pacientes según el procedimiento realizado; tuvieron un buen pronóstico funcional final 43 (65,2%) de los pacientes tratados con cirugía conservadora inicial, vs. 12 (70,6%) de los tratados inicialmente con retirada de la prótesis (p=0,4).

## 6.2. Manejo y pronóstico de las infecciones crónicas.

Ciento ochenta y un (64,4%) pacientes presentaron una infección protésica crónica (171 infecciones postquirúrgicas y 10 CIOP). Se trataron quirúrgicamente 170 (94,4%) pacientes, y en 11 se optó inicialmente por un tratamiento antibiótico supresor. En la figura 19 se muestra el manejo de las infecciones crónicas y el pronóstico de las mismas. En 50 (27,7%) pacientes se realizó desbridamiento y retención protésica, y en 120 (66,3%) retirada protésica. De éstos, en 11 (6%) se realizó retirada parcial del material, en 14 (7,7%) retirada total del material protésico y recolocación en el mismo tiempo (9 fueron pacientes con CIOP), en 70 (38,6%) retirada protésica total y recolocación en un segundo tiempo, y en 25 (13,8%) resección de la prótesis (8 artrodesis y 17 Girdlestone). Hubo 3 (1,7%) muertes atribuibles a la infección y la mortalidad global fue del 6,6% (12 pacientes). De los 50 pacientes en los que se realizó desbridamiento con retención de la prótesis, 23 (46%) curaron, 10 (20%) continuaron con un tratamiento supresor crónico para mantener controlada la infección, y a los 17 (34%) restantes se les retiró la prótesis. Dos pacientes tratados inicialmente con tratamiento supresor hubo que retirarles la prótesis por no control de la infección, y

curaron. La curación al final de todos los procedimientos realizados en este grupo de pacientes fue del 57,3%. De los 23 pacientes que curaron tras desbridamiento, en 19 la edad de la prótesis fue menor o igual a 67 días (en el 50% la edad fue menor a 36 días, y en el 75% menor a 42 días), de los 4 restantes, uno que padecía dolor crónico en la prótesis de rodilla tuvo una clínica inflamatoria aguda, en el líquido articular se aisló *S. epidermidis*, y se realizó un desbridamiento con retención de la prótesis, se trató 20 semanas con antibióticos y a los 52 meses de seguimiento seguía asintomático. El segundo fue una infección hematógena por *S. agalactiae* que cuando se desbridó llevaba 120 días de clínica, se realizó un tratamiento antibiótico de 25 semanas y en el último seguimiento a los 12 meses de la cirugía, estaba asintomático y con parámetros analíticos normales. El tercero fue una paciente con una prótesis de 91 días, con clínica de 40 días, producida por *E. cloacae*, tras el desbridamiento se trató 12 semanas con quinolonas y se siguió 24 meses, estando asintomática en el último seguimiento. El cuarto fue un paciente con prótesis de rodilla implantada 116 días antes, que cuando se realizó el desbridamiento llevaba 81 días de clínica, en los cultivos se aisló *E. coli* y *P. mirabilis*, se trató 14 semanas con quinolonas, y a los 18 meses de seguimiento seguía asintomático. Cuando se estudiaron los factores asociados a la curación en este subgrupo de pacientes con infecciones crónicas a los que se realiza desbridamiento con retención de la prótesis, se encontró que estuvieron asociados a mayor curación la prótesis primaria respecto a la de revisión [20 (87%) vs. 3 (13%);  $p=0,05$ ], el tratamiento antibiótico adecuado/parcialmente adecuado [23 (51,1%) vs. 0%;  $p=0,03$ ], y la edad de la prótesis menor de 90 días [19 (59,4%) vs. 4 (22,2%);  $p=0,01$ ]. Se asociaron de forma independiente a la curación la prótesis primaria (OR 6,9; IC95% 1,4-34;  $p=0,02$ ) y la edad de la prótesis menor de 90 días (OR 7,9; IC95% 1,9-33,7;  $p=0,005$ ). Este modelo presentaba un área bajo la curva de ROC de 0.76. El tratamiento antibiótico adecuado/parcialmente no se incluyó en el análisis al no curarse ninguno de los pacientes que recibían un tratamiento inadecuado, aunque al introducirlo en el modelo el área bajo la curva de ROC se incrementaba a 0.80.

**Figura 19. Pronóstico clínico de los pacientes con infección protésica crónica en función de su manejo.**



Datos expresados en número de casos (%). IPA: infecciones protésicas articulares; 2T: recambio protésico en dos tiempos; 1T: recambio protésico en un tiempo; DR: desbridamiento con retención protésica; TSC: tratamiento supresor crónico; RP: retirada protésica.

En los pacientes en los que se retiró la prótesis, la curación fue mayor cuando se retiraron todos los componentes que cuando se hizo de forma parcial (97 de 109 [89%] vs. 7 de 11 [63,6%];  $p=0,02$ ). La curación global de estos pacientes fue del 86,7%. La tasa de curación tras la retirada protésica fue significativamente mayor que cuando se realizó desbridamiento y retención de la prótesis, tanto tras la primera cirugía (86,7% vs. 46%;  $p\leq 0,001$ ) como después de todos los procedimientos quirúrgicos adicionales realizados (86,7% vs. 66%;  $p<0,001$ ).

La tasa de éxito o curación del recambio protésico en dos tiempos quirúrgicos en la infección crónica fue similar a la obtenida cuando el recambio en dos tiempos se realiza como rescate tras el fracaso del desbridamiento quirúrgico en la infección aguda (87,5% vs. 87,1%).

Cuando se estudiaron los factores asociados al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones crónicas, los factores asociados al fracaso fueron la presencia de hemocultivos positivos, valores elevados de leucocitos en el momento del diagnóstico, el desbridamiento con retención de la prótesis, el manejo quirúrgico fuera de las recomendaciones, el tratamiento antimicrobiano inadecuado, y una mayor

duración de la antibioterapia total. Hubo mayor tendencia al fracaso en la cirugía de revisión. En las tablas 22 y 23 se muestran los análisis univariantes de los factores asociados al fracaso del primer procedimiento quirúrgico en las infecciones crónicas. En el análisis multivariante (tabla 24), los factores de riesgo asociados de forma independiente al fracaso fueron el desbridamiento con retención de la prótesis, el manejo quirúrgico fuera de las recomendaciones, el tratamiento antimicrobiano inadecuado, y la prótesis de revisión (estos dos últimos en los límites de la significación estadística).

**Tabla 22. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas crónicas.**

Variable		Fracaso del tratamiento	RR (IC95%)	p
<b>Sexo mujer</b>	Sí	27(27,6)	1,4 (0,8-2,6)	0,1
	No	13 (18,8)		
<b>Enfermedad de base</b>	Sí	22 (23,4)	0,9 (0,5-1,6)	0,4
	No	18 (24,7)		
<b>2 o más enfermedades de base</b>	Sí	6 (20)	0,8 (0,3-1,7)	0,3
	No	34 (24,9)		
<b>Diabetes mellitus</b>	Sí	6 (16,7)	0,6 (0,2-1,4)	0,1
	No	34 (26)		
<b>Cirrosis</b>	Sí	2 (50)	1,7 (0,6-4,6)	0,2
	No	38 (23,3)		
<b>Cardiopatía</b>	Sí	7 (24,1)	1 (0,4-2)	0,5
	No	33 (23,9)		
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	Sí	1 (9,1)	0,3 (0,05-2,4)	0,2
	No	39 (25)		
<b>Insuficiencia renal crónica<sup>a</sup></b>	Sí	2 (40)	1,7 (0,5-5,1)	0,3
	No	38 (23,5)		
<b>Enfermedad reumatológica</b>	Sí	1 (12,5)	0,5 (0,07-3,2)	0,3
	No	39 (24,5)		
<b>Enfermedad neurológica</b>	Sí	1 (20)	0,8 (0,1-4,9)	0,6
	No	39 (24,1)		
<b>Obesidad<sup>b</sup></b>	Sí	8 (32)	1,2 (0,7-2,2)	0,2
	No	32 (22,9)		
<b>Localización de la prótesis</b>				
<b>PC</b>	Sí	15 (22,7)	0,9 (0,5-1,6)	0,4
	No	25 (24,8)		
<b>PPC</b>	Sí	5 (35,7)	1,5 (0,7-3,3)	0,2
	No	35 (23)		
<b>PTR</b>	Sí	24 (25)	1,1 (0,6-1,9)	0,4
	No	16 (22,5)		
<b>Otras</b>	Sí	1 (20)	0,8 (0,1-4,9)	0,6
	No	39 (24,1)		
<b>Fractura como causa de la implantación de la prótesis</b>				
	Sí	7 (28)	1,2 (0,6-2,4)	0,3
	No	33 (23,2)		

<b>Prótesis de revisión</b>	Sí	14 (34,1)	1,6 (0,9-2,8)	0,06
	No	26 (20,6)		
<b>Presencia de bacteriemia<sup>c</sup></b>	Sí	3 (100)	4,4 (3,3-5,8)	0,01
	No	37 (22,6)		
<b>Etiología</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sí	11 (27,5)	1,2 (0,6-2,1)	0,3
	No	29 (22,8)		
<b>SAMR</b>	Sí	5 (35,7)	1,5 (0,5-4,1)	0,3
	No	6 (23,1)		
<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i>	Sí	10 (16,9)	0,6 (0,3-1,1)	0,08
	No	30 (27,8)		
<b>Bacilos gram-negativos</b>	Sí	5 (25)	1 (0,4-2,3)	0,5
	No	35 (23,8)		
<b>Polimicrobiana</b>	Sí	4 (30,8)	1,3 (0,5-3,1)	0,3
	No	36 (23,4)		
<b>Estreptococos/enterococos</b>	Sí	7 (41,2)	1,4 (0,7-2,6)	0,2
	No	47 (28,7)		
<b>Cultivos negativos</b>	Sí	5 (29,4)	1,2 (0,5-2,7)	0,3
	No	35 (23,3)		
<b>Microorganismo multirresistente<sup>d</sup></b>	Sí	8 (36,4)	1,7 (0,9-3,3)	0,09
	No	26 (20,8)		
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico</b>				
<b>Desbridamiento con retención protésica</b>		27 (54)	4,8 (2,7-8,6)	<0,001
<b>Retirada protésica</b>		13 (11,1)		
<b>Seguimiento de las recomendaciones quirúrgicas</b>				
	Sí	16 (13,1)	0,2 (0,1-0,4)	<0,001
	No	24 (53,3)		
<b>Tratamiento antibiótico</b>				
<b>Adecuado/parcialmente adecuado</b>		35 (21,7)	0,2 (0,1-0,4)	0,003
<b>Inadecuado</b>		5 (83,3)		

Datos expresados en número de casos (%); <sup>a</sup>en diálisis; <sup>b</sup>IMC (índice de masa corporal) >30; <sup>c</sup>por el mismo microorganismo causante de la infección; <sup>d</sup> incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC; PPC: prótesis parcial de cadera; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

**Tabla 23. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas crónicas.**

Variable	Fracasan	No fracasan	<i>p</i>
<b>Edad (años)</b>	71 (44-84)	71 (40-88)	0,8
<b>Leucocitos/mm<sup>3</sup></b>	8,3 (3,2-19,9)	7,8 (2,9-20,7)	0,05
<b>Hg (g/dl)</b>	11,1 (7,2-14)	11,5 (6,2-16)	0,5
<b>VSG (mm/h)</b>	59 (19-156)	55 (15-122)	0,2
<b>PCR (mg/L)</b>	45,9 (1,7-370)	25 (0,5-271)	0,3
<b>Tiempo de la clínica hasta el diagnóstico (días)</b>	118 (0-3185)	197,5 (1-2879)	0,2
<b>Tiempo desde el inicio de los síntomas a la cirugía (días)</b>	112 (1-3190)	268 (1-2881)	0,1
<b>Tiempo desde el diagnóstico a la cirugía (días)</b>	7 (1-398)	5,5 (1-1063)	0,8
<b>Edad de la prótesis (días)</b>	276 (7-5565)	411 (32-5586)	0,3
<b>Tiempo de antibioterapia total (semanas)</b>	14 (1-109)	12 (2-90)	0,04

Datos expresados en mediana (rango).

**Tabla 24. Análisis multivariante de las variables asociadas al fracaso del primer tratamiento de las infecciones protésicas crónicas.**

	<b>B</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Manejo quirúrgico inadecuado</b>	2,01	7,52	3,27-17,3	≤0,001
<b>Tratamiento antibiótico inadecuado</b>	2,3	10	0,92-108,85	0,05
<b>Prótesis de revisión</b>	0,8	2,25	0,91-5,55	0,07

Área bajo la curva de ROC: 0,77; IC95% 0,68-0,86.

Se pudo evaluar el estado funcional al final del último seguimiento vivo en 171 pacientes con infecciones crónicas, 48 en los que se hizo cirugía conservadora, y 113 de los que se realizó retirada protésica. No hubo diferencias significativas en el estado funcional de ambos grupos: tuvieron un buen estado funcional 32 (66,7%) pacientes tratados de forma conservadora vs. 78 (69%) tratados con retirada protésica ( $p=0,4$ ).

## **7. Infecciones de prótesis de cadera: características diferenciales y pronóstico.**

### **7.1. Población de estudio.**

Se incluyeron 121 pacientes con infección de prótesis de cadera; 42 (34,7%) fueron infecciones de PPC y 80 (65,3%) de PTC. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 24 meses (RIC 12-24; se incluyeron 15 pacientes que murieron antes de los 12 meses de seguimiento). La mediana de seguimiento fue de 22 meses en las PPC y de 24 meses en las PTC ( $p=0,09$ ); esta diferencia fue debida a la mortalidad más temprana de los pacientes con PPC.

Las características de los pacientes con infecciones de PPC y PTC se muestran en la tabla 25. Comparado con los pacientes con infección de PTC, los pacientes con infección de PPC fueron con más frecuencia mujeres, con más comorbilidades (exceptuando las artritis inflamatorias que fueron más frecuentes en los pacientes con PTC), y de mayor edad. El motivo de implantación de la prótesis en todos los pacientes con PPC fue la fractura. Las infecciones de PPC fueron con más frecuencia infecciones agudas postquirúrgicas. En el momento del diagnóstico, los pacientes con infección de PPC presentaban más supuración y una cifra de hemoglobina más baja, mientras que los

pacientes con infección de PTC presentaban más dolor y más signos radiológicos de infección.

**Tabla 25. Características de los pacientes con infección de prótesis parcial y prótesis total de cadera<sup>s</sup>.**

Variable	TOTAL n=121	PPC n=42	PTC n=79	p <sup>*</sup>
Sexo mujer	79 (65,3)	37 (88,1)	42 (53,2)	<0,001
Mediana de la edad en años (rango) <sup>a</sup>	72 (35-92)	79 (50-92)	65 (35-88)	<0,001
<b>Comorbilidades</b>	87 (71,9)	35 (83,3)	52 (65,8)	0,04
Diabetes mellitus	38 (31,4)	20 (47,6)	18 (22,8)	0,005
Cirrosis	7 (5,8)	3 (7,1)	4 (5,1)	0,6
Cardiopatía	26 (21,5)	14 (33,3)	12 (15,2)	0,02
Enfermedad pulmonar crónica	11 (9,1)	4 (9,5)	7 (8,9)	0,9
Insuficiencia renal crónica <sup>b</sup>	6 (5)	2 (4,8)	4 (5,1)	0,9
Inmunodepresión	4 (3,3)	0 (0)	4 (5,1)	0,1
Neoplasia	5 (4,1)	3 (7,1)	2 (2,5)	0,2
Enfermedad reumatológica	12 (9,9)	0 (0)	12 (15,2)	0,008
Enfermedad neurológica	8 (6,6)	3 (7,1)	5 (6,3)	0,8
Obesidad <sup>c</sup>	19 (15,8)	7 (17,1)	12 (15,2)	0,7
Malnutrición	1 (0,8)	1 (2,4)	0 (0)	0,1
Fractura como causa de la implantación protésica	56 (46,3)	42 (100)	14 (17,7)	<0,001
<b>Clínica en el momento del diagnóstico</b>				
Dolor	75 (63,9)	18 (45,2)	57 (74)	0,02
Signos inflamatorios	62 (52,1)	19 (45,2)	43 (55,8)	0,2
Supuración	58 (48,7)	27 (64,3)	31 (40,3)	0,01
Fiebre (temperatura >38°C)	28 (23,5)	9 (22)	19 (24,7)	0,6
Fístula	33 (27,7)	10 (23,8)	23 (29,9)	0,4
Derrame articular	8 (6,7)	1 (2,4)	7 (9,1)	0,1
<b>Datos de laboratorio en el momento del diagnóstico<sup>a</sup></b>				
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> por µL), mediana (rango)	8,4 (3,9-46,1)	9,5 (3,9-23)	8 (3,9-46)	0,2
Hg (g/dl), mediana (rango)	10,5 (6,2-16)	10 (6,9-13,2)	11 (6,2-16)	0,008
VSG (mm/h), mediana (rango)	64 (7-156)	64 (16-156)	61 (7-120)	0,2
PCR (mg/L), mediana (rango)	45 (0,5-393)	58 (3-330)	28 (0,5-393)	0,3
Signos radiológicos de infección	48 (41,7)	12 (28,6)	36 (49,3)	0,03
Bacteriemia por el mismo microorganismo	2 (1,7)	0 (0)	2 (2,5)	0,3
Mediana de la edad de la prótesis en días (rango) <sup>a</sup>	69 (4-9029)	31 (6-794)	310 (4-9029)	<0,001
<b>Tipo de infección</b>				
Postquirúrgica precoz	41 (33,9)	22 (52,4)	19 (24,1)	0,002
Crónicas	66 (54,5)	17 (40,5)	49 (62)	0,02
Hematógenas	10 (8,3)	2 (4,8)	8 (10,1)	0,3
Cultivos intraoperatorios positivos	4 (3,3)	0 (0)	3 (3,8)	0,6

<sup>s</sup> Datos expresados en número de casos (%), excepto donde se indica. \* Test de la Chi-cuadrado excepto cuando se especifica; <sup>a</sup> Test de la U de Mann-Whitney; <sup>b</sup> en diálisis; <sup>c</sup> IMC (índice de masa corporal) >30; PPC: prótesis parcial de cadera; PTC: prótesis total de cadera.

## 7.2. Diagnóstico microbiológico.

La etiología de las infecciones se detalla en la tabla 26. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de infecciones por cocos gram-positivos entre las PPC y PTC. Los bacilos gram-negativos, incluidos aquellos aislados en las infecciones polimicrobianas, fueron más frecuentes en las infecciones de PPC [12 (28,6%) vs. 10 (12,7%),  $p=0.03$ ]. Las infecciones de PPC fueron con más frecuencia infecciones polimicrobianas. Sin embargo, cuando sólo se consideraron las infecciones postquirúrgicas precoces, no hubo diferencias en la etiología de las infecciones de ambos implantes: 7 (31,8%) infecciones polimicrobianas en PPC vs. 2 (10,5%) en PTC, ( $p=0,10$ ), y 6 (27,3%) infecciones por bacilos gram-negativos en PPC vs. 2 (10,5%) en PTC ( $p=0,17$ ).

**Tabla 26. Microbiología de las infecciones de prótesis de cadera.**

Variable	TOTAL n=121	PPC n=42	PTC n=79	<i>p</i>
<b>Flora polimicrobiana</b>	17 (14)	10 (23,8)	7 (8,9)	0,02
<i>Staphylococcus aureus</i>	32 (27,4)	10 (24,4)	22 (29,3)	0,5
<b>Bacilos gram-negativos</b>	22 (18,2)	12 (28,6)	10 (12,7)	0,03
<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i>	24 (19,8)	7 (16,7)	17 (21,5)	0,5
<i>Streptococcus spp</i>	10 (8,3)	4 (9,5)	6 (7,6)	0,7
<i>Enterococcus spp</i>	6 (5)	3 (7,1)	3 (3,8)	0,4
<b>Anaerobios</b>	4 (3,3)	0 (0)	4 (5,1)	0,1
<b>Cultivos negativos</b>	8 (8,6)	1 (2,4)	7 (8,9)	0,1
<b>Otros</b>	4 (3,3)	1 (2,4)	3 (3,8)	0,6
<b>Microorganismos multirresistentes<sup>a</sup></b>	18 (16,1)	7 (17,1)	11 (15,5)	0,8

Datos expresados en número de casos (%); <sup>a</sup> incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC; PPC: prótesis parcial de cadera; PTC: prótesis total de cadera.

## 7.3. Tratamiento médico y quirúrgico.

En la tabla 27 se recoge el manejo médico y quirúrgico de los pacientes con infección de PPC y PTC. En resumen, el desbridamiento con retención de la prótesis se realizó con más frecuencia en los pacientes con infección de PPC, y la retirada protésica en los pacientes con infección de PTC. Se siguieron las recomendaciones publicadas acerca del tratamiento quirúrgico en 95 (83,3%) pacientes, sin diferencias significativas entre ambos tipos de infecciones.

El tratamiento antimicrobiano se consideró adecuado y de acuerdo a las recomendaciones en 78 (61%) pacientes, y no hubo diferencias significativas entre ambos tipos de infección (Tabla 27).

**Tabla 27. Tratamiento médico y quirúrgico realizado en las pacientes con infección de prótesis de cadera.**

	<b>Total n=121</b>	<b>PPC n=42</b>	<b>PTC n=79</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Primer tratamiento quirúrgico</b>				
Retirada prótesis	54 (47)	13 (31)	41 (56,2)	0,009
Artroplastía de resección	22 (17)	6 (14)	16 (19)	0,4
Recambio en un tiempo	9 (7,8)	2 (4,8)	7 (9,6)	0,3
Recambio en 2 tiempos	22 (19,1)	3 (7)	19 (24)	0,04
Desbridamiento con retención de la prótesis	61 (53)	29 (69)	32 (43,8)	0,009
Tratamiento antibiótico supresor crónico	6 (4,9)	0	6 (7,6)	0,07
<b>Adecuación a las recomendaciones quirúrgicas</b>	95 (83,3)	36 (87,8)	59 (89,8)	0,3
<b>Tratamiento antibiótico</b>				
Adecuado	78 (61)	26 (61,9)	47 (59,5)	0,6
Parcialmente adecuado	42 (34,7)	13 (31)	29 (36,7)	
Inadecuado	6 (5)	3 (7,1)	3 (3,8)	

Datos expresados en número de casos (%). PPC: prótesis parcial de cadera; PTC: prótesis total de cadera.

#### 7.4. Análisis del pronóstico.

El fracaso global tras el primer procedimiento quirúrgico realizado para tratar la infección en los pacientes con prótesis de cadera fue del 29,8% (36 pacientes), que disminuyó al 26,4% (32 pacientes) ( $p=0.5$ ) tras el empleo de todos los procedimientos terapéuticos para intentar curar la infección. En la tabla 28 se muestra el pronóstico de los pacientes con infección de prótesis de cadera. En resumen, el fracaso del primer procedimiento quirúrgico fue más frecuente en los pacientes con infecciones de PPC comparado con los de PTC, aunque no hubo diferencias significativas en la tasa de fracasos al final del seguimiento. La mortalidad cruda fue significativamente mayor en los pacientes con infección por PPC; sin embargo, no se encontraron diferencias en la mortalidad atribuible a la infección entre ambos grupos de infecciones. El estado funcional al final del seguimiento fue peor en los pacientes con infecciones de PPC; la mitad de los pacientes no podían caminar al final del seguimiento (Tabla 28).

**Tabla 28. Pronóstico clínico y funcional de los pacientes con infección de prótesis de cadera.**

	<b>Total n=121</b>	<b>PPC n=42</b>	<b>PTC n=79</b>	<b>p</b>
<b>Fracaso del procedimiento terapéutico inicial</b>	36 (29,8)	18 (42,9)	18 (22,8)	0,02
<b>Fracaso al final de todos los tratamientos realizados<sup>a</sup></b>	32 (26,4)	14 (33,3)	18 (22,8)	0,2
<b>Mortalidad cruda</b>	17 (14)	11 (26,2)	6 (7,6)	0,005
<b>Mortalidad relacionada con la infección</b>	6 (5)	4 (9,5)	2 (2,5)	0,09
<b>Resultado funcional<sup>a</sup></b>				
<b>Buen estado funcional</b>	62 (60,2)	10 (33,3)	52 (71,2)	<0.001
<b>Camina sin ayuda</b>	37 (35,9)	5 (16,7)	32 (43,8)	0,009
<b>Camina con ayuda una muleta</b>	25 (24,3)	5 (16,7)	20 (27,4)	0,2
<b>Mal estado funcional</b>	41 (39,8)	20 (66,7)	21 (28,8)	<0.001
<b>Camina con dos muletas</b>	15 (14,6)	5 (16,7)	10 (13,7)	0,6
<b>No camina</b>	25 (24,3)	15 (50)	10 (13,7)	<0.001

Datos expresados en número de casos (%); <sup>a</sup> después de todos los procedimientos quirúrgicos realizados con la intención de curar la infección. <sup>b</sup> en este análisis sólo se incluyeron los supervivientes al final del seguimiento: 30 pacientes con PPC y 73 con PTC; PPC: prótesis parcial de cadera; PTC: prótesis total de cadera.

Llegados a este punto, la pregunta siguiente fue si la PPC *per se*, como procedimiento, estaba directamente asociada con el fracaso del primer tratamiento quirúrgico realizado. Para ello, se estudiaron las variables asociadas al fracaso en todos los pacientes con infección de prótesis de cadera (PPC y PTC). En el análisis univariante, se asociaron a mayor fracaso la edad, la fractura de cadera, la PPC, los valores elevados de VSG o PCR en el momento del diagnóstico, la ausencia de signos radiológicos de infección, la infección aguda, el desbridamiento con retención de la prótesis, el número de desbridamientos realizados, el manejo quirúrgico inadecuado, y el tratamiento antimicrobiano inadecuado (tablas 29 y 30).

**Tabla 29. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso tras el primer procedimiento quirúrgico realizado en los 121 pacientes con infección de prótesis de cadera.**

Variables		Fracaso del tratamiento n=36	RR (IC95%)	p
<b>Sexo mujer</b>	Sí	27 (34,2)	1,5 (0,8-3)	0,1
	No	9 (21,4)		
<b>Enfermedad de base</b>	Sí	25 (28,7)	0,8 (0,4-1,6)	0,6
	No	11 (32,4)		
<b>Fractura como causa de la implantación de la prótesis</b>	Sí	22 (39,3)	1,8 (1,03-3,2)	0,03
	No	14 (21,5)		
<b>PPC</b>	Sí	18 (42,9)	1,8 (1,1-3,2)	0,02
	No	18 (22,8)		
<b>Signos radiológicos de infección</b>	Sí	8 (16,7)	0,4 (0,2-0,8)	0,01
	No	26 (38,8)		
<b>Fiebre &gt;38° en el diagnóstico</b>	Sí	12 (42,9)	1,6 (0,9-2,8)	0,09
	No	24 (26,4)		
<b>Tipo de infección</b>	Aguda <sup>a</sup>	21 (41,2)	1,9 (1,1-3,3)	0,01
	Crónica <sup>b</sup>	15 (21,4)		
<b>Etiología</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sí	12 (37,5)	1,3 (0,7-2,3)	0,3
	No	24 (28,2)		
<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i>	Sí	5 (20,8)	0,6 (0,2-1,4)	0,2
	No	31 (32)		
<b>Bacilos gram-negativos</b>	Sí	5 (22,7)	0,7 (0,3-1,6)	0,4
	No	31 (31,3)		
<b>Polimicrobiana</b>	Sí	6 (37,5)	1,3 (0,6-2,6)	0,4
	No	30 (28,6)		
<b>Estreptococos y enterococos</b>	Sí	5 (33,3)	1,1 (0,5-2,4)	0,7
	No	31 (29,2)		
<b>Cultivos negativos</b>	Sí	2 (25)	0,8 (0,2-2,8)	0,7
	No	34 (30,1)		
<b>Microorganismos multirresistentes<sup>c</sup></b>	Sí	8 (44,4)	1,6 (0,9-3)	0,12
	No	25 (26,6)		
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico</b>				
<b>Desbridamiento con retención protésica</b>		31 (50,8)	6,09 (2,5-18,1)	<0,001
		4 (7,4)		
<b>Seguimiento de las recomendaciones</b>	Sí	23 (24,2)	0,3 (0,2-0,6)	0,001
	No	12 (63,2)		
<b>Tratamiento antibiótico</b>				
<b>Adecuado/parcialmente adecuado</b>		32 (28,3)	--	0,001
<b>Inadecuado</b>		6 (100)		

Datos expresados en número de casos (%). <sup>a</sup> incluye infecciones agudas postquirúrgicas y hematógenas; <sup>b</sup> incluye infecciones crónicas postquirúrgicas y CIOP; <sup>c</sup> incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC; PPC: prótesis parcial de cadera.

