

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Caracterización y pronóstico de la infección de prótesis articular tipo cultivos intra-operatorios positivos**

**Characterization and prognosis of positive intraoperative cultures in prosthesis joint infection**

**Autor:**

**Claudia Santos García**

**Director:**

**Dra. Marta Fernández Sampedro**

**Santander, Junio 2019**

## **ÍNDICE**

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>2. ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
4.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR .....	7
4.2. ETIOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.....	8
4.3. FACTORES DE RIESGO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR .....	11
4.4. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR .....	13
4.5. MICROORGANISMOS INVOLUCRADOS SEGÚN EL TIPO DE INFECCIÓN .....	15
4.6. CLÍNICA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR .....	16
4.7. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE LA PRÓTESIS ARTICULAR.....	16
4.7.1. Criterios diagnósticos.....	16
4.7.2. Datos de laboratorio .....	18
4.7.3. Estudio histológico .....	19
4.7.4. Diagnóstico microbiológico .....	19
4.7.5. Pruebas de imagen .....	21
4.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	22
4.9. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR .....	22
4.9.1. Tratamiento médico .....	23
4.9.2. Tratamiento quirúrgico .....	26
4.9.3. Seguimiento y controles.....	28
4.10. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR .....	28
<b>5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
5.1. HIPÓTESIS .....	29
5.2. OBJETIVOS .....	29
5.2.1. Objetivo principal.....	29
5.2.2. Objetivos secundarios .....	29

<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	30
6.2. PERIODO DEL ESTUDIO.....	30
6.3. ÁMBITO DEL ESTUDIO .....	30
6.4. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	30
6.5. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN .....	31
6.5.1. Variables principales.....	31
6.5.2. Variables secundarias .....	31
6.5.3. Definiciones.....	31
6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....	33
6.7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	33
<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
7.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....	34
7.2. FACTORES RELACIONADOS CON LOS MOTIVOS DE REVISIÓN DE LA PRÓTESIS.	36
7.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	38
7.4. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON IPA-CIOP .....	41
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>45</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>48</b>
<b>10. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>49</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>50</b>

## 1. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La infección de prótesis articular tipo cultivos intraoperatorios positivos (IPA-CIOP) se caracteriza por la presencia inesperada de microorganismos con valor patógeno durante una revisión de prótesis supuestamente aséptica. La literatura médica ofrece poca información no existiendo recomendaciones diferenciadas de la duración y exigencia de antibioterapia en estos casos. El objetivo del estudio fue analizar los factores clínicos, microbiológicos y quirúrgicos predictores de fracaso microbiológico y fallo del implante.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de IPA-CIOP entre los años 2009 y 2017 con un seguimiento posterior mínimo de 12 meses. Se recogieron las características demográficas, clínicas, microbiológicas, histológicas y terapéuticas en el hospital HUMV. Se valoró las diferencias pronósticas entre las de cirugías de recambio de todos los componentes de la prótesis (CIOP-completos) o si de tan sólo se cambiaba uno (CIOP-parciales) y, así como los de presentación clínica sugestiva de aflojamiento aséptico (CIOP-típicos) y los de luxación recidivante de prótesis o fractura periprotésica (CIOP-atípicos). Se realizó un análisis comparativo entre los casos con buena evolución y con fallo del implante.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 53 pacientes con IPA-CIOP, 34 (64,2%) hombres y 19 (35,8%) mujeres. Globalmente, la edad media fue de 65,9 (DE 12,5); en los pacientes con luxación la edad media fue mayor: 79,1 (DE 4,9) ( $p=0.018$ ). La prótesis afectada se localizó preferentemente en la cadera (84,9%,  $n=45$ ) vs la rodilla (15,1%,  $n=8$ ). Con respecto a la prótesis resultante de la IPA-CIOP, en 32 pacientes (60,4%) la prótesis afectada fue primaria, mientras que en 21 pacientes (39,6%) se trataba de una prótesis de revisión. La prótesis de revisión fue más frecuente en la luxación (83,3%), al contrario que en resto de los grupos ( $p=0,039$ ). Los estafilococos fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, excepto en los pacientes con luxación de su prótesis, en los que un 50% eran bacilos gram negativos (BGN) ( $p=0.009$ ). Asimismo, en los pacientes con fallo del implante (7,6%,  $n=4$ ) predominaron en un 50% los BGN ( $p=0.025$ ). Se observaron diferencias significativas en los cultivos informados como escaso crecimiento en los recambios protésicos completos ( $p=0.015$ ). En los pacientes con fractura periprotésica la edad del implante fue mayor que en el resto, con una media de 8,78 años (DE 12,56) ( $p=0.033$ ). Los pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico (84,2%,  $n=16$ ) tenían más riesgo de IPA-CIOP en el recambio protésico completo ( $p=0.002$ ).

**CONCLUSIÓN:** La tasa global de fracaso microbiológico fue del 7.6%. Los pacientes con revisión de prótesis por luxación y en cuyos cultivos intra-operatorios se aísla un BGN, tienen un riesgo estadísticamente significativo mayor de desarrollar una IPA-CIOP con fracaso microbiológico. Además, tenemos que prestar especial interés a aquellos cultivos informados como escaso crecimiento, ya que en nuestro estudio se han advertido como responsables de IPA-CIOP siendo estadísticamente significativo en recambios protésicos completos.

**PALABRAS CLAVE:** Infección de prótesis articular. Cultivos intra-operatorios positivos. Fracaso microbiológico. Fallo del implante.

## 2. ABSTRACT

**BACKGROUND:** Positive intraoperative culture in prosthetic joint infection (PJI-PIOC) is characterized by the unexpected presence of microorganisms with pathogen value during a joint prosthetic revision that is apparently aseptic. Medical literature offers few information about it, it does not exist differentiated recommendations about the duration and requirement of the antibiotic therapy on these cases. The objective of the study was to analyze the clinical factors, microbiological and surgical predictors of microbiological failure and implant failure.

**MATERIAL AND METHODS:** A retrospective observational study was made in patients with PJI-PIOC diagnosis between 2009 and 2017, with a minimum 12 months follow up. Demographical, clinical, microbiological, histological and therapeutic factors of the HUMV hospital were collected. Prognostic differences between replacement surgeries of all the components of the prosthesis (PIOC-complete) or if only one was replaced (PIOC-partial) were valued, as well as those with clinical presentation suggestive of aseptic loosening (PIOC-typical) and those with recurrent luxation or periprosthetic fractures (PIOC-atypical). A comparative analysis between both cases was made with positive evolution and failure of the implant.

**RESULTS:** 53 patients with PJI-PIOC were included, 34 (64, 2%) men y 19 (35,8%) women. Globally, the average age was 65, 9 (DE 12, 5); it was higher in patients with luxation: 79,1 (DE 4,9) ( $p=0.018$ ). The affected prosthesis was preferably located in the hip (84,9%,  $n=45$ ) vs the knee (15,1%,  $n=8$ ). About the resultant PJI-PIOC prosthesis, in 32 patients (60,4%) the affected prosthesis was primary, while in 21 patients (39,6%) was about a revision prosthesis. The revision prosthesis was more frequent in luxation (83,3%), unlike the rest of the groups ( $p=0,039$ ). Staphylococci were the most frequently isolated microorganisms, except in the patients with luxation in their prosthesis, where a 50% were gram negative bacilli ( $p=0.009$ ). Likewise, in patients with implant failure (7,6%,  $n=4$ ) predominated the gram negative bacilli ( $p=0.025$ ) in a 50%. The informed as few growth cultures were statistically significant in the complete prosthetic replacement ( $p=0.015$ ). Patients with periprosthetic fracture had a higher implant age than the others, with an average of 8,78 (DE 12,56) ( $p=0.033$ ). Patients who did not receive antibiotic treatment (84,2%,  $n=16$ ) had more risk of PJI-PIOC in the complete prosthetic replacement ( $p=0.002$ ).

**CONCLUSIONS:** Patients who undergo revision of their prosthesis due to luxation and in whose intra-operative cultures a gram negative bacilli is isolated, have a statistically significant higher risk of developing a PJI-PIOC with microbiological failure. In addition, we have to pay special attention to the treatment of cultures reported as few growth, since in our study they have been noticed as responsible for IPA-CIOP being statistically significant in complete prosthetic replacements.

**KEYWORDS:** Prosthetic joint infection. Positive intra-operative cultures. Microbiological failure. Implant failure.

### 3. INDICE DE ABREVIATURAS

AR: Artritis Reumatoide

ASA: American Society of Anesthesia

BGN: Bacilo Gram-Negativo

CIOP: Cultivos Intra-Operatorios Positivos

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

FDG-PET: Tomografía de Emisión de Positrones con Fluor<sup>18</sup>desoxiglucosa

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica

ICM: International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection

ICT: Infección Crónica Tardía

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IHA: Infección Hematógena Aguda

IPA: Infección de Prótesis Articular

IPA-CIOP: Infección de Prótesis Articular tipo Cultivos Intra-Operatorios Positivos

IPP: Infección Postoperatoria Precoz

MSIS: Musculo-Skeletal Infection Society

NNIS: National Nosocomial Index Score

PCR: Proteína-C-Reactiva

PMN: Polimorfonuclear

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SARM: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina

SCN: Estafilococo Coagulasa Negativo

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TAS: Terapia Antibiótica Supresiva

VSG: Velocidad de Sedimentación Glomerular

## **4. INTRODUCCIÓN**

En las últimas décadas, las prótesis articulares o artroplastias han supuesto un gran avance en la cirugía ortopédica, constituyendo un método eficaz en pacientes con patología articular permitiendo la recuperación funcional y la desaparición del dolor (1,2). Una de las complicaciones más importantes asociadas con la implantación de prótesis articulares es la infección (3). Se trata de la segunda causa de fracaso de implante, siendo la primera el aflojamiento aséptico (4). Aunque la infección de prótesis articular (IPA) ocurre en una pequeña proporción de pacientes, es una complicación devastadora y se espera que el número absoluto de tales infecciones aumente en los próximos años (2).

El diagnóstico de infección asociada a implante ortopédico es complejo, especialmente en aquellos casos causados por microorganismos de baja virulencia o cuando el paciente está inmunocomprometido. No hay una herramienta completamente sólida para el diagnóstico de IPA y éste se realiza de acuerdo al balance de probabilidades basado en varias pruebas diagnósticas preoperatorias. La confirmación microbiológica del diagnóstico de IPA requiere el aislamiento de un microorganismo causante y, en algunos casos, el diagnóstico se basa en los cultivos intra-operatorios positivos no esperados tomados de forma rutinaria durante la cirugía de revisión ya sea directamente del implante retirado o del tejido peri-implante. Por esta razón se cree que la tasa de IPA es considerablemente superior a la notificada por los registros conjuntos. Esto plantea la cuestión de la importancia de tales cultivos intra-operatorios incidentales. La evidencia actual está limitada por el pequeño número de casos de este tipo de infecciones microbiológicas, se supone el 5% del total de las IPA, de tal forma, que no se conoce con exactitud si la aparición de cultivos intra-operatorios positivos (CIOP) en las presuntas revisiones asépticas influye en el resultado relacionado con el implante (5,6).

### **4.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR**

Cada año, en los Estados Unidos se realizan más de un millón de artroplastias totales de rodilla y cadera, siendo previsible que estas cifras aumenten en todo el mundo. De tal manera que, en Estados Unidos, se implantaron 332.000 prótesis totales de cadera y 719.000 prótesis totales de rodilla en 2010, con unas previsiones para 2030 de 572.000 y 3,48 millones, respectivamente (7,8).

En España, no existe un registro específico que contabilice el número de artroplastias implantadas. De acuerdo con el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), obtenido a partir de los informe de alta de los hospitales del Sistema Nacional de Salud (datos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social), y analizando únicamente el diagnóstico principal al alta, en España se colocaron 24.992 prótesis totales de cadera y 41.837 prótesis totales de rodilla en 2015, observándose una tendencia a aumentar con respecto a los últimos años analizados; 16.891 prótesis totales de cadera y 24.786 prótesis totales de rodilla en 2005. (9)

Los resultados de la cirugía protésica, en general, se consideran muy buenos; menos del 10% de los pacientes desarrollan complicaciones relacionadas con el implante a lo largo

de su vida, siendo fundamentalmente el aflojamiento aséptico y la infección las principales causas de fracaso del implante (1-4).

La infección comporta una gran morbilidad y mortalidad. Su presencia, supone una importante disminución en la calidad de vida de los pacientes y un elevado coste económico (10). El coste adicional de una artroplastia infectada se cuantificó hace unos años en más de 50.000 dólares (unas 10 veces por encima de su coste basal) (10,11,12).

Se proyecta en los Estados Unidos que los porcentajes de infecciones de implantes profundos para la cadera y las artroplastias de rodilla aumentarán del 8,4 al 47,5% y del 16,8 al 65,5% respectivamente, hasta el 2030 (7,8). Esto se debe a varios factores como son: el incremento del número de artroplastias primarias que se implantan, en una población cada vez más envejecida y al aumento significativo de cirugías de revisión sobre prótesis previas, que además se asocian con un mayor porcentaje de infección de prótesis articular (12).

Sin embargo, las tasas de infección son probablemente subestimadas, ya que muchos casos de presunto fallo aséptico pueden deberse a infección no reconocida (13). La incidencia de IPA en pacientes sometidos a revisión por fallo del implante aséptico se encuentra entre el 2% y el 13%, observándose la presencia de cultivos intra-operatorios positivos en un 5% de los casos (5). Aunque la mayoría de los pacientes con infección de prótesis articular tipo cultivos intra-operatorios positivos (IPA-CIOP) tienen un pronóstico favorable, se necesita un tiempo de seguimiento mayor para poder detectar posibles recurrencias (14).

#### **4.2. ETIOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR**

La patogénesis de las infecciones protésicas es un fenómeno complejo en el que participan distintos factores relacionados con el implante, el paciente y los microorganismos (15).

La disminución de la inmunidad es uno de los factores relacionados con el paciente más importante, la cual está favorecida por el propio acto quirúrgico. Los factores de la intervención quirúrgica que disminuyen la inmunidad local son: la presencia de tejido desvitalizado, la lesión de la pared vascular, la presencia de cuerpos extraños y la existencia de hematomas que dan lugar a una disminución de la perfusión tisular. Este trastorno en el flujo sanguíneo de los tejidos altera la llegada de los antibióticos y mantiene a los microorganismos patógenos a salvo de las defensas inmunológicas del propio huésped (leucocitos, anticuerpos y complemento), de tal manera que la infección de una prótesis articular puede requerir un bajo inóculo bacteriano y la presencia de bacterias de baja virulencia o generalmente no patógenas como el *Cutibacterium acnes* (10,15).

Existe una gran variedad de materiales utilizados en cirugía ortopédica como el titanio y sus aleaciones, el acero inoxidable, cobalto-cromo y diversos polímeros (ej. hidroxiapatita, polietileno, cerámicas), todos ellos susceptibles de colonización por bacterias formadoras de biofilm, biocapas o biopelículas (16,17).

La capacidad que tienen los materiales protésicos para defenderse de las infecciones es diferente entre cada uno de ellos (17), por ejemplo, el cemento de polimetilmetacrilato favorece más estas infecciones (10). El material protésico también altera la función fagocítica local y favorece la aparición de bacterias con variantes fenotípicas como *Staphylococcus aureus* variante de colonias pequeñas, que tienen la característica de crecer lentamente evadiendo mecanismos de defensa fagocítica y la exposición a antibióticos (18).