**Tabla 30. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso tras el primer procedimiento quirúrgico realizado en los 121 pacientes con infección de prótesis de cadera.**

<b>Variables cuantitativas</b>	<b>Fracasan</b>	<b>No fracasan</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Edad (años)</b>	74 (45-85)	71 (35-92)	0,04
<b>VSG (mm/h)</b>	92 (23-156)	55 (7-140)	0,01
<b>PCR (mg/L)</b>	63,5 (9.9-393)	28,4 (0.5-275)	0,05
<b>Nº desbridamientos</b>	1 (0-7)	1 (0-4)	0,002

Datos expresados en mediana (rango).

Se realizó entonces un análisis multivariante para estudiar los factores de riesgo asociados al fracaso del primer tratamiento quirúrgico en todos los pacientes con infección de prótesis de cadera. En un primer modelo (modelo A, tabla 31) se incluyó la PPC pero no la fractura de cadera como motivo de la implantación protésica, y los factores asociados de forma independiente al fracaso fueron la PPC, los niveles de PCR al diagnóstico, el desbridamiento con retención de la prótesis, y el tratamiento quirúrgico inadecuado. En un segundo modelo (modelo B, tabla 31), se incluyeron tanto la PPC como la fractura, con resultados similares, excepto que la fractura se asoció al fracaso del tratamiento pero no la PPC. El tratamiento antimicrobiano no se incluyó en los modelos porque todos los pacientes con tratamiento antibiótico inadecuado fracasaron. Las áreas bajo la curva de ROC fueron de 0,86 (IC 95%: 0,79–0,94) para el modelo A y 0,88 (IC 95%: 0,81–0,94) para el modelo B.

**Tabla 31. Análisis multivariante de las variables asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico en todos los pacientes con infección de prótesis de cadera.**

<b>Variable</b>	<b>Modelo A</b>		<b>Modelo B</b>	
	<b>OR (95% IC)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Prótesis parcial de cadera</b>	4.1 (1.45-11.6)	0,008	1.3 (0.3-6.2)	0,7
<b>Manejo quirúrgico inadecuado</b>	5.5 (1.6-18.7)	0,006	9.1 (2.2-37,45)	0,02
<b>PCR (mg/L)</b>	1.005 (0.99-1.011)	0,09	1.007 (1.000-1.014)	0,04
<b>Desbridamiento</b>	4.3 (1,5-12.2)	0,005	3.9 (1.3-11.2)	0,01
<b>Fractura de cadera</b>	(No incluido)	-	5,2 (0,9-28,6)	0,05

Se estudiaron también las variables asociadas a un peor pronóstico funcional en todos los pacientes con infección de prótesis de cadera, y en particular atendiendo a la influencia de la PPC y de la fractura de cadera (tabla 32). Las variables asociadas a un peor estado funcional al final del seguimiento fueron la edad, la cirugía de resección como primera opción terapéutica, y el fracaso del primer tratamiento quirúrgico

realizado para curar la infección. Los pacientes con comorbilidades tuvieron mayor tendencia a tener un peor estado funcional (OR 2,9; IC95% 0,9-9,6).

**Tabla 32. Factores asociados a un mal pronóstico funcional en los pacientes con infección de prótesis de cadera.**

Variables	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	RR (95%IC)	<i>p</i>	OR (95%IC)	<i>p</i>
<b>Sexo mujer</b>	1,9 (1,01-3,6)	0,03		
<b>Edad (años)</b>	-	0,06	1.12 (1.06-1.18)	<0.001
<b>Comorbilidades</b>	1,9 (0,9-3,9)	0,04	2.9 (0.9-9.6)	0.07
<b>Fractura de cadera</b>	2 (1,2-3,4)	0,005		
<b>PPC</b>	1,8 (1,1-2,9)	0,01		
<b>Signos radiológicos de infección</b>	0,8 (0,5-1,4)	0,5		
<b>Infección aguda<sup>a</sup></b>	1,4 (0,8-2,4)	0,1		
<b>Etiología de la infección</b>				
<b>Cultivos negativos</b>	0,7 (0,2-2,4)	0,5		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,7 (0,3-1,3)	0,2		
<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i>	0,6 (0,3-1,4)	0,2		
<b>Bacilos gram-negativos</b>	1,4 (0,8-2,4)	0,2		
<b>Polimicrobiana</b>	0,8 (0,3-1,8)	0,6		
<b>Estreptococos y enterococos</b>	1,4 (0,7-2,6)	0,2		
<b>Microorganismos multirresistentes<sup>b</sup></b>	1,1 (0,5-2,1)	0,7		
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico</b>				
<b>Desbridamiento y retención prótesis</b>	1,1 (0,7-1,9)	0,5		
<b>Recambio parcial</b>	0,5 (0,09-3,2)	0,4		
<b>Recambio en un tiempo</b>	0,3 (0,05-2,1)	0,1		
<b>Recambio en dos tiempos</b>	0,4 (0,1-1,1)	0,06		
<b>Artroplastia de resección</b>	1,6 (1,03-2,7)	0,05	5.9 (1.6-22.2)	0.009
<b>Manejo quirúrgico inadecuado</b>	0,9 (0,4-1,8)	0,7		
<b>Fracaso del tratamiento quirúrgico inicial</b>	2,2 (1,3-3,5)	<0.001	17.5 (4.7-66.6)	<0.001

<sup>a</sup> Incluye infecciones agudas postquirúrgicas y hematógenas; <sup>b</sup> incluye *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC; PPC: prótesis parcial de cadera.

## 8. Infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus*.

### 8.1. Descripción de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*.

*S. aureus* estuvo implicado en más de la cuarta parte de las infecciones protésicas (84; 29,8%); formó parte de flora polimicrobiana en 11 (13,1%) infecciones, y 23 (27,4%) casos fueron resistentes a metilicina. *S. aureus* fue responsable de 31 (36,9%) infecciones agudas postquirúrgicas, 44 (52,4%) infecciones crónicas

postquirúrgicas, 8 (9,5%) infecciones agudas hematógenas y 1 (1,2%) CIOP. Como ya se ha comentado, *S. aureus* fue el único agente etiológico responsable de la mortalidad relacionada con la infección protésica en toda la cohorte (11 casos; 3,9%).

Las infecciones por *S. aureus* se trataron quirúrgicamente con desbridamiento y retención de la prótesis en 46 (54,8%) casos, retirada del material protésico y recambio en dos tiempos en 19 (23%), retirada y recambio en un tiempo en 6 (7%), retirada y artrodesis o artroplastia de resección en 7 (8%), y se optó directamente por un tratamiento supresor crónico en 6 (7%).

Puesto que las infecciones por *S. aureus* se han asociado a un peor pronóstico en términos de curación clínica cuando se realiza un tratamiento conservador<sup>57,82,158,169,298</sup>, se analizó el pronóstico de estas infecciones cuando se realiza desbridamiento con retención de la prótesis. De las 46 infecciones tratadas con este procedimiento, 25 (54,3%) fueron agudas postquirúrgicas, 16 (34,8%) crónicas postquirúrgicas, y 5 (10,9%) agudas hematógenas. Veinticuatro (52,2%) pacientes curaron, en 11 (23,9%) hubo que retirar la prótesis [4 recambios en dos tiempos, 6 resecciones (1 muerte relacionada), 1 amputación], 3 (6,5%) permanecieron asintomáticos con tratamiento supresor crónico, y 7 (15,2%) pacientes fallecieron a consecuencia de la infección. Los factores asociados al fracaso de este tratamiento fueron las PPC [7 (77,8%) vs. 14 (37,8%);  $p=0,03$ ], valores más elevados de la PCR en el momento del diagnóstico [70 mg/L (13-408) vs. 40 (1,8-282);  $p=0,05$ ], pacientes con hemocultivos positivos [4 (100%) vs. 17 (40,5%);  $p=0,02$ ], y aquellos pacientes que precisaron mayor número de desbridamientos para la curación [1 (1-7) vs. 1 (1-2);  $p=0,03$ ]. Hubo una mayor tendencia al fracaso con el retraso quirúrgico (desde el inicio de la clínica) [17 días (RIC 9,75-34,75) vs. 14 días (6-30,25);  $p=0,17$ ], y, en las infecciones postquirúrgicas (excluyendo las hematógenas y CIOP), con la edad de la prótesis [26,5 días (RIC 13-286,25) vs. 21 días (13-33);  $p=0,10$ ]. En los pacientes con infección aguda, el fracaso del desbridamiento fue mayor en las infecciones hematógenas [9 (80%) vs. 4 (36%),  $p=0,09$ ].

Comparado con las infecciones de otras etiologías, los pacientes con infecciones por *S. aureus* fueron más frecuentes en los pacientes obesos, con cirrosis, insuficiencia renal crónica (en los límites de la significación estadística), y con inmunosupresión, y

menos frecuentes en los pacientes con broncopatía crónica. Presentaron más infecciones agudas (postquirúrgicas y hematógenas), con más bacteriemia y supuración, y en el momento del diagnóstico la cifra de hemoglobina fue más baja, pero hubo más leucocitosis y niveles más elevados de PCR y VSG. El tiempo hasta que se realizó el tratamiento quirúrgico fue menor. En las tablas 33 y 34 se muestran las diferencias entre los pacientes con infecciones por *S. aureus* y otras etiologías. El fracaso del tratamiento quirúrgico fue mayor en los pacientes con infección por *S. aureus* a pesar de que no hubo diferencias significativas en el manejo de las mismas. Al final del seguimiento, después de todos los procedimientos realizados para tratar la infección, hubo mayor tendencia al fracaso en los pacientes con infecciones por *S. aureus*. Sin embargo, no hubo diferencias en la curación de las infecciones tratadas de forma conservadora (52,2% vs. 58,7%;  $p=0,3$ ). La mortalidad global fue significativamente mayor en las infecciones por *S. aureus* (19% vs. 4,6%;  $p<0,001$ ), y como ya se comentó, también la mortalidad atribuible (13,1% vs. 0%;  $p<0,001$ ).

**Tabla 33. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus* versus otros microorganismos. Variables categóricas.**

Variable	<i>S. aureus</i> n=84	Otras etiologías n=197	<i>p</i>
Sexo mujer	57 (67,9)	115 (58,4)	0,1
Comorbilidades	56 (66,7)	115 (58,4)	0,1
Diabetes mellitus	19 (22,6)	47 (23,9)	0,8
Cirrosis	6 (7,1)	3 (1,5)	0,01
Cardiopatía	15 (17,9)	35 (17,8)	0,9
Enfermedad pulmonar crónica	1 (1,2)	15 (7,6)	0,03
Insuficiencia renal crónica <sup>a</sup>	5 (6)	4 (2)	0,08
Inmunodepresión	6 (7,1)	1 (0,5)	0,001
Neoplasia	6 (7,1)	11 (5,6)	0,6
Enfermedad reumatológica	8 (9,6)	14 (7,1)	0,4
Enfermedad neurológica	2 (2,4)	8 (4,1)	0,4
Obesidad <sup>b</sup>	20 (23,8)	25 (12,8)	0,02
Malnutrición	2 (2,4)	1 (0,5)	0,1
Localización prótesis			
Cadera	38 (45,2)	83 (42,1)	0,6
Rodilla	45 (53,6)	106 (53,8)	0,9
Otras	1 (1,2)	8 (4,1)	0,2
Prótesis de revisión	13 (15,5)	39 (19,8)	0,3
Bacteriemia <sup>c</sup>	4 (4,9)	0 (0)	0,003

<b>Clínica</b>			
<b>Dolor</b>	54 (64,3)	152 (78,4)	0,01
<b>Signos inflamatorios</b>	61 (72,6)	119 (61,3)	0,07
<b>Supuración</b>	44 (52,4)	61 (31,4)	0,001
<b>Fiebre</b>	29 (34,5)	47 (24,2)	0,07
<b>Fístula</b>	23 (27,4)	40 (20,6)	0,2
<b>Derrame articular</b>	15 (18,1)	32 (16,5)	0,7
<b>Signos radiológicos de infección</b>	24 (30,8)	70 (38,5)	0,2
<b>Infección aguda<sup>d</sup> vs. crónica<sup>e</sup></b>	39 (46,4)	61 (31)	0,01
<b>Infecciones polimicrobianas</b>	11 (13,1)	14 (7,1)	0,1
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico</b>			
<b>Desbridamiento con retención protésica</b>	46 (54,8)	77 (39,1)	0,01
<b>Retirada parcial</b>	4 (5,1)	11 (6,1)	0,7
<b>Retirada en un tiempo</b>	6 (7,7)	11 (6,1)	0,6
<b>Retirada en dos tiempos</b>	19 (24,4)	68 (37,6)	0,03
<b>Artroplastia de resección</b>	7 (9)	25 (13,8)	0,2
<b>Fracaso tratamiento médico-quirúrgico inicial</b>	32 (38,1)	46 (23,4)	0,01
<b>Fracaso después de todos los procedimientos<sup>f</sup></b>	25 (29,8)	39 (19,8)	0,06
<b>Mortalidad atribuible</b>	11 (13,1)	0 (0)	<0,001
<b>Mortalidad global</b>	16 (19)	9 (4,6)	<0,001
<b>Manejo quirúrgico de acuerdo a las recomendaciones</b>	65 (84,4)	152 (84,9)	0,9

Datos expresados en número de casos (%); <sup>a</sup> en diálisis; <sup>b</sup> IMC (índice de masa corporal) >30; <sup>c</sup> bacteriemia previa por el mismo microorganismo; <sup>d</sup> incluye infecciones agudas postquirúrgicas y hematógenas; <sup>e</sup> incluye infecciones crónicas postquirúrgicas y CIOP; <sup>f</sup> después de todos los procedimientos quirúrgicos realizados con la intención de curar la infección.

**Tabla 34. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus* versus otros microorganismos. Variables cuantitativas.**

<b>Variable</b>	<b><i>S. aureus</i> n=84</b>	<b>Otras etiologías n=197</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	72,5 (32-85)	71 (35-92)	0,32
<b>Leucocitos/mm<sup>3</sup></b>	9 (2,3-23,2)	8,1 (2,2-46,1)	0,02
<b>Hg (g/dl)</b>	10,7 (6,8-15)	11 (6,2-16)	0,03
<b>VSG mm</b>	77 (19-140)	58 (7-156)	0,007
<b>PCR mg/L</b>	60 (0,5-640)	37,5 (1-433)	0,009
<b>Tiempo desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico (días)</b>	19 (0-3185)	60 (0-2879)	0,008
<b>Tiempo desde el inicio de los síntomas a la cirugía (días)</b>	23 (1-3190)	82 (1-2881)	0,009
<b>Tiempo desde el diagnóstico a la cirugía (días)</b>	6 (1-962)	5 (1-1063)	0,62
<b>Nº desbridamientos</b>	1 (0-7)	1 (0-4)	0,74
<b>Edad de la prótesis (días)</b>	47 (6-9029)	236 (2-5705)	0,10
<b>Tiempo de antibioterapia total (semanas)</b>	14 (5-40)	12 (2-109)	0,31

Datos expresados en mediana (rango).

## 8.2. Infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina versus infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

En las tablas 35 y 36 se muestran las diferencias entre los pacientes con infecciones por SASM vs. SARM. En general, no hubo diferencias significativas entre ambos tipos de infección, aunque hubo una tendencia a que los pacientes con infecciones por SARM tuvieran menos comorbilidades y estuvieran sometidos a más procedimientos invasivos. Tampoco hubo diferencias en el pronóstico tras el primer procedimiento quirúrgico y al final del seguimiento, a pesar de que en las infecciones por SASM se siguieron significativamente más las recomendaciones quirúrgicas que en las infecciones por SARM.

**Tabla 35. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus* sensible y resistentes a meticilina. Variables categóricas.**

Variable	SASM n=61	SARM n=23	p
Sexo mujer	40 (65,6)	17 (73,9)	0,4
Comorbilidades	44 (72,1)	12 (52,2)	0,08
Diabetes mellitus	15 (24,6)	4 (17,4)	0,4
Cirrosis	6 (9,8)	0 (0)	0,1
Cardiopatía	12 (19,7)	3 (13)	0,4
Enfermedad pulmonar crónica	1 (1,6)	0 (0)	0,5
Insuficiencia renal crónica <sup>a</sup>	4 (6,6)	1 (4,3)	0,7
Inmunodepresión	6 (9,8)	0 (0)	0,1
Neoplasia	6 (9,8)	0 (0)	0,1
Enfermedad reumatológica	7 (11,7)	1 (4,3)	0,2
Enfermedad neurológica	0 (0)	2 (8,7)	0,02
Obesidad <sup>b</sup>	15 (24,6)	5 (21,7)	0,7
Malnutrición	2 (3,3)	0 (0)	0,3
Localización prótesis			
Cadera	26 (42,6)	12 (52,2)	0,4
PPC	9 (14,8)	4 (17,4)	0,7
Rodilla	35 (57,4)	10 (43,5)	0,2
Otras	6 (9,8)	0 (0)	0,1
Prótesis de revisión	8 (13,1)	5 (21,7)	0,3
Procedimientos invasivos <sup>c</sup>	9 (15,3)	7 (33,3)	0,07
Traumatismo articular (caída/luxación)	2 (3,3)	3 (13)	0,1
Bacteriemia <sup>d</sup>	3 (5)	1 (4,8)	0,9
Clínica			
Dolor	40 (65,6)	14 (60,9)	0,6
Signos inflamatorios	44 (72,1)	17 (73,9)	0,8
Supuración	31 (50,8)	13 (56,5)	0,6

<b>Fiebre</b>	22 (36,1)	7 (30,4)	0,6
<b>Fístula</b>	16 (26,2)	7 (30,4)	0,7
<b>Derrame articular</b>	12 (20)	3 (13)	0,4
<b>Infección aguda<sup>e</sup> vs. crónica<sup>f</sup></b>	31 (50,8)	8 (34,8)	0,1
<b>Infecciones polimicrobianas</b>	6 (9,8)	5 (21,7)	0,1
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico</b>			
<b>Desbridamiento y retención protésica</b>	33 (57,9)	13 (61,9)	0,7
<b>Recambio parcial</b>	2 (3,5)	2 (9,5)	0,2
<b>Recambio en un tiempo</b>	3 (5,3)	3 (14,3)	0,1
<b>Recambio en dos tiempos</b>	16 (28,1)	3 (14,3)	0,2
<b>Artroplastia de resección</b>	5 (8,8)	2 (9,5)	0,9
<b>Fracaso tratamiento médico-quirúrgico inicial</b>	21 (34,4)	11 (47,8)	0,2
<b>Fracaso después de todos los procedimientos<sup>g</sup></b>	17 (27,9)	8 (34,8)	0,3
<b>Mortalidad atribuible</b>	7 (11,5)	4 (17,4)	0,4
<b>Mortalidad global</b>	11 (18)	5 (21,7)	0,7
<b>Manejo quirúrgico de acuerdo a las recomendaciones</b>	51 (89,5)	14 (70)	0,03
<b>Uso rifampicina</b>	47 (77)	20 (87)	0,2
<b>Uso de rifampicina en la cirugía conservadora</b>	26 (78,8)	13 (100)	0,07

Datos expresados en número de casos (%). <sup>a</sup> en diálisis; <sup>b</sup> IMC (índice de masa corporal) >30; <sup>c</sup> incluye la presencia de catéter vascular o sondaje urinario durante más de 48 horas, y la realización de otra cirugía, endoscopia o algún procedimiento dental; <sup>d</sup> bacteriemia previa por el mismo microorganismo; <sup>e</sup> incluye infecciones agudas postquirúrgicas y hematógenas; <sup>f</sup> incluye infecciones crónicas postquirúrgicas y CIOP; <sup>g</sup> después de todos los procedimientos quirúrgicos realizados con la intención de curar la infección; SASM: *Staphylococcus aureus sensible* a meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; PPC: prótesis parcial de cadera.

**Tabla 36. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus* sensible y resistentes a meticilina. Variables cuantitativas.**

<b>Variable</b>	<b>SASM n=61</b>	<b>SARM n=23</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	72 (40-82)	75 (32-85)	0,28
<b>Leucocitos/mm3 al diagnóstico</b>	9,5 (2,3-23,2)	9 (5-19,9)	0,04
<b>Hg (g/dl) al diagnóstico</b>	10,8 (6,8-14,8)	10,6 (7,2-15)	0,83
<b>VSG (mm/h) al diagnóstico</b>	85 (21-140)	50 (19-116)	0,06
<b>PCR (mg/L) al diagnóstico</b>	60 (0,5-640)	49 (3,6-428)	0,52
<b>Desbridamientos (Nº)</b>	1 (0-4)	1 (0-7)	0,84
<b>Tiempo desde la clínica hasta el diagnóstico (días)</b>	19 (0-1441)	24,5 (2-3185)	0,35
<b>Tiempo desde el diagnóstico a la cirugía (días)</b>	6 (1-962)	3 (1-438)	0,14
<b>Tiempo desde el inicio de los síntomas a la cirugía (días)</b>	27 (1-1808)	21,5 (1-3190)	0,85
<b>Edad de la prótesis (días)</b>	53 (6-9029)	35 (7-4097)	0,94
<b>Tiempo de antibioterapia total (semanas)</b>	13,2 (5-40)	14 (6-38)	0,50

Datos expresados en mediana (rango). SASM: *Staphylococcus aureus sensible* a meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

## 9. Infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos.

### 9.1. Descripción de las infecciones producidas por bacilos gram-negativos.

Cincuenta y cuatro (19,2%) infecciones protésicas estuvieron producidas por bacilos gram-negativos, 12 (4,2%) fueron infecciones mixtas con cocos gram-positivos y 42 (14,9%) fueron causadas exclusivamente por bacilos gram-negativos. Se estudiaron las características de este grupo de 42 pacientes.

Catorce (33,3%) de las 42 infecciones fueron agudas postquirúrgicas, 20 (47,6%) crónicas postquirúrgicas, 7 (16,7%) agudas hematógenas y 1 (2,4%) CIOP. Los bacilos gram-negativos más frecuentemente aislados fueron *Pseudomonas* spp. y enterobacterias. Cuatro (9,5%) aislamientos de enterobacterias fueron productores de betalactamasas de espectro extendido. En la tabla 37 se muestra la frecuencia de cada agente etiológico.

**Tabla 37. Microbiología de las infecciones producidas por bacilos gram-negativos.**

Variable	BGN n=42
<i>Pseudomonas</i> spp.	9 (21,4)
<i>Escherichia coli</i>	8 (19)
<i>Enterobacter</i> spp.	6 (14,2)
<i>Proteus</i> spp.	5 (11,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (7,1)
Otras Enterobacterias	5 (11,9)
Polimicrobianas por diferentes BGN	6 (14,2)

Datos expresados en número de casos (%), excepto donde se indica. BGN: bacilos gram-negativos.

Comparado con el resto de las infecciones, las causadas por bacilos gram-negativos fueron con más frecuencia infecciones agudas, en pacientes con PPC, y se precedieron más a menudo de hematomas y/o sangrados de la herida quirúrgica. Se realizó con más frecuencia desbridamiento con retención de la prótesis como procedimiento terapéutico inicial, y se precisó un menor número de desbridamientos para la curación (tablas 38 y 39).

**Tabla 38. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos y otros microorganismos. Variables categóricas.**

Variable	BGN	Otros microorganismos	p
Sexo mujer	29 (69)	142 (59,7)	0,2
Comorbilidades	29 (69)	141 (59,2)	0,2
Diabetes mellitus	12 (28,6)	54 (22,7)	0,4
Cirrosis	3 (7,1)	6 (2,5)	0,1
Cardiopatía	11 (26,2)	39 (16,4)	0,1
Enfermedad pulmonar crónica	2 (4,8)	14 (5,9)	0,7
Insuficiencia renal crónica <sup>a</sup>	2 (4,8)	7 (2,9)	0,5
Inmunodepresión	0 (0)	7 (2,9)	0,2
Neoplasia	4 (9,5)	13 (5,5)	0,3
Enfermedad reumatológica	6 (14,3)	15 (6,3)	0,07
Enfermedad neurológica	0 (0)	10 (4,2)	0,1
Obesidad <sup>b</sup>	6 (14,3)	39 (16,5)	0,7
Malnutrición	1 (2,4)	2 (0,8)	0,3
Localización prótesis			
Cadera	22 (52,4)	99 (41,6)	0,1
PPC	12 (28,6)	29 (12,2)	0,006
Rodilla	18 (42,9)	132 (55,5)	0,1
Prótesis de revisión	10 (23,8)	42 (17,6)	0,3
Hematoma/sangrado <sup>c</sup>	13 (33,3)	34 (15,2)	0,007
Clínica			
Dolor	27 (65,9)	178 (75,4)	0,1
Signos inflamatorios	26 (63,4)	153 (64,8)	0,8
Supuración	23 (56,1)	81 (34,3)	0,008
Fiebre >38°C	17 (41,5)	59 (25)	0,02
Fístula	8 (19,5)	55 (23,3)	0,5
Derrame articular	5 (12,2)	41 (17,4)	0,4
Presencia de bacteriemia <sup>d</sup>	0 (0)	4 (1,8)	0,5
Infección aguda <sup>e</sup> vs. crónica <sup>f</sup>	21 (50)	78 (32,8)	0,03
Microorganismos multirresistentes <sup>g</sup>	4 (9,5)	33 (15,6)	0,3
Infección polimicrobiana	6 (14,3)	19 (8)	0,1
Tipo de tratamiento quirúrgico			
Desbridamiento y retención protésica	28 (70)	94 (42,9)	0,002
Recambio parcial	0 (0)	15 (6,8)	0,08
Recambio en un tiempo	2 (5)	16 (7,3)	0,5
Recambio en dos tiempos	3 (7,5)	84 (38,4)	≤0,001
Artroplastia de resección	7 (17,5)	25 (11,4)	0,2
Fracaso tratamiento médico-quirúrgico inicial	11 (27,5)	70 (29,8)	0,5
Fracaso después de todos los procedimientos <sup>h</sup>	10 (23,8)	57 (23,8)	0,8
Buen pronóstico funcional al final del seguimiento	23 (57,5)	149 (66,8)	0,2
Mortalidad atribuible	0 (0)	11 (4,6)	0,1
Mortalidad global	4 (9,5)	21 (8,8)	0,8
Manejo quirúrgico de acuerdo a las recomendaciones	34 (87,2)	182 (84,3)	0,6

Datos expresados en número de casos (%). <sup>a</sup> en diálisis; <sup>b</sup> IMC (índice de masa corporal) >30; <sup>c</sup> hematoma/sangrado importante en el postoperatorio; <sup>d</sup> por el mismo microorganismo causante de la infección; <sup>e</sup> incluye infecciones agudas postquirúrgicas y hematógenas; <sup>f</sup> incluye infecciones crónicas postquirúrgicas y CIOP; <sup>g</sup> todas fueron enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o AmpC; <sup>h</sup> después de todos los procedimientos quirúrgicos realizados con la intención de curar la infección; BGN: bacilos gram-negativos; PPC: prótesis parcial de cadera.