Los microorganismos llegan a la prótesis por dos vías principales: inoculación directa del agente causal localmente durante el procedimiento quirúrgico o por vía hematógena (10). El inóculo puede dar clínica en un breve período de tiempo tras la intervención o tardar más tiempo ya que puede quedarse acantonado y manifestarse después, estas serían las infecciones precoces y tardías, que predominan los dos primeros años. Por el contrario, una vez superados los dos años el inóculo suele tener un origen hematógeno, dando lugar a las infecciones hematógenas agudas (19).

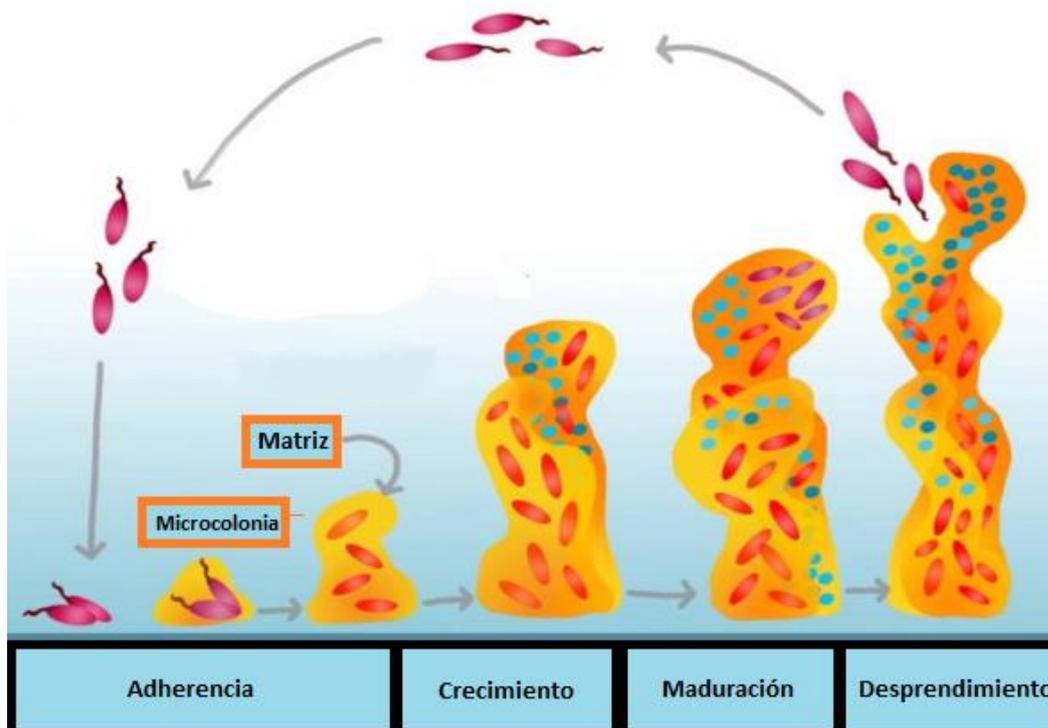
En el momento en que el microorganismo llega a la prótesis, se establece una competición entre la integración por parte de las células tisulares propias y las bacterianas para alcanzar el material protésico articular. Si esa superficie es alcanzada en primer lugar por las bacterias, ocurre un complejo proceso de adherencia bacteriana y posterior formación del biofilm. (20,21).

El desarrollo de un biofilm en un implante ortopédico puede ser resumido como un proceso que cuenta con 4 etapas: 1) adhesión celular, 2) crecimiento y agregación celular, 3) maduración del biofilm, 4) desprendimiento celular.

- **Etapa 1: adhesión celular:** Este proceso ocurre en los primeros segundos y se extiende aproximadamente 2 horas después de la exposición (22). El mecanismo de la adherencia microbiana se divide en dos fases: una fase inicial, instantánea, reversible y en la que predominan las fuerzas físico-químicas; y una segunda fase celular, tiempo dependiente e irreversible. En esta segunda fase van ser fundamentales ciertas estructuras de los microorganismos como son las adhesinas. Algunos ejemplos son la proteína A, la proteína de unión a fibronectina A del *S. aureus* o las adhesinas polisacáridas del *S. epidermidis* que interactúan con el material y entre las células del microorganismo (23). Durante la artroplastia, proteínas y células del huésped como la fibronectina, fibronógeno y vitronectina se depositan en la superficie ortopédica formando una película que favorece la interacción con las bacterias (24).
- **Etapa 2: crecimiento y agregación celular:** Una vez que las bacterias se han adherido y han colonizado la superficie, comienzan a multiplicarse rápidamente y a agruparse formando una capa de varios sustratos sobre la superficie del material, así como a fabricar una matriz extracelular exopolisacárida (slime) y compuesta también por ácidos nucleicos, lípidos, proteínas, minerales, nutrientes, etc. que las mantiene unidas entre sí y a la superficie (23). Este proceso culmina en la formación de microcolonias de una o varias especies (25). Debido a las distintas disponibilidades de nutrientes, agua y oxígeno dentro del biofilm, podemos encontrarnos bacterias con distintas tasas de crecimiento (23).

- **Etapa 3: maduración:** Para conseguir la maduración se requieren cambios fisiológicos como la regulación del pili, flagelo y los exopolisacáridos (26). Esta etapa es principalmente regulada por el sistema *quorum-sensing* del gen regulador accesorio (Agr), permitiendo la relación y comunicación de las diferentes microcolonias (27,28). En el biofilm, las bacterias pueden estar en dos estados: bacterias sésiles, que forman parte del biofilm, están pegadas a la superficie del material y son más resistentes a la erradicación, y las bacterias planctónicas, las cuales pueden dispersarse y multiplicarse rápidamente (23,25).
- **Etapa 4: desprendimiento:** en su maduración, los biofilms pueden liberar formas planctónicas desde sus capas, las cuales se dispersan pudiendo causar más invasión local o asentándose en sitios distantes, iniciando por lo tanto un nuevo ciclo. Por lo tanto, se constata un proceso dinámico que sería el ciclo vital del biofilm.

Figura 1. Etapas para la formación del biofilm.



En el biofilm las bacterias están protegidas frente al aclaramiento mecánico, así como frente a cualquier agente externo que suponga una amenaza para ellas: agentes antimicrobianos, biocidas, bacteriófagos, leucocitos, etc. Respecto a la protección frente antibióticos, las bacterias en estado planctónico son susceptibles a ellos, mientras que las bacterias sésiles son mucho más resistentes. Una de las posibles razones es un mecanismo de tolerancia física ya que el fármaco tiene dificultades para penetrar y atravesar completamente el biofilm. Otra posible explicación está relacionada con un mecanismo de resistencia adaptativa, en el que las bacterias del biofilm pueden desarrollar respuestas de estrés que general enzimas destructoras o bombas de expulsión del fármaco (19).

Los microorganismos implicados en la patogenia de la IPA varían según la epidemiología y el tipo de infección. En el 75% de los casos son causados por cocos gram-positivos, en los que destacan los estafilococos (60%); el 25% son *S. aureus* y el 35% estafilococos coagulasa negativos (SCN). Los bacilos gram-negativos (BGN), enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* causan un 10-15% de los casos. Los estreptococos y enterococos han aumentado llegando a causar entre un 10-15% de las IPA. Entre las bacterias anaerobias destaca el *C. acnes* que está presente en más de un 5% de las infecciones de prótesis articular (15). En algunas ocasiones, las infecciones de prótesis articular pueden cursar con cultivos microbiológicos negativos, llegando a representar el 7% del total de las IPA (29,30).

En aquellos pacientes que son sometidos a revisión por aflojamiento aséptico y de los que no se presume una infección se ha sugerido que estas pérdidas asépticas puedan ser debidas al grado de inflamación en respuesta al biofilm adherido en la superficie de las prótesis, que impiden la osteointegración (31).

En resumen, la participación del biofilm en las IPA hace que el tratamiento sin retirada del cuerpo extraño suponga un desafío para los especialistas que tratan estas infecciones (19).

#### 4.3. FACTORES DE RIESGO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

La identificación de factores de riesgo para la infección protésica articular permitiría una mejor evaluación preoperatoria del riesgo, aumentando así la sospecha previa de infección por parte de los especialistas, además de focalizar nuestros esfuerzos para su prevención (11).

Se han reconocido numerosos factores de riesgo para la infección de prótesis articular. Entre ellos destacan los factores predisponentes intrínsecos del paciente y los factores relacionados con la intervención quirúrgica, ya sea en el preoperatorio, perioperatorio o postoperatorio (32,33,34).

Se han identificado numerosos factores de riesgo relacionados con el paciente para la infección protésica articular:

- La artritis reumatoide (AR) tiene una tasa de infección mayor que la artrosis (34,35). Los enfermos de AR tienen más posibilidades de desarrollar una infección tardía por vía hematógena y son más susceptibles a padecer bacteriemias e infecciones de partes blandas, en relación con su estado de inmunosupresión y la fagocitosis deteriorada (34,36).
- Enfermedades generales como la Diabetes Mellitus, la insuficiencia renal crónica, el cáncer o cualquier otra que comprometa el sistema inmune del paciente puede asociarse a un incremento del riesgo de IPA (37).
- La malnutrición del paciente influye en el riesgo de infección, además de alterar la cicatrización (38).
- El uso de corticoides orales, la obesidad, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol y la razón normalizada internacional (INR) alargado son otros factores predisponentes asociados con un incremento del riesgo de IPA (38,39,40).

- En cuanto a la edad avanzada hay ciertas discrepancias, algunos estudios la consideran factor de riesgo (41) y otros incluso como factor protector de infección protésica articular (42).

Los factores de riesgo relacionados con la intervención quirúrgica más destacados son:

- El índice ASA (American Society of Anesthesia) cuando es mayor o igual a 3 supone un factor de riesgo independiente de infección de herida quirúrgica en artroplastia de cadera y rodilla. Este índice clasifica a los pacientes según su situación basal ante de someterse a la cirugía (43).
- El NNIS (National Nosocomial Index Score) se considera uno de los principales predictores de infección protésica. Es un índice que clasifica a los pacientes en cuatro grados en relación al índice ASA, el tipo de cirugía y la duración de la misma (44,45).
- El tiempo de ingreso preoperatorio prolongado se ha relacionado con un aumento del riesgo de infección de la herida quirúrgica (46). Esto podría estar justificado por el hecho de que los pacientes que presentan más comorbilidades requieren mayor estancia hospitalaria para mantenerlas estables.
- La duración de la intervención quirúrgica supone por sí sola un incremento en el riesgo de infección, debido a la mayor exposición de la herida a bacterias ambientales (11).
- Las cirugías ortopédicas repetidas sobre una misma articulación, así como las artroplastias de revisión se asocian a un mayor riesgo de infección (43,45,46).
- La hipoxemia y la hipotermia periquirúrgica se han descrito como factores predisponentes de infección de la herida quirúrgica (47,48). A pesar de ello, no se ha demostrado que la hiperoxigenación y la normotermia prevengan de la IPA.
- La duración del sondaje vesical se ha asociado a mayor riesgo de infección de herida quirúrgica, aumentado este riesgo en un 10% por día de cateterización urinaria (3).
- La intervención de un cirujano concreto ha supuesto en algunos estudios el único factor de riesgo de infección protésica (3).
- Con las prótesis primitivas tipo de metal-metal se publicaron las tasas más elevadas de infección. Varios autores han demostrado también que la infección es más factible en presencia de poli(metilmetacrilato de metilo) (PMMA), que en los controles en los que no se utilizó (16,17).

Existen pocos estudios que describan factores de riesgo relacionados con la IPA-CIOP. En un estudio realizado por *Fernández-Sampedro et al.* se recogían las características clínicas de pacientes con aflojamiento aséptico e infección de prótesis articular. La principal comorbilidad que se observó fue la diabetes mellitus y las enfermedades subyacentes articulares, que fueron fundamentalmente la osteoartritis y la osteoporosis. Además, se advirtió una correlación entre la edad de la prótesis y el riesgo de fallo del implante, lo cual apoyaba el supuesto de que las pérdidas tempranas son causadas por una infección protésica subclínica o de bajo grado mientras que las pérdidas tardías estaban más relacionadas con fallo del implante (14).

#### 4.4. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

Hay varias definiciones de infección protésica. Teniendo en cuenta el tiempo de aparición de la infección tras el procedimiento de colocación de la prótesis y según el contexto clínico se han propuesto dos clasificaciones: la de Tsukuyama y la de Zimmerli.

**Tabla 1. Clasificación de Tsukayama**

Infección Postoperatoria Precoz (IPP) 50%	En el primer mes tras la colocación de la prótesis
Infección Crónica Tardía (ICT) 35%	A partir del segundo mes tras la colocación de la prótesis
Infección Aguda Hematógena (IAH) 10%	Asociada a una bacteriemia (documentada o sospecha clínica). Precoz o tardía
Cultivos Intraoperatorios Positivos (CIOP) 5%	Cultivos intraoperatorios positivos tomados durante un procedimiento de revisión del implante por sospecha de aflojamiento aséptico

Tomado de *Tsukuyama et al.* (1)

**Tabla 2. Clasificación de Zimmerli**

Precoz	Los primeros síntomas de infección emergen dentro de los primeros 3 meses después de la colocación de la prótesis
Retardada	Los síntomas tardíos de infección comienzan dentro de los 3 meses y 2 años después de la colocación de la prótesis
Tardía	La infección ocurre más de 2 años después de la colocación de la prótesis

Tomado del *Zimmerli et al.* (49)

En la clasificación propuesta por *Tsukuyama et al.* la IPA se divide tomando en cuenta el tiempo transcurrido entre el implante y la aparición de los síntomas y el modo en el que presumiblemente se ha producido la infección, es decir, la etiología más probable. Por otro lado, nos ofrece la elección de un protocolo terapéutico adecuado dependiendo del tiempo de infección (1).

Infección postoperatoria precoz (IPP): dentro del primer mes tras la colocación del implante (1). Se manifiesta con celulitis local, dolor y fiebre. Las bacterias más virulentas son las que frecuentemente se aíslan, como los BGN y *S. aureus* (49). Supone un 35% de las IPA (15).

Infección protésica tardía (ICT): a partir del segundo mes tras la colocación de la prótesis, puede manifestarse incluso años después del procedimiento (1). El síntoma principal es el dolor, pueden estar ausentes los elementos inflamatorios y sistémicos. En algunos casos aparece un trayecto fistuloso. El principal diagnóstico diferencial es con aflojamiento aséptico de la prótesis. Los microorganismos suelen ser menos virulentos, como SCN y *C. acnes* (49). Es el tipo de IPA más frecuente, suponiendo el 50% de las mismas (15).

Infección hematógena aguda (IHA): se presenta en cualquier momento, tanto de forma precoz como tardía, apareciendo en forma brusca fiebre, dolor y elementos flogóticos locales. Son secundarias a bacteriemias, suponiendo el 10% de las IPA (15). El 0,3% del total de las bacteriemias coloniza el material protésico, cuando es por *S. aureus* el riesgo se eleva al 30%. La existencia de un foco de infección a distancia y la presencia de hemocultivos y cultivos del líquido articular positivos apoyan la sospecha de IHA (1,49).

Cultivo intraoperatorio positivo (CIOP): son infecciones subclínicas, se diagnostican al obtener cultivos positivos del material protésico generalmente retirado en un aflojamiento aséptico que no tenía datos clínicos o analíticos de infección. Se trata de la menos frecuente suponiendo alrededor de un 5% de las infecciones protésicas (15).

La infección de prótesis articular tipo CIOP fue descrita en 1996 por Tsukayama como aquellos pacientes diagnosticados previamente de aflojamiento aséptico en los que se realizaba una intervención quirúrgica de revisión y no se objetivaban síntomas ni signos evidentes de proceso infeccioso, pero en cuyas muestras quirúrgicas se aislaban un microorganismo con valor patógeno. Se trata de una infección en la que se identifica generalmente microorganismos pocos virulentos y/o bajo inóculo bacteriano (1).