**Tabla 39. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos y otros microorganismos. Variables cuantitativas.**

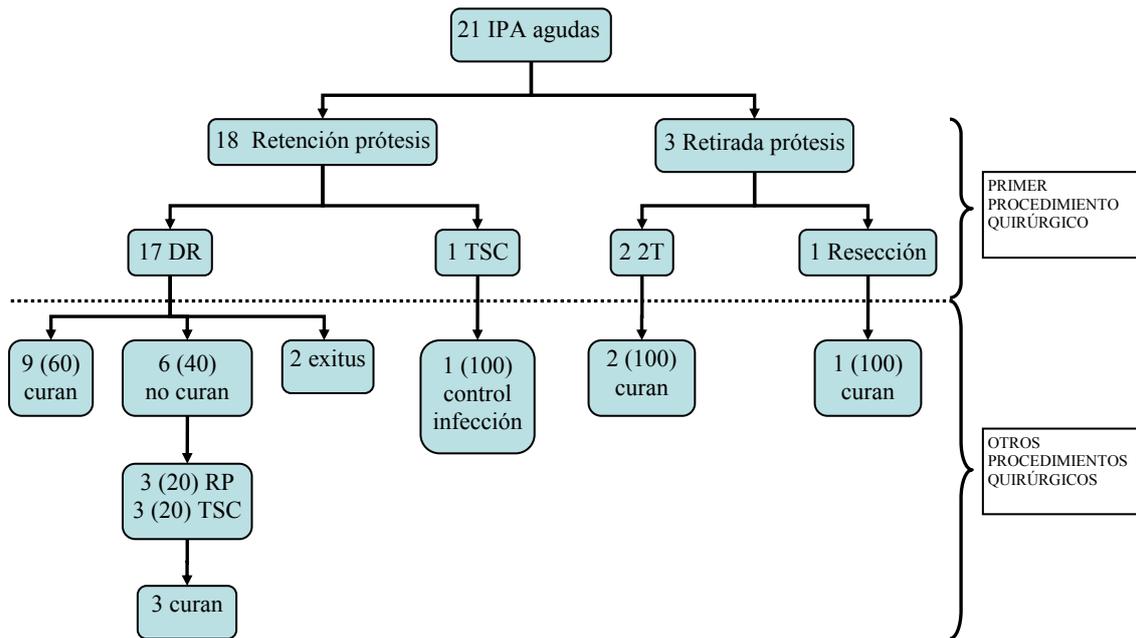
Variable	BGN	Otros microorganismos	<i>p</i>
Edad (años)	73 (52-92)	71 (32-88)	0,44
Leucocitos/mm <sup>3</sup> al diagnóstico	7,9 (2,2-46,1)	8,4 (3,2-23,2)	0,17
Hg (g/dl) al diagnóstico	10,8 (7,6-15)	11 (6,2-16)	0,20
VSG (mm/h) al diagnóstico	67 (7-156)	64 (10-140)	0,79
PCR (mg/L) al diagnóstico	58 (1-271)	40 (0,5-640)	0,13
Desbridamientos (N°)	1 (0-4)	1 (0-7)	0,02
Tiempo desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico (días)	17,5 (0-2200)	53 (0-3185)	0,05
Tiempo desde el diagnóstico a la cirugía (días)	4 (1-1063)	6 (1-962)	0,19
Tiempo desde el inicio de los síntomas a la cirugía (días)	28 (1-2204)	63 (1-3190)	0,08
Edad de la prótesis (días)	54 (6-5705)	236 (2-9029)	0,17
Tiempo de antibioterapia total (semanas)	14 (2-90)	12 (2-109)	0,28

Datos expresados en mediana (rango). BGN: bacilos gram-negativos.

## 9.2. Manejo y pronóstico de las infecciones por bacilos gram-negativos.

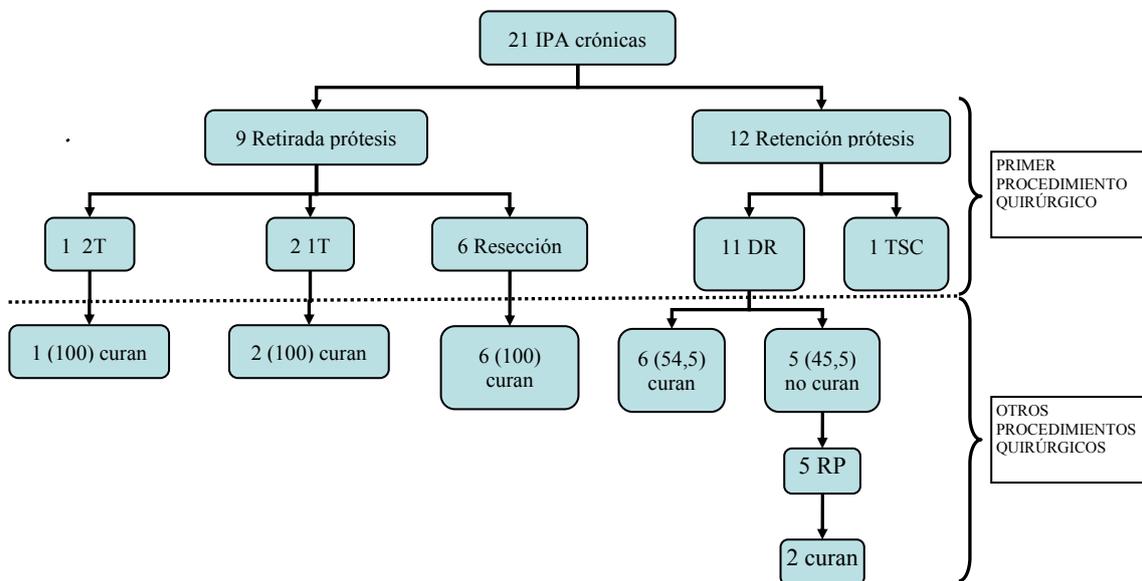
De los 21 (50%) pacientes con infección protésica aguda (14 infecciones agudas postquirúrgicas y 7 infecciones hematógenas), en 17 se realizó desbridamiento con retención de la prótesis [9 (60%) curaron, 3 se mantuvieron con tratamiento supresor crónico, en 3 hubo que retirar la prótesis (los 3 curaron), y 2 fallecieron precozmente por causas no relacionadas con la infección], en 3 se retiró la prótesis (100% curación), y en 1 se realizó directamente tratamiento supresor crónico. De los 21 pacientes con infecciones crónicas, en 11 se realizó desbridamiento con retención de la prótesis [6 (54,5%) curaron, y en 5 hubo que retirar la prótesis (2 pacientes curaron; 40%)], en 9 retirada protésica (100% curaron), y en 1 tratamiento supresor crónico. No hubo diferencias significativas en la curación cuando se realizó desbridamiento y retención de la prótesis en las infecciones agudas comparado con las infecciones crónicas [9 (60%) vs. 6 (54,5%);  $p=0,5$ ]. En las figuras 20 y 21 se muestra el pronóstico de las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos según el tipo de infección y manejo de las mismas.

**Figura 20. Pronóstico clínico de los pacientes con infección protésica aguda producidas por bacilos gram-negativos según el manejo inicial.**



N (%). IPA: infecciones protésicas articulares; DR: desbridamiento con retención protésica; TSC: tratamiento supresor crónico; 1T: recambio protésico en un tiempo; 2T: recambio protésico en dos tiempos; RP: retirada protésica.

**Figura 21. Pronóstico clínico de los pacientes con infección protésica crónica producidas por bacilos gram-negativos según el manejo inicial.**



N (%). IPA: infecciones protésicas articulares; DR: desbridamiento con retención protésica; TSC: tratamiento supresor crónico; 1T: recambio protésico en un tiempo; 2T: recambio protésico en dos tiempos; RP: retirada protésica.

Se estudiaron aquellas variables que pudieran estar asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico realizado para tratar la infección en todo el grupo de

pacientes con infecciones por bacilos gram-negativos. Se asociaron al fracaso del tratamiento quirúrgico las comorbilidades (en especial la cardiopatía), la edad, la fractura de cadera, el sangrado abundante o hematoma de la herida quirúrgica, las infecciones producidas por enterobacterias, el desbridamiento con retención de la prótesis sobre la retirada protésica, y una mayor demora del tratamiento quirúrgico una vez que se realiza el diagnóstico de infección. Hubo tendencia a un mayor fracaso en las infecciones por bacilos multirresistentes (66,7% vs. 24,3%;  $p=0,1$ ), y cuando no se siguieron las recomendaciones de tratamiento quirúrgico (45,5% vs. 23,1%;  $p=0,1$ ) (tablas 40 y 41).

**Tabla 40. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos.**

Variable		Fracasan n=11	RR (IC95%)	p
<b>Sexo mujer</b>	Sí	9 (32,1)	1,9 (0,4-7,6)	0,2
	No	2 (16,7)		
<b>Enfermedad de base</b>	Sí	11(40,7)	--	0,006
	No	0 (0)		
<b>Diabetes mellitus</b>	Sí	3 (27,3)	0,9 (0,3-3)	0,6
	No	8 (27,6)		
<b>Cirrosis</b>	Sí	1 (33,3)	1,2 (0,2-6,6)	0,6
	No	10 (27)		
<b>Cardiopatía</b>	Sí	7 (63,6)	4,6 (1,6-12,6)	0,004
	No	4 (13,8)		
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	Sí	1 (50)	1,9 (0,4-8,4)	0,4
	No	10(26,3)		
<b>Insuficiencia renal crónica<sup>a</sup></b>	Sí	1 (100)	3,9 (2,2-6,6)	0,2
	No	10 (25,6)		
<b>Neoplasia</b>	Sí	0 (0)	--	0,2
	No	11 (30,6)		
<b>Enfermedad reumatológica</b>	Sí	2 (40)	1,5 (0,4-5,2)	0,4
	No	9 (25,7)		
<b>Obesidad<sup>b</sup></b>	Sí	3 (50)	2,1 (0,7-5,8)	0,1
	No	8 (23,5)		
<b>Malnutrición</b>	Sí	1 (100)	3,9 (2,2-6,6)	0,2
	No	10 (25,6)		
<b>Motivo prótesis</b>				
<b>Artrosis</b>	Sí	4 (20)	0,5 (0,1-1,6)	0,2
	No	7 (35)		
<b>Artritis reumatoide</b>	Sí	0 (0)	--	0,5
	No	11 (28,9)		
<b>Fractura de cadera</b>	Sí	7 (46,7)	2,9 (1-8,3)	0,04
	No	4 (16)		
<b>Localización prótesis</b>				

<b>Cadera</b>	Sí	7 (35)	1,7 (0,6-5)	0,2
	No	4 (20)		
<b>PPC</b>	Sí	5 (45,5)	2,1 (0,8-5,7)	0,1
	No	6 (20,7)		
<b>Rodilla</b>	Sí	4 (22,2)	0,6 (0,2-2)	0,3
	No	7 (31,8)		
<b>Tobillo</b>	Sí	0 (0)	--	0,5
	No	11 (28,9)		
<b>Prótesis de revisión</b>	Sí	3 (30)	1,1 (0,3-3,4)	0,5
	No	8 (26,7)		
<b>Hematoma/sangrado<sup>c</sup></b>	Sí	8 (66,7)	5,5 (1,7-17,2)	0,001
	No	3 (12)		
<b>Infección crónica<sup>d</sup> vs. aguda<sup>e</sup></b>	Sí	6 (30)	1 (0,3-2,5)	0,6
	No	6 (30)		
<b>Etiología</b>				
<b><i>Enterobacterias spp.</i></b>	Sí	11 (37,9)	--	0,01
	No	0 (0)		
<b><i>Pseudomonas spp.</i></b>	Sí	0 (0)	--	0,03
	No	11 (35,5)		
<b>Etiología mixta</b>	Sí	0 (0)	--	0,5
	No	11 (28,8)		
<b>Microorganismo multirresistente<sup>f</sup></b>	Sí	2 (66,7)	2,7 (1-7,2)	0,1
	No	9 (24,3)		
<b>Desbridamiento con retención prótesis</b>	Sí	11 (42,3)	--	0,006
	No	0 (0)		
<b>Tratamiento con quinolonas</b>	Sí	8 (23,5)	0,6 (0,1-2,6)	0,6
	No	3 (50)		
<b>Manejo quirúrgico de acuerdo a las recomendaciones</b>	Sí	6 (23,1)	0,4 (0,1-1,1)	0,1
	No	5 (45,5)		

Datos expresados en número de casos (%). <sup>a</sup> en diálisis; <sup>b</sup> IMC (índice de masa corporal) >30; <sup>c</sup> hematoma/sangrado importante en el postoperatorio; <sup>d</sup> incluye infecciones crónicas postquirúrgicas y CIOP; <sup>e</sup> incluye infecciones agudas postquirúrgicas y hematógenas; <sup>f</sup> enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC; BGN: bacilos gram-negativos; PPC: prótesis parcial de cadera.

**Tabla 41. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos.**

Variable	Fracasan	No fracasan	<i>p</i>
<b>Edad (años)</b>	76,5 (67-85)	72,5 (52-92)	0,03
<b>Leucocitos/mm<sup>3</sup> al diagnóstico</b>	10 (6,2-17,7)	7,5 (2,2-46,1)	0,1
<b>Hg (g/dl) al diagnóstico</b>	10,1 (7,8-13,5)	10,8 (7,6-15)	0,8
<b>PCR (mg/L) al diagnóstico</b>	33 (12-251)	61 (1-271)	0,3
<b>Desbridamientos (Nº)</b>	1 (1-2)	1 (0-4)	0,6
<b>Tiempo desde el inicio clínica hasta el diagnóstico (días)</b>	14,5 (0-97)	21 (1-2200)	0,7
<b>Tiempo desde el inicio de los síntomas a la cirugía (días)</b>	28 (1-112)	28 (1-2204)	0,1
<b>Tiempo desde el diagnóstico a la cirugía (días)</b>	5 (1-20)	3 (1-1063)	0,04
<b>Edad de la prótesis (días)</b>	45,5 (11-105)	116 (6-5705)	0,1

Datos expresados en mediana (rango).

# **Discusión**

Se presenta una de las mayores series prospectivas de casos de infección de prótesis articular comunicadas hasta ahora, la segunda nacional después de la serie de la REIPI (Red Española para el Estudio de la Patología Infecciosa, del Instituto Carlos III)<sup>165</sup>, y la primera en Andalucía, en la que participan 13 hospitales de 5 provincias andaluzas. Hasta la fecha, la mayor parte de los estudios publicados sobre infección de prótesis articular eran series cortas de casos, la mayoría retrospectivas, recogidas por un único centro<sup>72,240,241,245,299,300-303</sup>, o bien series elaboradas en centros especializados en el manejo de infecciones<sup>22,54,82,242,304-306</sup> cuyos resultados no siempre son extrapolables a la realidad habitual de otros hospitales. Este trabajo multicéntrico incluye a un conjunto de pacientes con infecciones protésicas de diversos hospitales; comarcales, de especialidades y regionales, que reflejan una visión más global y real del problema.

### **1. Diferencias epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico, y pronósticas, según el tipo de hospital participante.**

Más de la mitad de los casos recogidos fueron aportados por 4 hospitales, 2 de especialidades y dos regionales, lo que podría reflejar principalmente la realidad de estos centros.

Precisamente para paliar este sesgo, se analizaron las características epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico y pronósticas, de los pacientes con infección protésica según el tipo de hospital participante (comarcal, de especialidades, y regional), no encontrándose diferencias significativas. Se dio un paso más, y se estudiaron esas diferencias en aquellos hospitales con más de 700 camas, que incluían hospitales regionales y hospitales de especialidades donde la actividad quirúrgica ortopédica era similar a los hospitales regionales al ser hospitales de referencia provincial, y aquellos con menos de 700 camas que incluían a los hospitales comarcales y a los hospitales de especialidades con una actividad quirúrgica que se asemejaba más a los comarcales. No hubo diferencias significativas en las características demográficas de los pacientes con infección protésica, pero el motivo de la implantación protésica fue con más frecuencia la fractura en los pacientes atendidos en hospitales con menos de 700 camas, y por tanto la artroplastia parcial de cadera fue la intervención realizada con más frecuencia en estos hospitales. Por el contrario, en los hospitales mayores fueron

más frecuentes los pacientes con infección protésica tras la cirugía de revisión. Esto refleja el tipo de intervención quirúrgica que habitualmente es practicado en los hospitales andaluces, donde el número de artroplastias programadas es mayor conforme al tamaño de los mismos. En cuanto al manejo de los pacientes con infección protésica, en los hospitales de más de 700 camas hubo mayor retraso en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la infección, posiblemente por la dificultad de acceso a la atención especializada en los hospitales más grandes, pero que en cualquier caso nos informa sobre una posible área de mejora en el manejo de estas infecciones en estos centros. Respecto al tipo de tratamiento quirúrgico realizado, el desbridamiento con conservación de la prótesis fue el tratamiento más frecuente en los hospitales más pequeños, y también el número de desbridamientos realizados con la finalidad de curar la infección. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el grado de adecuación a las recomendaciones quirúrgicas entre ambos tipos de hospitales, lo que puede significar que en los hospitales pequeños, al poderse realizar un diagnóstico más precoz, también se realizará un tratamiento más temprano de la infección, que en los casos de las infecciones agudas podrá ser una cirugía conservadora. En cuanto al tratamiento antimicrobiano, éste fue inadecuado con más frecuencia en los pacientes con infección protésica de hospitales más pequeños. El escaso número de casos inadecuadamente tratados impide llegar a más conclusiones, pero de confirmarse, sería otra área de mejora en este tipo de centros. No hubo diferencias significativas en la curación tras el primer procedimiento quirúrgico realizado para tratar la infección entre ambos tipos de hospitales ni tampoco al final de todos los procedimientos realizados para curar la infección, ni en el pronóstico funcional al final del seguimiento. La mortalidad global fue significativamente mayor en los pacientes con infecciones protésicas en los hospitales más pequeños, posiblemente influenciado por la población de mayor edad con fractura de cadera a la que se le implanta una prótesis parcial, como se discutirá más adelante. La duración de la antibioterapia fue significativamente mayor en los pacientes diagnosticados en los hospitales de menos de 700 camas, fundamentalmente en los casos de retirada protésica, que superó incluso la duración de la antibioterapia cuando se conservaba la prótesis. Esta es sin duda una nueva diana para la mejora del manejo de estas infecciones, pues está demostrado que tratamientos más prolongados no aumentan las tasas de curación<sup>238,241</sup> y en cambio incrementan los efectos adversos y las resistencias bacterianas<sup>256,258,307,308</sup>.

## **2. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección de prótesis articular, de los diferentes tipos de infección y su etiología.**

Centrándonos en las características demográficas de toda la población de estudio, se observó un predominio del sexo femenino, como ya se ha descrito en otras series<sup>54,66,309</sup>; sin embargo, la edad media fue ligeramente superior a la descrita por otros autores<sup>22,45,64</sup>, así como la fractura como motivo de la implantación de la prótesis<sup>22</sup>. Estas diferencias pueden estar relacionadas con el hecho de que en nuestro estudio se incluyeron pacientes con infecciones de PPC, todos ellos con fractura de cadera y de mayor edad que el resto de los pacientes.

Se han descrito numerosas enfermedades de base en los pacientes con infecciones protésicas. Nosotros encontramos que más del 60% de los pacientes tenía alguna enfermedad crónica de base, y aproximadamente una cuarta parte de ellos presentaba más de una. Aunque muchas de estas comorbilidades podrían ser factores favorecedores de la infección, también pueden estar relacionadas con la avanzada edad de la mayoría de los pacientes. Es destacable la alta prevalencia de diabetes mellitus en estos pacientes, y aunque en algunos trabajos se ha asociado a mayor riesgo de infección protésica<sup>52-55</sup> en otros no se ha podido demostrar<sup>22,57,60,72,310</sup>, posiblemente porque no se ha categorizado a la diabetes en complicada (o con afectación de órganos diana) y no complicada (sin afectación de órganos diana). En esta misma línea estaría el hallazgo de una menor incidencia de infección en los pacientes con control de las glucemias perioperatorias<sup>53,311</sup>. Fue destacable también la frecuencia encontrada de factores postquirúrgicos favorecedores de la infección precoz, como el hematoma y/o sangrado abundante por la herida quirúrgica, y la infección superficial de la misma en el postoperatorio inmediato; y la frecuencia de factores favorecedores de infecciones tardías, como las infecciones a distancia y los traumatismos o cirugías previas sobre la articulación protésica. Solo algunos estudios bien diseñados han demostrado el papel de estas variables como factores de riesgo de la infección protésica: Berbari y cols. encontraron como riesgo importante el tener un antecedente de infección superficial de la herida quirúrgica<sup>22</sup>, también descrito en trabajos recientes<sup>312,313</sup>; otros, el antecedente de traumatismo sobre la articulación protésica<sup>9,312</sup>; y Minnema y cols<sup>66</sup>. el exceso de anticoagulación, suponiendo que éste causaba un aumento del sangrado y del hematoma, que a su vez favorecía la posterior infección, conclusiones a las que también

llegaron Pulido y cols. al encontrar un mayor riesgo de infección en los pacientes con fibrilación auricular o infarto de miocardio<sup>314</sup>. El estudio de los factores de riesgo para adquirir una infección protésica no formaba parte de este trabajo, pero la observación de estos hallazgos puede sentar las bases de futuros proyectos. El seguimiento estrecho de los pacientes que presenten alguno de estos antecedentes pudiera permitir la detección precoz de la infección protésica e instaurar un tratamiento médico-quirúrgico rápido y adecuado para lograr la curación de la infección con la prótesis mantenida.

No existe acuerdo acerca de cual es la clasificación más adecuada para categorizar a la infección protésica. La clasificación utilizada por Zimmerli<sup>12</sup> refleja mejor la etiopatogenia y la clínica de la infección protésica, pero la de Tsukayama<sup>45,46</sup> puede ser más útil a la hora de decidir el tipo de tratamiento quirúrgico que se va a realizar, por este motivo se decidió utilizar esta clasificación en este proyecto. La mayoría de las infecciones encontradas fueron postquirúrgicas (agudas y crónicas), con un porcentaje mayor de infecciones crónicas respecto a las encontradas en otras series<sup>45,48</sup> (60,9% vs. 50%). Este porcentaje podría haberse igualado (incluso superado) si se hubiera sido menos estricto y se hubiera clasificado como infección aguda a aquellas 15 que ocurrieron entre los 30-35 días después de la implantación protésica. Recientemente se ha intentado demostrar qué clasificación puede ser más útil<sup>315</sup>; de tal forma que los casos de infección protésica se clasificaron según Tsukayama (si la infección precoz o aguda postquirúrgica ocurría en el primer mes tras la implantación protésica), y según Zimmerli (si ocurría en los primeros 90 días de la implantación). Se compararon las manifestaciones clínicas, la etiología, el manejo quirúrgico, y el pronóstico de las infecciones agudas y crónicas de ambas clasificaciones. No hubo diferencias significativas en las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes con infecciones precoces; tampoco hubo diferencias en la etiología de las infecciones precoces ni en las tardías. En cuanto al manejo quirúrgico, no hubo diferencias significativas en el manejo de las infecciones precoces de ambas clasificaciones; en las infecciones crónicas, con la clasificación de Tsukayama se retiró la prótesis con menos frecuencia que en las infecciones retardadas de la clasificación de Zimmerli (63% vs. 84%,  $p < 0,001$ ), puesto que se incluían pacientes con infecciones agudas ocurridas pocos días después del mes de la implantación y por tanto se realizaba una cirugía conservadora. Las recomendaciones del manejo quirúrgico en las infecciones agudas se siguieron en el 96% y 81% de las infecciones según Tsukayama y Zimmerli

respectivamente, y no hubo diferencias en la adherencia a dichas recomendaciones en las crónicas. Los resultados fueron muy similares cuando el punto de corte para diferenciar las infecciones precoces se bajó de 90 a 60 días. Con estos resultados, se puede concluir que la clasificación de Tsukayama parece más útil a la hora de decidir el tratamiento quirúrgico más adecuado de la infección protésica articular al facilitar la adhesión a las recomendaciones de manejo, pero puede malclasificar a un grupo de pacientes que podría beneficiarse de un tratamiento conservador, como más adelante se comentará en referencia al manejo quirúrgico de las infecciones crónicas.

En general, las manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes con infección protésica fueron muy similares a las descritas en la literatura. El dolor, como ya se ha comunicado<sup>132,162</sup>, fue el síntoma más frecuente, y la fístula casi siempre estuvo presente en la infección crónica postquirúrgica. Fue destacable la mayor frecuencia de signos inflamatorios, fiebre y supuración en los pacientes con infecciones producidas por *S. aureus*, y la fiebre y supuración en las infecciones causadas por bacilos gram-negativos. Esto puede estar relacionado con la mayor virulencia de estos microorganismos y su mayor frecuencia en infecciones agudas<sup>8,14,136,316</sup>. Como era de esperar, tanto la VSG como la PCR estuvieron elevadas en casi todos los pacientes<sup>12,46</sup>, con niveles más altos en las infecciones agudas que en las crónicas.

Uno de los pilares fundamentales para el tratamiento óptimo de la infección protésica es la identificación del microorganismo responsable de la infección, que en nuestra cohorte se consiguió en algo más del 91% de los casos, porcentaje superior al descrito en algunos estudios<sup>10,22,60,115</sup>, aunque pudiera ser algo menor dado que algunos casos de infección protésica no fueron incluidos en el estudio por falta de información. La frecuencia de infecciones protésicas con cultivos negativos varía entre el 5-34% dependiendo de los trabajos y del tipo de prótesis estudiada<sup>317,318</sup>, aunque por lo general se sitúa entre el 7-15%<sup>319</sup>. Se han descrito como causas relacionadas con cultivos negativos el uso previo de antimicrobianos, la definición de cultivo positivo, considerar como contaminación a un cultivo verdaderamente positivo, el número de muestras obtenidas para el diagnóstico microbiológico, un uso inadecuado de las técnicas microbiológicas o la imposibilidad de éstas de identificar al microorganismo causante de la infección<sup>319</sup>. Apoyando estos hallazgos, observamos que en aquellos pacientes que no se habían tratado previamente a la cirugía con antibióticos se obtenían cultivos

positivos en un 90,4% de los casos frente al 9,6% de los pacientes pretratados. Es destacable que hasta un 43% de los pacientes en el momento de la cirugía habían recibido antibióticos en las 2 semanas previas, y fue más frecuente en los pacientes con infecciones agudas que con infecciones crónicas (68,2% vs. 31,4%;  $p < 0,001$ ). Esto tiene especial importancia, ya que en las infecciones agudas es fundamental el diagnóstico etiológico, puesto que en la mayoría de las ocasiones se va a proceder a un desbridamiento con conservación de la prótesis, y refuerza las recomendaciones publicadas acerca de evitar el tratamiento antimicrobiano antes de la cirugía, y en caso de ser necesaria su administración por la presencia de sepsis o bacteriemia, tomar muestras microbiológicas adecuadas antes del inicio del tratamiento. El que el porcentaje de cultivos negativos fuese significativamente menor que cuando se enviaron al menos 5 muestras a microbiología en vez de menos de 5 (4,8% vs. 17,8%;  $p = 0,03$ ), refuerza también la recomendación de Atkins y cols. de enviar al menos 5 muestras quirúrgicas para cultivo para aumentar la rentabilidad diagnóstica<sup>131</sup>.

El cultivo de las muestras quirúrgicas se considera el patrón de referencia para el diagnóstico etiológico de la infección protésica<sup>12</sup>, pero las muestras de las heridas y líquidos articulares tomadas antes de la cirugía son importantes, pues van a ayudar a hacer el diagnóstico de la infección protésica y a la toma de la decisión sobre el procedimiento quirúrgico a realizar. Para determinar qué muestras prequirúrgicas fueron las más adecuadas para el diagnóstico etiológico, se buscó la correlación entre los resultados obtenidos con estas muestras y los resultados obtenidos con las muestras quirúrgicas. La correlación fue mayor con el líquido articular (81,5%). Ya se ha comunicado la alta sensibilidad (82-92%) del líquido articular en el diagnóstico de la infección protésica<sup>96,320,321</sup>; de hecho, Windsor y cols. encontraron también una correlación del 82% entre los resultados de los cultivos de líquido sinovial y los intraoperatorios<sup>322</sup>, y Font-Vizcarra y cols., inoculando el líquido sinovial en frascos de hemocultivo, encuentran resultados similares, algo mejores cuando se trataba de infecciones agudas (96% en infecciones agudas vs. 82% en las crónicas,  $p = 0,03$ )<sup>141</sup>, posiblemente porque en éstas haya un mayor volumen de líquido sinovial y una alta densidad de bacterias planctónicas. Por tanto, y si bien en algunos trabajos se ha descrito una baja sensibilidad del cultivo del líquido sinovial<sup>323-325</sup>, creemos que puede ser una herramienta útil en el proceso diagnóstico de la infección protésica, pues permitiría iniciar el tratamiento antibiótico específico lo más cercano posible al

momento de la intervención quirúrgica, fabricar si se precisa un espaciador de cemento con antibióticos activos frente al microorganismo aislado, e incluso determinaría en ocasiones la elección del tipo de tratamiento quirúrgico a realizar.