Se desconoce la etiología del aflojamiento "aséptico", se ha sospechado que la osteolisis periprotésica (50), así como la colonización bacteriana periprotésica pudieran ser agentes etiológicos responsables. Hunter et al. evaluó los resultados de la revisión de prótesis total de cadera en 140 caderas asépticas y encontraron una tasa de infección del 32%, de tal forma que concluyeron que cada artroplastia de cadera aflojada debe considerarse como el resultado de una infección, si no se demuestra lo contrario (51).

Por consiguiente, el aflojamiento puede deberse a la presencia de un biofilm de bacterias sésiles que se encuentran colonizando la superficie del implante y en consecuencia se trataría de una infección no reconocida tanto en el momento previo de la cirugía como en ésta (52).

Estas bacterias podrían pasarse por alto si se utilizan técnicas de cultivo estándar. De este modo sería conveniente utilizar un método de ultrasonidos para eliminar las bacterias que crecen organizadas en forma de biopelículas en la superficie de los implantes ortopédicos y poder obtener así cultivos positivos en el líquido de sonicado que quizá no hubiéramos encontrado en el cultivo estándar (14).

Además de esta manifestación clínica sugestiva de aflojamiento aséptico (CIOP-típico), no es extraño encontrar situaciones análogas en pacientes sometidos a recambio de su prótesis articular por otros motivos de revisión como pueden ser fracturas periprotésicas, luxaciones recidivantes o desgaste de polietileno (CIOP-atípico).

En el momento en que se plantea la revisión de un aflojamiento aséptico, una luxación recidivante o una fractura periprotésica los cirujanos ortopédicos valoran la necesidad de recambiar ambos componentes de la prótesis o tan sólo el recambio de uno de ellos. En este sentido podríamos hablar de dos tipos de IPA-CIOP, siendo el recambio de ambos componentes un CIOP-completo y el recambio de un único componente el CIOP-parcial. En los CIOP-parciales permanece retenido parte del material ortopédico infectado. Este hecho deja a los profesionales sanitarios ante una encrucijada terapéutica a la cual se ha prestado poca atención. Las series publicadas, que cuentan con pocos pacientes, no analizan la frecuencia de fracaso terapéutico en los CIOP-parciales, ni tampoco ofrecen recomendaciones diferenciadas de la duración y exigencia de antibioterapia en estos casos.

#### 4.5. MICROORGANISMOS INVOLUCRADOS SEGÚN EL TIPO DE INFECCIÓN

Las infecciones protésicas son causadas en su mayoría por cocos grampositivos, con predominio de estafilococos. Los BGN, enterobacterias y *P. aeruginosa* juegan un papel importante en las IPA suponiendo el 10-15%. En los últimos años, se describen con mayor frecuencia infecciones debidas a diversas especies de *Streptococcus* y *Enterococcus faecalis* (15). *S. aureus* y los BGN tienen un especial protagonismo en las infecciones posquirúrgicas precoces, mientras que en las postquirúrgicas tardías y en la forma cultivos intraoperatorios positivos predominan microorganismos poco virulentos como SCN y *C. acnes*. En las infecciones hematógenas son frecuentes *S. aureus*, *S. agalactiae* y otros, así como enterobacterias diversas (15,29).

**Tabla 3. Etiología según el tipo de infección**

Microorganismos	IPP	IHA	ICT	CIOP	Global (%)
<i>S.aureus</i>	+++	+++	+	-	25
SCN	+	-	+++	+++	35
Estreptococos/Enterococos	+	++	+	-	10-15
Enterobacterias/ <i>P. aeruginosa</i>	++	+	+	-	10-15
Anaerobios	-	-	+	+	>5
Infección polimicrobiana	++	-	±	-	>10
Cultivos negativos	-	-	+	-	10-15

Tomada del Ariza *et al.* (15)

## 4.6. CLÍNICA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

Las manifestaciones clínicas de la infección de prótesis articular dependen fundamentalmente del tipo de infección, aunque también juegan un papel importante la etiología y la articulación afecta.

En las IPP la clínica aparece en el primer mes y suele consistir en dolor articular, tumefacción, inflamación articular, rubor, celulitis, exudación por la herida quirúrgica. Además, se pueden presentar otros síntomas como la fiebre, los escalofríos, la afectación sistémica o bacteriemia (15,53).

Más allá del primer mes, en la ICT, la clínica aparece en una artroplastia previamente satisfactoria. Siempre que una prótesis previamente normal, comience a doler sin causa evidente más de tres meses, hay que pensar que se haya infectado (53). El signo más notable es el dolor, son poco frecuentes la fiebre y los signos inflamatorios locales. La fístula crónica con supuración puede ser a veces en único signo (15).

En las IAH la clínica es más florida en pacientes sin signos previos ni síntomas y con buena evolución de su prótesis: estos pacientes muestran síntomas inflamatorios, fiebre, derrame articular y la presencia o no de otro foco a distancia (54). La IHA puede asentar sobre un aflojamiento aséptico dando una clínica aguda en un paciente que presentaba dolor crónico (15).

## 4.7. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE LA PRÓTESIS ARTICULAR

El diagnóstico de la infección protésica supone un reto para muchos profesionales sanitarios. Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha por la importancia de su precocidad en las IPP e IHA y su dificultad en las ICT. El diagnóstico de IPA se base en una combinación de datos clínicos, análisis de sangre, estudio del líquido sinovial, estudios microbiológicos, examen histológico, y a veces, pruebas de imagen.

### 4.7.1 Criterios diagnósticos

En el diagnóstico de infección periprotésica hay dos cuestiones que dificultan mucho el trabajo de los profesionales que tienen que lidiar con esta complicación. Dichas dificultades son:

- 1) No existe un *gold standard* diagnóstico de IPA (55,56).
- 2) No existe una definición consensuada internacionalmente de infección periprotésica (55).

Para solucionar este problema, se han propuesto, por parte de dos organizaciones diferentes, la MSIS (Musculo-Skeletal Infection Society) y la IDSA (Infectious Diseases Society of America) unos criterios diagnósticos que puedan convertirse en una definición de IPA internacionalmente aceptada.

La MSIS publicó su trabajo en 2011 y según dicha asociación el diagnóstico definitivo de IPA se establece cuando (11,55,56):

- 1) Se cumple cualquiera de los siguientes criterios mayores:
  - a) Existencia de un trayecto fistuloso que comunica con la prótesis.
  - b) Aislamiento del mismo microorganismo en al menos 2 muestras de tejidos periprotésicos o líquido sinovial.
  
- 2) Ó cuando se cumplen 4 de los siguientes 6 criterios menores:
  - a) Velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y Proteína C-reactiva (PCR) elevada.
  - b) Elevación del recuento de leucocitos en el líquido articular.
  - c) Elevación del % de polimorfonucleares en el líquido articular.
  - d) Existencia de pus alrededor de la prótesis o líquido sinovial purulento.
  - e) Aislamiento de un microorganismo en una única muestra de tejido intraoperatorio o líquido articular.
  - f) Existencia de  $\geq 5$  polimorfonucleares por campo en 5 campos observados en tejido histológico x 400 aumentos.

La IDSA publicó en 2013 su propuesta de definición de IPA. Según ésta el diagnóstico definitivo de IPA se establece cuando se conforma cualquiera de los siguientes criterios (11,55,56):

- 1) Existencia de un trayecto fistuloso que comunica con la prótesis.
- 2) Existencia de pus alrededor de la prótesis.
- 3) Aislamiento del mismo microorganismo en al menos 2 muestras de tejidos periprotésicos separados o de muestras de líquido articular obtenido de la articulación afectada
- 4) La presencia de inflamación aguda en el estudio histológico del tejido periprotésico

Estas definiciones fueron sometidas a votación por parte de expertos reunidos en Filadelfia en agosto de 2013 en un intento de llegar a un consenso internacional. En ese encuentro, la International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection (ICM), sometió también a votación la siguiente propuesta de definición periprotésica (57,58):

- 1)  $\geq 2$  cultivos positivos de tejidos periprotésicos con microorganismos fenotípicamente idénticos.  
ó
- 2) Existencia de un trayecto fistuloso que comunique con la prótesis.  
ó
- 3) Tener 3 de los siguientes criterios menores:
  - a) VSG y PCR elevadas.
  - b) Elevación del recuento leucocitario en líquido articular ó leucocitosis ++ en las tiras del test de esterasa leucocitaria.
  - c) Elevación del % de polimorfonucleares en líquido articular.
  - d) Análisis histológico positivo del tejido periprotésico.
  - e) Un único cultivo positivo.

Aunque las definiciones puedan variar entre sí, un estudio reciente ha demostrado una elevada concordancia entre las definiciones de infección periprotésica de la IDSA y de la MSIS (59).

Como se puede apreciar, la definición de la IPA es un concepto en desarrollo que irá variando a medida que se actualice la evidencia científica disponible.

Estos criterios diagnósticos previamente mencionados se centran en general en las IPP, ICT y en las IHA; de tal manera que quedan parcialmente excluidas las IPA-CIOP. En varios estudios han considerado que un paciente tenía una IPA-CIOP cuando al menos 2 o más muestras intraoperatorias obtenidas en el momento de la artroplastia de revisión presentaban el mismo microorganismo en el cultivo y con un perfil de sensibilidad in vitro idéntico. Cuando se trata de un microorganismo virulento como pueden ser *S. aureus*, *Pseudomonas spp*, enterobacterias, etc valdría con 1 o más cultivos positivos. Se excluirían los pacientes que presentaban clínica sugestiva de proceso infeccioso previo (fistulización, fiebre, tumefacción, eritema) o intraoperatorio (presencia de pus o fístula que comunique con la prótesis) (14,60).

#### 4.7.2. Datos de laboratorio

##### Pruebas analíticas

**En sangre**, los parámetros que se pueden estudiar para llegar al diagnóstico de infección son el recuento y la fórmula leucocitaria, la VSG y la PCR. 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. La sensibilidad de la VSG es 90% y la especificidad es 66%. La sensibilidad y especificidad de la PCR son del 95% y 75%, respectivamente. Si la PCR y la VSG fueran normales, la probabilidad de que la prótesis esté infectada es baja, pero si ambas están elevadas no podemos descartar infección. Su valor puede ser cuestionable en presencia de enfermedades inflamatorias crónicas, que suelen causar falsos positivos. (61)

Otros marcadores estudiados para el diagnóstico de IPA son la interleucina 6 (IL-6), con sensibilidad similar a la PCR pero menor especificidad. La combinación de la IL-6 y la PCR puede llegar a detectar a todos los pacientes con IPA (62). La procalcitonina a pesar de ser altamente específica (98%), tiene poca sensibilidad (33%) (63).

**En líquido sinovial**, el recuento de leucocitos es una prueba rápida y asequible que puede permitir diferenciar la infección de una prótesis articular de un aflojamiento aséptico (10,13). El punto de corte para el diagnóstico de IPA es más bajo que para diagnosticar una artritis séptica. Los puntos de corte varían según diferentes estudios como muestra la Tabla 4 (10,13,64,65).

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

	<b>Trampuz (13)</b>	<b>Schinsky (65)</b>	<b>Bedair (64)</b>
<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

Tomada de *Trampuz et al.*, *Bedair et al.* y *Schinsky et al.* (13,64,65)

#### 4.7.3. Estudio histológico

El examen histopatológico de tejido periprotésico tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad de más del 90% (49). *Morawietz et al* (66), publicó en el año 2006 un estudio que definía 4 tipos histológicos de membrana de interfase protésica:

- Tipo I: Membrana periprotésica de tipo inducido por partículas de desgaste.
- Tipo II. Membrana periprotésica de tipo infeccioso.
- Tipo III: Membrana periprotésica de tipo combinado.
- Tipo IV: Membrana periprotésica de tipo indeterminado.

El tipo II corresponde al tipo histológico específicamente séptico mientras que el tipo III posee un componente mixto (66).

Si la muestra histológica presenta más de 10 PMN (polimorfonucleares) por campo de 100 aumentos orienta hacia una infección de la prótesis. Sin embargo, si presenta entre 5-10 PMN es más probable que se trate de un aflojamiento de la prótesis (10). Por lo tanto, la utilidad de la histología para predecir la presencia de microorganismo cuando se sospecha de aflojamiento aséptico no está bien definida. Es posible que, en pacientes con aflojamiento aséptico, bajando el punto de corte de neutrófilos por campo de 100 aumentos, pueda mejorar la sensibilidad de la histología intraoperatoria (31).

#### 4.7.4. Diagnóstico microbiológico

##### Muestras microbiológicas preoperatorias o no quirúrgicas

**Cultivo del líquido sinovial:** para llegar al diagnóstico de infección, siempre que sea posible, se debe realizar una artrocentesis y obtener una muestra del líquido articular

para recuento celular, tinción de Gram y cultivo. Las concentraciones bacterianas aquí son muy altas al igual que en la superficie de la prótesis (16). La artrocentesis puede guiarse a través de la ecografía y está especialmente indicada en la artrocentesis de cadera.

**Hemocultivos:** son útiles para la exclusión de bacteriemia. Para su máximo rendimiento deberían recogerse en el momento en que el paciente presente fiebre. Se debería de recoger un hemocultivo en aquellos pacientes que tienen fiebre, datos clínicos de infección o si existe una infección por un germen que puede dar una infección a distancia, como el *S. aureus* (67).

**Cultivo de exudado de trayectos fistulosos y el exudado de la herida quirúrgica:** tienen poca utilidad en el diagnóstico de IPA, ya que con frecuencia son positivos debido a la colonización por la flora saprofita de la piel (1,49).

#### Muestras microbiológicas quirúrgicas

**Cultivos de tejidos periprotésicos:** la referencia estándar para el diagnóstico de IPA es el cultivo de los tejidos periprotésicos obtenidos durante la cirugía. Se recomienda suspender los antibióticos al menos dos semanas antes de la intervención quirúrgica con el fin de reducir los falsos negativos, recogiendo al menos 3 muestras intraoperatorias para cultivo, siendo óptimas entre 5-6. En el caso de las infecciones polimicrobianas, pueden no detectarse todos los microorganismos responsables ya que están distribuidos de manera parcheada (1,68).

**Procedimiento de Sonicación:** Se ha sugerido que las bacterias se adhieren a superficies extrañas dentro de un biofilm y eluden el cultivo por técnicas estándar. A priori, usando la sonicación se aumenta la sensibilidad de un 60,8% a un 78,5% comparado con un cultivo microbiológico estándar; sin embargo, la especificidad se mantiene similar. En los casos en los que el paciente haya recibido tratamiento antibiótico en los últimos 14 días, la diferencia en la sensibilidad de la sonicación frente al cultivo estándar es aún mayor (13,69).

#### Nuevas técnicas de identificación bacteriana

En los últimos años se han desarrollado técnicas para la identificación bacteriana distintas al cultivo convencional, de las que todavía no se dispone de experiencia suficiente, pero que abren un nuevo paradigma de futuro en la identificación microbiológica de las biocapas. (15)

Se han de destacar entre los métodos moleculares la reacción en cadena de la polimerasa universal 16S (rDNA, rRNA) y la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR) (15,52).

El mérito de este método es la detección rápida y altamente específica de monocultivos bacterianos en muestras clínicas, incluso en presencia de tratamiento con antibióticos, aunque la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana no es factible. Los altos niveles de ADN humano de fondo podrían limitar la detección de ADN bacteriano en las muestras como se demostró en el estudio llevado a cabo por A. Ince *et al.* (52).