Observamos también una buena correlación entre los cultivos obtenidos de las muestras tomadas mediante aspirado percutáneo de colecciones periarticulares y de los aspirados profundos de heridas o fístulas, con los cultivos intraoperatorios (75% y 76,5% respectivamente). Hasta ahora, y según nuestro conocimiento, no hay estudios que evalúen la validez diagnóstica de este tipo de muestras. Sin duda alguna, son de utilidad al igual que el líquido articular, en el diagnóstico y manejo de la infección protésica.

Aunque se recomienda evitar las muestras de fístulas y/o aquellas tomadas con torunda<sup>326</sup>, apenas existe bibliografía sobre su papel en el diagnóstico preoperatorio de las infecciones protésicas. La sensibilidad diagnóstica global de las muestras tomadas mediante torunda de heridas o fístulas fue del 53,8%, pero se incrementaba al 76,4% en el caso de aislamiento de *S. aureus*, y bajaba a un 26,6% en el caso de *Staphylococcus* coagulasa-negativa. Esto apoyaría las recomendaciones y el valor del aislamiento de *S. aureus* en este tipo de muestras. La mayoría de los trabajos realizados sobre la sensibilidad diagnóstica de las muestras tomadas con torunda se han realizado en osteomielitis crónicas<sup>135,327-330</sup>, con resultados variables que oscilan entre el 28 y el 88%. En infecciones protésicas, Tetreault y cols. obtuvieron una concordancia con las muestras operatorias del 47,3%, pero no observaron diferencias estadísticamente significativas según el tipo de microorganismo aislado<sup>331</sup>. Cuñé y cols., en un estudio retrospectivo de infecciones protésicas agudas, observaron una concordancia entre aislamientos de torundas de fístulas o heridas y muestras quirúrgicas del 80,3%, que fue más alta en el caso de *S. aureus* y bacilos gram-negativos (93 y 90% respectivamente)<sup>332</sup>; esto probablemente fue debido a que se realizó sólo en infecciones agudas y a que se consideró resultado concordante cuando al menos se aislaba a uno de los microorganismos responsables de la infección.

La etiología de la infección protésica fue muy similar a la encontrada en otras series, con predominio de los cocos gram-positivos (63,7%)<sup>10,14,299</sup>, siendo *S. aureus* y *Staphylococcus* coagulasa-negativa los microorganismos aislados con más frecuencia

(52%). Le siguieron los bacilos gram-negativos con un 12,8%, similar también a lo descrito en la literatura<sup>22,115,299,314,333</sup>, con predominio de *Pseudomonas* spp. y *Escherichia coli*<sup>115,299,314,334,335</sup>. Giulieri y cols. sin embargo, en un estudio prospectivo de infecciones en prótesis de cadera, encontraron sólo un 5% de infecciones por bacilos gram-negativos<sup>336</sup>. Por el contrario, Gómez y cols. recogen un 32,8% de casos producidos por bacilos gram-negativos, pero el 60% de las infecciones fueron precoces y un tercio de todas eran infecciones de material de osteosíntesis<sup>10</sup>. La frecuencia de infecciones polimicrobianas fue también semejante a lo referido en la literatura, con una horquilla del 7 al 11%<sup>12,48,299,314</sup>; sin embargo, Berbari y Tsukayama publicaron sendas series con porcentajes mucho más elevados (19% y 25%, respectivamente)<sup>22,45</sup>. En ninguna de ellas predominaron las infecciones agudas postquirúrgicas, donde más frecuentemente se describe la etiología polimicrobiana<sup>13</sup>. Nosotros observamos una mayor frecuencia de la etiología polimicrobiana en la infección aguda postquirúrgica que en otras infecciones (15,5% vs. 6,7%, p=0,02). Respecto a los microorganismos anaerobios, sólo estuvieron implicados en el 2,8% de las infecciones, estando descritos entre el 6 y 9% de las mismas<sup>10,22,45,115</sup>. Estas diferencias pudieron deberse a que en las recomendaciones generales que se dieron al inicio del estudio para el manejo de la infección protésica, no se especificó el tipo de medio de cultivo y de transporte para aerobios y anaerobios que había que utilizar, ni se insistió en la celeridad en el transporte de las muestras al laboratorio, ni en la necesidad de especificar al microbiólogo la sospecha diagnóstica para aumentar el tiempo de incubación en caso necesario<sup>326,327</sup>. En cuanto a la frecuencia de infecciones por microorganismos multirresistentes, el porcentaje de SARM fue algo superior al esperado (27,4%), sin diferencias significativas según el tipo de hospital participante. La prevalencia de SARM en los hospitales que aportaron al menos 10 infecciones producidas por *S. aureus* estuvo entre el 6,3% y el 41,2%. Se han descrito tanto prevalencias inferiores (8-11%)<sup>338,339</sup> como superiores a las nuestras (46-64%)<sup>9,314,340,341</sup> en cirugía ortopédica. Los hospitales con prevalencia de SARM superior al 30% podrían plantearse tanto el screening y la descolonización de SARM en la cirugía ortopédica, como el cambio de la profilaxis quirúrgica por un glucopéptido. Respecto a la multirresistencia en bacilos gram-negativos, se observó un 9,5% de productores de betalactamasas de espectro extendido. Recientemente el grupo de trabajo de infección osteoarticular de REIPI ha comunicado en una serie nacional de infecciones protésicas recogidas entre 2007 y 2011, un porcentaje de multirresistencia en bacilos gram-negativos del 6,4%<sup>342</sup>, con una

tendencia creciente en los últimos años. Las cifras aún no son alarmantes, pero el aumento de su incidencia pudiera plantear también en un futuro el cambio de la profilaxis antibiótica quirúrgica en población de riesgo.

La etiología de la infección protésica teniendo en cuenta el tipo de infección fue algo diferente de la descrita en la literatura. Las infecciones por *S. aureus* y bacilos gram-negativos fueron menos frecuentes en las infecciones postquirúrgicas agudas y más frecuentes en las crónicas, posiblemente porque sólo se consideraron agudas aquellas diagnosticadas en el primer mes después de la cirugía de implantación protésica.

### **3. Manejo médico-quirúrgico y pronóstico de las infecciones protésicas.**

El diagnóstico y el tratamiento quirúrgico precoz de la infección protésica es clave para salvar la prótesis y curar la infección. En el análisis de la globalidad de la cohorte, se observaron unos retrasos extremadamente elevados (40 días hasta el diagnóstico y 53 días hasta la cirugía), con unos rangos también muy amplios. En las infecciones agudas, la mediana de días de retraso diagnóstico fue de 8,5 (RIC 4-14,75) en las agudas postquirúrgicas y de 5 (RIC 2-12) en las hematógenas, y de retraso de la cirugía de 12 (RIC 4-20) y 12,5 (RIC 7-21) días respectivamente. Los tiempos en estas infecciones están dentro de unos márgenes aceptables, pues sólo están incluidas aquellas infecciones que se manifestaron y se diagnosticaron en el primer mes de la implantación, o al comienzo de los síntomas en el caso de las infecciones hematógenas, es decir, aquellas infecciones que se manejaron correctamente. Si consideramos sólo las infecciones crónicas postquirúrgicas, la mediana de días desde el implante de la prótesis hasta que comienzan los síntomas de infección fue de 33 días, con un RIC entre 2,25 y 281,75, por lo que casi el 50% de estas infecciones podría haberse beneficiado de una cirugía conservadora. Esta es sin duda un área de mejora en la que habrá que centrarse en futuras intervenciones.

Se observó una alta tasa de adecuación al tratamiento antimicrobiano según las recomendaciones publicadas y acordadas antes del inicio del estudio. El 64% de los pacientes recibieron un tratamiento antimicrobiano adecuado y el 32,7% parcialmente

adecuado. De éstos últimos, en el 71% de los casos hubo un retraso mayor de 24 horas en el inicio de la antibioterapia adecuada tras la intervención quirúrgica, en el 19% una duración más corta de la recomendada, y en el 12% se utilizó un antimicrobiano no suficientemente activo o con baja biodisponibilidad por vía oral. Son resultados ligeramente superiores a los descritos por Giulieri y cols., con una tasa de adecuación del 87% (64% de tratamiento adecuado y 23% parcialmente adecuado)<sup>336</sup> y Betsch y cols. (47,1% y 36,8% respectivamente)<sup>343</sup>. Sin embargo, estas diferencias posiblemente no sean comparables pues se utilizaron criterios de adecuación diferentes; para ellos uno de los criterios de adecuación fue que la duración del tratamiento intravenoso se debía administrar durante al menos 2 semanas, mientras que nosotros excluimos este criterio ya que se podía utilizar la vía oral precozmente si se disponían de antimicrobianos con buena biodisponibilidad; y ellos no consideraron como criterio de adecuación la utilización de antibioterapia activa frente a los microorganismos responsables de la infección en las primeras 24 horas a la cirugía. El elevado grado de adherencia a las recomendaciones en nuestra cohorte pudo ser debido a que la mayoría de los pacientes con infección protésica fueron seguidos y supervisados por un facultativo de enfermedades infecciosas conjuntamente con su traumatólogo.

La combinación de rifampicina con otros antibióticos, fundamentalmente quinolonas, ha demostrado su eficacia en un ensayo clínico y diferentes estudios observacionales realizados en infecciones estafilocócicas<sup>163,165,221,222,240,344-346</sup>. El 78,6% de los pacientes con infección estafilocócica en los que se retuvo la prótesis recibieron rifampicina, y el porcentaje de curación fue significativamente mayor que cuando no se utilizó (87,5% vs. 37%,  $p=0,01$ ), aunque no se mantuvo el efecto en los análisis multivariantes, posiblemente por el pequeño tamaño muestral. Igualmente, varios estudios han demostrado mejores resultados cuando se utilizan las fluorquinolonas en el tratamiento de las infecciones por bacilos gram-negativos<sup>231-234</sup>. En nuestra serie, las fluorquinolonas se utilizaron siempre que fue posible en estas infecciones (ausencia de resistencias, alergias o intolerancias), superando el 86% de los pacientes. Su uso no se asoció a menores tasas de fracaso, posiblemente porque se utilizó en casi todos los pacientes, y por la falta de poder estadístico debido al bajo tamaño muestral.

En los pacientes con infecciones agudas hubo una tendencia a mayor fracaso en los tratamientos más cortos, pero pudo ser debido a que el tratamiento se interrumpe

cuando el paciente fracasa, antes incluso de terminar éste. Al contrario, en las infecciones crónicas fracasaron más los pacientes con tratamiento más prolongado, posiblemente porque tras el fracaso del tratamiento se continúa como un tratamiento supresor crónico. En los análisis multivariantes, la duración del tratamiento antimicrobiano no se asoció a fracaso del tratamiento. Las guías actuales siguen recomendando tratamientos muy prolongados, sobre todo cuando se hace cirugía con conservación de la prótesis<sup>12,137,161</sup>, sin embargo trabajos recientes han demostrado la efectividad de tratamientos más cortos, tanto parenteral como oral, en la cirugía conservadora<sup>238,239,241,245,347,348</sup>. De hecho, en un ensayo clínico actualmente en prensa, realizado en infecciones estafilocócicas agudas con cirugía con conservación de la prótesis, la pauta corta de 8 semanas con levofloxacino y rifampicina fue tan eficaz como la pauta larga de 3 o 6 meses<sup>349</sup>. Aunque el tamaño muestral no fue finalmente muy elevado y son necesarios nuevos ensayos clínicos, apoyaría la administración de tratamientos más cortos, con los que se evitaría la consecuente aparición de efectos adversos y de resistencias.

La tasa de adherencia a las recomendaciones o algoritmos de manejo quirúrgico de la infección protésica<sup>12,137,161</sup> fue del 82,3%. Como ya había sido comunicado por otros autores<sup>336,343,350</sup>, la adherencia a dichas recomendaciones se asoció a una mayor tasa de curación (76,2% si seguían las recomendaciones vs. 48,9% si no se seguían,  $p \leq 0,001$ ). Giulieri y cols., en una cohorte retrospectiva unicéntrica con 63 infecciones de PTC, observaron una tasa de adherencia a las recomendaciones quirúrgicas del 79,3%, y la adherencia a las recomendaciones se asoció a una mayor tasa de curación (88% vs. 62%)<sup>336</sup>. Posteriormente, Laffer y cols., en una cohorte de 40 pacientes con infección de prótesis de rodilla del mismo centro, encontraron una tasa de adherencia del 65%, también con una mayor tasa de curación cuando se seguían estas recomendaciones (92,3% vs. 85,7%)<sup>350</sup>. Betsch y cols., en otra cohorte retrospectiva unicéntrica de 68 pacientes con infección de prótesis de cadera y rodilla, observaron una adherencia a las recomendaciones quirúrgicas del 70,6%, y ésta estuvo asociada de forma independiente a la curación de la infección<sup>343</sup>. En nuestra cohorte, la no adherencia a las recomendaciones de tratamiento quirúrgico se asoció también de forma independiente al fracaso. Por tanto, hemos podido demostrar la validez de estas recomendaciones de manejo en una cohorte multicéntrica que incluye no sólo a pacientes con prótesis total de cadera y rodilla, sino también a pacientes con prótesis

parcial de cadera (ver más adelante) y prótesis de hombro y tobillo. Se confirma el poder predictivo de la adecuación a las recomendaciones de tratamiento quirúrgico en la curación de la infección, y al ser una variable modificable, podemos intervenir para aumentar su cumplimiento y mejorar el pronóstico del paciente con infección protésica.

La adherencia a las recomendaciones quirúrgicas fue menor en los pacientes con infección de prótesis de hombro y tobillo, en las cuales, por sus especiales características y la alta tasa de complicaciones en la cirugía de revisión<sup>351,352</sup>, obliga en ocasiones a los traumatólogos a ser menos agresivos en el tratamiento quirúrgico. También fue menor en las infecciones producidas por SARM, posiblemente porque se intentó una cirugía más conservadora o se dejó espaciador cuando se retiró la prótesis en contra de lo que recomiendan las guías (luego se comentará que estas infecciones no se asociaron a mayores tasas de fracaso); también hubo menos adherencia en las infecciones crónicas, pues se intentó el desbridamiento estando indicada la retirada protésica, mientras que en las agudas la adherencia estuvo cercana al 100%. En los pacientes cuyas infecciones se manifestaron con una PCR muy elevada al diagnóstico, posiblemente porque estaban más sépticos, hubo mayor adherencia a las recomendaciones quirúrgicas, probablemente porque se actuó con más celeridad y se fue más agresivo en la cirugía. La adherencia a las recomendaciones fue variable entre los diferentes hospitales, lo que demuestra la gran heterogeneidad en el manejo de estas infecciones en cada centro, a pesar del consenso al inicio del estudio.

Inicialmente se analizaron las causas asociadas al fracaso del manejo medico-quirúrgico en toda la cohorte de pacientes infectados, intentando controlar por tipo de infección y manejo medico-quirúrgico. Se asociaron de forma independiente al fracaso del tratamiento el manejo quirúrgico inadecuado (como ya se ha comentado), el desbridamiento con retención de la prótesis, los niveles de PCR al diagnóstico y la fractura de cadera. Finalmente, puesto que el manejo de las infecciones agudas y las crónicas es diferente, se decidió realizar su análisis pronóstico por separado. En las infecciones agudas, se optó por un tratamiento quirúrgico en el 96% de los casos; 73% desbridamiento con retención de la prótesis. La curación con este procedimiento fue del 60,3% (44 de 73 pacientes), sin diferencias significativas con la tasa de curación cuando se realizó retirada protésica como primera opción terapéutica. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos procedimientos en la curación al final del

seguimiento, después de todos los tratamientos realizados, ni en el pronóstico funcional. Puesto que muchas infecciones postquirúrgicas agudas se diagnosticaron pasado el mes de la implantación de la prótesis, se realizó un subanálisis en el que se consideraron agudas postquirúrgicas aquellas infecciones diagnosticadas en los 90 días tras la implantación protésica (según la clasificación utilizada por Zimmerli y cols.<sup>12</sup>), y de los 88 pacientes tratados con desbridamiento curaron 55 (62,5%), y tampoco hubo diferencias significativas en la curación con los que se retiró la prótesis. Esto quiere decir que en las infecciones agudas, siempre que sea posible, se debe intentar una cirugía conservadora, y que aunque pasados los 30 días de la implantación es difícil la curación con este procedimiento, algunos pacientes con sintomatología más tardía pueden beneficiarse, y en último caso, si esta cirugía fracasa, es posible obtener buenos resultados clínicos y funcionales con la retirada protésica. La clave está en el diagnóstico precoz para poder beneficiarse de ambos tipos de cirugía.

Se han descrito porcentajes de curación muy variables tras el desbridamiento y retención de la prótesis en las infecciones agudas, posiblemente por los diferentes criterios utilizados en la selección de los pacientes y la diferente metodología, de hecho las mayores tasas de curación se han descrito en aquellos pacientes que cumplían los criterios mencionados para la cirugía conservadora<sup>12,45</sup>, o bien excluían las infecciones estafilocócicas<sup>224</sup> o se centraban sólo en las estreptocócicas<sup>171</sup>. Respecto a la retirada protésica con recambio en dos tiempos, algunos autores encuentran peores resultados cuando la cirugía se realiza tras el fracaso de un desbridamiento<sup>353-355</sup>. Nosotros obtuvimos porcentajes de curación similar en el recambio protésico como rescate de un desbridamiento quirúrgico fallido en comparación con el recambio utilizado como tratamiento inicial (87,5% vs. 87,1%), al igual que otros autores<sup>356</sup>.

Puesto que no hubo diferencias en los resultados en términos de curación entre los pacientes tratados con cirugía conservadora o con retirada protésica, se estudiaron en todo el grupo de infecciones agudas los factores asociados al fracaso del tratamiento quirúrgico inicial. Las variables asociadas de forma independiente al fracaso fueron la infección por *S. aureus*, la fractura como causa de la implantación protésica, y la diabetes. El desbridamiento comparado con la retirada protésica, como se había visto en el análisis univariante, no se asoció a un mayor fracaso, posiblemente porque sólo se incluyeron infecciones agudas, y en las postquirúrgicas se consideraron sólo aquellas

diagnosticadas en el primer mes tras la implantación. La infección por *S. aureus* se ha asociado a un peor pronóstico cuando se realiza desbridamiento con retención de la prótesis<sup>82,169,170,298</sup>, sin embargo, en nuestra cohorte, *S. aureus* se asoció con el fracaso del tratamiento médico-quirúrgico inicial de todas las infecciones agudas, pero no en el subgrupo de pacientes en los que se realiza desbridamiento con retención de la prótesis. Esto probablemente se debió a que en aquellas infecciones por *S. aureus* que se presentaron con mayor gravedad y mayor grado de afectación periarticular se optó directamente por la retirada protésica. La fractura de cadera se asoció también al fracaso del tratamiento en las infecciones agudas, independientemente del tipo de infección y del tipo de tratamiento quirúrgico realizado, como se observó en el análisis global de la cohorte y en los pacientes con infecciones de prótesis de cadera (que luego se discutirá), por tanto no es extraño que este efecto se mantenga en las infecciones agudas, que fueron además más frecuentes en este tipo de pacientes. La diabetes mellitus se ha asociado con un incremento del riesgo de infección quirúrgica en diferentes cirugías ortopédicas<sup>357,358</sup>, así como en otras intervenciones quirúrgicas<sup>359-361</sup>, y puede deberse a los problemas de cicatrización de la herida quirúrgica, y al defecto en la inmunidad que presentan estos pacientes<sup>362</sup>.

Respecto a las infecciones protésicas crónicas, y como cabía de esperar, la tasa de curación de los pacientes en los que se realizó desbridamiento con retención de la prótesis fue casi la mitad que aquellos en los que se retiró (46% vs. 86,7%), y continuó siendo significativamente menor después de todos los procedimientos quirúrgicos realizados con intención de curar la infección (66% vs. 86,7%). No hubo diferencias significativas en el pronóstico funcional entre ambos grupos, posiblemente porque se perdieron muchos pacientes a lo largo del seguimiento. Considerando a todos los pacientes con infecciones crónicas, los factores asociados independientemente al fracaso del tratamiento realizado fueron el tratamiento antibiótico inadecuado, el manejo quirúrgico fuera de las recomendaciones, y la prótesis de revisión. Fue llamativo que 23 pacientes con infecciones crónicas en los que se retuvo la prótesis curaran. Cuando se analizaron detenidamente, observamos que en 19 de ellos la edad de la prótesis era menor de 67 días (y en el 75% la edad de la prótesis era menor de 42 días), y los cuatro restantes parecían infecciones hematógenas malclasificadas o infecciones de la herida quirúrgica con manifestación tardía. Los factores asociados a la curación en este subgrupo de pacientes fueron la prótesis primaria, el haber recibido un tratamiento

médico y quirúrgico adecuado y de acuerdo a las recomendaciones, y una edad de la prótesis menor de 90 días. En el análisis multivariante sólo se mantuvieron la prótesis primaria (vs. la prótesis de revisión) y la edad de la prótesis menor de 90 días. Por tanto, y según lo comentado en las infecciones agudas, parece que sólo un grupo seleccionado de pacientes con infecciones crónicas (en realidad infecciones agudas con manifestaciones más tardías) podrían beneficiarse de una cirugía conservadora, y que el límite de los 30 días tras la implantación es sólo orientativo, habiendo siempre que individualizar. Muchas veces, la decisión última de retirar la prótesis es tomada por el traumatólogo en la misma intervención quirúrgica dependiendo de lo que observe en el campo quirúrgico, el estado de los tejidos y de la prótesis.

Cuando está indicada la retirada protésica, el recambio de la prótesis en uno o dos tiempos se considera el tratamiento de elección. Clásicamente, el recambio en dos tiempos ha sido la cirugía de referencia, pero no existe evidencia de calidad que demuestre que un procedimiento es mejor que otro. Una revisión sistemática de la literatura reciente no ha encontrado ventajas de la cirugía en dos tiempos respecto al recambio en un tiempo<sup>363</sup>. La mayoría de las publicaciones recogidas fueron series de casos retrospectivas, muchas de ellas con deficiencias metodológicas que dificultaron la comparación de los resultados; u ofrecían datos de un único centro, a veces, centros de referencia, reduciendo la validez externa de los resultados. Nosotros observamos un porcentaje de curación muy similar para el recambio en uno y dos tiempos (85,7 y 87,1%, respectivamente), si bien es cierto que la cirugía en dos tiempos se realizó con más frecuencia en las infecciones crónicas que en las agudas (38,7% vs. 11%, respectivamente), que en definitiva es lo que recomiendan las guías. Para poder comparar los resultados de ambos procedimientos necesitaríamos poblaciones más homogéneas y con mayor número de pacientes, aunque posiblemente los resultados no sean malos en la cirugía en un tiempo cuando se siguen los criterios establecidos.

El recambio parcial de la prótesis fue poco frecuente, y los resultados fueron peores que cuando se retiró totalmente la prótesis. Aunque se ha sugerido que este procedimiento pudiera realizarse cuando uno de los componentes protésicos está estable<sup>364,365</sup>, se ha demostrado que la adherencia bacteriana, aunque de manera desigual, afecta a todos los componentes protésicos, por lo que el recambio parcial no estaría indicado<sup>366-368</sup>. Otro inconveniente de este tipo de revisión puede ser la

imposibilidad de retirar todo el cemento en el caso de prótesis cementadas<sup>160,242</sup>. Algunos autores piensan que los resultados funcionales con el recambio parcial son mejores<sup>369</sup>; nosotros no encontramos diferencias significativas en el pronóstico funcional de los pacientes tratados con ambos procedimientos, pero el tamaño muestral no permite establecer conclusiones.

La curación de toda la cohorte de pacientes con infección protésica tras el primer procedimiento quirúrgico realizado con la intención de curar la infección fue del 71,3%, y al final del seguimiento de los pacientes, después de todos los procedimientos terapéuticos empleados, sólo aumentó al 75,4%. Además, aquellos pacientes que curaron tras el primer procedimiento quirúrgico tuvieron mejor funcionalidad de la prótesis (caminaban sin ayuda o con la ayuda de un bastón) que aquellos que fracasaron (77,8% vs. 37,2%;  $p \leq 0,001$ ). Esto indica que el primer procedimiento quirúrgico realizado es crucial en términos de curación y buen pronóstico funcional, pues la probabilidad de curar tras un segundo o tercer procedimiento es baja, y la funcionalidad de la prótesis también será menor. También aquellos pacientes que al final del seguimiento conservaron la prótesis inicial tuvieron un mejor estado funcional que aquellos a los que hubo que retirársela, con recambio o no de la misma (77,7% vs. 62,2%,  $p=0,008$ ). En definitiva, si somos capaces de detectar precozmente una infección protésica y tratarla con celeridad, es factible realizar una cirugía conservadora, mejorando tanto la probabilidad de curación clínica como la funcionalidad de la prótesis.

No han sido muchos los trabajos publicados que evalúen el pronóstico de los pacientes con infección de prótesis articulares en términos de funcionalidad, independencia física o el grado de satisfacción al final del seguimiento<sup>167,300,370-375</sup>. Además, la mayoría de las escalas funcionales utilizadas en cirugía ortopédica son laboriosas y complejas (Harris de cadera, Oxford de rodilla, la escala de la Sociedad de Rodilla y la escala Womac entre otras)<sup>376-381</sup>, y poco manejables “a pie de cama”. Se decidió por ello utilizar un sistema de valoración funcional fácil, que permitiera la evaluación de la capacidad funcional de los pacientes de forma rápida e incluso en revisiones realizadas de forma telefónica, y por facultativos “no expertos” en este tipo de valoraciones. Otros autores han utilizado la misma escala que nosotros con resultados similares a los nuestros<sup>167</sup>. Evidentemente se trata de una escala no validada,

pero es necesario analizar los resultados del tratamiento de estas infecciones no sólo en términos de curación clínica y microbiológica, sino también funcionales, pues de esta forma se podrá determinar que pacientes se beneficiarán más de uno u otro procedimiento quirúrgico, o por lo contrario de un tratamiento supresor crónico.

En infección de prótesis articular se han descrito mortalidades crudas que oscilan entre el 1,8 y el 50%<sup>45,60,80,82,167,180,198,293,302,305,336,373,382-384</sup>, siendo los porcentajes más altos los correspondientes a las infecciones agudas<sup>167,293,353,383</sup>. La mortalidad asociada a la propia infección se ha estimado en los diferentes estudios entre el 0 y el 9%<sup>80,170,179,239,298,336,383</sup>, y también los mayores porcentajes se presentan en las infecciones agudas<sup>167,383</sup>. Encontramos una mortalidad cruda y una mortalidad atribuible a la infección del 8,9 y del 3,9% respectivamente, también mayor en las infecciones agudas que en las crónicas (13 % vs. 6,6%, p=0,06 en mortalidad global; 8,1% vs. 1,7%, p=0,01 en mortalidad atribuible). En general la mortalidad cruda no suele ser muy elevada, y se asocia a pacientes con comorbilidades y con fractura de cadera<sup>293,382</sup>. La mortalidad atribuible es también en general nula o muy baja. Rodríguez y cols., en su serie de 50 infecciones hematógenas, observaron una mortalidad atribuible del 6%<sup>383</sup>, todas por *S. aureus*; y otra serie de infecciones agudas postquirúrgicas precoces encontró una mortalidad atribuible del 3,5%, para diferentes etiologías<sup>167</sup>. En nuestra serie, la mortalidad fue atribuible sólo a las infecciones producidas por *S. aureus* (13,1% de las infecciones por *S. aureus*), y de las 11 muertes, 2 ocurrieron en pacientes con bacteriemia documentada. El exceso de mortalidad en las infecciones por *S. aureus* respecto a otras etiologías ya ha sido descrito, también en infección protésica, sobre todo cuando va asociada a bacteriemia<sup>80,170,382</sup>.