Entre los métodos microscópicos, el de inmunofluorescencia (IFM) parece ser el más apropiado y actualmente disponible no basado en el cultivo, y se está trabajando para simplificarlo. Una prueba de IFM rápida capaz de detectar la infección durante el procedimiento quirúrgico sería un gran soporte para elegir el tratamiento más adecuado. También se ha descrito un método serológico eficaz mediante ELISA inmunoglobulina G (IgG) anti-lipoteicoico (15).

#### 4.7.5. Pruebas de imagen

En el diagnóstico de la IPA pueden ser útiles la radiología simple, la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) y las pruebas gammagráficas.

La radiología simple carece de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de IPA, pero puede ser de utilidad en la ICT. Algunos de los signos que sugieren infección son: líneas radiolucetas, festoneado endóstico, geodas óseas o formación de nuevo hueso. La aparición precoz de estos signos sugiere infección, siendo a veces indistinguibles del aflojamiento aséptico cuando son más tardíos. La osteolisis periprotésica es el signo más frecuente, pero menos específico que la reacción periostal (70). El uso de radiografías es útil para descartar aflojamiento y fracturas periprotésicas, de tal forma que es recomendable realizar una radiografía a todos los pacientes que sospechemos IPA (67).

La ecografía es capaz de detectar la presencia de colecciones profundas y líquido articular, así mismo puede ser utilizada como guía a la hora de aspirar y drenar colecciones. Es más útil en localizaciones profundas, como la cadera.

La TAC nos da una información más fiable que la radiografía simple y permite observar mejor las alteraciones en los tejidos blandos. También es útil de guía para la obtención de muestras para cultivo ante sospecha de IPA (71). Como desventaja, presenta muchos artefactos debido a los implantes metálicos, limitando así el diagnóstico de IPA.

La RMN aunque observa mejor los tejidos blandos que la TAC, no es inútil para descartar IPA debido a los artefactos. Los pacientes con prótesis no metálicas, como las de titanio o tantalio podrían beneficiarse de esta técnica (71).

La gammagrafía ósea puede ayudar a la detección de infección en el caso de radiografías normales y ante sospecha de infección crónica. Los radiofármacos más usados son el Tecnecio, Galio e Indio. El rastreo con  $^{99}\text{Tc}$  permite diagnosticar el aflojamiento de una prótesis, pero tiene escasa especificidad y puede mantenerse positivo un año después de la intervención. Si se combina con  $^{67}\text{Galio}$  mejora la especificidad hasta un 65-80%. La gammagrafía de referencia actualmente es la de leucocitos marcados con  $^{111}\text{In}$ , con una especificidad del 90%, la cual mejora si se combina con  $^{99\text{m}}\text{Tc-coloide}$  (72). Una técnica de reciente aparición es la FDG-PET, con una gran sensibilidad y una baja especificidad para detectar inflamación (73).

#### 4.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como en cualquier patología médica, la anamnesis y la exploración física constituyen el pilar fundamental para el diagnóstico de la infección protésica. El primer dato sugerente de infección es la clínica. El dolor es el síntoma clínico más característico y constante de la infección (74). En la tabla 5 se muestran las diferentes causas, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas, de dolor de una prótesis distintas a la infección.

**Tabla 5. Diagnóstico Diferencial de una prótesis dolorosa**

Causas quirúrgicas	Causas no quirúrgicas
Aflojamiento y fallo de la prótesis	Dolor referido
Desgaste de los componentes	Dolor regional complejo
Inestabilidad	Bursitis-tendinitis
Infección	Depósito de cristales
Osteólisis	Problemas neurovasculares
Artrofibrosis	Fibromialgia
Pinzamiento intra-articular recurrente de tejidos blandos	Falta de equiparación entre expectativas y resultados
Derrame recurrente y sinovitis	Trastornos psiquiátricos y depresión

Modificado de Archibeck et al (74)

#### 4.9. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

El objetivo del tratamiento de un paciente con IPA es erradicar la infección; aliviar el dolor y, al mismo tiempo, restaurar la función articular. Los tres objetivos deben de ser considerados de forma conjunta, a pesar de que en algunas ocasiones uno de los objetivos (ej. erradicar la infección) pueda interferir con otro (ej. lograr una función articular satisfactoria). Todo ello hace que el manejo de una IPA sea complejo y deba ser atendido de forma multidisciplinaria a través de cirujanos ortopédicos, especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos, cirujanos plásticos, fisioterapeutas y enfermeras entrenadas en ese campo (75).

Las diferentes opciones terapéuticas se basan en una combinación médico-quirúrgica y se establecerán de acuerdo a un plan de tratamiento apropiado e individualizado para cada caso.

**Tabla 6. Opciones médicas y quirúrgicas básicas para el tratamiento de IPA**

---

Terapia antibiótica supresiva (TAS)

---

Desbridamiento, antibioterapia y retención del implante

---

Recambio protésico

- a) Recambio en 1 tiempo
- b) Recambio en 2 tiempos

---

Artrodesis

---

Artroplastia de resección

---

Amputación

---

#### 4.9.1. Tratamiento médico

En presencia de cuerpo extraño, los antibióticos son eficaces frente a las bacterias planctónicas o las que se desprenden en el medio y a menudo controlan los síntomas inflamatorios durante el tratamiento (19), pero esta eficacia es muy limitada frente a la población sésil de las biocapas y los síntomas pueden reaparecer al suprimirlos o poco tiempo después (15,76).

El tratamiento antibiótico de la IPA se inicia de forma intravenosa durante unos 7-10 días, utilizando antimicrobianos con actividad frente a las formas planctónicas (betalactámicos, glucopéptidos o lipopéptidos fundamentalmente). Se continúa por vía oral, asegurándose de una buena biodisponibilidad y una penetración razonable en el hueso (19).

El aislamiento de los microorganismos causantes de la infección y su antibiograma es imprescindible para garantizar un tratamiento antibiótico dirigido óptimo (76). La duración del tratamiento antibiótico en función del tipo de tratamiento quirúrgico realizado sería la siguiente (75,77):

- Desbridamiento sin retirada del implante: 2-3 meses.
- Recambio en un tiempo: 4-8 semanas.
- Recambio en dos tiempos: 4-6 semanas.

Aunque 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. El descenso de los niveles de PCR puede ser útil para monitorizar la efectividad del tratamiento (13,75).

El antibiótico a utilizar debe tener una alta concentración en el interior de la biocapa, de igual manera, debe mantener una buena actividad frente a las bacterias estacionarias y

ser poco tóxico (76). El parámetro que mejor mide la eficacia terapéutica es el área bajo la curva entre la concentración bactericida mínima (78).

La rifampicina tiene actividad bactericida antiestafilocócica frente a las bacterias en fase estacionaria, tiene actividad intracelular y capacidad de difusión en las biocapas, por lo que se considera el antibiótico de elección en las infecciones estafilocócicas asociadas a implante (19,79). Debe ser siempre usado en combinación con otro agente antiestafilocócico debido al rápido desarrollo de resistencias (79). Entre los fármacos antiestafilocócicos, las fluoroquinolonas son una excelente opción, en especial el levofloxacino a altas dosis (750mg/días) debido a su buena farmacodinámica y por ser bactericida frente al *S. aureus* en fase estacionaria. En pacientes con alergias o intolerancias a quinolonas, las combinaciones de rifampicina con clindamicina, linezolid, cotrimoxazol o ácido fusídico, pueden ser alternativas eficaces (75).

La cloxacilina, las cefalosporinas y los glucopéptidos son de elección en infecciones por cocos gram-positivos, pero requiere administración por vía endovenosa. Suelen usarse en el tratamiento inicial parenteral. Linezolid es una buena alternativa en la IPA estafilocócica por su actividad frente *S. aureus* y SCN sensibles y resistentes a meticilina. Su administración prolongada no es recomendable debido a su toxicidad hematológica y neurológica. Recientemente están saliendo nuevos antibióticos como la daptomicina o dalvabancina (15,75,76).

Las infecciones polimicrobianas pueden requerir combinaciones diversas y algunos antibióticos de amplio espectro como amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam o carbapenémicos (15,76).

A pesar de que la literatura médica ofrece poca información, cuando se establece el diagnóstico de una CIOP, la mayoría de los autores apoyan el uso de antibióticos durante 4-6 semanas y no ven necesidad de cirugía adicional. El resultado después de una terapia antimicrobiana es satisfactorio en la mayoría de los casos (14,75).

Terapia antibiótica supresiva: hay muy pocas indicaciones para este tratamiento y los criterios para su aplicación deben ser respetados estrictamente. En algunos pacientes con ICT, no tributarios a cirugía por sus condiciones generales, puede intentarse una antibioterapia supresiva de larga duración, incluso de por vida, para aliviar la situación clínica (75). Sus indicaciones y resultados están bien establecidos, pero son requisitos mínimos el disponer de un diagnóstico microbiológico, disponer de antibióticos con buena tolerabilidad y biodisponibilidad oral, y que sean poco tóxicos (76). Por desgracia, raramente se consigue la erradicación bacteriana.

**Tabla 7. Tratamiento antibiótico recomendado de primera elección. Fase inicial**

Microorganismo	Terapia recomendada	Duración recomendada
<b>Fase inicial del tratamiento (frente a fase planctónica)</b>		
<b>Tratamiento empírico</b>	Vancomicina/Daptomicina/Cloxacilina IV + Ceftazidima/Mefepime/Meropenem IV	Hasta resultados de los cultivos
<i>S. aureus</i>	Cloxacilina/Cefazolina	7-14 días
SARM	Vancomicina	7-14 días
Estreptococos	Ceftriaxona/Penicilina IV	7 días
<i>E. faecalis</i>	Ampicilina ± Ceftriaxona IV	7 días
BGN	β-lactámicos IV	7 días

Tomada del Ariza et al. (75)

**Tabla 8. Tratamiento antibiótico recomendado de primera elección. Fase secuencial**

Microorganismo	Terapia recomendada	Duración recomendada
<b>Tratamiento secuencial (frente a bacterias de la biopelícula)</b>		
Estafilococos	Rifampicina + Levofloxacino	Hasta completar 8 semanas
Estreptococos	Ceftriaxona/Penicilina IV + Rifampicina	Hasta completar 8 semanas
<i>E. faecalis</i>	Ampicilina + <u>Ceftriaxona IV</u>	Hasta completar 8 semanas
<i>E. faecium</i>	Vancomicina/Teicoplanina	Hasta completar 8 semanas
BGN	Ciprofloxacino	Hasta completar 8 semanas

Tomada del Ariza et al (76)

#### 4.9.2. Tratamiento quirúrgico

##### Desbridamiento con retención del implante

Este procedimiento se basa en un proceso exhaustivo de desbridamiento con retención de la prótesis, irrigación con abundante suero salino y cambio de polietileno. La indicación general del desbridamiento con retención del implante suele ser en infecciones aguda protésicas (tanto IPP como la IAH), siempre y cuando se cumplan una serie de requisito (15,49,75,77):

- Infección dentro de los 3 meses posteriores a la implantación de la prótesis en el caso de las IPP o tener una infección hematógena.
- Duración de los síntomas  $\leq$  a 3 semanas.
- Prótesis estable.
- Los tejidos blandos que rodean la prótesis se encuentran en buenas condiciones.
- Ausencia de trayecto fistuloso o absceso periprotésico.
- Patógenos sensibles a agentes antimicrobianos con actividad en las biopelículas.

Una de las principales ventajas de este procedimiento es que comporta una cirugía menos agresiva que las otras propuestas quirúrgicas, así como un proceso rehabilitador más rápido (75). Las tasas de curación incluyendo un tratamiento antibiótico óptimo se encuentran alrededor del 70-80% (76,77).

##### Recambio en un tiempo

Esta intervención quirúrgica incluye la retirada de la prótesis, desbridamiento e implantación de una nueva prótesis, todo ello en el mismo acto quirúrgico (15). Sus principales indicaciones consisten en (75,80):

- Buenas condiciones quirúrgicas locales, es decir, buen estado de los tejidos blandos que rodean a la prótesis y buen remanente óseo.
- Infecciones debidas a gérmenes de baja virulencia y que presenten una elevada sensibilidad a antibióticos orales con una elevada biodisponibilidad y actividad sobre la biocapa.

Como ventaja aporta una recuperación funcional más precoz que el recambio en dos tiempos (15). Las tasas de curación con el recambio en un tiempo son del 86-100%, aunque debe tenerse en cuenta que son pacientes muy seleccionados (59).

##### Recambio en dos tiempos

Este procedimiento es una técnica quirúrgica que implica un manejo que se divide en dos fases (49,59,76):

1) Retirada de la prótesis, desbridamiento del tejido infectado, colocación de un espaciador de cemento impregnado con antibióticos y antibioterapia sistémica dirigida durante 4-6 semanas.

2) Retirada del espaciador y colocación de una nueva prótesis en el período de pocas semanas.

Los espaciadores de cemento impregnados con antibiótica permiten mantener un menos acortamiento de la extremidad, un cierto grado de estabilidad y de movilidad además de asegurar una elevada concentración antibiótica a este nivel (15,49).

El tratamiento antibiótico sería necesario suspenderlo durante un mínimo de dos semanas previo a la implantación de la nueva prótesis. Este intervalo de tiempo permite valorar cualquier posible signo de infección presente. Si apareciera cualquier signo sugestivo de infección se recomienda un nuevo desbridamiento y una nueva tanda antibiótica, antes de la implantación de la nueva prótesis. En el segundo tiempo, se recomienda mantener el tratamiento antibiótico hasta tener todas las muestras intraoperatorias con negativa. En el caso de presencia de cultivos positivos, es recomendable mantener un tratamiento antibiótico durante un período de tiempo aproximado de 4-6 semanas (59).

Es la cirugía de elección en los casos de ICT, IPP e IHA en las que no se puede hacer desbridamiento con retención del implante y que presentan tejidos blandos dañados, presencia de fistulas o con microorganismos difíciles de tratar (10,49,81).

Estos pacientes presentan una tasa de curación alta, cercana al 90%, que disminuye en presencia de cultivos negativos o prótesis infectados por *S. aureus* (81,82).

### Artrodesis

La artrodesis es una alternativa quirúrgica en aquellos pacientes en los que se prioriza salvar la vida antes que la prótesis (67,83):

- Pacientes sin expectativa de mejoría funcional tras la cirugía.
- Pacientes en los que no se puede o no desean someterse a varias cirugías.
- Pacientes con elevado riesgo de reinfección (inmunosupresión severa, adictos a drogas por vía parenteral...).
- Pacientes inicialmente programados para un recambio en dos tiempos, que presentan eventos perioperatorios tras la primera cirugía que desaconsejan el segundo tiempo del recambio. En estos casos, los pacientes pueden permanecer con el espaciador un tiempo indefinido.
- Pacientes que tienen poco tejido de cobertura, están infectados con organismo altamente resistentes o que tenga alto riesgo de recurrencia.

### Amputación

La amputación está indicada en aquellos casos que ha fallado cualquier otra alternativa terapéutica y en los que la infección supone una amenaza para vida del paciente. Estos pacientes deben de ser remitidos a centros especializados antes de realizar este tipo de cirugías (67).

#### 4.9.3. Seguimiento y controles

Los controles se realizarán a intervalos de 1 mes hasta el fin del tratamiento. En cada control se practicarán, análisis generales incluyendo una determinación de la PCR. Una vez finaliza el tratamiento antibiótico, se realizarán controles cada 6 meses durante al menos 2 años.

Los pacientes que reciban tratamiento con linezolid, se realizarán hemogramas cada 7 días. En caso de utilizar rifampicina con cotrimoxazol y linezolid es preciso monitorizar su eficacia, ya que la rifampicina disminuye los niveles plasmáticos de estos fármacos en un 30% (84).