#### **4. Análisis de las características clínicas, epidemiológicas y pronósticas de los pacientes con infección de prótesis parciales y prótesis totales de cadera.**

Muchos autores consideran a la PPC y a la PTC como una misma entidad, y el manejo de las infecciones se realiza de forma similar, a pesar de que existen importantes diferencias en la indicación de la cirugía y en las potenciales consecuencias de la infección en cada una de ellas. La PPC suele implantarse en pacientes con fractura de cadera, es más frecuente en ancianos, y se ha asociado con más complicaciones<sup>385</sup> y un

peor pronóstico clínico y funcional<sup>293,382</sup>. Nuestros resultados confirman la hipótesis de que los pacientes con infección de PPC y PTC muestran importantes diferencias epidemiológicas y clínicas, y también pronósticas. La fractura de cadera como motivo de la implantación de la prótesis y no la PPC como procedimiento, fue un predictor independiente del fracaso del primer tratamiento realizado para tratar la infección de una prótesis de cadera.

Los pacientes con infección de PPC fueron con más frecuencia mujeres, de mayor edad y con más comorbilidades que los pacientes con PTC. Esto puede estar relacionado con el hecho de que todos los pacientes con infección de PPC tuvieron una fractura de cadera, y que la fractura de cadera es más frecuente en mujeres mayores con osteoporosis<sup>386</sup> y otras comorbilidades que facilitan las caídas<sup>387</sup>. La diabetes fue la enfermedad de base más prevalente en los pacientes con infección de PPC; y ya se ha descrito una asociación entre la diabetes y un mayor riesgo de fractura de cadera<sup>388,389</sup>. Los pacientes intervenidos de fractura de cadera tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones postquirúrgicas, como sangrado, hematoma e infección nosocomial<sup>390</sup>. Observamos que los pacientes con infección de PPC presentaban con más frecuencia infecciones agudas postquirúrgicas y niveles más bajos de hemoglobina que los pacientes con infecciones de PTC. Las fracturas de cadera van asociadas normalmente a una disminución en el nivel de hemoglobina debido tanto al traumatismo y a la fractura en sí<sup>391</sup>, como a la cirugía posterior. Si la herida quirúrgica se coloniza, el sangrado local y/o la formación del hematoma pueden favorecer el crecimiento bacteriano, pudiendo incrementar el riesgo de infección post-quirúrgica precoz<sup>392,393</sup>. Encontramos también que las infecciones polimicrobianas y por bacilos gram-negativos fueron más frecuentes en los pacientes con infección de PPC, hecho que podría ser explicado por la mayor frecuencia de infección aguda postquirúrgica, en la que estas etiologías suelen estar representadas<sup>12,60,338,394</sup>, y por la edad avanzada, las comorbilidades y la elevada frecuencia de incontinencia urinaria en estos pacientes. Ya Marculescu y cols. observaron que los pacientes con infección protésica polimicrobiana eran mayores de 65 años, con supuración o drenaje a través de la herida quirúrgica y dehiscencia de la misma<sup>395</sup>. Font-Vizcarra y cols., señalaron que el hematoma fractuario puede colonizarse antes de la cirugía en el 31,2% de los casos, sobre todo por *Staphylococcus* coagulasa-negativa, y que la colonización por bacilos gram-negativos se asociaba con mayor riesgo de infección aguda postquirúrgica<sup>396</sup>.

El desbridamiento con retención de la prótesis fue el procedimiento quirúrgico inicial más frecuente realizado en pacientes con infección de PPC debido a la mayor frecuencia de infección aguda postquirúrgica en este grupo. La adhesión a las recomendaciones en el manejo quirúrgico y en el tratamiento antibiótico fue similar en las infecciones de PPC y PTC, pero el fracaso del tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes con PPC, así como también lo fue la mortalidad cruda. Sin embargo, la mortalidad atribuible a la infección y la curación final después de todos los procedimientos realizados para intentar curar la infección fueron similares en los dos grupos. Con estos datos, era mandatorio comprobar si la infección de PPC era un predictor independiente de fracaso del primer tratamiento quirúrgico realizado, y encontramos que lo era (en relación a las PTC) sólo si la fractura de cadera no se incluía en el modelo multivariante. Esto sugiere que no es la PPC en sí misma (como procedimiento) sino la fractura como causa de implantación de la prótesis, la que se asocia al fracaso del tratamiento. Como la PPC siempre se implanta en los pacientes con fractura, no sabemos qué ocurriría si se implantase en los pacientes sin fractura. Como se mencionó anteriormente, la fractura de cadera puede dañar los tejidos circundantes, y de esta manera favorecer el desarrollo de la infección y comprometer la curación de la misma, ya de por sí afectada por la inmunosupresión del paciente mayor con comorbilidades.

Se ha comentado en el apartado anterior como el manejo de la infección protésica articular de acuerdo a las recomendaciones actuales está asociado con un mejor pronóstico en comparación con el tratamiento no recomendado<sup>336,343,350</sup>. La mayoría de estos estudios se realizaron en pacientes con prótesis total de rodilla y PTC; nuestros resultados confirman estos hallazgos también en pacientes con PPC en vista de los resultados del análisis multivariante. Sin embargo, sería interesante validar estas recomendaciones en una cohorte más grande de pacientes con infecciones de PPC. La relación entre los niveles de PCR y el fracaso del tratamiento puede estar relacionada con la gravedad de la infección en el momento del diagnóstico. Varios trabajos han demostrado que la infección protésica causada por microorganismos multirresistentes como SARM o por flora polimicrobiana se asocia con un peor pronóstico<sup>293,302,397</sup>; asociación que no encontramos en nuestro estudio, probablemente debido al bajo número de infecciones por estos microorganismos y a que controlamos por el tratamiento médico y quirúrgico adecuado.

El estado funcional al final del seguimiento fue mucho peor en los pacientes con infección de PPC que en los pacientes con infección de PTC en el análisis univariante. Para investigar ésto, estudiamos las variables asociadas a un peor pronóstico funcional en todos los pacientes con infección de prótesis de cadera; la edad, el fracaso del primer tratamiento quirúrgico realizado para curar la infección, la artroplastia de resección como primera opción terapéutica, y las comorbilidades, fueron predictores independientes, pero no la PPC. La edad y las comorbilidades son marcadores del pobre estado funcional previo de los pacientes. Un metaanálisis reciente de ensayos controlados aleatorizados demostró una puntuación peor de la escala de valoración funcional de Harris al año de la implantación protésica en los pacientes con PPC en relación a los pacientes con PTC<sup>398</sup>; y, lógicamente, los pacientes en resección tienen una menor capacidad funcional. El hecho de que el fracaso del primer procedimiento quirúrgico realizado se asocie con una situación funcional peor puede significar que, a pesar de que la mayoría de los pacientes en los que fracasa el primer tratamiento pueden ser rescatados posteriormente con procedimientos adicionales, el primer procedimiento quirúrgico es muy importante en términos de funcionalidad. Asimismo, también es importante para la curación final, ya que sólo el 3,4% de los pacientes cura después del fracaso del primer procedimiento quirúrgico realizado. La decisión tomada en el primer procedimiento quirúrgico es por tanto crítica para la curación y el estado funcional del paciente.

Son necesarios estudios con una muestra más grande y homogénea para confirmar estos resultados, validar si el manejo de las infecciones de PPC puede ser el mismo que el de las PTC, y aclarar el papel de otras variables, como los microorganismos multirresistentes o las prótesis cementadas.

## **5. Infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus*.**

*S. aureus* es uno de los microorganismos etiológicos más frecuentes de la infección protésica articular, principalmente de la infección aguda. Debido a la frecuencia de estas infecciones, su morbilidad, y a que la mortalidad atribuible en toda la cohorte sólo ocurrió en pacientes con infección por *S. aureus*, este grupo de infecciones merece un apartado diferente.

*S. aureus* se ha asociado a un peor pronóstico de la infección protésica, sobre todo cuando se opta por un tratamiento conservador con retención de la prótesis<sup>57,82,170,298</sup>. Si bien en nuestra cohorte el porcentaje de curación de los pacientes con infecciones por *S. aureus* tratados con desbridamiento y retención de la prótesis está en la media de la mayoría de las series publicadas (22-78%)<sup>158,165,167,170,239,298,302</sup>, es menor que el observado en otras en las que se utilizan combinaciones de antibióticos con rifampicina<sup>224,239,306</sup>. Esto posiblemente es debido a que un 34,8% de las infecciones tratadas con desbridamiento fueron crónicas (más de 30 días del implante), y se incluyeron las PPC y las infecciones hematógenas. De hecho, tanto el retraso en el tratamiento quirúrgico, como las PPC y la presencia de bacteriemia se asociaron a un peor pronóstico. Diferentes trabajos han demostrado una mayor tasa de éxito cuando se realiza el desbridamiento precozmente en la infección por *S. aureus*<sup>165,170</sup>, aunque no está claro cuál debe ser el límite para optar por esta opción terapéutica. La presencia de bacteriemia también se asoció a un peor pronóstico, así como los niveles elevados de PCR al diagnóstico. Estos factores están posiblemente relacionados con el inóculo bacteriano y la virulencia de *S. aureus*<sup>239</sup>, y deberían ser signos que alerten sobre la necesidad de una cirugía precoz. El sentido común y la experiencia en otras infecciones graves, sobre todo por *S. aureus*, nos dice que la cirugía en estas infecciones debe realizarse lo antes posible, sin aferrarnos al límite de 3 o 7 días como proponen algunos autores<sup>170,298,399</sup>. El peor pronóstico de los pacientes con infecciones de PPC ya se ha comentado en el apartado anterior, siendo un predictor independiente del fracaso del tratamiento de la infección de la artroplastia de cadera, con motivo de la fractura de cadera. El hecho de que el mayor número de desbridamientos se asocie a un peor pronóstico, como ya han demostrado otros autores<sup>165,239,400</sup> posiblemente es sólo reflejo de que la infección no se ha controlado.

El mayor fracaso de las infecciones hematógenas sobre las postquirúrgicas ya ha sido comunicado<sup>165,383,401,402</sup>, y probablemente está relacionado con la severidad de su presentación<sup>402</sup>.

Comparado con las infecciones de otras etiologías, los pacientes con infección por *S. aureus* presentaron más infecciones agudas, más supuración, niveles más elevados de PCR y VSG, y más bacteriemia. Todo esto relacionado, como se ha comentado ya, con la virulencia de *S. aureus*<sup>14,136</sup>. El riesgo de artritis séptica después

de una bacteriemia por *S. aureus* se ha estimado alrededor del 1-7%<sup>403-405</sup>, porcentaje que, en el caso de una articulación protésica puede incrementarse hasta el 29-34%<sup>17,406</sup>, pues en presencia de un cuerpo extraño, el inóculo de *S. aureus* necesario para producir una infección es del orden de 100.000 veces menor que en ausencia del mismo<sup>21</sup>.

La demora del tratamiento quirúrgico desde el inicio de los síntomas de infección protésica fue menor en las infecciones por *S. aureus* que en las producidas por otros microorganismos, probablemente relacionado con la mayor frecuencia de infecciones agudas y con el hecho de que estas infecciones se presenten más habitualmente con signos de sepsis y requieran un tratamiento médico quirúrgico precoz. Esta premura explicaría en parte que no hubiera diferencias en la curación de los pacientes con infección por *S. aureus* y con infección por otras etiologías tratados de forma conservadora. Sin embargo, los pacientes con infección por *S. aureus* presentaron en global mayor fracaso tras el tratamiento quirúrgico inicial, menor curación al final de todos los procedimientos terapéuticos empleados, y una mayor duración del tratamiento antimicrobiano, a pesar de que no hubo diferencias significativas en la adecuación a las recomendaciones de manejo quirúrgico en comparación con infecciones de otras etiologías. Entre las causas de este peor pronóstico posiblemente intervengan muchos factores, desde la gravedad de la infección hasta las comorbilidades y el estado inmunitario de los pacientes. De hecho, las infecciones por *S. aureus* fueron más frecuentes en obesos, con cirrosis, insuficiencia renal crónica y con inmunosupresión.

En toda la cohorte, la mortalidad atribuible a la infección protésica fue baja (3,9%), y sólo ocurrió en las infecciones por *S. aureus*. Ya se ha comunicado esta mayor mortalidad en las infecciones por *S. aureus* comparado con otros microorganismos, también en cirugía ortopédica<sup>80,170,382</sup>. En una serie prospectiva en fracturas de cadera, se observó una mortalidad cruda anual del 57% en las infecciones por *S. aureus*, mientras que la relacionada con otras etiologías fue sólo del 14,3%<sup>382</sup>, probablemente debido al tipo de pacientes incluidos en el estudio, y a las descompensaciones y complicaciones que produjo *S. aureus*. Bengtson y cols., en un estudio retrospectivo de prótesis de rodilla, describieron un 2,2% de mortalidad atribuible a la infección, de la que un 1,6% fue por *S. aureus*<sup>80</sup>. Brandt y cols., en una serie de infecciones por *S. aureus*, observaron una mortalidad atribuible a la infección

del 6%, acompañada de una alta tasa de fracaso, que relacionaron con una mayor virulencia de *S. aureus*<sup>170</sup>.

Se ha descrito un peor pronóstico de la infección protésica causada por SARM respecto a las cepas sensibles a meticilina<sup>240,302</sup>. No encontramos diferencias en el pronóstico entre ambos tipos de infección, posiblemente porque ambas se trataron de acuerdo a las recomendaciones, y se dispusieron de antibióticos activos y con buena biodisponibilidad oral frente a SARM; de hecho, en el 100% de los pacientes tratados con desbridamiento se utilizó rifampicina. Recientemente Lora-Tamayo y cols.<sup>165</sup>, en una de las mayores series multicéntricas de infecciones por *S. aureus*, encuentran resultados similares a los nuestros.

## **6. Infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos.**

Tradicionalmente, las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos se han considerado más difíciles de tratar por la virulencia de estos microorganismos, por su creciente resistencia a los antimicrobianos, y por la elevada tasa de comorbilidades que presentan los pacientes que las padecen<sup>407,408,409</sup>; sin embargo, existe poca bibliografía acerca del pronóstico de estas infecciones. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de las infecciones protésicas por bacilos gram-negativos, aunque queda camino por recorrer. Por ello se decidió analizar de forma separada las características de los pacientes con estas infecciones y su pronóstico.

Como ya se comentó anteriormente, el porcentaje de infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos fue muy similar al descrito en la literatura, entre 10-15%<sup>115,299,305,316,410</sup> del total de infecciones, aunque se han comunicado series con porcentajes muy bajos<sup>336</sup> y otras con porcentajes más elevados<sup>10</sup>, posiblemente en este último caso porque se incluyeran más infecciones precoces. En la literatura, los microorganismos implicados con más frecuencia fueron también *Pseudomonas* spp. y *Escherichia coli*<sup>299,314,316,334</sup>.

Comparado con las infecciones de otras etiologías, las producidas por bacilos gram-negativos se presentaron con más frecuencia de forma aguda, y las postquirúrgicas se precedieron más a menudo de hematomas y/o sangrados de la herida quirúrgica. Ya se hizo referencia al papel favorecedor del sangrado local y la formación de hematomas en la zona quirúrgica sobre el crecimiento bacteriano si se colonizaban, incrementando así el riesgo de infección precoz del sitio quirúrgico<sup>392,393</sup>. La mayor frecuencia de infecciones por bacilos gram-negativos en la PPC podría estar relacionada con su localización y la colonización perineal por enterobacterias<sup>232</sup>. La mayor implicación de los bacilos gram-negativos en la etiología polimicrobiana y su importancia ya se ha descrito en varios trabajos<sup>80,167,231,232,338,395,411</sup>.

El desbridamiento con retención de la prótesis fue el procedimiento quirúrgico inicial más frecuente realizado en pacientes con infección por bacilos gram-negativos debido a la mayor frecuencia de infecciones agudas en este grupo. En la cirugía conservadora, se precisaron menor número de desbridamientos para la curación; una posible explicación puede ser la menor virulencia de los bacilos gram-negativos respecto a los estafilococos, fundamentalmente *S. aureus*, y a que tengan menor capacidad que éstos para producir biofilm. Tanto la adhesión a las recomendaciones en el manejo quirúrgico como el fracaso del tratamiento fueron similares en los dos grupos. Los mejores resultados tras la cirugía de desbridamiento con conservación de la prótesis en las infecciones por bacilos gram-negativos se obtienen cuando se utilizan fluorquinolonas<sup>231-234,383,407</sup>; Martínez-Pastor y cols. consiguieron una tasa de curación del 95,4%, y Rodríguez-Pardo y cols., en la mayor serie publicada de infecciones por bacilos gram-negativos, encontraron un 68% de curación, que ascendía al 79% en los casos en los que se pudo utilizar ciprofloxacino<sup>412</sup>. Nosotros observamos una mayor curación en los pacientes tratados con fluoroquinolonas, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, posiblemente por el pequeño tamaño muestral y porque se utilizaron en la mayoría de pacientes. Las quinolonas tienen una buena actividad *in vitro*<sup>413-415</sup>, buena biodisponibilidad oral<sup>416</sup> y alta capacidad de difusión en líquido sinovial y hueso<sup>417,418</sup>.

No hubo diferencias significativas en la tasa de curación de los pacientes con infecciones agudas y crónicas tratadas con desbridamiento y conservación de la prótesis, posiblemente por el pequeño tamaño muestral y porque muchas de las infecciones

crónicas eran agudas con diagnósticos algo tardíos. Por ello se estudió en toda la cohorte de infecciones por bacilos gram-negativos los factores asociados al fracaso del tratamiento. La edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la fractura de cadera, y la presencia de hematoma o sangrado abundante en el postoperatorio tras la implantación protésica se asociaron al fracaso. Ya se comentó que la fractura de cadera era un predictor independiente de fracaso del tratamiento quirúrgico; la edad y las comorbilidades, presentes también en los pacientes con fractura de cadera, producen además un déficit inmunitario local que dificulta la capacidad defensiva de los tejidos; la presencia de hematomas y el sangrado abundante, dificultan a su vez la cicatrización de las heridas y favorece la sobreinfección bacteriana. Otros factores relacionados con el fracaso del tratamiento fueron las infecciones por enterobacterias respecto a las infecciones por *Pseudomonas* spp., el desbridamiento con retención de la prótesis y el retraso en el tratamiento quirúrgico. Aunque se ha sugerido que las infecciones por *P. aeruginosa* se asocian a un mayor fracaso del tratamiento<sup>419,420</sup>, en nuestra serie todos los pacientes curaron, posiblemente porque en todos los casos se utilizaron quinolonas al ser todos los aislados sensibles. No es por tanto el microorganismo causante de la infección sino la sensibilidad y la utilización de ciprofloxacino quien determina la curación de las infecciones por bacilos gram-negativos<sup>412</sup>. Ya se ha comentado como el retraso del tratamiento quirúrgico en las infecciones agudas y el manejo conservador de la prótesis en las infecciones crónicas se asocia a mayores tasas de fracaso.

## 7. Limitaciones del estudio.

Como en todo estudio observacional, siempre existe el riesgo de no recoger desde el inicio variables explicativas que después puedan resultar importantes para los análisis y tener impacto sobre las variables resultado. Aunque se intentó evitar este sesgo mediante la revisión previa de la literatura y de todas aquellas variables que podían participar en el pronóstico de las infecciones, durante el desarrollo del estudio se publicaron trabajos y aparecieron nuevas evidencias en el campo de la infección protésica. Por ejemplo, no se recogieron variables como el recambio del polietileno en la cirugía conservadora de la prótesis, la cementación de la prótesis (aunque estaba en la hoja de recogida de datos en pocos casos se recogió al no darle la suficiente importancia), o la calidad del desbridamiento.

El carácter multicéntrico de la cohorte de pacientes implica cierta heterogeneidad en el manejo médico y quirúrgico de los pacientes. Para evitar esto se ofrecieron unas recomendaciones de manejo médico-quirúrgico al inicio del estudio para que al menos los criterios fueran los mismos, pero evidentemente cada equipo trabajó según sus protocolos.

El tamaño muestral puede haber limitado el poder estadístico de los análisis. La gran variabilidad clínica y la multiplicidad de opciones terapéuticas, exigen un gran número de pacientes para obtener resultados estadísticamente significativos. Este proyecto sigue en marcha, se ha actualizado y adaptado a las nuevas evidencias, y se podrán contestar en el futuro más preguntas.

Dado que sólo se disponía de la información de los pacientes con infección protésica y no de los no infectados, para calcular la validez diagnóstica de las muestras microbiológicas no quirúrgicas utilizamos como referencia los cultivos intraoperatorios y solo se pudo calcular la sensibilidad de las mismas. Además, en el momento de inicio del estudio ninguno de los hospitales participantes disponía de sonicador, por lo que no se ha podido validar los resultados de esta técnica.

En relación con el estudio del estado funcional de los pacientes encontramos algunas limitaciones. Primero, la escala utilizada para evaluar el estado funcional de los pacientes al final del seguimiento no ha sido validada previamente, aunque es sencilla y fácil de recoger, y permite una evaluación rápida e incluso puede realizarse de forma telefónica. Y segundo, no se recogió el estado funcional previo a la implantación protésica y antes de la infección, por lo que los resultados pueden estar sesgados.

No todos los pacientes se siguieron al menos 2 años después del último tratamiento recibido, no pudiéndose detectar recidivas tardías. Un análisis de supervivencia hubiera permitido conocer el tiempo hasta la recaída de la infección.

Hubo muchas pérdidas de seguimiento ocasionadas por la muerte precoz de los pacientes, relacionadas principalmente con su patología de base. Aunque se excluyeron

aqueellos casos con muchos datos faltantes, no todas las variables se recogieron al 100% en todos los pacientes.

# **Conclusiones**

1. Se describe una de las mayores series prospectivas de casos de infección de prótesis articular comunicadas hasta ahora, que presenta la realidad de esta patología en los diferentes hospitales de nuestra Comunidad Autónoma.
2. La adecuación a las recomendaciones de manejo quirúrgico fueron similares en los hospitales de más y menos de 700 camas. Se encontraron dos deficiencias que pueden ser áreas de mejora en el futuro: en los hospitales mayores de 700 camas hubo mayor retraso en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la infección, posiblemente por la dificultad de acceso a la atención especializada en los hospitales mayores; y en los hospitales menores de 700 la duración de la antibioterapia superó a las recomendaciones.
3. Las características clínicas y la etiología de las infecciones protésicas articulares de esta cohorte andaluza de pacientes con infección protésica articular son similares a las descritas en la literatura. La edad ligeramente mayor de los pacientes y la mayor frecuencia de fractura como causa de la implantación protésica están relacionadas con la inclusión de infecciones en pacientes con prótesis parcial de cadera. La utilización de la clasificación de Tsukayama explica una menor frecuencia de bacilos gram-negativos y *S. aureus* en las infecciones agudas postquirúrgicas, y una mayor frecuencia en las crónicas postquirúrgicas.
4. El cultivo de líquido sinovial obtuvo una buena sensibilidad diagnóstica, y también los cultivos de las muestras tomadas mediante aspirado percutáneo de colecciones periarticulares y de los aspirados profundos de heridas, sobre todo en infecciones monomicrobinas producidas por *S. aureus*, estreptococos y bacilos gram-negativos.
5. Existe un importante retraso en el diagnóstico y en el tratamiento de las infecciones postquirúrgicas, que debe ser un área de mejora para futuras intervenciones.
6. La adherencia a las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano y quirúrgico fue alta, y se asoció a una mayor tasa de curación tras el primer procedimiento

quirúrgico. Se demuestra la validez de estas recomendaciones de manejo médico-quirúrgico en una cohorte multicéntrica que incluye no sólo a pacientes con prótesis total de cadera y rodilla, sino también a pacientes con prótesis parcial de cadera y prótesis de hombro y tobillo.

7. En las infecciones agudas, siempre que sea posible, se debe intentar una cirugía conservadora, y si fracasa, es posible obtener buenos resultados clínicos y funcionales con la retirada protésica. Las variables asociadas al fracaso del tratamiento médico-quirúrgico en estas infecciones fueron la diabetes mellitus, la fractura de cadera, y la infección por *S. aureus*.
8. Las variables asociadas al fracaso del tratamiento quirúrgico de las infecciones crónicas fueron la diabetes mellitus, la edad de la prótesis, el desbridamiento con retención de la prótesis, el manejo quirúrgico fuera de las recomendaciones y el tratamiento antimicrobiano inadecuado. En el subgrupo de pacientes con infecciones crónicas que no fracasa tras una cirugía conservadora, la curación se asocia de forma independiente a la prótesis primaria y a la edad de la prótesis menor de 90 días, es decir, aquellas infecciones agudas que se manifiestan más tardíamente.
9. El primer procedimiento quirúrgico realizado en el tratamiento de la infección es crucial en términos de curación y buen pronóstico funcional, pues la probabilidad de curar tras un segundo o tercer procedimiento es baja, y la funcionalidad de la prótesis también será menor. Los pacientes que al final del seguimiento conservan la prótesis inicial tuvieron también un mejor estado funcional que aquellos a los que hubo que retirársela.
10. Los pacientes con infecciones de prótesis parcial y prótesis total de cadera muestran importantes diferencias epidemiológicas y clínicas, relacionadas principalmente con el motivo de implantación de la prótesis, es decir, con la fractura. El fracaso del primer tratamiento quirúrgico es más frecuente en los pacientes con prótesis parcial de cadera, y de nuevo se asocia con la fractura. Otras variables relacionadas con el fracaso del tratamiento de las infecciones en prótesis de cadera son el tratamiento quirúrgico inadecuado y la gravedad de la

infección. El fracaso del tratamiento quirúrgico inicial se asocia de forma independiente con una peor funcionalidad. Esto sugiere que los pacientes con infección de prótesis parcial de cadera deben ser considerados y analizados como un grupo de riesgo especial.

11. Las infecciones por *S. aureus* fueron infecciones más graves, de presentación aguda, con niveles muy altos de PCR y VSG, y se presentaron con bacteriemia con más frecuencia que en infecciones de otras etiologías. El fracaso del tratamiento quirúrgico fue mayor que en otras infecciones. Los factores asociados al fracaso del tratamiento cuando se decide desbridamiento quirúrgico con conservación de la prótesis fueron la prótesis parcial de cadera, la edad de la prótesis, niveles elevados de PCR, presencia de bacteriemia, y la necesidad de un mayor número de desbridamientos para la curación, todos estos últimos relacionados con la gravedad de la infección. No hubo diferencias en la mortalidad, el fracaso del tratamiento ni en la curación de los pacientes con infecciones protésicas por *S. aureus* resistente a meticilina y *S. aureus* sensible a meticilina. *S. aureus* fue el único agente etiológico responsable de la mortalidad atribuible a la infección.
  
12. Las infecciones por bacilos gram-negativos fueron con más frecuencia agudas, polimicrobianas, en pacientes con fractura de cadera, y se precedieron más a menudo de hematomas y/o sangrados de la herida quirúrgica que el resto de las infecciones. El fracaso del tratamiento quirúrgico se asoció con la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la fractura de cadera, y la presencia de hematoma o sangrado abundante en el postoperatorio. Otros factores relacionados con el fracaso del tratamiento fueron las infecciones por enterobacterias respecto a las infecciones por *Pseudomonas* spp. (todas éstas fueron sensibles a quinolonas), el desbridamiento con retención de la prótesis, y el retraso en el tratamiento quirúrgico.

## **Anexos**

**Anexo 1. Protocolo de recogida de datos de infección protésica.**

**HOSPITAL:** ..... **Nº PROTOCOLO (iniciales hospital/nº):** ...../.....  
**NOMBRE\*:** ..... **EDAD**..... **SEXO** H M  
**NH<sup>a</sup>** ..... **FECHA DGTO:** ...../...../.....  
 \*Dos iniciales de apellidos y de nombre Domicilio:.....Teléfono: .....