#### **4.10. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR**

La prevención supone un punto primordial en las infecciones de prótesis articular debido a las graves consecuencias que ésta conlleva. La aplicación de medidas preventivas (medio limpio en el quirófano, ropa apropiada, equipo estéril, cuidado apropiado de la herida quirúrgica...) ha demostrado ser eficaz en la disminución de la infección quirúrgica en diferentes tipos de cirugía, y en especial en la cirugía ortopédica.

Destacan en la prevención de IPA dos medidas que son la profilaxis antibiótica perioperatoria y la descolonización en portadores nasales de *S. aureus* (75).

Las cefalosporinas, en especial la cefazolina, son los antibióticos más utilizados para la profilaxis debido a sus pocos efectos adversos y reacciones alérgicas (85). En pacientes alérgicos a los betalactámicos y en los centros con alta prevalencia de estafilococo resistente a metilina se recomienda un glucopéptico, como la vancomicina o teicoplanina. El antibiótico se debe administrar entre media y una hora antes de la incisión, preferiblemente coincidiendo con la inducción anestésica, o dentro de las dos horas si se trata de profilaxis con vancomicina (75).

La descolonización en portadores nasales de *S. aureus* se realiza con mupirocina nasal o ácido fusídico (86). En aquellos hospitales en los que exista una alta tasa de infecciones por estafilococo resistente a metilina es altamente recomendable la descolonización nasal de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica (87).

## **5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **5.1. HIPÓTESIS**

La presencia inesperada de cultivos intraoperatorios positivos (CIOP) durante una cirugía de revisión de prótesis articular supuestamente por fallo aséptico tiene por general un buen pronóstico incluso en aquellos casos en los que se realiza una retención parcial del implante. No existen recomendaciones diferenciadas de la duración y exigencia de antibioterapia en estos casos.

### **5.2. OBJETIVOS**

#### 5.2.1. Objetivo principal

- Determinar la tasa global de fracaso microbiológico de la IPA-CIOP y buscar factores clínicos, microbiológicos y quirúrgicos predictores de mal pronóstico.

#### 5.2.2. Objetivos secundarios

- Valorar si existen diferencias pronosticas entre los CIOP-parciales y los CIOP-completos.
- Análisis comparativo de las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas de los subtipos de CIOP:
  - CIOP parciales vs CIOP completos.
  - CIOP típicos vs CIOP atípicos.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se propone la realización de un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de IPA tipo CIOP.

### 6.2. PERIODO DEL ESTUDIO

Pacientes diagnosticados de IPA-CIOP entre los años 2009 y 2017, con un seguimiento posterior mínimo de 12 meses.

### 6.3. ÁMBITO DEL ESTUDIO

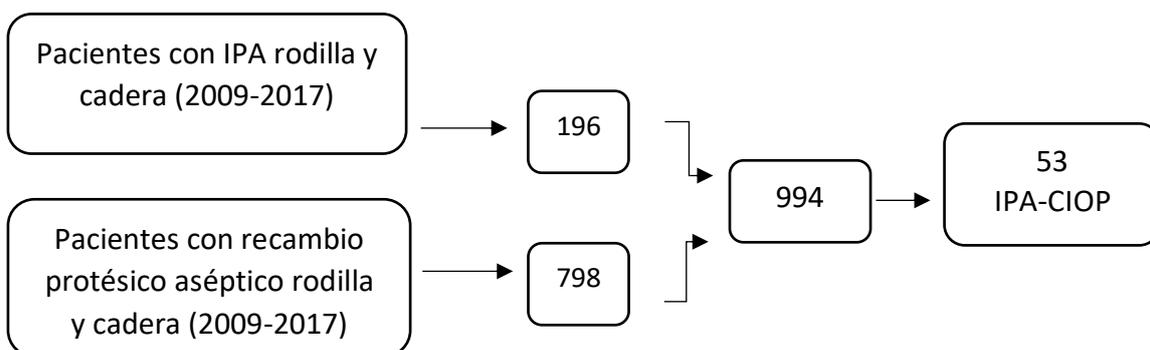
El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). El HUMV es un hospital terciario dotado con 850 camas, asimismo, cuenta con una Unidad de Enfermedades Infecciosas y un Servicio de Traumatología-Ortopedia donde tratan de forma multidisciplinar casos de alta complejidad en patología osteoarticular.

### 6.4. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los casos se detectaron mediante la revisión periódica (Enero 2009- Mayo 2017) de los pacientes intervenidos de prótesis articular en el Servicio de Traumatología-Ortopedia. Un paciente pudo incluirse más de una vez si sufrió una IPA-CIOP en una localización diferente a la primera.

Los criterios de inclusión del estudio fueron pacientes mayores de 18 años portadores de artroplastia sometidos a cirugía de revisión parcial o total por motivos supuestamente asépticos y en los que se aísla un microorganismo en al menos 2 muestras intraoperatorias procesadas de forma estándar/por sonicación, o en al menos una muestra estándar si se trata de un microorganismo virulento como *S. aureus*, *Pseudomonas* spp, enterobacterias, etc. El seguimiento postoperatorio mínimo es al menos de 12 meses. Los criterios de exclusión fueron los pacientes que presentaban clínica sugestiva de proceso infeccioso previo (fistulización, eritema, tumefacción, fiebre) o intraoperatorio (presencia de pus en el lecho quirúrgico), y aquellos que presenten microorganismos con características fenotípicas (especie y/o antibiograma) dispares en los cultivos intraoperatorios.

**Figura 2. Diagrama de flujo de selección de pacientes con IPA-CIOP**



## 6.5. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Los datos se recogieron de forma retrospectiva a partir de la historia clínica del paciente. Se diseñó una base de datos específica para este trabajo.

### 6.5.1. Variables principales

El *endpoint* principal es la tasa de fracaso microbiológico (ver definición más adelante), considerada como variable resultado. Se determinarán como variables problema los diferentes tipos de CIOP (parcial vs completo, típico vs atípico).

### 6.5.2. Variables secundarias

Se incluyeron variables demográficas, clínicas, índice de Charlson, situación funcional previa, motivo de la revisión, edad del implante, estudio preoperatorio de laboratorio (hemograma, Proteína C reactiva), estudios de imagen, variables microbiológicas, histológicas y terapéuticas (hallazgos intraoperatorios, tipo de intervención, componente recambiado, administración o no de antibioterapia y duración de la misma).

### 6.5.3. Definiciones

**Número de prótesis:** se considera prótesis primaria cuando se implanta la prótesis por primera vez y prótesis de revisión cuando previamente se ha realizado un recambio parcial o total de los componentes de la prótesis. Los cultivos tipo CIOP pueden obtenerse tras la primera revisión de una prótesis o sobre prótesis ya revisadas.

**Clase funcional al diagnóstico:** se refiere a la situación funcional previa del paciente, que puede ser: i) camina sin ayuda, ii) camina con 1 bastón, iii) camina con 2 bastones o andador, iv) camina en silla de ruedas o encamado.

**Motivo de la revisión:** se trata de diagnóstico de sospecha inicial por el cual el paciente se somete al procedimiento quirúrgico. Según el motivo de revisión podemos dividir a las IPA-CIOP en CIOP-típicos (aflojamiento), CIOP-atípicos (luxación, fractura periprotésica, desgaste de polietileno...).

**Índice de Charlson:** es un índice de comorbilidad diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo (10 años) en función de las patologías crónicas asociadas. Además de la edad, consta de 19 ítems que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Cada ítem representa una determinada puntuación (ver tabla 9).

Se clasificarían como pacientes con ausencia de comorbilidad cuando el índice era de 0 o 1, baja comorbilidad cuando la puntuación era de 2, y alta comorbilidad cuando era igual o mayor a 3 puntos.

**Signos inflamatorios:** presencia de eritema, tumefacción, fiebre o fistulización en la prótesis a estudio.

**Tipo de cirugía que establecen el diagnóstico de infección tipo CIOP:** procedimiento elegido para la intervención quirúrgica y componente recambiado: i) recambio

componente proximal, ii) recambio componente distal, iii) recambio de ambos componentes, iv) recambio de polietileno, v) artrodesis sin material de osteosíntesis, vi) artrodesis con materia de osteosíntesis. El i) y ii) se trata de un recambio parcial y el iii) de un recambio completo.

**Tabla 9. Índice de Charlson**

<b>Patología</b>	<b>Puntuación</b>
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Úlcera gastroduodenal	1
Diabetes mellitus sin complicaciones	1
Accidente cerebrovascular	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Enfermedad hepática	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con alguna afectación orgánica	2
Tumor	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
VIH	6
Tumor metastásico	6

**Histopatología:** examen histopatológico de tejidos periprotésicos que se recogen de forma rutinaria durante el procedimiento quirúrgico.

**Microorganismos:** se recogió el número total de cultivos positivos con microorganismo con las mismas características fenotípicas. En los aislados de estafilococos se evaluó la sensibilidad frente a la oxacilina y el crecimiento bien en caldo de tioglicolato (escaso crecimiento) o recuento directo en placa de cultivo.

**Escaso crecimiento:** el aislamiento de un microorganismo en un subcultivo procedente de un caldo de tioglicolato que presentaba turbidez. En nuestro estudio se considera escaso crecimiento cuando existen 2 o más cultivos con aislamiento del mismo microorganismo procedente del caldo de tioglicolato.

**Antibioterapia:** uso de cualquier combinación de antibióticos después de la intervención quirúrgica en que se diagnosticó IPA-CIOP. También se contabilizó la duración en días de tratamiento antibiótico y el uso o no de TAS y su duración en días.

**Interconsulta a Enfermedades Infecciosas:** presencia en historia clínica de interconsulta o cita en consultas en la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

**Fracaso microbiológico:** que supone el fallo del implante, es definido como necesidad de nuevas cirugías y/o ciclos de antibioterapia por persistencia o recidiva de infección por el mismo microorganismo.

**Necesidad de nuevas cirugías:** nuevo procedimiento quirúrgico debido a fracaso microbiológico con signos clínicos-biológicos de recidiva. Estos procedimientos quirúrgicos se definen en el apartado 4.9.2. Además de los descritos en este apartado se encuentran: osteosíntesis sin recambio de componentes, reducción de luxación y cirugía plástica.

## 6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se realizará un análisis comparativo entre los casos con buena evolución (curación) y con mala evolución (no curación), mediante el test Chi-cuadrado o exacto de Fischer para las variables categóricas, y el test t de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Además, se realizará un análisis univariante y multivariante mediante la regresión de Cox para identificar las variables relacionadas de forma independiente con el fracaso microbiológico.

## 6.7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los datos clínicos recogidos de cada paciente a estudio, se obtuvieron de forma retrospectiva desde la historia clínica de forma anonimizada, garantizándose la protección de datos personales según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre y el Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre.

## 7. RESULTADOS

Los resultados de este trabajo pertenecen a un proyecto del GEIO (Grupo de Estudio de Infecciones Osteoarticulares) de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).

### 7.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En el estudio realizado se incluyeron un total de 53 pacientes con episodio de infección protésica articular tipo cultivos intra-operatorios positivos, cuya media de edad fue de 65,9 años (DE 12,5), con un rango comprendido entre los 33 y 85 años. Hubo una mayor proporción de hombres (64,2 %, n=34) respecto a la de mujeres (35,8 %, n=19).

En relación a la comorbilidad, los pacientes tenían un Índice de Charlson con una media de 2,6 (1,5 DE). Un 60,4 % (n=32) de los pacientes con IPA-CIOP presentaban una alta comorbilidad (índice de Charlson  $\geq 3$ ), mientras que un 22,6% (n=12) tenían ausencia de comorbilidad (índice de Charlson 0-1).

Con respecto a la prótesis resultante del CIOP, en 32 pacientes (60,4%) la prótesis afectada fue primaria, mientras que en 21 (39,6%) se trataba de una prótesis de revisión. La localización de la prótesis se encontraba mayoritariamente en la cadera (84,9%, n=45) y en menor proporción en la rodilla (15,1%, n=8). La media de seguimiento de los pacientes con IPA-CIOP fue de 3.94 años (rango entre 1.05-9.5) (tabla 10).

**Tabla 10. Características de la población a estudio**

<b>Características demográficas</b>	<b>Pacientes (n=53)</b>
<b>Edad-media (DE<sup>a</sup>)</b>	65,9 (12,5)
<b>Sexo-n (%)</b>	
-Varones	34 (64,2%)
-Mujeres	19 (35,8%)
<b>Índice de Charlson-media- (DE)</b>	2,6 (1,5)
-Ausencia de comorbilidad-n (%)	12 (22,6%)
-Comorbilidad baja-n (%)	9 (17,0%)
-Comorbilidad alta-n (%)	32 (60,4%)
<b>Localización de la prótesis-n (%)</b>	
-Cadera	45 (84,9%)
-Rodilla	8 (15,1%)
<b>Tipo de Prótesis-n (%)</b>	
-Primaria	32 (60,4%)
-De revisión	21 (39,6%)
<b>Tiempo seguimiento- años media (rango)</b>	3.94 (1.05-9.5)

DE<sup>a</sup>: Desviación estándar.

La diabetes mellitus y el ulcus péptico fueron las comorbilidades más importantes que presentaron los pacientes, con un de 9,4% y 7,5% respectivamente. Asimismo, un 5,7% (n= 3) tenían una enfermedad del tejido conectivo, 2 de estos 3 pacientes padecían artritis reumatoide (tabla 11).

Tres pacientes (5,7%) recibieron tratamiento inmunosupresor. Dos (3,8%) de ellos presentaron cardiopatía isquémica y con un 1,9% cada una de las siguientes: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, enfermedad arterial periférica e ictus (tabla 11).

**Tabla 11. Comorbilidad en los pacientes con IPA-CIOP**

Comorbilidad	Pacientes (n=53)
Cardiopatía isquémica	2 (3,8%)
ICC <sup>a</sup> (sistólica o diastólica)	1 (1,9%)
Enfermedad arterial periférica	1 (1,9%)
Ictus	3 (5,7%)
Demencia	2 (3,8%)
Neumopatía crónica	1 (1,9%)
Conectivopatía	3 (5,7%)
Ulcus péptico/complicaciones	4 (7,5%)
Diabetes mellitus	5 (9,4%)
Hepatopatía crónica	1 (1,9%)
Enfermedad renal crónica	0 (0,0%)
Neoplasia órgano sólido	1 (1,9%)
Leucemia/ síndrome mieloproliferativo/displásico	0 (0,0%)
Linfoma/MM/Waldeström	0 (0,0%)
SIDA <sup>b</sup> (CD4 <200 o C3)	0 (0,0%)
Tratamiento inmunosupresor	3 (5,7%)

ICC<sup>a</sup>: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, SIDA<sup>b</sup>: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

## **7.2. FACTORES RELACIONADOS CON LOS MOTIVOS DE REVISIÓN DE LA PRÓTESIS.**

El motivo principal de revisión de la prótesis fue el aflojamiento aséptico con 41 casos (77,3%) seguido de la luxación y la fractura periprotésica con 6 pacientes (11,3%) cada una de ellas. Las características de los pacientes según el motivo de revisión del implante se describen en la tabla 12.

Los pacientes que se sometían a un procedimiento de revisión por aflojamiento del implante tenían una edad media de 63,9 años (DE 12,6); aquellos casos en los que la prótesis se revisó por fractura periprotésica fue de 66,7 años (DE 9) mientras que en los que acudían por luxación del implante fue de 79,1 (DE 4,9) siendo estadísticamente significativo ( $p=0,018$ ).

Los hombres mostraban un mayor número de IPA-CIOP por aflojamiento (63,4%,  $n=26$ ) y por fracturas periprotésicas (100%,  $n=6$ ), por el contrario, las mujeres contaban con un mayor número de luxaciones (66,7%, vs 33,3%,  $n=2$ ) ( $p=0,054$ ).

Los pacientes con revisión protésica por luxación del implante presentaban una mayor comorbilidad, con una media del Índice de Charlson de 3,67 (DE 0,5) seguido por las fracturas periprotésicas de 3 (1.89) y por el aflojamiento del implante de 2.41 (1.5)  $p=0.138$ . La localización más frecuente de la prótesis fue la cadera y en segundo lugar la rodilla tanto en el aflojamiento (85,4% vs 14,6%) en la luxación (83,3% vs 16,7%), como en las fracturas periprotésicas (83,3% vs 16,7%) ( $p=1.00$ ).

En cuanto al tipo de prótesis, la cirugía sobre una prótesis primaria fue mayor en el aflojamiento del implante (68,3%), seguido por las fracturas periprotésicas (50%) y por la luxación de la prótesis (16.7%). La prótesis de revisión fueron más frecuentes en la luxación (83,3%), seguido por las fracturas periprotésicas (50%) y por el aflojamiento del implante (31,7%) ( $p=0.039$ ).

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la edad del implante en el momento de la revisión con 5.9 años (DE 4.7) en el aflojamiento, 0.1 (0.06) en la luxación y 8.78 (12.56) en las fracturas periprotésicas ( $p=0.033$ ).

Con respecto a los datos analíticos pre-operatorios, la media de los valores de la PCR fueron de 4,9 (DE 4,7) en aflojamiento; 7,3 (DE 15,6) en luxación; 9,8 (DE 23) en fractura periprotésica ( $p=0.597$ ).

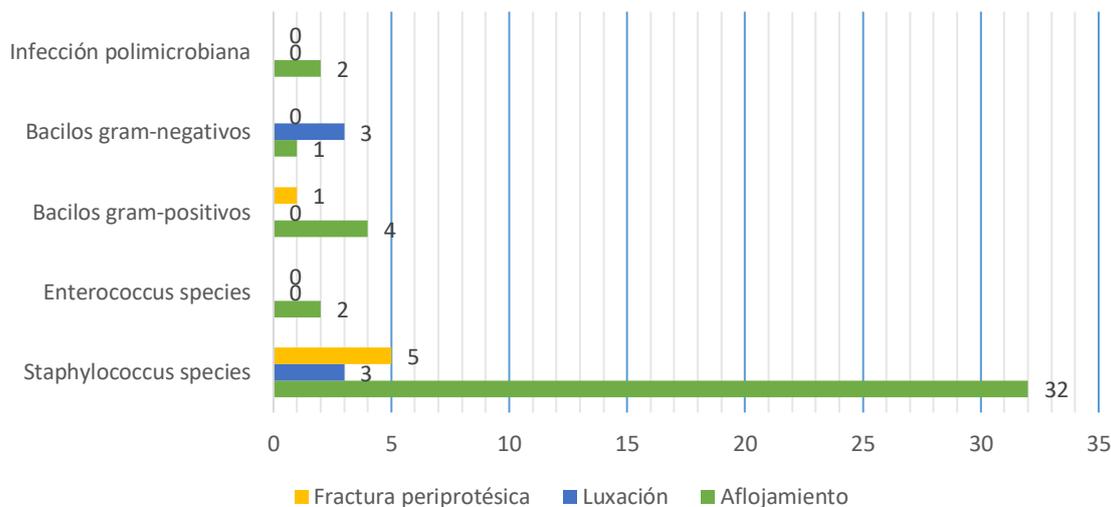
En cuanto a la microbiología, el SCN fue el microorganismo más frecuente aislado tanto en el aflojamiento, luxación y fractura periprotésica con un 78%, 50% y 83% respectivamente ( $p=0.309$ ). Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el aislamiento de BGN con 1 (2,4%) en el aflojamiento, 3(50%) en la luxación y 0 (0%) en las fracturas periprotésicas ( $p=0.009$ ).

**Tabla 12. Causas del procedimiento de revisión**

	<b>Aflojamiento n=41 (77.3%)</b>	<b>Luxación n=6 (11.3%)</b>	<b>Fracturas periprotésicas n=6 (11,3%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad-años (DE<sup>a</sup>)</b>	63.9 (12.6)	79.1 (4.9)	66.7 (9)	0.018
<b>Sexo-n (%)</b>				
-Hombres	26 (63,4%)	2 (33,3%)	6 (100%)	0.054
-Mujeres	15 (36,6%)	4 (66,7%)	0 (0%)	
<b>Índice de Charlson. (DE)</b>	2.41 (1.5)	3.67 (0.5)	3 (1.89)	0.138
<b>Localización-n (%)</b>				
-Cadera	35 (85,4%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)	1.000
-Rodilla	6 (14,6%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	
<b>Tipo de prótesis-n (%)</b>				
-Primaria	28 (68,3%)	1 (16,7%)	3 (50%)	0.039
-De revisión	13 (31,7%)	5 (83,3%)	3 (50%)	
<b>Edad del implante-años (DE)</b>	5.9 (4.7)	0.1 (0.06)	8.78 (12.56)	0.033
<b>PCR pre-revisión (mg/dl)</b>	4.9 (8.7)	7.3 (15.6)	9.8 (23)	0.597
<b>Microbiología-n (%)</b>				
-SCN <sup>b</sup>	32 (78%)	3 (50%)	5 (83,3%)	0.309
escaso crecimiento	11/32 (34,4%)	0/3 (0%)	3/5 (60%)	0.260
oxacilina sensible	20/32 (62,5%)	2/3 (66,6%)	3/5 (60%)	0.546
- <i>Enterococcus</i> species	2 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
-BGP <sup>c</sup>	4 (9,8%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0.738
-BGN <sup>d</sup>	1 (2,4%)	3 (50%)	0 (0%)	0.009
-Polimicrobiana	2 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000

DE<sup>a</sup>: Desviación estándar; SCN<sup>b</sup>: estafilococo coagulasa negativo; BGP<sup>c</sup>: bacilo gram-positivo; BGN<sup>d</sup>: bacilo gram-negativo.

**Figura 3. Microorganismos aislados según el motivo de revisión.**



### 7.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

Los pacientes se clasificaron según el tipo de procedimiento quirúrgico realizado en recambio protésico completo (35,8%, n=19) y en recambio protésico parcial (64,2%, n=34). Las características de estos pacientes según el tipo de procedimiento quirúrgico se describen en la tabla 13.

La edad media en el recambio completo fue de 62,9 (DE 12,7) mientras que los que se sometieron al recambio protésico parcial fue de 67,7 (DE 12) ( $p=0.186$ ). Hubo una mayor proporción de varones en ambos tipos de cirugías (63,2% en el recambio completo y 64,7% en el recambio parcial), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.91$ ). El Índice de Charlson fue similar entre en recambio protésico completo y el recambio protésico parcial, 2,6 (DE 1,8) y 2,7 (DE 1,3), respectivamente ( $p=0.878$ ).

La articulación más afectada tanto en el recambio protésico completo como en el parcial fue la cadera, con 13 pacientes (68,4%) vs 32 (94.1%), respectivamente, mientras que la rodilla fueron 6 pacientes (31,6%) vs 2 (5.9%), respectivamente, siendo esta diferencia significativa ( $p=0,019$ ).

El tipo de prótesis en la cirugía de recambio completo fue principalmente primaria (68,4%, n=13) seguido de la prótesis de revisión (31,6%, n=6), mientras que en recambio protésico parcial el tipo de prótesis fue primaria en 19 pacientes (55,9%) y la de revisión en 15 (44,1%)  $p=0.371$ . La edad del implante fue de 6,3 años (DE 7,6) en el recambio protésico completo y de 5,1 (DE 5,1) en el recambio protésico parcial ( $p=0.487$ ).

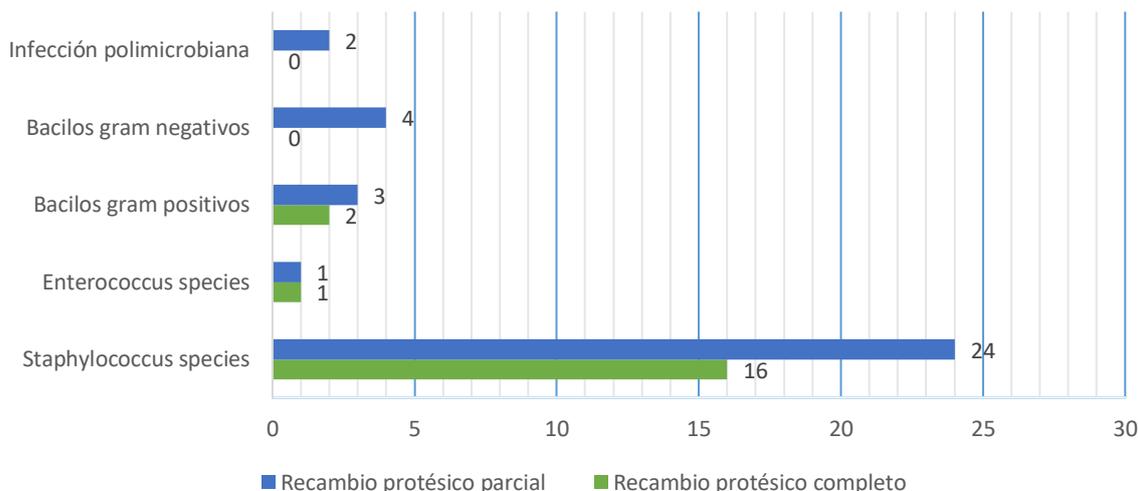
En relación a la microbiología, no se objetivaron diferencias significativas en los distintos aislamientos microbiológicos entre ambos tipos de cirugía. Sin embargo, hay una tendencia a un mayor aislamiento de BGN en los recambios protésicos parciales (n=4, 11.8%) respecto a los recambios completos (n=0, 0%) ( $p=0.284$ ) (figura 4, tabla 13).

**Tabla 13. Tipo de cirugía**

	<b>Recambio protésico completo n=19 (35,8%)</b>	<b>Recambio protésico parcial n=34 (64,2%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad-años (DE<sup>a</sup>)</b>	62.9 (12.7)	67.7 (12)	0.186
<b>Sexo-n (%)</b>			
-Mujeres	7 (36,8%)	12 (35,3%)	0.91
-Hombres	12 (63,2%)	22 (64,7%)	
<b>Índice de Charlson-media (DE)</b>	2.6 (1.8)	2.7 (1.3)	0.878
<b>Localización de prótesis-n (%)</b>			
-Cadera	13 (68,4%)	32 (94,1%)	0.019
-Rodilla	6 (31,6%)	2 (5,9%)	
<b>Tipo de Prótesis-n (%)</b>			
-Primaria	13 (68,4%)	19 (55,9%)	0.371
-De revisión	6 (31,6%)	15 (44,1%)	
<b>Edad del implante-años (DE)</b>	6.3 (7.6)	5.1 (5.1)	0.487
<b>Microbiología-n (%)</b>			
-SCN <sup>b</sup>	16 (84,2%)	24 (70,6%)	0.334
Oxacilina sensible	11/16 (68,8%)	14/24 (58,3%)	0.603
Escaso crecimiento	9/16 (56,3%)	5/24 (20,8%)	0.015
- <i>Enterococcus</i> species	1 (5,3%)	1 (2,9%)	1.0
-BGP <sup>c</sup>	2 (10,5%)	3 (8,8%)	1.0
-BGN <sup>d</sup>	0 (0%)	4 (11,8%)	0.284
-Polimicrobiano	0 (0%)	2 (5,9%)	0.531
<b>Histopatología positiva-n (%)</b>	5/19 (26,3%)	13/31 (41,9%)	0.366
<b>Indicación quirúrgica-n (%)</b>			
-Aflojamiento	16 (84,2%)	25 (73,5%)	0.11
-Luxación	0 (0%)	6 (17,7%)	
-Fractura periprotésica	3 (15,8%)	3 (8,8%)	
<b>Valoración por Servicio Infecciosas-n (%)</b>	4 (21%)	24 (70,6%)	0.001
<b>Tratamiento antibiótico-n (%)</b>			
-Si	3 (15,8%)	21 (61,8%)	0.002
-No	16 (84,2%)	13 (38,2%)	
<b>Duración antibiótica-días (DE)</b>	93 (10.5)	93.9 (46.3)	0.097

DE<sup>a</sup>: Desviación estándar; SCN<sup>b</sup>: estafilococo coagulasa negativo; BGP<sup>c</sup>: bacilo gram-positivo; BGN<sup>d</sup>: bacilo gram-negativo.

**Figura 4. Microorganismos según el tipo de procedimiento quirúrgico.**



En aquellos cultivos con aislamiento de SCN informados por el Servicio de Microbiología como escaso crecimiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cirugía: 5 pacientes (20,8%) en el recambio protésico parcial y 9 (56,3%) en el recambio protésico completo ( $p=0,015$ ). De los 9 pacientes con escaso crecimiento en el recambio protésico completo, en el examen histopatológico 1 presentaba inflamación aguda y 8 no la presentaban. No recibieron tratamiento antibiótico ninguno de los 9 pacientes, presentando fallo del implante únicamente el paciente con histopatología positiva. De los 5 pacientes con escaso crecimiento en el recambio protésico parcial, 3 no presentaban inflamación aguda y 2 tenían inflamación aguda en su histopatología. No hubo fallo del implante en ninguno de los casos, recibiendo todos tratamiento antibiótico excepto un paciente con histopatología negativa.

En el estudio histopatológico se objetivó inflamación aguda en el 26,3% ( $n=5$ ) de los recambios protésicos completos frente al 41,9% ( $n=13$ ) de los recambios protésicos parciales ( $p=0.366$ ).

De los pacientes con cirugía de recambio protésico completo el motivo de la revisión fue por aflojamiento en 16 (84,2%) y 3 (15,8%) por fractura periprotésica, mientras que, de los pacientes con un recambio protésico parcial 25 (73,5%) se habían revisado la prótesis por aflojamiento, 6 (17,7%) por luxación y 3 (8,8%) por fractura periprotésica ( $p=0.11$ ).

La interconsulta realizada al Servicio de Enfermedades Infecciosas y su posterior seguimiento se realizó en 4 pacientes (21%) en los recambios protésicos completos y en 24 (70,6%) en los recambios protésicos parciales ( $p < 0.001$ ).

El tratamiento antibiótico fue instaurado en 21 pacientes (61,8%) con recambio protésico parcial y en 3 (15,8%) con recambio protésico completo, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.002$ ). La duración del tratamiento antibiótico fue de 93 días (DE 10,5) en el recambio protésico completo y de 93,9 días (DE 46,3) en el recambio protésico parcial ( $p=0.097$ ).