**ENF. CRÓNICA DE BASE:** ~Diabetes ~Cirrosis hepática ~IRC (diálisis) ~EPOC ~Neoplasia  
 ~Cardiopatía ~Obesidad (IMC>30) ~Artritis reumatoide ~OTRAS.....

**MOTIVO PROTESIS:** ~Artrosis ~A. Reumatoide ~Fractura ~Otras.....

**LOCALIZACIÓN:** ~Rodilla ~Cadera ~Otras .....

**TIPO:** ~Completa ~Parcial ~Cementada ~No Cementada ~Primera prótesis  
 ~Recambio

**FECHA DE COLOCACIÓN PRÓTESIS ACTUAL:** ...../...../.....

**CIRCUNSTANCIAS PEROPERATORIAS DE RIESGO (COLOCACIÓN DE LA PRÓTESIS**

**ACTUAL)** ~Infección herida ~Fiebre >38° >2 días postoperatorio ~Hematoma/sangrado

~Otras.....

**OTROS FACTORES DE RIESGO DE INFECCION TRAS LA COLOCACIÓN Y ANTES DE LA INFECCIÓN:** ~Artrocentesis/infiltración ~Infección a distancia (Tipo: ~ITU ~Otras.....)

~Procedimiento invasivo (~Otra cirugía ~Catéter vascular ~Sondaje ~Endoscopia ~Dental

~Otras.....)

**CLINICA**

~Fecha de inicio de los síntomas: ...../...../.....

~Dolor articular ~Signos inflamatorios locales ~Derrame articular

~Drenaje por herida ~Fístula ~Fiebre >38

**DIAGNÓSTICO** (señalar los datos más cercanos al diagnóstico de la infección)

Leucocitos/mm<sup>3</sup>..... Hgb (g/dl)..... VSG (mm) ..... PCR ..... (límite superior de la normalidad:.....)

**RX:** ~Osteolisis profunda ~Formación de nuevo hueso perióstico ~Movilización

**ECOGRAFÍA:** ~Colección ~Derrame ~No realizada **TAC:** ~Colección ~Derrame ~Otras ~No realizada

**GAMMAGRAFIAS** (señalar la realizada, resultado y tiempo tras última cirugía en semana):

~Tc (+) (-) Tiempo:..... ~Galio: (+) (-) Tiempo ..... ~Leuc-Indio (+) (-) Tiempo:.....

**LIQUIDO ARTICULAR**

(1) Cels..... %PMN .....

GRAM: ~PMN ~NO Microorganismos ~Cocos G+ ~Bacilos G- ~Polimicrob

RESULTADO CULTIVO: ~Negativo ~ Positivo .....

~No realizado ANTIBIÓTICOS 2 SEMANAS PREVIAS: ~Sí ~No

(2) Cels..... %PMN .....

GRAM: ~PMN ~NO Microorganismos ~Cocos G+ ~Bacilos G- ~Polimicrob

RESULTADO CULTIVO: ~Negativo ~ Positivo .....

~No realizado ANTIBIÓTICOS 2 SEMANAS PREVIAS: ~Sí ~No

**MUESTRA DE COLECCIÓN PERIARTICULAR (ASPIRACIÓN PERCUTÁNEA)**

GRAM: ~PMN ~NO Microorganismos ~Cocos G+ ~Bacilos G- ~Polimicrob

RESULTADO CULTIVO: ~Negativo ~ Positivo .....

~No realizado ANTIBIÓTICOS 2 SEMANAS PREVIAS: ~Sí ~No

**MUESTRAS DE HERIDA Ó FÍSTULAS**

(1) Muestra: ~Torunda herida ~Aspirado profundo herida ~Aspirado profundo fistula ~Torunda fistula

CULTIVO: ~Negativo ~Positivo:.....

(2) Muestra: ~Torunda herida ~Aspirado profundo herida ~Aspirado profundo fistula ~Torunda fistula

CULTIVO: ~Negativo ~Positivo:.....

(3) Muestra: ~Torunda herida ~Aspirado profundo herida ~Aspirado profundo fistula ~Torunda fistula

CULTIVO: ~Negativo ~Positivo: .....

**MUESTRAS QUIRÚRGICAS:** N° enviadas..... N° positivas..... ATB 2 semanas previas: ~Sí ~No

(1) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso

Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

(2) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso

Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

(3) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso

Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

(4) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso

Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

(5) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso

Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

(6) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso

Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

Anatomía patológica: .....

OTRAS MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS CON RESULTADO POSITIVO:

.....

---

### RESUMEN TIPO Y ETIOLOGÍA

Tipo de infección: ~ I Aguda postoperatoria (inicio clínica <1 mes desde la colocación)  
 ~ II Crónica postoperatoria (inicio 1 mes a 1 año desde la colocación)  
 ~ III Aguda hematógena (inicio clínica >1 año desde la colocación)  
 ~ IV (recambio sin sospecha de infección con cultivos positivos)

Etiología: ..... (Resistencia ..... )

~Desconocida

---

### TRATAMIENTO

**MANEJO QUIRÚRGICO INICIAL (señalar sólo uno). Fecha: ...../...../.....**

~ Desbridamiento con retención de prótesis. N° desbridamientos:.....

Criterios (señalar los presentes): ~Tipo I ó III ~Duración síntomas <3 semanas ~Prótesis fija

~Microorganismo sensible a antibióticos activos frente a biopelícula ~Tejidos blandos poco dañados

~ Retirada parcial de material protésico MÁS

~ Recolocación en ~1 tiempo ~2 tiempos Intervalo entre 2 tiempos: ..... semanas

~ Retirada completa de prótesis MÁS:

~ Recolocación de prótesis en ~1 tiempo ~2 tiempos Intervalo ..... semanas

~ Artrodesis ~ Resección (Gilderstone)

~ Cemento/espaciador/rosario/relleno + atb (.....) ~Cemento/espaciador/relleno sin atb

~Fijador externo

~ Ninguno (en los 3 meses siguientes al diagnóstico)

~ Amputación (solo si es la primera intervención)

**Circunstancias con implicaciones en la decisión quirúrgica**

~Mal pronóstico vital/alto riesgo anestésico ~Mal pronóstico funcional/imposibilidad de recolocación

~Negativa del paciente a intervenir

~Tratamiento antimicrobiano supresor crónico

**MUESTRAS QUIRÚRGICAS EN LA REIMPLANTACIÓN:**

N° enviadas..... N° positivas..... ATB 2 semanas previas: ~Sí ~No

(1) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso

Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

(2) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso

Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

(3) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso

Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

- (4) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso  
 Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....
- (5) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso  
 Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....
- (6) Muestra: ~Partes blandas ~Interfase cemento-hueso ~Hueso  
 Cultivo: ~Negativo ~Positivo: .....

Anatomía patológica: .....

**TTO ANTIBIÓTICO (hasta 1 año del diagnóstico)**

Fármaco	Vía	Dosis e intervalo	Fecha inicio	Fecha fin	Efectos adversos

**SEGUIMIENTO** (marcar con una cruz donde proceda) a contar desde el primer procedimiento quirúrgico

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Visita realizada				
Dolor				
Signos inflamatorios				
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$				
Fístula				
Camina sin ayuda				
Camina 1 bastón				
Camina 2 bastones				
No camina				
Tratamiento atb.				
VSG (valor)				
PCR (valor)				
Ha necesitado nueva cirugía en los 6 meses previos (indicar fecha y procedimiento*)				

\*Desbridamiento, fistulectomía, retirada material, recolocación, artrodesis, Girdlstone, amputación, otras (puede ser más de una).

**Situación al año del primer procedimiento:**

- ~Curación (referida al tratamiento inicial) ~Mejoría ~Fracaso del tratamiento inicial
- ~Prótesis inicial mantenida ~Prótesis recambiada ~Resección (artrodesis/Girdlstone) ~Amputación
- ~Exitus Fecha: ...../...../..... (~relacionado con la infección ~No relacionado)

**Situación a los 2 años del primer procedimiento:**

- ~Curación (referida al tratamiento inicial) ~Mejoría ~Fracaso del tratamiento inicial
- ~Prótesis inicial mantenida ~Prótesis recambiada ~Resección (artrodesis/Girdlstone) ~Amputación
- ~Exitus Fecha: ...../...../..... (~relacionado con la infección ~No relacionado)

**COMENTARIOS:**

## INSTRUCCIONES

Enfermedad crónica de base:

- Diabetes: requiere algún tratamiento (insulina, ADOs)
- Cirrosis hepática: dgto clínico ó biopsia
- Insuficiencia renal crónica: si requiere algún tipo de diálisis
- EPOC: criterios habituales.
- Neoplasia: neoplasia maligna activa o en recivida, o controlada/en remisión pero <5 años desde el diagnóstico.
- Cardiopatía: insuficiencia cardiaca grado II ó más de NYHA
- Obesidad: IMC >30
- Artritis reumatoide: diagnóstico por especialista

Circunstancias peroperatorias...

- Infección herida: referida en la H<sup>a</sup> o referida por el paciente
- Fiebre...: fiebre de 38°C ó más durante más de 2 días en las dos semanas siguientes a la colocación de la prótesis, referida en la H<sup>a</sup> o por el paciente
- Hematoma o sangrado, referido en la H<sup>a</sup> o por el paciente

Clínica

- Si el paciente, desde que se colocó la prótesis, no ha estado libre de síntomas (dolor, etc), señalarlo; si ha tenido un periodo asintomático, referir el tiempo tras la colocación en que se inició el primer síntoma
- Señalar todos los síntomas que refiera el paciente

Diagnóstico

- Referir los datos analíticos más cercanos al diagnóstico de la infección

Resumen tipo y etiología. Decididas por el investigador en función de las definiciones referidas en el proyecto.

Tratamiento

- Manejo quirúrgico inicial. Se trata de evaluar el primer procedimiento, no los subsiguientes que sean necesarios si este fracasa; en este apartado recoger sólo el primer procedimiento, y si luego se precisan más, se reflejarán en las casillas destinadas al seguimiento.

Tto antibiótico: incluir todos los prescritos desde el diagnóstico de la infección (no los prescritos antes)

Situación al año y a los dos años. Decididas por el investigador en función de los criterios especificados en el proyecto.

## **Anexo 2. Recomendaciones generales para el manejo de los pacientes con infección de prótesis articular.**

Comité Científico del Proyecto Infección de Prótesis Articular en Andalucía.

Estas recomendaciones no pretenden ser exhaustivas, ser una guía de práctica clínica ó sustituir al criterio médico individual, sino simplemente ofrecer unas indicaciones genéricas a considerar en el manejo de los pacientes para intentar que éste sea lo más homogéneo posible. Están basadas en las recomendaciones publicadas por expertos, que a su vez las basan en datos de estudios publicados y su experiencia.

### **Sospecha de infección protésica**

Ante la sospecha de infección protésica, es necesario evitar la administración de antimicrobianos salvo que existan circunstancias de riesgo, como son la presencia de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  u otros datos de sepsis, en cuyo caso se debe instaurar tratamiento tras la realización de hemocultivos y la toma de muestras locales que sean posibles. En el resto de los casos, el uso de antimicrobianos sólo causará retraso en el diagnóstico y puede evitar hacer un diagnóstico etiológico.

Se debe tener un alto índice de sospecha de infección quirúrgica, por lo que debe considerarse siempre ante la presencia de algunos de los siguientes: dolor articular, signos inflamatorios locales (articulares, herida quirúrgica), fístula, elevación no explicada de VSG o PCR, datos compatibles en pruebas de imagen o gammagrafías, etc.

### **Trabajo diagnóstico**

- Microbiológico
  - o Se debe intentar obtener una de líquido articular para contaje de células, gram y cultivo, y de colecciones periarticulares que puedan haberse detectado mediante ecografía, etc. Siempre que sea posible, debe haberse suspendido todo tratamiento antimicrobiano durante al menos 2 semanas antes.
  - o Obtener muestras profundas de heridas que drenan.
  - o En todos los casos, obtener varias muestras (al menos 5) durante la cirugía de desbridamiento o retirada-sustitución (de partes blandas, interfase hueso-prótesis y hueso) y reimplantación de prótesis, habiendo suspendido los antimicrobianos previos si la etiología no era aún conocida al menos dos semanas antes (tampoco debe administrarse profilaxis antibiótica antes de la toma de las muestras).
- Pruebas analíticas
  - o Realizar siempre VSG y PCR (la presencia de VSG  $<30$  más PCR  $<10$  prácticamente descarta la existencia de infección)
- Pruebas de imagen
  - o Realizar siempre Rx simple
  - o Valorar realizar ecografía para descartar la presencia de colecciones profundas y líquido articular en prótesis de cadera.

- La utilidad de las pruebas nucleares es controvertida, por lo que no se establecen recomendaciones al respecto. Con frecuencia, son de poca ayuda y retrasan el diagnóstico. Pueden ayudar a la toma de decisiones en pacientes con dolor, sin otros datos evidentes de infección, y VSG y/o PCR límites o de difícil interpretación.
- Anatomía patológica:
  - Es recomendable el estudio de secciones congeladas de tejido periprotésico obtenido en la cirugía.

## Tratamiento

- Infecciones tipo I y III
  - Comprobar si se cumplen todos criterios para intentar desbridamiento con conservación de la prótesis:
    - Duración de síntomas <3 semanas.
    - Implante estable sin signos de aflojamiento.
    - Partes blandas poco dañadas.
    - Diagnóstico de infección claramente establecido.
    - Microorganismo sensible a fármacos orales eficaces para infecciones asociadas a biopelículas y que pueden usarse en el paciente por un periodo prolongado.
    - Aceptación del paciente de la potencial necesidad de tratamiento oral prolongado.
  - En este caso, se aconseja desbridamiento quirúrgico (extirpación de las fistulas, material purulento, hematomas, membranas fibrosas y tejidos óseos y de partes blandas desvitalizados), con conservación de la prótesis en el menor tiempo posible (los resultados son mejores cuanto antes se realice el desbridamiento, por lo que debiera intentarse antes de 3 días en todos los casos). Puede ser necesario repetir el desbridamiento.
  - Tratamiento antimicrobiano: iniciar tratamiento IV durante 2-4 semanas (en algunos casos, la duración del tratamiento IV podría ser menor), y continuar VO; la duración del tratamiento es controvertida. Existe un trabajo que utilizó 3 meses en caderas y 6 en rodillas, sin que se conozca la base racional de esta duración. Algunos expertos consideran que puede acortarse la duración total a 6 semanas tras la cirugía. En general, nos guiaremos por la normalización de la PCR para la suspensión de antibióticos. Las opciones aconsejadas se muestran en la tabla 1.
  - Si no se cumplen estos criterios, se valorará el procedimiento en función de los criterios utilizados para las infecciones tipo II.
- Infecciones tipo II ó infecciones tipo I y III que no cumplen criterios para desbridamiento con conservación de la prótesis. Las opciones quirúrgicas son el recambio en uno o dos tiempos, la resección de la artroplastia con artrodesis en rodilla o artroplastia de Girdlestone en caderas, la amputación y la abstención quirúrgica con tratamiento antibiótico supresor crónico.
  - El estándar es la retirada de todo el material protésico, colocación de un espaciador (impregnado o no de antibióticos) o fijadores externos para conservar la longitud del miembro, administrar tratamiento antimicrobiano durante 4-6 semanas (nos guiaremos también por la

PCR), suspenderlos 2 semanas y recolocación de la prótesis (en general, entre 6 y 8 semanas después de la retirada; los nuevos espaciadores que permiten movilidad hacen que este tiempo pueda alargarse en muchos casos). En el caso de microorganismos multirresistentes (como *S. aureus* resistente a meticilina, etc) ó de difícil tratamiento (como *Enterococcus* y hongos), se aconseja no colocar espaciador y diferir la recolocación algunas semanas más. En el reimplante deben tomarse muestras para cultivo y anatomía patológica; si el intervalo hasta el reimplante ha sido largo, es razonable suspender los antimicrobianos dos semanas antes.

- Si se coloca un espaciador, parece aconsejable utilizar antimicrobianos con actividad en biopelículas, como las pautas aconsejadas en la tabla 1.
- La duración del tratamiento no está bien establecida. Si se han suspendido los antibióticos 2 semanas antes de la recolocación, y los cultivos y biopsias son negativas, podría suspenderse el tratamiento. Si son positivos, parece razonable continuar con tratamiento 4-6 semanas
- La sustitución del material en un solo tiempo puede plantearse si:
  - Buen estado de los tejidos blandos
  - Problemas para tolerar dos intervenciones
  - No microorganismos de difícil tratamiento
- La realización de resección de artroplastia sin nueva implantación / artrodesis se valorará si:
  - No posibilidad de recambio en un tiempo y circunstancias que imposibilitan otra intervención
  - Imposibilidad de colocar una nueva prótesis
  - Baja posibilidad de mejora funcional con una nueva prótesis
- El tratamiento antimicrobiano supresor crónico se valorará si:
  - Existen condiciones que imposibilitan la cirugía.
  - Encamamiento.
- La amputación se considerará como último recurso cuando la infección no se controle con otros procedimientos y suponga riesgo vital.
- Tipo IV. En general, se aconseja 4-6 semanas de tratamiento antimicrobiano.

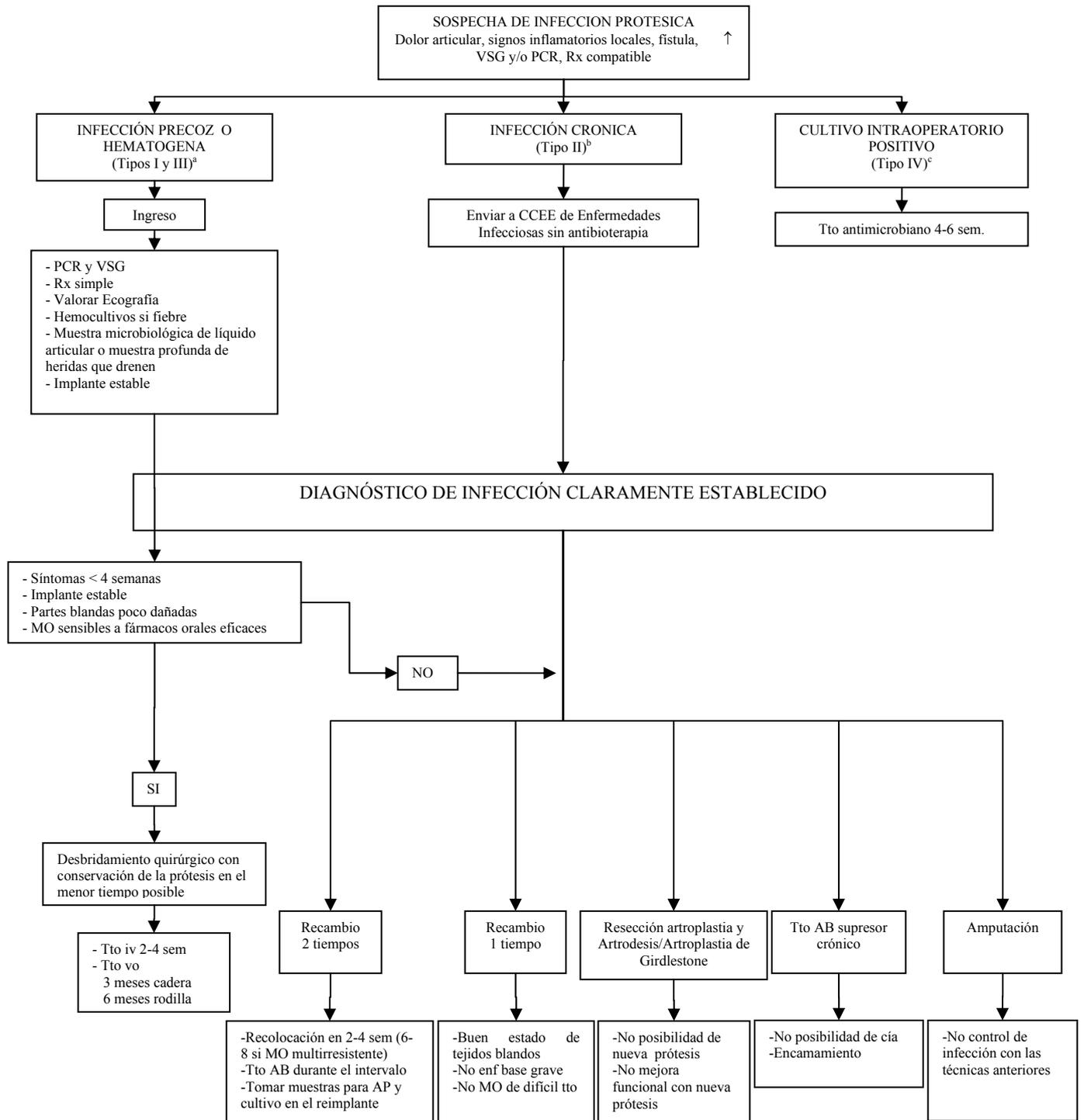
### Seguimiento

El seguimiento de estos pacientes debe ser prolongado (preferiblemente dos años) dada la elevada tasa de recidivas.

Tabla 1. Opciones de tratamiento antimicrobiano para las etiologías más habituales.

Microorganismo	Antimicrobianos	Observaciones
<i>Staphylococcus</i> sensible a oxacilina	Cloxacilina IV 2 g/6h + rifampicina VO 600 mg/día 2-4 semanas seguido de ciprofloxacino VO 750 mg cada 12 horas ó levofloxacino VO 750 mg/24h ó 500 mg/12h + rifampicina VO 600-900 mg/día	Puede utilizarse moxifloxacino 400 mg/24 h
<i>Staphylococcus</i> resistente a meticilina	Idem sustituyendo cloxacilina por vancomicina IV 1 gr/12h Si el microorganismo es R a quinolonas, se pueden sustituir éstas (siempre asociadas a RMP si se ha mantenido la prótesis) por: -Teicoplanina IM 400 mg/día -Cotrimoxazol forte /8h -Ácido fusídico 500 mg/8h -Linezolid VO 600 mg /12h* Si el microorganismo es R a rifampicina las opciones son: -Retirada de prótesis ó -Linezolid VO 600 mg/12h en monoterapia* -Cotrimoxazol forte 2 comp/8h**	Otras alternativas para uso asociado pueden ser minociclina 100 mg/12h, clindamicina 300 mg/6h y fosfomicina 500 mg/8h *Precaución si duración >4 semanas **Vigilancia de toxicidad hematológica. Sólo 1 rev. bibliográfica.
<i>Streptococcus</i> spp	Penicilina G IV 3-4M/4h ó ceftriaxona 2 g/día IV/IM 2-4 semanas seguido de amoxicilina VO 1 g/8h	Se ha recomendado añadir aminoglucósido 2 semanas en caso de <i>S. agalactiae</i>
<i>Enterococcus</i> spp. sensible a ampicilina	Ampicilina IV 2g/6h + aminoglucósido 2 semanas seguido de amoxicilina VO 1 g/8h	El aminoglucósido puede usarse una vez al día
Enterobacterias sensibles a quinolonas	Ciprofloxacino VO 750 mg cada 12 horas	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible a ciprofloxacino	Ceftazidima IV 2 g/8h + aminoglucósido 2 semanas, seguido de ciprofloxacino VO 750 mg/8-12h	
Otros microorganismos e infecciones mixtas	Individualizar en función de los microorganismos y sensibilidad	

**ALGORITMO DE MANEJO ANTE LA SOSPECHA DE UNA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR**



a) Infección tipo I: Signos inflamatorios locales y supuración en el primer mes tras la cirugía; y tipoIII: Cuadro de infección aguda pasados los 2 años de la cirugía. b) Infección tipo II: infección que se presenta después de 1 mes y antes de 2 años desde la intervención. c) Infección tipo IV: prótesis que se reemplaza sin datos clínicos o analíticas de infección pero en la que se encuentran cultivos positivos compatibles con los criterios de infección.

**Anexo 3. Índice de tablas.**

Tabla 1. Etiología de la infección protésica.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados de forma independiente con un mayor riesgo de infección protésica.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de una prótesis dolorosa.

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad del recuento de leucocitos en líquido articular.

Tabla 5. Determinaciones útiles y criterios para el diagnóstico de la infección de prótesis articular.

Tabla 6. Tratamiento antibiótico dirigido de la infección de prótesis articular.

Tabla 7. Patología crónica de base en los pacientes con infección protésica.

Tabla 8. Localización y tipo infecciones protésicas.

Tabla 9. Factores de riesgo en el periodo postquirúrgico precoz y tras el alta hospitalaria.

Tabla 10. Datos analíticos y pruebas de imagen de los pacientes con infección protésica.

Tabla 11. Concordancia entre los resultados de los cultivos de muestras no quirúrgicas y los resultados de los cultivos de muestras quirúrgicas.

Tabla 12. Tipos de tratamiento quirúrgico realizados en el manejo de la infección protésica.

Tabla 13. Reacciones adversas observadas con el tratamiento antimicrobiano.

Tabla 14. Diferencias epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico y pronósticas de las infecciones de prótesis articulares en los hospitales de más y de menos de 700 camas. Variables categóricas.

Tabla 15. Diferencias epidemiológicas, de manejo médico-quirúrgico y pronósticas de las infecciones de prótesis articulares en los hospitales de más y de menos de 700 camas. Variables cuantitativas.

Tabla 16. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones protésicas articulares.

Tabla 17. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones de prótesis articulares.

Tabla 18. Análisis multivariante de las variables asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones de prótesis articulares.

Tabla 19. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas agudas.

- Tabla 20. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas agudas.
- Tabla 21. Análisis multivariante de las variables asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas agudas.
- Tabla 22. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas crónicas.
- Tabla 23. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas crónicas.
- Tabla 24. Análisis multivariante de las variables asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico de las infecciones protésicas crónicas.
- Tabla 25. Características de los pacientes con infección de prótesis parcial y prótesis total de cadera.
- Tabla 26. Microbiología de las infecciones de prótesis de cadera.
- Tabla 27. Tratamiento médico y quirúrgico realizado en las pacientes con infección de prótesis de cadera.
- Tabla 28. Pronóstico clínico y funcional de los pacientes con infección de prótesis de cadera.
- Tabla 29. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso tras el primer procedimiento quirúrgico realizado en los 121 pacientes con infección de prótesis de cadera.
- Tabla 30. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso tras el primer procedimiento quirúrgico realizado en los 121 pacientes con infección de prótesis de cadera.
- Tabla 31. Análisis multivariante de las variables asociadas al fracaso del primer tratamiento quirúrgico en todos los pacientes con infección de prótesis de cadera.
- Tabla 32. Factores asociados a un mal pronóstico funcional en los pacientes con infección de prótesis de cadera.
- Tabla 33. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus* versus otros microorganismos. Variables categóricas.
- Tabla 34. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus* versus otros microorganismos. Variables cuantitativas.
- Tabla 35. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus* sensible y resistentes a metilina. Variables categóricas.

Tabla 36. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por *Staphylococcus aureus* sensible y resistentes a meticilina. Variables cuantitativas.

Tabla 37. Microbiología de las infecciones producidas por bacilos gram-negativos.

Tabla 38. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos y otros microorganismos. Variables categóricas.

Tabla 39. Diferencias entre las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos y otros microorganismos. Variables cuantitativas.

Tabla 40. Análisis univariante de las variables categóricas asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos.

Tabla 41. Análisis univariante de las variables cuantitativas asociadas al fracaso del primer procedimiento quirúrgico de las infecciones protésicas producidas por bacilos gram-negativos.

**Anexo 4. Índice de figuras.**

Figura 1. Patogenia de la infección.

Figura 2. Micrografía electrónica de barrido de una biocapa de *Staphylococcus epidermidis* en material extraño.

Figura 3. Pasos implicados en la formación de una biocapa.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la infección protésica.

Figura 5. Hospitales participantes en el estudio.

Figura 6. Representación esquemática del análisis pronóstico de los casos de infección protésica articular (“por intención de tratar”).

Figura 7. Número de casos aportados por cada hospital.

Figura 8. Manifestaciones clínicas en función del tipo de infección.

Figura 9. Etiología de las infecciones protésicas.

Figura 10. Etiología por tipo de infección protésica.

Figura 11. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

Figura 12. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina.

Figura 13. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en infecciones por *Staphylococcus* coagulasa-negativa.

Figura 14. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por *Streptococcus spp.*

Figura 15. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por *Enterococcus spp.*

Figura 16. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por bacilos gram-negativos.

Figura 17. Tratamiento antimicrobiano intravenoso y oral administrado en las infecciones por anaerobios.

Figura 18. Pronóstico clínico de los pacientes con infección protésica aguda en función de su manejo.

Figura 19. Pronóstico clínico de los pacientes con infección protésica crónica en función de su manejo.

Figura 20. Pronóstico clínico de los pacientes con infección protésica aguda producidas por bacilos gramnegativos según el manejo inicial.

Figura 21. Pronóstico clínico de los pacientes con infección protésica crónica producidas por bacilos gramnegativos según el manejo inicial.

# **Abreviaturas**

<b>CIOP</b>	Cultivos intraoperatorios positivos en un recambio protésico sin sospecha previa de infección
<b>Cmax</b>	Concentración máxima
<b>CMI</b>	Concentración mínima inhibitoria
<b>DI</b>	Decilitros
<b>G</b>	Gramos
<b>H</b>	Hora
<b>IC 95%</b>	Intervalo de confianza al 95%
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>INR</b>	Relación normalizada internacional
<b>L</b>	Litro
<b>Mg</b>	Miligramos
<b>Mm</b>	Milímetros
<b>Mm<sup>3</sup></b>	Milímetros cúbicos
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>PPC</b>	Prótesis parcial de cadera
<b>PTC</b>	Prótesis total de cadera
<b>RIC</b>	Rango intercuartílico
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
<b>Vs.</b>	Versus
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular

# **Bibliografía**

1. NIH consensus development panel on total hip replacement. NIH Consensus Conference: total hip replacement. JAMA. 1995;273:1950-6.
2. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infections. En: Bisno AL, Waldvogel FA, editores. Infections associated with indwelling medical devices, 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC; American Society for Microbiology, 1994. p. 59-90.
3. Ortega-Andreu M, Rodríguez-Merchan EC, Reche-Sainz C. Diagnóstico y tratamiento de la infección protésica de rodilla. En: Ortega-Andreu M, Rodríguez-Merchán EC, Alonso-Carro A, coordinadores. Recambios protésicos de rodilla. Madrid; 2001. p. 131-145.
4. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. J Bone Joint Surg Am. 2009;91(1):128-33.
5. Harris WH, Sledge CB. Total hip and total knee replacement. N England J Med. 1990; 323:801-7.
6. Sperling JW, Kozak TK, Hanssen AD, Cofield RH. Infection after shoulder arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2001;382:206-16.
7. Bengtson S. Prosthetic osteomyelitis with special reference to the knee: Risks, treatment and costs. Ann Med. 1993;25:523-529.
8. Cobo J, Del Pozo JL. Prosthetic joint infection: diagnosis and management. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9(9):787-802.
9. 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 Surgery Br. 2005;87:844-50.
10. Gómez J, Rodríguez M, Baños V, Martínez L, Claver MA, Ruiz J, et al. Infección de prótesis articulares: epidemiología y clínica. Estudio prospectivo 1992-1999. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:74-7.
11. Mortazavi SM, Schwartzenberger J, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Revision total knee arthroplasty infection: incidence and predictors. Clin Orthop Relat Res. 2010; 468(8):2052-9.
12. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med. 2004;351:1645-54.
13. Ariza J, Gomis M, Barberán J, Sanchez C, Barro C. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editores. Infecciones por Órgano/sistema. Recomendaciones de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC); 2000. (consultado 12/2013). Disponible en <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos>.
14. Brause B. Infections with prostheses in bones and joints. En: Mandel G, Bennet J, Dolin R. Mandel, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7<sup>nd</sup> ed. Philadelphia; 2010. p. 1469-1473.

15. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(229):131-42.
16. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haemogenous infection in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1984;66:580-2.
17. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(4): 647-9.
18. Christensen GD, Baldassarri L, Simpson WA. Colonization of medical devices by coagulase-negative staphylococci. En: Bisno AL, Waldvogel FA, editors. *Infections associated with indwelling medical devices.* 2<sup>nd</sup> ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1994. p. 45-78.
19. Ariza J, Euba G, Murillo O. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm INfecc Microbiol Clin.* 2008;26(6):380-90.
20. Brause B. Prosthetic joint infections. *Curr Opin Rheumatol.* 1989;1:194-198.
21. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis.* 1982;146(4):487-97.
22. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1247-54.
23. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 392:15-23.
24. Petty W. The effect of methylmethacrylate on bacterial phagocytosis and killing by human polymorphonuclear leukocytes. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60(6):752-7.
25. Petty W. The effect of methylmethacrylate on chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60(4):492-8.
26. Petty W, Caldwell JR. The effect of methylmethacrylate on complement activity. *Clin Orthop Relat Res.* 1977;(128):354-9.
27. Petty W. The effect of methylmethacrylate on the bacterial inhibiting properties of normal human serum. *Clin Orthop Relat Res.* 1978;(132):266-78.
28. Vaudaux P, Suzuki R, Waldvogel FA, Morgentheler JJ, Nydegger UE. Foreign body infection: role of fibronectin as a ligand for the adherence of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* 1984 Oct;150(4):546-53.

29. Fernandez-Viladrich P, García-Lechuz JM, Riera M. Guía de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones asociadas a biomateriales. En: Aguado JM, Fortun J, editores. Infecciones por Órgano/sistema. Recomendaciones de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC); 2006. (consultado 12/2013). Disponible en <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas>.
30. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Sorber DR, Lappi-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol*. 1995;49:711-45.
31. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary biofilm device: New technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial Aguardo biofilm. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1771-6.
32. Brooks JL, Jefferson KK. Staphylococcal biofilms: quest for the magic bullet. *Adv Appl Microbiol*. 2012;81:6-87.
33. Vila J, Soriano A, Mensa J. Bases moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a los materiales protésicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(1):48-55.
34. Lasa I, Del Pozo JL, Penadés JR, Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2005;28(2):163-175.
35. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):167-93.
36. Rodríguez-Martínez JM, Pascual A. Actividad de los antimicrobianos en biocapas bacterianas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(2):107-14.
37. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284:1318-22.
38. Shemesh M, Tam A, Aharoni R, Steinberg D. Genetic adaptation of *Streptococcus mutans* during biofilm formation on different types of surfaces. *BMC Microbiol*. 2010 18;10:51.
39. Anwar H, Strap JL, Costerton JW. Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:1347-51.
40. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358:135-8.
41. Fux Ca, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol*. 2005;13:34-40.
42. Esteban J, Marín M, Meseguer MA, Sánchez M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. En: Cercenado E, Canton R, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades

Infeciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2009. (consultado 12/2013). Disponible en <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia>.

43. Hugate R Jr, Pellegrini VD Jr. Reactivation of ancient tuberculous arthritis of the hip following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surgery Am*. 2002;84:101-105.

44. Phelan DM, Osmon Dr, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: A report of 4 cases and review of the literatura. *Clin Infect Dis*. 2002;34:930-938.

45. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(4): 512-23.

46. Widmer AF. New developments on diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(Suppl 2):S94-106.

47. Del Toro MD, Nieto I, Guerrero F, Palomino J, Nuño E, Corzo J. Características clínicas y epidemiología de la cohorte de pacientes con infección de prótesis articular de Andalucía. En: Avances en Enfermedades Infecciosas, Resumen de Comunicaciones orales y Pósters del Congreso, XI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Córdoba. 2009. p. 12.

48. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo R. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81(10): 1434-45.

49. McPherson EJ, Tontz W Jr, Patzakis M, Woodsome C, Holtom P, Norris L, et al. Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1999;28 (3):161-5.

50. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(403):8-15.

51. Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(414):7-24.

52. Asencio A, Antolín FJ, Sanchez-García JM, Hidalgo O, Hernández-Navarrete MJ, Bishopberger C, et al. Timing of DVT prophylaxis and risk of postoperative knee prosthesis infection. *Orthopedics*. 2010 2;33(11):800.

53. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 1; 5(2):412-8.

54. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty* 2009;24(6 Suppl): 84-8.

55. Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR. Presence of medical comorbidities in patients with infected primary hip or knee arthroplasties. *J Arthroplasty* 2007;22(5):651-6.
56. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheuma*. 2008 15;59(12):1713-20.
57. Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee replacement arthroplasty; Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:878-883.
58. Menon TJ, Wroblewski BM. Charnley low-friction arthroplasty in patients with psoriasis. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;(176):127-8.
59. Stern SH, Insall JN, Windsor RE, Inglis AE, Dines DM. Total knee arthroplasty in patients with psoriasis. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;(248):108-10.
60. Rodríguez-Baño J, del Toro MD, Lupión C, Suárez AI, Silva L, Nieto I, et al. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares: incidencia, factores de riesgo, características clínicas y pronóstico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(10): 614-20.
61. Greene KA, Wilde AN, Stulberg BN. Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications. *J Arthroplasty* 1991;6: 321-325.
62. Culebras JM, De Paz R, Jorquera F, Garcia A. Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. *Nutr. Hosp*. 2001;16(3):67-77.
63. Barreto J, Santana S, Martínez C. Desnutrición e infecciones respiratorias. *Acta Médica* 2000;9(1-2):15-21.
64. Dowsey MM, Choong PF. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(1):153-8.
65. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg*. 2012;147(4):373-83.
66. Minnema B, Vearncombe M, Augustin A, Gollish J, Simor AE. Risk factors for surgical-site infection following primary total knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:477-80.
67. Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ, et al. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J Infect Dis*. 2005 1;191(7): 1056-62.

68. Delgado-Rodríguez M, Gómez-Ortega A, Sillero-Arenas M, Llorca J. Epidemiology of surgical-site infections diagnosed after hospital discharge: a prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(1):24-30.
69. Barbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, et al. The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(8):774-81.
70. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control.* 2004; 32:470-85.
71. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 1991 16; 91(3B):152S-157S.
72. Jover-Saénz A, Barcenilla-Gaite F, Torres-Puig-Gros J, Prats-Gispert L, Garrido-Calvo S, Porcel-Pérez JM. Factores de riesgo de infección de prótesis total articular: estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc).* 2007 7;128(13):493-4.
73. Gristina AG, Kolkin J. Current concepts review: Total joint replacement and sepsis. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65:128-134.
74. Wójkowska-Mach J, Bulanda M, Jaje E, Romaniszyn D, Ziólkowski G, Frańczuk B, et al. The risk related to surgical site infections after hip endoarthroplasty-surveillance outcome analysis in two Polish orthopaedic centres. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2009;11(3):253-63.
75. Cruse PJ, Foord R. A five-year prospective study of 23649 surgical wounds. *Arch. Surg.* 1973;107:206-210.
76. Westberg M, Snorrason F, Frihagen F. Preoperative waiting time increased the risk of periprosthetic infection in patients with femoral neck fracture. *Acta Orthop.* 2013; 84(2):124-9.
77. Jerry GJ Jr, Rand JA, Ilstrup D. Old sepsis prior to total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(236):135-40.
78. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2001 15;358(9285):876-80.
79. Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, Alberti J, Vicente R, Ferrándiz L, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 26;294(16):2035-42.
80. Bengtson S, Knutson K. The infected knee arthroplasty: A 6-years follow-up of 357 cases. *Acta Orthop Scand.* 1991;62:301-311.

81. Rand JA, Chao EY, Stauffer RN. Kinematic rotating-hinge total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69(4):489-97.
82. Schoifet SD, Morrey BF. Treatment of infection after total knee arthroplasty by debridement with retention of the components. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(9):1383-90.
83. Pessaux P, Atallah D, Lermite E, Msika S, Hay JM, Flamant Y, et al; French Associations for Surgical Research. Angers and Colombes. France. Risk factors for prediction of surgical site infections in “clean surgery”. *Am J Infect Control.* 2005;33:292-8.
84. Cumming D, Parker MJ. Urinary catheterization and deep wound infection after hip fracture surgery. *Int Orthop.* 2007;31(4):483-5.
85. Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez-Vélez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(12):3822-9.
86. Sousa R, Muñoz-Mahamud E, Quayle J, Dias da Costa L, Casals C, Scott P, et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection?. *Clin Infect Dis.* 2014 1;50(1):41-7.
87. Blumberg N, Triulzi DJ, Heal JM. Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. *Transfus Med Rev.* 1990;4(4 Suppl 1):24-35.
88. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev.* 2007;21(6):327-48.
89. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma.* 2003;54(5):908-14.
90. Johnston P, Wynn-Jones H, Chakravarty D, Boyle A, Parker MJ. Is perioperative blood transfusion a risk factor for mortality or infection after hip fracture? *J Orthop Trauma.* 2006;20(10):675-9.
91. Gordon SM, Culver DH, Simmons BP, Jarvis WR. Risk factors for wound infections after total knee arthroplasty. *Am J Epidemiol.* 1990;131(5):905-16.
92. Beck-Sague CM, Chong WH, Roy C, Anderson R, Jarvis WR. Outbreak of surgical wound infections associated with total hip arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13(9):526-34.
93. Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, Mckee A. Closed suction surgical wound after orthopaedic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 18;(3):CD001825.
94. Archibeck MJ, Ayers DC, Berger RA, Buly R, Garvin KL, Otterberg ET, et al. Reconstrucción de la rodilla: Evaluación de la artroplastia total de rodilla dolorosa.

Orthopaedic Knowledge Update of American Academy of Orthopaedic Surgeons. Edición en español. Barcelona; 2003. p. 494-496.

95. Ledesma L. Detección precoz de la infección aguda en cirugía ortopédica electiva [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2003.

96. Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81(5):672-83.

97. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(7):1409-16.

98. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becher K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF- $\alpha$ : Markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89-B:94-9.

99. Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, Bernhardt GA, Zacherl M, Avian A, et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(8) 2621-8.

100. Gómez Navalón LA, Salido Valle JA, López Alonso A. Alpha-1-antitrypsin in early infections after hip prosthesis surgery. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2000; 86(8):794-800.

101. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med.* 2004;117(8):556-62.

102. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90 (9):1869-75.

103. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, et al. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(1):34-40.

104. Del pozo JL, Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med.* 2009 20;361(8):787-94.

105. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 4;94(7):594-600.

106. Pascual Gómez E. El análisis del líquido sinovial. *Med Clin (Barc).* 1988;90:211-7.

107. Padrós F, Galán A, Guillén E, Hortas ML, Marín JL, Muñoz M, et al. Recomendaciones para el estudio del líquido sinovial. *Quim Clin*. 2004;23(6):434-438.
108. Trampuz A, Steckelberg JM, Osmon DR, Cockerill FR, Hanssen AD, Patel R. Advances in the laboratory diagnosis of prosthetic joint infection. *Rev Med Microbiol*. 2003;14:1-14.
109. Bori G, Soriano A, García S, Gallart X, Mallofre C, Mensa J. Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129(5):591-5.
110. Looner JH, Desai P, Dicesare PE, Steiner G, Zuckerman JD. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1996;78(10):1553-1558.
111. Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, et al. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 19;94(18):1700-11.
112. Della Valle CJ, Zuckerman JD, Di Cesare PE. Periprosthetic sepsis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; (420): 26-31.
113. Toms AD, Davidson D, Masri BA, Duncan CP. The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(2):149-55.
114. Schneider R, Freiburger RH, Ghelman B, Ranawat CS. Radiological evaluation of painful joint prostheses. *Clin Orthop Relat Res*. 1982;170:156-68.
115. Fitzgerald RH Jr. Total hip arthroplasty sepsis: Prevention and diagnosis. *Orthop Clin North Am*. 1992;23:259-264.
116. Tomas X, Bori G, Garcia S, Garcia-Diez AI, Pomes J, Soriano A, et al. Accuracy of CT-guided joint aspiration in patients with suspected infection status post-total hip arthroplasty. *Skeletal Radiol*. 2011;40(1):57-64.
117. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(4):885-914.
118. García-Barrecheuren E, Rodríguez F, Toledo S, Valenti N, Richter E. La 18FDG-PET: una nueva aproximación diagnóstica en la infección protésica de cadera. *Rev Esp Med Nucl*. 2007;26(4):208-20.
119. Rosenthal L. Hip and knee prostheses: evaluation of the natural history of periprosthetic bone changes. *Semin Nucl Med*. 1997;27(4):346-54.
120. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med*. 2009;39(1):66-78.

121. El Espera I, Blondet C, Moullart V, Saidi L, Havet E, Mertl P, et al. The usefulness of <sup>99m</sup>Tc sulfur colloid bone marrow scintigraphy combined with <sup>111</sup>In leucocyte scintigraphy in prosthetic joint infection. *Nucl Med Commun*. 2004;25:171-5.
122. Fuster D, Duch J, Soriano A, García S, Setoain X, Bori G, et al. Valor de la gammagrafía de médula macrofágica en el diagnóstico de infección de prótesis total de cadera estudiada con leucocitos <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27(6):430-5.
123. Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 May;39(5):892-909.
124. Pakos EE, Trikalinos TA, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. Prosthetic infection: diagnosis after total joint arthroplasty with antigranulocyte scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-labeled monoclonal antibodies-a meta-analysis. *Radiology*. 2007;242(1):101-8.
125. Fuster D, Soriano A, García S, Piera C, Suades J, Rodríguez D, et al. Usefulness of <sup>99m</sup>Tc-ciprofloxacin scintigraphy in the diagnosis of prosthetic joint infections. *Nucl Med Commun*. 2011;32(1):44-51.
126. Mihalko Wm, Manaswi A, Cui Q, Parvizi J, Schmalzried TP, Saleh KJ. Diagnosis and treatment of the infected primary total knee arthroplasty. *Instr Course Lect*. 2008; 57:327-39.
127. Choe H, Inaba Y, Kobayashi N, Ike H, Aoki C, Shizukuishi K, et al. Use of <sup>18</sup>F-fluoride PET to determine the appropriate tissue sampling region for improved sensitivity of tissue examinations in cases of suspected periprosthetic infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2011;82(4):427-32.
128. Pill SG, Parvizi J, Tang PH, Garino JP; Nelson C, Zhuang H, et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and (111)indium-white blood cell imaging in the diagnosis of periprosthetic infection of the hip. *J Arthroplasty*. 2006; 21(6 Suppl 2):91-7.
129. Van Acker F, Nuyts J, Maes A, Vanquickenborne B, Stuyck J, Bellemans J, et al. FDG-PET, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO white blood cell SPET and bone scintigraphy in the evaluation of painful total knee arthroplasties. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(10):1496-504.
130. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(11): 2122-32.
131. Atkins BL, Athenasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson J, Peto T, et al. The Osiris Collaborative Study Group. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 2932-9.
132. Spangehl MJ, Younger AS, Masri BA, Duncan CP. Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79:1578-1588.

133. Chana F. Proteínas de choque térmico en las artroplastias totales de rodilla [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2005.
134. Fink B, Gebhard A, Fuerst M, Berger I, Schäfer P. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471 (3):956-64.
135. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnosis value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA.* 1978 30;239(26):2772-5.
136. Bouza E, Barberán J. Infecciones óseas y osteoarticulares. En: Ausina V, Moreno S. editores. *Tratado de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* Buenos Aires; Madrid; 2005. p. 1381-1396.
137. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):1-25.
138. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochner PE, Zimmerli W. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2006;43:961-7.
139. Esteban J, Molina-Manso D, Spiliopoulou I, Cordero-Ampuero J, Fernández-Roblas R, Foka A, et al. Biofilm development by clinical isolates of Staphylococcus spp. from retrieved orthopedic prostheses. *Acta Orthop.* 2010;81(6):674-9.
140. Costerton JW. Biofilm theory can guide the treatment of device-related orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(437):7-11.
141. Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing sinovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(8):2238-43.
142. Della Valle CJ, Scher DM, Kim YH, Oxley CM, Desai P, Zuckerman JD, et al. The role of intraoperative Gram stain in revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 1999;14(4):500-4.
143. Johson AJ, Zywiell MG, Stroh DA, Marker DR, Mont MA. Should gram stains have a role in diagnosing hip arthroplasty infections?. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468 (9):2387-91.
144. Morgan PM, Sharkey P, Ghanem E, Parvizi J, Clohisy JC, Burnett RS, et al. The value of intraoperative Gram stain in revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(9):2124-9.
145. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008 1;47(11):1403-9.

146. Senneville E, Savage C, Nallet I, Yazdanpanah Y, Giraud F, Migaud H, et al. Improved aero-anaerobe recovery from infected prosthetic joint samples taken from 72 patients and collected intraoperatively in Rosenow's broth. *Acta Orthop.* 2006;77:120-4.
147. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007 16;357(7):654-63.
148. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J Clin Microbiol.* 2009;47(6):1878-84.
149. Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res.* 2011;29(4):617-22.
150. Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, Osmon DR, Cockerill FR, Steckelberg JM, et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(2):628-31.
151. McDowell A, Patrick S. Evaluation of nonculture methods for the detection of prosthetic hip biofilms. *Clin Orthop relat Res.* 2005;(437):74-82.
152. Bjerkan G, Witso E, Nor A, Viset T, Loseth K, Lydersen S, et al. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. *J Med Microbiol.* 2012; 61(Pt 4):572-81.
153. Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3501-8.
154. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1208-14.
155. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Hanna D, Nixon JR, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.* 1999;37(10):3281-90.
156. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005;125:243-51.
157. Waldman BJ, Hostin E, Mont MA, Hungerford DS. Infected total knee arthroplasty treated by arthroscopic irrigation and debridement. *J Arthroplasty.* 2000;15(4):430-6.

158. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(6):1264-71.
159. Lopreite F, Mana D, Pesciallo C, Carboni M, Vilaseca T, Del Sel H. Indicaciones del desbridamiento artroscópico en la artroplastia total de rodilla infectada. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol.* 2010;75(3):250-3.
160. Meneghini RM, Hanssen AD. Prótesis total de rodilla infectada. En: Scott N, coordinador. *Insall y Scott. Cirugía de la Rodilla, 4ª edición.* Madrid; 2007. p. 1782-1798.
161. Leone S, Borrè S, Monforte Ad, Mordente G, Petrosillo N, Signore A, et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis.* 2010;14 Suppl 4:S67-77.
162. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection.* 2003;31(2):99-108.
163. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Oschner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1537-41.
164. Silva M, Tharani R, Schamalzried TP. Results of direct exchange or debridement or the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(404):125-31.
165. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. REIPI Group for the Study of Prosthetic Infection. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(2):182-94.
166. Leone MJ, Hanssen AD. Management of infection at the site of a total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:2335-48.
167. Cobo J, Miguel LG, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Nov; 17 (11): 1632-7.
168. Odum SM, Fehring TK, Lombardi AV, Zmistowski BM, Brown NM, Luna JT, et al. Periprosthetic Infection Consortium. Irrigation and debridement for periprosthetic infections: does the organism matter?. *J Arthroplasty.* 2011;26(6 Suppl):114-8.
169. Deirmengian C, Greenbaum J, Lotke PA, Booth RE Jr, Lonner JH. Limited success with open debridement and retention of components in the treatment of acute *Staphylococcus aureus* infections after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003; 18(7 Suppl 1):22-6.

170. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis.* 1997;24:914-919.
171. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis.* 2003 1;36(7):845-9.
172. Wolf CF, Gu NY, Doctor JN, Manner PA, Leopold SS. Comparison of one and two-stage revision of total hip arthroplasty complicated by infection: a Markov expected-utility decision analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 6;93(7):631-9.
173. Friesecke C, Wodtke J. Periprosthetic knee infection. One-stage exchange [abstract]. *Orthopade* 2006;35(9):937-8, 940-5.
174. Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkämper H, Röttger J, et al. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1981;63-B(3):342-53.
175. Raut VV, Siney PD, Wroblewski BM. One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection. Long-term followup. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;(321):202-7.
176. Rudelli S, Uip D, Honda E, Lima AL. One-stage revision of infected total hip arthroplasty with bone graft. *J Arthroplasty.* 2008;23(8):1165-77.
177. Muñoz-Mahamud E, Gallart X, Soriano A. One-stage revision arthroplasty for infected hip replacements. *Open Orthop J.* 2013 14;7:184-9.
178. Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 1;96(1): e1 (1-9).
179. Jackson WO, Schmalzried TP. Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(381):101-5.
180. Ure KJ, Amstutz HC, Nasser S, Schmalzried TP. Direct-exchange arthroplasty for the treatment of infection after total hip replacement. An average ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80(7):961-8.
181. Senthil S, Munro JT, Pitto RP. Infection in total hip replacement: meta-analysis. *Int Orthop.* 2011;35(2):253-60.
182. Yoo JJ, Kwon YS, Koo KH, Yoon KS, Kim YM, Kim HJ. One-stage cementless revision arthroplasty for infected hip replacements. *Int Orthop.* 2009;33(5):1195-201.
183. Bloomfield MR, Klika AK, Barsoum WK. Antibiotic-coated spacers for total hip arthroplasty infection. *Orthopedics.* 2010 7;33(9):649.
184. Mabry TM, Hanssen AD. Articulating antibiotic spacers: a matter of personal preference. *Orthopedics.* 2007;30(9):783-5.

185. Munro JT, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Articulating antibiotic impregnated spacers in two-stage revision of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94 (11 Suppl A):123-5.
186. Wimmer MD, Randau TM, Petersdorf S, Pagenstert GI, Weißkopf M, Wirtz DC, et al. Evaluation of an interdisciplinary therapy algorithm in patients with prosthetic joint infections. *Int Orthop.* 2013;37(11):2271-8.
187. Leung F, Richards CJ, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage total hip arthroplasty: how often does it control methicillin-resistant infection?. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(4):1009-15.
188. Bejon P, Byren I, Atkins BL, Scarborough M, Woodhouse A, McLardy-Smith P, et al. Serial measurement of the C-reactive protein is a poor predictor of treatment outcome in prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1590-3.
189. Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee?. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(4):1002-8.
190. Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2010;25(6 Suppl):87-91.
191. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82A(11):1552-7.
192. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:910-922.
193. Masterson EL, Masri BA, Duncan CP. Treatment of infection at the site of total hip replacement. *J Bone Joint Surg.* 1997;79-A:1740-1749.
194. Salvati EA, Chekosfsky KM, Brause BD, Wilson PD Jr. Reimplantation in infection. A 12-years experience. *Clin Orthop Relat Res.* 1982;170:62-75.
195. Buttaro MA. Bone grafting and two-stage revision total hip arthroplasty. *Hip Int.* 2012;22( Supple 8):S69-74.
196. Lee PT, Clayton RA, Safir OA, Backstein DJ, Gross AE. Structural allograft as an option for treating infected hip arthroplasty with massive bone loss. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(4):1016-23.
197. Wang JW, Chen CE. Reimplantation of infected hip arthroplasties using bone allografts. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;335:202-210.

198. Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR. Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis: The effect of antibiotic-impregnated bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;309:44-55.
199. Chiu FY, Lin CF. Antibiotic-impregnated cement in revision total knee arthroplasty. A prospective cohort study of one hundred and eighty-three knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 1;91(3):628-33.
200. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthop.* 2008;79(3):335-41.
201. Blom AW, Brown J, Taylor AH, Pattison G, Whitehouse S, Bannister GC. Infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Br).* 2004;86:688-691.
202. Knutson K, Hovelius L, Lindstrand A, Lidgren L. Arthrodesis after failed knee arthroplasty: A nationwide multicenter investigation of 91 cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;191:202-211.
203. Rand JA. Alternatives to reimplantation for salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75A(2):282-289.
204. Wiedel JD. Salvage of infected total knee fusion: the last opción. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;404:139-142.
205. Behr JT, Chmell SJ, Schwartz CM. Knee arthrodesis for failed total knee arthroplasty. *Arch Surg.* 1985;120(3):350-4.
206. Mabry TM, Jacofsky DJ, Haidukewych GJ, Hanssen AD. Comparison of intramedullary nailing and external fixation knee arthrodesis for the infected knee replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;464:11-5.
207. Beaulé PE, Matta JM, Mast JW. Hip arthrodesis: current indications and techniques. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002;10(4):249-58.
208. Kostuik J, Alexander D. Arthrodesis for failed arthroplasty of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;188:173-182.
209. Ahlgren SA, Gudmundsson G, Bartholdsson. Function after removal of a septic total hip prosthesis. A survey of 27 Girdlestone hips. *Acta Orthop Scand.* 1980;51(3):541-5.
210. Bourne RB, Hunter Ga, Rorabeck CH, Macnab JJ. A six-year follow-up of infected total hip replacements managed by Girdlestone's arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1984;66(3):340-3.
211. Basu I, Howes M, Jowett C, Levack B. Girdlestones excision arthroplasty: current update. *Int J Surg.* 2011;9(4):310-3.
212. Sharma H, De Leeuw J, Rowley DI. Girdlestone resection arthroplasty following failed surgical procedures. *Int Orthop.* 2005 Apr;29(2):92-5.