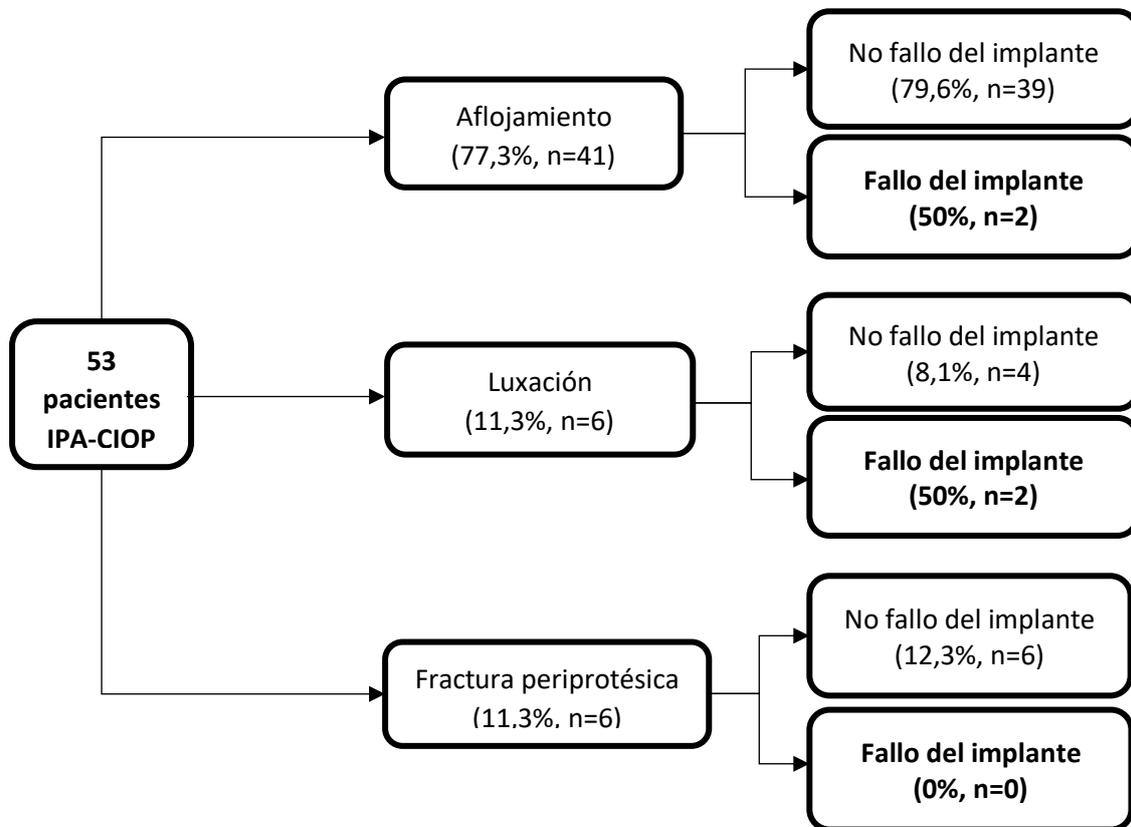
#### 7.4. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON IPA-CIOP

Se evaluó el fracaso microbiológico de los pacientes con IPA-CIOP con una media de seguimiento de 3.94 años (rango entre 1.05-9.5) (tabla 9). Las características de los pacientes respecto si presentaban fallo o no del implante se describen en las tablas 14 y 15.

Cuatro pacientes (7,6%) tuvieron un fallo del implante vs 49 (92,4%) que no fracasaron. No hubo diferencias significativas entre los pacientes que no tuvieron fallo del implante y los que fracasaron en cuanto a la edad (65.69 vs 69.58  $p=0.553$ ), sexo (varones: 65.5% vs 50%,  $p=0.612$ ) e Índice de Charlson (2.61, DE 1.5 vs 2.75, DE 1.89,  $p=0.086$ ). La cadera fue la articulación más afectada tanto en los pacientes que no fracasaron como en fallo del implante, 41 (83,7%) y 4 (100%) respectivamente ( $p=1.00$ ). La intervención se realizó sobre una prótesis primaria en 30 pacientes (61,2%) que no tuvieron fallo del implante vs 2(50%) de los pacientes que tuvieron fallo del implante ( $p=1.00$ ).

El aflojamiento había sido el principal motivo de revisión en los pacientes que no fracasaron (79,6%,  $n=39$ ), en segundo lugar se encontraban las fracturas periprotésicas (12,3%,  $n=6$ ) y por último la luxación (8,1%,  $n=4$ ), mientras que los 4 pacientes con fallo del implante, el aflojamiento (50%,  $n=2$ ) y la luxación (50%,  $n=2$ ) habían sido los principales motivos por los que se revisó la prótesis ( $p=0.115$ ).

Figura 5. Diagrama de flujo del seguimiento según el motivo de revisión de la prótesis.



En los pacientes que no fracasaron el tipo de cirugía fue un recambio completo en 18 casos (36,7%) y un recambio parcial en 31 (63,3%); de los 4 pacientes con fallo del implante, uno (25%) se había sometido a recambio completo y tres (75%) a un recambio parcial ( $p=1,00$ ).

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en los aislamientos de SCN con 39 pacientes (79,6%) en el grupo sin recaída frente al 1 (25%) en el grupo con recaída de la infección ( $p=0.042$ ). Al analizar la sensibilidad a oxacilina de los SCN aislados se obtuvo un 61.5% en los pacientes sin recidiva frente al 2,6% del grupo de recidiva ( $p=0.033$ ). Por último, las infecciones por BGN fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con fallo del implante respecto a los que no fracasaron 50% vs 4.1% ( $p=0.025$ ) (figura 6, tabla 14).

La inflamación aguda en la histopatología se objetivó en el 34% (16 pacientes) del grupo que no fracasaron y en el 50% (2 pacientes) del grupo con fallo del implante.

Se realizó interconsulta al Servicio de Enfermedades Infecciosas en 25 pacientes (51%) de los que no fracasaron y en 3 (75%) de los que fracasaron.

Los pacientes sin fallo del implante habían recibido tratamiento antibiótico en un 44.9% de los casos frente al 50% de los que tuvieron fallo del implante ( $p=1.00$ ).

La duración del tratamiento antibiótico fue de 88,8 días (DE 34,7) en los pacientes que no tuvieron fallo del implante y de 148,5 días (DE 106,8) con fallo del implante, con unas diferencias cercanas a la significación estadística ( $p=0,061$ ).

El tiempo desde la cirugía de CIOP hasta el último seguimiento fue de 3,98 años (DE 1.98) en los pacientes que no fracasaron, y de 3,40 años (DE 2.28) en los que tuvieron fallo del implante. En los 4 pacientes con fracaso microbiológico el tiempo desde la CIOP hasta la cirugía para el tratamiento del fallo del implante fue de 82,75 días (DE 7-208).

Por último, se evaluó el estado funcional de los pacientes en el último seguimiento realizado. Los pacientes que no tuvieron fallo de su implante, 23 (46,9%) caminaban sin ayuda, 11 (22,5%) necesitaban un apoyo, 3 (6,1%) necesitaban dos apoyos o andador, 5 (10,2%) encamados o en silla de ruedas, y en 5 pacientes (10,2%) se desconocía su estado funcional. En los 4 pacientes con fallo del implante, 1 (25%) caminaba sin ayuda, 1 (25%) necesitaba un apoyo, 1 (25%) necesitaba dos apoyos y 1 (25%) se desconocía su estado funcional ( $p=0.589$ ).

**Tabla 14. Análisis del seguimiento**

	No-fallo del implante n=49 (92,4%)	Fallo del implante n=4 (7,6%)	p
<b>Edad-</b> años (DE <sup>a</sup> )	65.69 (12.37)	69.58 (15.1)	0.553
<b>Sexo</b> -n (%)			
-Mujeres	17 (34,7%)	2 (50%)	0.612
-Hombres	32 (65,5%)	2 (50%)	
<b>Índice de Charlson</b> -media (DE)	2.61 (1.5)	2.75 (1.89)	0.086
<b>Localización</b> -n (%)			
-Cadera	41 (83,7%)	4 (100%)	1.00
-Rodilla	8 (16,3%)	0	
<b>Tipo de prótesis</b> -n (%)			
-Primaria	30 (61,2%)	2 (50%)	1.00
-De revisión	19 (38,8%)	2 (50%)	
<b>Indicaciones quirúrgicas</b> -n (%)			
-Aflojamiento	39 (79,6%)	2 (50%)	0.115
-Luxación	4 (8,1%)	2 (50%)	
-Fractura periprotésica	6 (12,3%)	0	
<b>Tipo cirugía de recambio</b> -n (%)			
-Recambio total	18 (36,7%)	1 (25%)	1.00
-Recambio parcial	31 (63,3%)	3 (75%)	
<b>Microbiología</b> -n (%)			
-SCN <sup>b</sup>	39 (79,6%)	1 (25%)	0.042
Escaso crecimiento	13/39 (33,3%)	1 (2,6%)	0.341
Oxacilina sensible	24/39 (61,5%)	1 (2,6%)	0.033
- <i>Enterococcus</i> species	2 (4,1%)	0 (0%)	1.00
-BGP <sup>c</sup>	4 (8,1%)	1 (25%)	0.336
-BGN <sup>d</sup>	2 (4,1%)	2 (50%)	0.025
-Polimicrobiano	2 (4,1%)	0 (0%)	1.00
<b>Histopatología positiva</b> n (%)	16/47 (34%)	2/4 (50%)	0.291
<b>Valoración por Servicio infecciosas</b> -n (%)	25 (51%)	3 (75%)	0.613

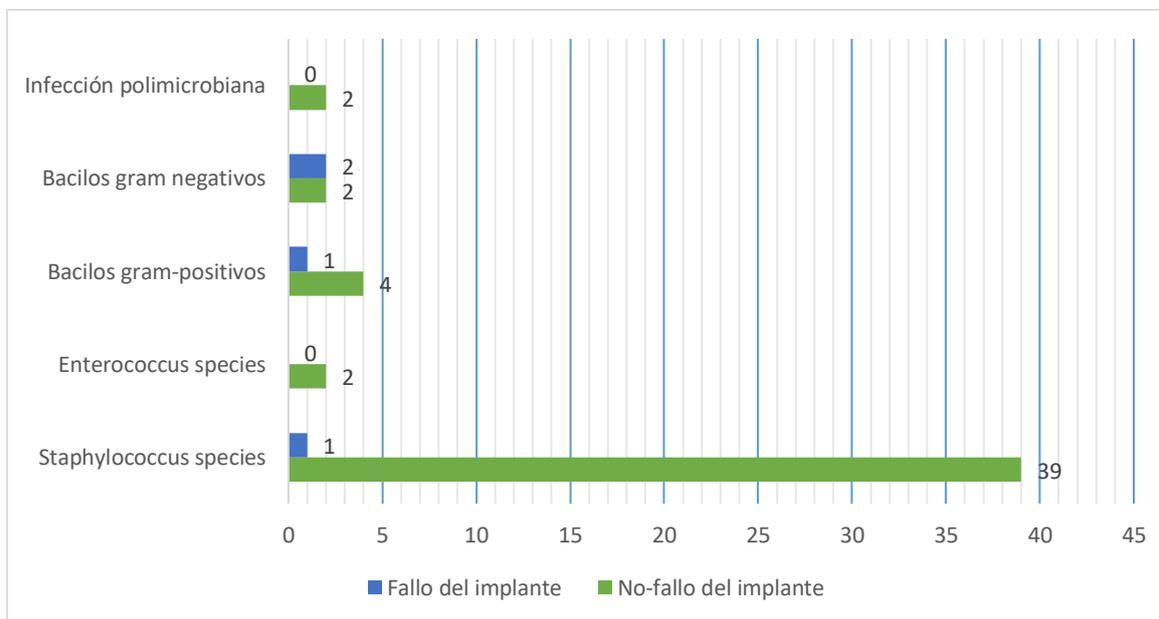
DE<sup>a</sup>: Desviación estándar; SCN<sup>b</sup>: estafilococo coagulasa negativo; BGP<sup>c</sup>: bacilo gram-positivo; BGN<sup>d</sup>: bacilo gram-negativo.

Tabla 15. Análisis del seguimiento

	No-fallo del implante n=49 (92,4%)	Fallo del implante n=4 (7,6%)	p
<b>Tratamiento antibiótico*-n</b>			
(%)	22 (44,9%)	2 (50%)	1.00
-Si	27 (55,1%)	2(50%)	
-No			
<b>Duración antibiótica*-días</b>	88.8 (34.7)	148.5 (106.8)	0.061
(DE)			
<b>Tiempo desde cirugía CIOP</b>	3.98 (1.98)	3.40 (2.28)	0.583
<b>ultimo seguimiento-años (DE)</b>			
<b>Estado funcional -n (%)</b>			
-Camina sin ayuda	23 (46,9%)	1 (25%)	0.589
-Necesita 1 apoyo	11 (22,5%)	1 (25%)	
-Necesita 2 apoyos o andador	3 (6,1%)	1 (25%)	
-Encamado o silla ruedas	5 (10,2%)	0 (0%)	
-Desconocido	5 (10,2%)	1 (25%)	

\*Tras la cirugía de CIOP

Figura 6. Seguimiento según el tipo de microorganismos



## 8. DISCUSIÓN

La infección de prótesis articular tipo CIOP representa un 5% del total de las infecciones protésicas (1). La evidencia actual está limitada por el pequeño número de casos de este tipo de infecciones, de tal forma, que no se conoce con exactitud si la aparición de CIOP en las presuntas revisiones asépticas influye en el resultado final del implante (5,6).

En el presente estudio, se analizó las características clínicas, microbiológicas, histopatológicas y terapéuticas relacionadas con la IPA-CIOP, así como el pronóstico y la incidencia de fracaso microbiológico, definido como necesidad de nuevas cirugías y/o ciclos de antibioterapia por persistencia o recidiva de infección por el mismo microorganismo.

De acuerdo a las características demográficas de la población a estudio, se observó un predominio de pacientes varones frente a mujeres (64,2% vs 35,8%), como ya se ha descrito en estudios previos (88,89). La mayoría de los pacientes presentaron una comorbilidad alta (60,4%), debido a que el ítem de la edad incrementa el Índice Charlson y los pacientes con IPA-CIOP tuvieron una media de edad de 65,98 años. También se observó que las prótesis afectadas se localizaban preferentemente en la cadera, como se ha visto en otros estudios (11,43). Las prótesis primarias eran las más frecuentes en infecciones tipo CIOP, llegando a suponer un 60,4% del total de las prótesis. Esto puede ser debido a que la prótesis primaria es la más prevalente en la población.

Se han descrito numerosas enfermedades de base en los pacientes con infecciones protésicas. En este estudio, el 40% de los pacientes tenía una enfermedad crónica de base, y algunos de ellos presentaban más de una comorbilidad. Aunque muchas de estas comorbilidades podrían ser factores favorecedores de infección, también pueden estar relacionadas con la avanzada edad de la mayoría de los pacientes. Es destacable la alta prevalencia de diabetes mellitus (relacionada como factor de riesgo de IPA en algunos estudios) y úlcus péptico (11,34,37). Las enfermedades subyacentes articulares, como la artritis reumatoide, se encontraron en menor proporción que en otros estudios (14,11,34).

No hubo diferencias significativas respecto a la edad entre los distintos tipos de procedimientos quirúrgicos realizados, ni tampoco en el fracaso protésico. Se encontró mayor riesgo de IPA-CIOP en los pacientes que se sometían a revisión de su prótesis por luxación y además presentaban una media de edad de 79,12 años, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre la edad en los pacientes con luxación para el desarrollo de una IPA-CIOP ( $p=0,018$ ).

Aunque en nuestra población de estudio la mayoría de pacientes eran varones, se observó que las mujeres con IPA-CIOP con revisión de la prótesis por luxación eran el doble que los hombres (66,7% vs 33,3%) con un valor de  $p$  cercano a la significación estadística ( $p=0.054$ ).

También se evidenció que el Índice de Charlson en los pacientes con luxación era mayor que en aquellos que revisaban su prótesis por aflojamiento aséptico o fractura periprotésica. Probablemente pudiera ser explicable porque los pacientes con luxación

eran más ancianos que el resto, incrementando así la comorbilidad y el Índice de Charlson.

A pesar de que la mayoría de prótesis eran primarias, en el caso de los pacientes con IPA-CIOP por luxación, el principal tipo de prótesis con diferencias significativas era la de revisión (83,3% vs 16,7%) ( $p=0.039$ ).

Por lo tanto, los pacientes con IPA-CIOP por luxación (CIOP-atípico) tenían una mayor edad e Índice de Charlson que el resto, asimismo su principal tipo de prótesis era de revisión.

Se encontraron diferencias significativas entre una mayor edad de la prótesis en las fracturas periprotésicas y el riesgo de IPA-CIOP ( $p=0.033$ ).

Los valores preoperatorios de proteína C reactiva se encontraron elevados en la mayoría de los casos de IPA-CIOP, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio.

Los SCN eran los principales microorganismos que causaban IPA-CIOP, al igual que en la mayoría de las infecciones protésicas, sin embargo en nuestro estudio encontramos que los pacientes con IPA-CIOP cuyo motivo de revisión era la luxación, el microorganismo causante de la infección era en el 50% de los casos un BGN ( $p=0,009$ ). Del mismo modo, se observó que en el 50% de las recaídas, el microorganismo implicado era un BGN ( $p=0,025$ ).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los aislamientos de SCN con escaso crecimiento en los recambios protésicos completos respecto a los recambios protésicos parciales ( $p=0.015$ ).

El tipo de cirugía más frecuentemente realizada fue el recambio protésico parcial, el cual se realizó en el 64,2% de los pacientes en este estudio. Esto podría ser debido a una población cada vez más envejecida en la que resulta indispensable la realización de cirugías lo menos agresivas posibles e intentando preservar el máximo *stock* óseo.

El porcentaje de pacientes que no recibió tratamiento antibiótico fue mayor en el grupo de pacientes con recambio protésico completo frente al recambio protésico parcial (84,6% vs 38,2%), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ). Esto pone de manifiesto que los facultativos prefieren administrar tratamiento antibiótico en los pacientes que tienen una retención de parte del implante con cultivos intraoperatorios positivos. Los pacientes con fallo del implante estuvieron un mayor número de días con tratamiento antibiótico tras la cirugía de CIOP frente los que no tuvieron fallo del implante, con una diferencia cercana a la significación estadística ( $p=0.061$ ).

El fracaso microbiológico de las IPA-CIOP supuso un 7,6% de nuestra población a estudio. Aunque se asume un pronóstico favorable de las IPA-CIOP bajo antibioterapia, este porcentaje de recaídas no es para nada desdeñable. Estos resultados van en concordancia a los descritos recientemente por el Doctor Mikel Manchego Lossa en el Congreso Europeo de Enfermedades Infecciosas (ECCMID 2019, European Congress of

Clinical Microbiology and Infectious diseases) donde se recogieron un total de 104 pacientes con CIOP con un índice de fracaso global del 7%.

En los 4 pacientes con fallo del implante, el aflojamiento aséptico y la luxación habían sido los principales motivos por los que se revisó la prótesis, con un 50% cada uno de ellos. Hay que considerar que el número de aflojamientos en el estudio era aproximadamente 7 veces superior al de las luxaciones, por lo tanto, suponen el 4,8% del total de los aflojamientos asépticos frente al 33,3% de las luxaciones.

En vista a los resultados del estudio, queda claro que el porcentaje de recaídas en los pacientes con IPA-CIOP no es despreciable. Además tenemos que prestar especial atención a aquellos pacientes con IPA-CIOP cuyo motivo de revisión había sido la luxación y más si en la microbiología se aislaba un BGN. De esta forma podemos actuar para instaurar el tratamiento antibiótico adecuado y evitar una posible futura recidiva.

Por otro lado, en nuestro hospital tenemos que tener en cuenta los aislamientos informados con escaso crecimiento de SCN por el Servicio de Microbiología, debido a que en los recambios protésicos completos la presencia de ellos influyó de forma significativa en el desarrollo de una IPA-CIOP. La histopatología positiva podría ser de gran ayuda al facultativo para decidir la necesidad de administrar o no tratamiento antibiótico en estos casos. En nuestro estudio se observó que el paciente con escaso crecimiento en el recambio protésico completo con histopatología positiva que no recibió tratamiento antibiótico presentó fallo del implante.

Este estudio consta con varias posibles limitaciones: i) En primer lugar, el pequeño tamaño del estudio, debido a la poca prevalencia de esta infección en la población y a los estrictos criterios de inclusión para definir una IPA-CIOP. A pesar de ello, el estudio ha tenido potencia estadística para detectar asociaciones entre microorganismos, motivos de revisión, tratamiento antibiótico, procedimientos quirúrgicos y recaídas. ii) La serie de pacientes se ha obtenido de un único centro hospitalario, en consecuencia, los resultados del estudio pueden no ser extrapolables a otros hospitales. No obstante, esto supone una ventaja frente a los estudios multicéntricos, ya que nos ha permitido un mejor control de las condiciones en las que se realiza la práctica clínica. De la misma manera, al ser unicéntrico, ha disminuido la variabilidad en la recogida de información, ya que ésta se ha hecho de acuerdo a un protocolo estandarizado y por el mismo investigador. iii) Por último, existe poca literatura médica con estudios de IPA-CIOP, de tal modo que la comparación de los resultados con otros estudios es complicada.

## 9. CONCLUSIONES

- En nuestro estudio la tasa global de fracaso microbiológico y fallo del implante fue del 7,6%.
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la localización de la prótesis siendo más frecuente la rodilla en el recambio protésico completo frente al recambio protésico parcial.
- Los pacientes con recambio protésico parcial recibieron significativamente en mayor proporción tratamiento antibiótico frente al recambio protésico completo.
- De forma global, los SCN fueron los microorganismos más frecuentemente aislados en todos los pacientes acorde con las causas de la revisión de la prótesis y procedimiento quirúrgico realizado. Sin embargo, los pacientes con luxación protésica presentaron significativamente un mayor aislamiento de BGN y mayor fallo del implante.
- Se debe prestar especial atención a aquellos pacientes con aislamiento de SCN con escaso crecimiento en cultivos tipo CIOP, particularmente en los pacientes con recambio protésico completo. En estos casos la histopatología puede ser de ayuda para decidir si instaurar tratamiento antibiótico.

## **10. AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Marta Fernández Sampedro, directora y tutora de este trabajo, por las numerosas horas extra dedicadas a que este proyecto saliese adelante, por su ayuda y dedicación en todo momento. A Iria Sanles por su ayuda con el análisis estadístico.

A mis padres, por enseñarme que con esfuerzo, paciencia y constancia se puede conseguir todo. Sin vosotros nunca hubiera llegado donde estoy.

A mi hermana, por estar siempre a mi lado y contagiarme su optimismo.

A Carlos, por hacer que siempre todo parezca sencillo y hacerme sentir capaz de realizarlo.

A todos, gracias.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Tsukuyama DT, Estrada R, Gustilo R. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg.* 1996; 78-A:512-23.
2. Benito N, Franco M, Ribera A, Soriana A, Rodriguez-Pardo D, Sorlí L, Guío L. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2016; 22(8)(732.e1-732.e8).
3. Rodriguez-Baño J, del Toro MD, Lupión C, Suárez AL, Silva L, Nieto I, Muniain MA. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares: incidencia, factores de riesgo, características clínicas y pronóstico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26(10):614-20.
4. Roberts VI, Esler CN, Harper WM. A 15 year follow-up study of 4606 primary total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89(11):1452-1456.
5. Jacobs AME, Bénard M, Meis JF, van Hellemond G, Goosen JHM. The unsuspected prosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2017 Nov; 99-B(11):1482-1489.
6. Padgett DE, Silverman A, Sachjowicz F, Simpson RB, Rosenberg AG, Galante JO. Efficacy of intraoperative cultures obtained during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1995 Aug; 10(4):420-426.
7. 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):780-785.
8. Kurtz SM, Ong KL, Schimer J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, Kärrholm J, Garellick G, Havelin LI, Furnes O, Malchau H, Lau E. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89 Suppl 3:144-151.
9. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Portal Estadístico. Área de Inteligencia de Gestión. CMBD-H [internet] Madrid: MSSSI. [Online] [citado 2019 Marzo]. Disponible en: <http://peestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es>.
10. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005; 125:243-251.
11. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM et al. Risk factors for prosthetic joint infection treatment: case control study. *Clin Infect Dis.* 1998; 27:1247-54.
12. Peel TN, Cheng AC, Lorenzo YP, Kong DC, Buising KL, Choong PF. Factor influencing the cost of prosthetic joint infection treatment. *J Hosp Infect.* 2013 Nov; 85(3):213-9.

13. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007; 357(7):654-663.
14. Fernández-Sampedro M, Salas-Venero; F Ariñas-Álvarez C, et al. 26 Postoperative diagnosis and outcome in patients with revision arthroplasty for aseptic loosening. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:232.
15. Ariza J, Euba G, Murillo Ó. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008; 26(380-390).
16. Gbejuade HO, Lovering AM, Webb JC. The role of microbial biofilms infections. *Acta Orthop*. 2014 Apr; 86(2):147-58.
17. Rochford ET, Richards RG, Moriarty TF. Influence of material on the development of device-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec; 18(12):1162-7.
18. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, et al. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 961-7.
19. Del Pozo JL, Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82(2):204-9.
20. Gristina AG, Shibata Y, Giridhar G, Kreger A, Myrvik QN. The glycocalyx, biofilm, microbes, and resistant infection. *Semin Arthroplasty*. 1994 Oct; 5(4):160-70.
21. Gristina AG, Hobgood CD, Webb LX, Myrvik QN. Adhesive colonization of biomaterials and antibiotic resistance. *Biomaterials*. 1987 Nov;8(6):423-6. ; *Biomaterials*. 1987 Nov;8(6):423-6.
22. O' Neill E, Pozzi C, Houston P, et al. A novel Staphylococcus aureus biofilm phenotype ,mediated by the fibronectin-binding proteins, FnBPA and FnBPB. *Bacteriol*. 2008; 190(11):3835-50.
23. An YH, Friedman RJ. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1998; 43(3):338-48.
24. Rochford ET, Richards RG, Moriarty TF. Influence of material on the development of device-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(12):1162-7.
25. Hoiby N, Cifou O, Johansen HK, et al. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci*. 2011; 3(2):55-65.
26. Lee B, Schjerling CK, Kirkby N, Hoffmann N, Borup R, Molin S, Hoiby N, Ciofu O. Mucoid Pseudomonas aeruginosa isolates maintain the biofilm formation capacity and the gene expression profiles during the chronic lung infection on CF patients. *APMIS*. 2011; 119(4-5):263-74.

27. Periasamy S, Joo HS, Duong AC, et al. How Staphylococcus aureus biofilms develop their characteristic structure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(4):1281-86.
28. Vuong C, Gerke C, Somerville GA, Fischer ER, Otto M. Quorum-sensing control of biofilm factors in Staphylococcus epidermidis. *J Infect Dis*. 2003; 188(5):706-18.
29. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: Are current antibiotic prophylaxis guideline effective? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(5):2386-91.
30. Barbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, Gullerud R, Osmon DR. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov; 1;45(9):1113-9.
31. Bori G, Soriano A, García S, Gallart X, Casanova L, Mallofre C, Almela M, Martínez JA, Riba J, Mensa J. Low sensibility of histology to predict the presence of microorganisms in suspected aseptic loosening of a joint prosthesis. *Modern Pathology*. 2006; 82(2):204-9.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Garner RW, Mowart AG, Hazleman BL. Wound healing after operations on patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg*. 1973; 55-B:134-144.
36. Vijay J, Rajesh M. Prosthetic joint infection in patients of rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *Indian Journal of Rheumatology*. 2011; 6:36-39.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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; 191(7): 1056-62.
43. Berbari 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med.* 2004; 351(16):1645-54.
50. Harris WH. Osteolysis and particle disease in hip replacement: a review. *Acta Orthop Scand* 1994;65.

51. Hunter GA, Welsh RP, Cameron HU, Bailey WH.. The results of revision of total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1979; 61.
52. A. Ince, J. Rupp, L. Frommelt, A. Katzer, J. Gille, and J. F. Lohr. Is "Aseptic" Loosening of the Prosthetic Cup after Total Hip Replacement Due to Nonculturable Bacterial Pathogens in Patients with Low-Grade Infection? *Clinical Infectious Diseases.* 2004; 39:1599-603.
53. Scott R.Nodzo, Thomas Bauer, Paul S.Pattinger et al. Conventional Diagnostic Challenges in Periprosthetic Joint Infection. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23(suppl 1):S18-S25.
54. Bengtson S, Blomgren G, Knutson K, Wigren A, Lidgren L. Hematogenous infection after knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand.* 1987; 58:529-34.
55. Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Jung KA. Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clinical orthopaedics and related research.* 2011; 469:3022-30.
56. Parvizi BJ. New Definition for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2011; 26(8):1136–8.
57. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *The bone & joint journal.* 2013; 95-B:1450-2.
58. Parvizi J, Gehrke T. International consensus on periprosthetic joint infection: let cumulative wisdom be a guide. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 2014; 96:441.
59. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(2):302–45.
60. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection diagnosed postoperatively by intraoperative culture. *Clin Orthop Relat Res.* octubre de 2005;439:38–42.
61. 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.
62. Buttaro MA, Tanoira I, Comba F, Piccaluga F. Combining C-reactive protein and interleukin-6 may be useful to detect periprosthetic hip infection. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2010. p. 3263–7.

63. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker 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(1):94–9.
64. 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. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2011. p. 34–40.
65. 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.
66. Morawietz L, Classen RA, Schröder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, et al. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol.* 2006;59(6):591–7.
67. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. Vol. 56, *Clinical Infectious Diseases.* 2013.
68. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(10):2932-9.
69. Nguyen LL, Nelson CL, Saccente M, Smeltzer MS, Wassell DL, McLaren SG. Detecting bacterial colonization of implanted orthopaedic devices by ultrasonication. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;403:29–37.
70. Schneider R, Freiburger RH, Ghelman B, Ranawat CS. Radiological evaluation of painful joint prostheses. *Clin Orthop Relat Res.* 1982; 170:156-68.
71. 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.
72. Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese P V., Palestro CJ. Role of Nuclear Medicine in Diagnosis of the Infected Joint Replacement. *RadioGraphics.* 2001;21(5):1229–38.
73. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJG. PET and SPECT in Osteomyelitis and Prosthetic Bone and Joint Infections: A Systematic Review. Vol. 40, *Seminars in Nuclear Medicine.* 2010. p. 3–15.
74. Archibeck MJ, Ayers DC, Berger RA 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.
75. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016.
76. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al.. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC).. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(3):189-95.
77. Puhto A, Puhto T, Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(11):1143-8.
78. 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(1):96–102.
79. Rodríguez-Martínez JM, Pascual Á. Actividad de los antimicrobianos en biocapas bacterianas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008.. ; 26:107–14.
80. Bori G, Almeida M, Soriano A, Gallart X, Macule F, Sierra J et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12(9):930-3.
81. Hanssen AD, Spangehl MJ. Treatment of the infected hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(420):63–71.
82. Mortazavi SMJ, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: Predictors of failure. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011. p. 3049–54.
83. Mabry TM, Jacofsky DJ, Haidukewych GJ, Hanssen AD. The Chitranjan Ranawat award: Comparison of intramedullary nailing and external fixation knee arthrodesis for the infected knee replacement. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2007. p. 11-5.
84. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona. Diagnóstico y tratamiento de la Infección de prótesis articular.
85. Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;1(8224):795–6.

86. Barbero JM. Descolonización de pacientes portadores de Staphylococcus aureus en cirugía de artroplastia por fractura de cadera. Rev Esp Quim. 2017;30(4):264–8.
87. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery. Systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013; 346(7912).
88. Crowe B, Payne A, Evangelista PJ, Stachel A, Phillips MS, Slover JD, et al. Risk Factors for Infection Following Total Knee Arthroplasty: A Series of 3836 Cases from One Institution. J Arthroplasty. 2015;30(12):2275–8.
89. Cochran AR, Ong KL, Lau E, Mont MA, Malkani AL. Risk of Reinfection After Treatment of Infected Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty. 2016;31(1):S156161.