213. Falahee MH, Matthews, Kaufer H. Resection arthroplasty as a salvage procedure for a knee with infection after a total arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69:1013-1021.
214. Simmons TD, Stern SH. Diagnosis and management of the infected total knee arthroplasty. *Am J knee Surg* 1996;9(2):99-106.
215. Fedorka CJ, Chen AF, McGarry WM, Parvizi J, Klatt BA. Functional ability after above-the-knee amputation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(4):1024-32.
216. Krijnen MR, Wuisman PI. Emergency hemipelvectomy as a result of uncontrolled infection after total hip arthroplasty: two case reports. *J Arthroplasty.* 2004;19(6):803-8.
217. Widmer Af, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis.* 1990;162: 96-102.
218. Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ.* 2009 29;338:b1773.
219. Legout L, Senneville E. Periprosthetic joint infections: clinical and bench research. *ScientificWorldJournal.* 2013 27;2013:549091.
220. Kadurugamuwa JL, Sin LV, Yu J, Francis KP, Purchio TF, Contag PR. Noninvasive optical imaging method to evaluate postantibiotic effects on biofilm infection in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2283-7.
221. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combination. *Clin Infect Dis.* 1992; 14:1251-3.
222. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Zannier A, Curvale G, Raoult D. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of Staphylococcus-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agent Chemother.* 1993;37:1214-8.
223. Senneville E, Poissy J, Legout L, Dehecq C, Loiez C, Valette M, et al. Safety of prolonged high-dose levofloxacin therapy for bone infections. *J Chemother.* 2007;19 (6):688-93.
224. Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AW, Daffy JR, Choong PF, et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(6): 586-91.
225. Hellmark B, Unemo M, Nilsson-Augustinsson A, Söderquist B. In vitro antimicrobial synergy testing of coagulase-negative staphylococci isolated from prosthetic joint infections using Etest and with a focus on rifampicin and linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(5):591-5.

226. Gómez J, Canovas E, Baños V, Martínez L, García E, Hernández-Torres A, et al. Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(9):4308-10.
227. Papadopoulos A, Plachouras D, Giannitsioti E, Poulakou G, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Efficacy and tolerability of linezolid in chronic osteomyelitis and prosthetic joint infections: a case-control study. *J Chemother.* 2009;21(2):165-9.
228. Molina-Manso D, del Prado G, Ortiz-Pérez A, Manrubia-Cobo M, Gómez-Barrena E, Cordero-Ampuero J, et al. In vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections. *J Antibiot (Tokyo).* 2012;65(10):505-8.
229. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):5626-32.
230. Cortes NJ, Lloyd JM, Koziol L, O'Hara L. Successful clinical use of daptomycin-impregnated bone cement in two-stage revision hip surgery for prosthetic joint infection. *Ann Pharmacother.* 2013;47(1):e2.
231. Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(11):4772-7.
232. Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, Peel TN, Daffy JR, Choong PF, et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(6):862-7.
233. Jaén N, Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, García-Ramiro S, Bosch J, et al. Long-term outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with retention of prosthesis. *Rev Esp Quimioter.* 2012;25(3):194-8.
234. Brouqui P, Rousseau MC, Stein A, Drancourt M, Raoult D. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa*-infected orthopedic prostheses with ceftazidime-ciprofloxacin antibiotic combination. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(11):2423-5.
235. Bernard L, Hoffmeyer P, Assal M, Vadaux P, Schrenzel J, Lew D. Trends in the treatment of orthopaedic prosthetic infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:127-9.
236. Wolcott RD, Rumbaugh KP, James G, Schultz G, Phillips P, Yang Q, et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. *J Wound Care.* 2010;19(8):320-8.

237. Berdal JE, Skamm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjonholt JV. Use of rifampicina and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Oct;11(10): 843-5.
238. Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect.* 2010;61(2):152-32.
239. Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Maculé F, Sierra J, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(3):439-44.
240. Soriano A, García S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(9): 930-3.
241. Puhto AP, Puhto T, Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(11):1143-8.
242. Brandt CM, Duffy MC, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with prosthesis removal and delayed reimplantation arthroplasty. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(6):553-8.
243. Bargiotas K, Wohlrab D, Sewecke JJ, Lavinge G, DeMeo PJ, Sotereanos NG. Arthrodesis of the knee with a long intramedullary nail following the failure of a total knee arthroplasty as the result of infection. *Surgical technique. J Bone Joint Surg Am.* 2007;89 Suppl 2:103-10.
244. Gehrke T, Kendoff D. Peri-prosthetic hip infections: in favour of one-stage. *Hip Int.* 2012;22 Suppl 8:S40-5.
245. McKenna PB, O'Shea K, Masterson EL. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(4):489-94.
246. Hoad-Reddick DA, Evans CR, Norman P, Stockley I. Is there a role for extended antibiotic therapy in a two-stage revision of the infected knee arthroplasty?. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Feb;87(2):171-4.
247. Stockley I, Mockford BJ, Hoad-Reddick A, Norman P. The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(2):145-8.
248. Whittaker JP, Warren RE, Jones RS, Gregson PA. Is prolonged systemic antibiotic treatment essential in two-stage revision hip replacement for chronic Gram-positive infection? *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(1):44-51.

249. Pavoni GL, Giannella M, Falcone M, Scorzolini L, Liberatore M, Carlesimo B, et al. Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: retrospective analysis of an 8-year experience. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(9):831-7.
250. Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(414):55-60.
251. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):711-3.
252. Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics*. 1991;14(8):841-4.
253. König DP, Schierholz JM, Münnich U, Rütt J. Treatment of staphylococcal implant infection with rifampicina-ciprofloxacin in stable implants. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2001;121(5):297-9.
254. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, Raoult D, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimetropim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(12):3086-91.
255. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol*. 2009; 62(6):505-15.
256. Whitman CB, Joseph JM, Sjöholm LO. Cephalosporin-induced leucopenia following rechallenge with cefoxitin. *Ann Pharmacother*. 2008;42(9):1327-32.
257. Duff JM, Moreb JS, Murwalla F. Severe neutropenia following a prolonged course of vancomycin that progressed to agranulocytosis with drug reexposure. *Ann Pharmacother*. 2012;46(1):e1.
258. Peralta G, Sánchez-Santiago MB. Beta-lactam-induced neutropenia. An old forgotten companion. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(8):485-91.
259. Scheetz MH, Mckoy JM, Parada JP, Djulbegovic B, Raisch DW, Yarnold PR, et al. Systematic review of piperacillin-induced neutropenia. *Drug Saf*. 2007;30(4):295-306.
260. Ducel G, Fabry J, Nicolle L. Prevención de las infecciones nosocomiales. España. Organización Mundial de la Salud. 2003 (consultado 3/2015). Disponible en: <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/VINCat/Documents/Manuals/Arxius/manuel-oms.pdf>.
261. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect*. 2008;70 Suppl 2:3-10.

262. Acklind YP, Widmer AF, Renner RM, Frei R, Gross T. Unexpectedly increased rate of surgical site infections following implant surgery for hip fractures: problem solution with the bundle approach. *Injury*. 2011;42(2):209-16.
263. Stulberg JJ, Delaney CP, Neuhauser DV, Aron DC, Fu P, Koroukian SM. Adherence to surgical care improvement project measures and the association with postoperative infections. *JAMA*. 2010 23;303(24):2479-85.
264. Wiick EC, Hobson DB, Bennett JL, Demski R, Maragakis L, Gearhart SL, et al. Implementation of a surgical comprehensive unit-based safety program to reduce surgical site infections. *J Am Coll Surg*. 2012;215(2):193-200.
265. Kapadia BH, Pivec R, Johnson AJ, Issa K, Naziri Q, Daley JA, et al. Infection prevention methodologies for lower extremity total joint arthroplasty. *Expert Rev Med Devices*. 2013;10(2):215-24.
266. Prokuski L. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16(5):283-93.
267. Trilla A, Mensa J. Preoperative antibiotic prophylaxis. En: Wenzel RP, editor. *Prevention and control of nosocomial infections*. Baltimore, Maryland (EEUU); Editorial Williams and Wilkins; 1997. p. 867-887.
268. Periti P, Stringa G, Mini E. Comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. Italian Study Group for Antimicrobial Prophylaxis in Orthopedic Surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:113-119.
269. Periti P, Mini E, Mosconi G. Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: The role of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41:329-340.
270. Barberán J, Bouza E, Aguado JR, Aranza JA, García-Rodríguez JA, Prieto J, et al. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección de prótesis articulares. *Rev Esp Quimioterap*. 2003;16(4):467-478.
271. Barberán J, Carroquino G, Gomis M. Preguntas y respuestas sobre infecciones de prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18:370-5.
272. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961;50:161-168.
273. Classen DC, Evans RS, Pestonik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 1992;326:281-6.
274. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck R, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg*. 2008;247(6):918-26.

275. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1706-15.
276. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis*. 1994;18:422-427.
277. Bratzler DW, Houck PM. Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*. 2005;189(4):395-404.
278. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Mensa J, Trilla A, Cainzos M. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Profilaxis con antimicrobianos en cirugía. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(7):335-40.
279. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000;101(25):2916-21.
280. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79(4):590-5.
281. Southwood RT, Rice JL, McDonald PJ, Hakendorf PH, Rozenbids MA. Infection in experimental arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res*. 1987;224:33-6.
282. Legout L, Beltrand E, Migaud H, Senneville E. Antibiotic prophylaxis to reduce the risk of joint implant contamination during dental surgery seems unnecessary. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;98(8):910-4.
283. Barbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):8-16.
284. Cioffi GA, Terezhalmay GT, Taybos GM. Total joint replacement: a consideration for antimicrobial prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;66(1):124-9.
285. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(6):605-27.
286. National Institute for Health and Clinical Excellence. Surgical site infection, prevention and treatment of surgical site infection. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London; 2008.

287. Bhardwaj AK, Vinothkumar K, Rajpara N. Bacterial quorum sensing inhibitors: attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013 1;8(1):68-83.
288. Espigares JL, Hernández Torres E. Cost-outcome analysis of joint replacement: evidence from a Spanish public hospital. *Gac Sanit.* 2008;22:337-43.
289. Serra-Sutton V, Tebé C, Martínez Cruz O, García-Altés A, Espallargues M. Registro de artroplastias de Cataluña. Segundo informe datos de 2005-2010. Barcelona: Agencia de Información, Evaluación y Calidad en Salud. Servicio Catalán de la Salud. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya; 2012.
290. Centers for Disease Control and Prevention. National Hospital Discharge Survey: 2010 table. Procedures by selected patient characteristics-Number by procedure category and age. Centers for Disease Control and Prevention, 2013, Atlanta, GA. (consultado 3/2015). Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/inpatient-surgery.htm>
291. Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, Goldie SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly. *Clin Infect Dis.* 2001 1;32(3):419-30.
292. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis.* 2003 1;36(9):1157-61.
293. Edwards C, Counsell A, Boulton C, Moran CG. Early infection after hip fracture surgery: risk factors, costs and outcome. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(6):770-7.
294. Azanza JR. ¿Cuál es el coste de una infección de prótesis? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:43-5.
295. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4):780-5.
296. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical wound infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical site infections. *Am J Infect Control.* 1992;20:271-4.
297. Magiorakos AP; Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas MR, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
298. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis.* 2006 15;42(4):471-8.
299. Jover-Sáenz A, Barcenilla-Gaite F, Torres-Puig-Gros J, Mas-Atance J, Garrido-Calvo S, Porcel-Pérez JM. Infección de prótesis total de rodilla y cadera. *Epidemiología*

descriptiva, terapéutica y evolución en un hospital de segundo nivel durante 10 años. *An Med Interna*. 2007;24(1):19-23.

300. De Man FH, Sendi P, Zimmerli W, Maurer TB, Ochsner PE, Ilchmann T. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. *Acta Orthop*. 2011;82(1):27-34.

301. Göksan SB, Freeman MA. One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1992;74(1):78-82.

302. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;461:48-53.

303. Scott IR, Stockley I, Getty CJ. Exchange arthroplasty for infected knee replacements. A new two-stage method. *J Bone Joint Surg Br*. 1993;75(1):28-31.

304. Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80:1306-1313.

305. Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(428):35-9.

306. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2011;53 (4):334-40.

307. Choong PF, Dowsey MM, Carr D, Daffy J, Stanley P. Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampin-based regimen. *Acta Orthop*. 2007;78(6):755-65.

308. Mazurek M, Girard P. Infecciones. En: Horwitz D, Cordero J, coordinadores. *Monografías AAOS-SECOT. Infecciones*; 2012 (2):29-39.

309. García-Pont J, Blanch-Falp J, Coll-Colell R, Rosell-Abaurrea F, Tapiz-Reula A, Dorca-Badía E, et al. Infección de prótesis articulares: estudio prospectivo en 5 hospitales de Cataluña. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(3):157-61.

310. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(10):1330-8.

311. Marchant MH Jr, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(7):1621-9.

312. Aslam S, Reitman C, Darouiche RO. Risk factors for subsequent diagnosis of prosthetic joint infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(3):298-301.

313. Peel TN, Dowsey MM, Daffy JR, Stanley PA, Choong PF, Buising KL. Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. *J Hosp Infect.* 2011;79(2):129-33.
314. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(7):1710-5.
315. Del Toro MD, Nieto I, Nuño E, Guerrero F, Palomino J, Corzo J. ¿Qué clasificación es la más adecuada en la infección de prótesis articular?. En: *Avances en Enfermedades Infecciosas, Resumen de Comunicaciones orales y Pósters del Congreso, XIV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.* Sevilla. 2012. p. 69.
316. Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis.* 2009 1;4(7):1036-43.
317. Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(11):1431-7.
318. Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(10):2730-6.
319. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;2(2):302-45.
320. Larsen LH, Lange J, Xu Y, Schönheyder HC. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 3):309-16.
321. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, Stockley I. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006;21(2):221-6.
322. Windsor RE, Insall JN, Urs WK, Miller DV, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(2):272-8.
323. Shanmugasundaram S, Ricciardi BF, Briggs TW, Sussmann PS, Bostrom MP. Evaluation and management of periprosthetic joint infection-an international, Multicenter Study. *HSS J.* 2014;10(1):36-44.
324. Müller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty-evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to

preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res.* 2008 21;3:31.

325. Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karay MJ, Schmidt SM, Gomez Urena EO, et al. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2280-7.

326. Marín M, Esteban J, Meseguer MA, Sánchez-Somolinos M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(8):534-40.

327. Bernard L, Uçkay I, Vuagnat A, Assal M, Stern R, Rohner P, et al. Two consecutive deep sinues tract cultures predict the pathogen of osteomyelitis. *Int J Infect Dis.* 2010;14 (5):e390-3.

328. Onuminya JE. A prospective evaluation of the diagnostic value of sinus specimen cultures in chronic osteomyelitis. *Trop Doct.* 2006;36(1):38-9.

329. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2002 16;2:8.

330. Ulug M, Ayaz C, Celen MK, Geyik MF, Hosoglu S, Necmioglu S. Are sinus-track cultures reliable for identifying the causative agent in chronic osteomyelitis? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(11):1565-70.

331. Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal VK, Moric M, Segreti J, Huddleston JI 3rd, et al. Should draining wounds and sinuses associated with hip and knee arthroplasties be cultured? *J Arthroplasty.* 2013;28(8 Suppl):133-6.

332. Cuñé J, Soriano A, Martínez JC, García S, Mensa J. A superficial swab culture is useful for microbiologic diagnosis in acute prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(2):531-5.

333. Carrega G, Bartolacci V, Burastero G, Casalino Finocchio G, Grappiolo G, et al. Etiology of prosthetic joint infections in a tertiary care centre in Italy. *Infez Med.* 2008; 16(4):204-8.

334. Fitzgerald RH Jr, Jones DR. Hip implant infection. Treatment with arthroplasty and late total hip arthroplasty. *Am J Med.* 1985 28 ;78(6B):225-8.

335. Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis.* 2009 1;49(7):1036-43.

336. Giulieri SG, Graber P, Ochner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection.* 2004; 32(4):222-8.

337. Guerrero C, Sánchez C. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología. Segunda edición. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC)*; 2003. [consultado 6/2014]. Disponible en <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia>.
338. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLargy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* 2007;55(1):1-7.
339. Sharma D, Douglas J, Coulter C, Weinrauch P, Crawford R. Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric peri-operative antibiotics. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008;16(3):339-42.
340. Ip D, Yam SK, Chen CK. Implications of the changing pattern of bacterial infections following total joint replacements. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2005;13(2):125-30.
341. Sousa R, Pereira A, Massada M, da Silva MV, Lemos R, Costa e Castro J. Empirical antibiotic therapy in prosthetic joint infections. *Acta Orthop Belg.* 2010;76(2):254-9.
342. Benito N, Franco M, Ribera A, Sorli L, Fernández-Sampedro M. Risk Factors for Multi-Drug Resistant Organisms in Prosthetic Joint Infections. Abstrac K-1709: ICAAC 2014, Washintong.
343. Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis.* 2008 15;46(8):1221-6.
344. El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(8):961-7.
345. Soriano A, García S, Ortega M, Almela M, Gallart X, Vila J, Sierra J, Tomas X, Martínez JA, Mensa J. Tratamiento de la infección aguda de la artroplastia total o parcial de cadera con desbridamiento y régimen antibiótico oral. *Med Clin (Barc)*. 2003 21;121(3) 81-5.
346. Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez MJ, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med.* 2006;119(11):993.
347. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(3):569-75.

348. Hsieh PH, Huang KC, Lee PC, Lee MS. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer: retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(2):392-7.
349. Lora-Tamayo. Short vs. long duration of levofloxacin+ritampin for acute Staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: Preliminary results of a clinical trial 53rd ICAAC, Denver 2013.
350. Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(5):433-9.
351. Habermeyer P, Magosch P. Strategies in revision shoulder arthroplasty. *Orthopade.* 2013;42(7):542-51.
352. Skyttä ET, Koivu H, Eskelinen A, Ikävalko M, Paavolainen P, Remes V. Total ankle replacement: a population-based study of 515 cases from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2010;81(1):114-8.
353. Konigsberg BS, Della Valle CJ, Ting NT, Qiu F, Sporer SM. Acute hematogenous infection following total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29 (3):469-72.
354. Gardner J, Gioe TJ, Tatman P. Can this prosthesis be saved?: implant salvage attempts in infected primary TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(4):970-6.
355. Sherrell JC, Fehring TK, Odum S, Hansen E, Zmistowski B, Dennis A, et al. Periprosthetic Infection Consortium. The Chitranjan Ranawat Award: fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and débridement for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(1):18-25.
356. Chiu FY, Chen CM. Surgical debridement and parenteral antibiotics in infected revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;461:130-5.
357. Olsen MA, Nepple JJ, Riew KD, Lenke LG, Bridwell KH, Mayfield J, et al. Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(1):62-9.
358. Han HS, Kang SB. Relations between long-term glycemic control and postoperative wound and infectious complications after total knee arthroplasty in type 2 diabetics. *Clin Orthop Surg.* 2013;5(2):118-23.
359. Ata A, Lee J, Bestle SL, Desemone J, Stain SC. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Arch Surg.* 2010;145(9):858-64.
360. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg.* 2013;257(1):8-14.
361. Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology.* 2009;110(2):408-21.

362. Le NN, Rose MB, Levinson H, Klitzman B. Implant healing in experimental animal models of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 1;5(3):605-18.
363. Masters JP, Smith NA, Foguet P, Reed M, Parsons H, Sprowson AP. A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 29;14:222.
364. Ekpo TE, Berend KR, Morris MJ, Adams JB, Lombardi AV Jr. Partial two-stage exchange for infected total hip arthroplasty: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(2):437-48.
365. Morley JR, Blake SM, Hubble MJ, Timperley AJ, Gie GA, Howell JR. Preservation of the original femoral cement mantle during the management of infected cemented total hip replacement by two-stage revision. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(3):322-7.
366. Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res*. 2011;29(4):617-22.
367. Gómez-Barrena E, Esteban J, Medel F, Molina-Manso D, Ortiz-Pérez A, Cordero-Ampuero J, et al. Bacterial adherence to separated modular components in joint prosthesis: a clinical study. *J Orthop Res*. 2012;30(10):1634-9.
368. Lass R, Giurea A, Kubista B, Hirschl AM, Graninger W, Presterl E, et al. Bacterial adherence to different components of total hip prosthesis in patients with prosthetic joint infection. *Int Orthop*. 2014;38(8):1597-602.
369. Singer J, Merz A, Frommelt L, Fink B. High rate of infection control with one-stage revision of septic knee prostheses excluding MRSA and MRSE. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(5):1461-71.
370. Gooding CR, Masri BA, Duncan CP, Greidanus NV, Garbuz DS. Durable infection control and function with the PROSTALAC spacer in two-stage revision for infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(4):985-93.
371. Meek RM, Masri BA, Dunlop D, Garbuz DS, Greidanus NV, McGraw R, et al. Patient satisfaction and functional status after treatment of infection at the site of a total knee arthroplasty with use of the PROSTALAC articulating spacer. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:1888–1892.
372. Baker P, Petheram TG, Kurtz S, Kontinen YT, Gregg P, Deehan D. Patient reported outcome measures after revision of the infected TKR: comparison of single versus two-stage revision. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21(12):2713-20.
373. Goldman RT, Scuderi GR, Insall JN. 2-stage reimplantation for infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(331):118-24.

374. Aboltins C, Dowsey MM, Peel T, Lim WK, Parikh S, Stanley P, et al. Early prosthetic hip joint infection treated with debridement, prosthesis retention and biofilm-active antibiotics: functional outcomes, quality of life and complications. *Intern Med J.* 2013;4 (7):810-5.
375. Kim TW, Makani A, Choudhury R, Kamath AF, Lee GC. Patient-reported activity levels after successful treatment of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012;27(8Suppl):81–5.
376. Dawson J, Fitzpatrick R, Murray D, Carr A. Questionnaire on the perceptions of patients about total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(1):63-9.
377. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(248):13-4.
378. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 1969;51(4):737-55.
379. López Alonso SR, Martínez Sánchez CM, Romero Cañadillas AB, Navarro Casado F, González Rojo J. Metric properties of WOMAC questionnaires-original and reduced versions-to measure symptoms and Physical Functional Disability. *Aten Primaria.* 2009;41(11):613-20.
380. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary test of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34 (3):220-33.
381. Herdman M, Badia X, Berra S. EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care. *Aten Primaria:* 2001 15;28(6):425-30.
382. Partanen J, Syrjälä H, Vähänikkilä H, Jalovaara P. Impact of deep infection after hip fracture surgery on function and mortality. *J Hosp Infect.* 2006;62(1):44-9.
383. Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. REIPI Group (Spanish Network for Research in Infectious Disease). Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(12):1789-95.
384. Trebse R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(2):249-56.
385. Pollard TC, Newman JE, Barlow NJ, Price JD, Willett KM. Deep wound infection after proximal femoral fracture: consequences and costs. *J Hosp Infect.* 2006;63:133–139.
386. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone.* 2008;42(2):278-85.

387. Albaba M, Cha SS, Takahashi PY. The Elders Risk Assessment Index, an electronic administrative database-derived frailty index, can identify risk of hip fracture in a cohort of community-dwelling adults. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(7):652-8.
388. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care.* 2007;30(4):835-41.
389. Koh WP, Wang R, Ang LW, Heng D, Yuan JM, Yu MC. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1766-70.
390. García-Alvarez F, Al-Ghanem R, García-Alvarez I, López-Baisson A, Bernal M. Risk factors for postoperative infections in patients with hip fracture treated by means of Thompson arthroplasty. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50(1):51-5.
391. Smith GH, Tsang J, Molyneux SG, White TO. The hidden blood loss after hip fracture. *Injury.* 2011;42(2):133-5.
392. Cheung EV, Sperling JW, Cofield RH. Infection associated with hematoma formation after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(6):1363-7.
393. Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T, et al. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res.* 2002;20(3):506-15.
394. Lora-Tamayo J, Euba G, Ribera A, Murillo , Pedrero S, García-Somoza D, et al. Infected hip hemiarthroplasties and total hip arthroplasties: differential findings and prognosis. *J Infect.* 2013;67(6):536-44.
395. Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(6):1397-404.
396. Font-Vizcarra L, Zumbado A, García S, Bosch J, Mensa J, Soriano A. Relationship between haematoma in femoral neck fractures contamination and early postoperative prosthetic joint infection. *Injury.* 2011;42(2):200-3.
397. Berbari EF, Osmon DR, Duffy MC, Harmssen RN, Mandrekar JN, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes. *Clin Infect Dis.* 2006 15;42(2): 216-23.
398. Yu L, Wang Y, Chen J. Total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: meta-analysis of randomized trials. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(8):2235-43.
399. Kuiper JW, Vos SJ, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HC, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop.* 2013;84(4):380-6.

400. Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):350-5.
401. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 (7):1098-100.
402. Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Tornero E, García E, et al. Efficacy of debridement in hematogenous and early post-surgical prosthetic joint infections. *Int J Artif Organs.* 2011;34(9):863-9.
403. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, Pham-Williams T, Kassis C, Bahna P, et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(1):54-60.
404. Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. *Clin Infect Dis.* 1993;16(4):567-73.
405. Espersen F, Frimodt-Møller N, Thamdrup Rosdahl V, Skinhøj P, Bentzon MW. Changing pattern of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*: study of cases of bacteremia in Denmark, 1959-1988. *Rev Infect Dis.* 1991;13(3):347-58.
406. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect.* 2011;63(1):17-22.
407. Legout L, Senneville E, Stern R, Yazdanpanah Y, Savage C, Roussel-Delvalez M, et al. Treatment of bone and joint infections caused by Gram-negative bacilli with a cefepime-fluoroquinolone combination. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(10):1030-3.
408. McDonald DJ, Fitzgerald RH Jr, Ilstrup DM. Two-stage reconstruction of a total hip arthroplasty because of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1989;71(6):828-34.
409. Schurman DJ, Wheeler R. Gram negative bone and joint infection: sixty patients treated with amikacin. *Clin Orthop Relat Res.* 1978;(134):268-74.
410. Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty.* 2011;26 (6 Suppl):104-8.
411. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56 (5):2386-91.
412. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, Del Toro MD, Cobo J, et al. REIPI Group for the Study Prosthetic Infection. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):911-9.

413. Di Bonaventura G, Spedicato I, D'Antonio D, Robuffo I, Piccolomini R. Biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, and ceftazidime. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:151–160.
414. Abdi-Ali A, Mohammadi-Mehr M, Agha Alaei Y. Bactericidal activity of various antibiotics against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:196–200.
415. Neut D, Hendriks JG, Van Horn JR, Van der Mei HC, Busscher HJ. *Pseudomonas aeruginosa* formation and slime excretion on antibiotic-loaded bone cement. *Acta Orthop* 2005;76:109–114.
416. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2002 1;65(3):455-64.
417. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):89-124.
418. Rimmelé T, Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Bel JC, Guyot R, et al. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:533–5.
419. Uçkay I, Bernard L. Gram-negative versus gram-positive prosthetic joint infections. *Clin Infect Dis* 2010;50:795.
420. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2012 1;5 (3):393-407.