

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Infección estreptocócica de prótesis articular.
¿Qué pronóstico tiene?**

**Streptococcal prosthetic joint infection.
What results should be expected?**

Autora: Isabel Jiménez Gonzalo

Directora: Dra. Marta Fernández Sampedro

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

1-	RESUMEN	- 4 -
2-	ABSTRACT.....	- 5 -
3-	ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	- 6 -
4-	INTRODUCCIÓN.	- 7 -
	4.1- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.	- 7 -
	4.2- FACTORES DE RIESGO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.	- 8 -
	4.3- ETIOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.....	- 9 -
	4.3.1- PATOGÉNESIS	- 9 -
	4.3.2- ETIOLOGÍA	- 12 -
	4.4- CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.	- 12 -
	4.5- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.....	- 13 -
	4.5.1- DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO NO MICROBIOLÓGICO.	- 13 -
	4.5.2- ESTUDIO HISTOLÓGICO DEL TEJIDO PERI-PROTÉSICO.	- 15 -
	4.5.3- DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.	- 15 -
	4.5.4- PRUEBAS DE IMAGEN.	- 17 -
	4.5.5- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	- 17 -
	4.6- TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.....	- 19 -
	4.6.1- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	- 20 -
	4.6.2- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.....	- 23 -
	4.7- PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.	- 27 -
5-	HIPÓTESIS Y OBJETIVO	- 28 -
	5.1- HIPÓTESIS	- 28 -
	5.2- OBJETIVO	- 28 -
6-	MATERIAL Y MÉTODOS.....	- 29 -
	6.1- DISEÑO DEL ESTUDIO	- 29 -

6.2- PERIODO DEL ESTUDIO	- 29 -
6.3- ÁMBITO DEL ESTUDIO	- 29 -
6.4- SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	- 29 -
6.5- RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN	- 29 -
6.6- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	- 34 -
6.7- ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	- 34 -
7- RESULTADOS	- 35 -
7.1- DESCRIPCIÓN DE LA SERIE	- 35 -
7.2- MICROBIOLOGÍA	- 37 -
7.3- MANEJO QUIRÚRGICO Y ANTIBIÓTICO	- 38 -
7.3- RESULTADO TRAS EL TRATAMIENTO.....	- 39 -
8- DISCUSIÓN.....	- 42 -
9- CONCLUSIONES	- 45 -
10- AGRADECIMIENTOS.....	- 46 -
11- BIBLIOGRAFÍA.....	- 47 -

1- RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La infección estreptocócica de prótesis articular es considerada de mejor pronóstico que la de otras etiologías, aunque la influencia de cada especie y el tipo de tratamiento a realizar no está bien definido. El objetivo del estudio fue analizar la tasa global de fracaso de las infecciones estreptocócicas de prótesis articulares.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de infección de prótesis articular (IPA) por estreptococos entre enero de 2006 y mayo de 2019, con un seguimiento posterior mínimo de 12 meses. Se valoraron las diferencias demográficas, clínicas, microbiológicas y pronósticas entre las infecciones estreptocócicas que fueron adquiridas por vía hematógena y por contigüidad, así como, la influencia del tipo de cirugía y antibioterapia escogidas para su tratamiento.

RESULTADOS: Se incluyeron 35 pacientes con IPA por estreptococo, 18 (51,5%) hombres y 17 (48,5%) mujeres. La edad media fue de 69,8 (DE 12,3). La prótesis afecta se localizó preferentemente en la rodilla (n=21 [60%]) vs cadera (n=14 [40%]). La IPA hematógena fue más frecuente que la no hematógena (n= 20 [57,1%] vs n=15 [42,9%] respectivamente), siendo también más frecuente en hombres (n= 13 [65%]) (p=0,064) y en aquellos pacientes con prótesis de rodilla (n= 15 [75%]) (p=0,036). *S. mitis* fue la especie estreptocócica aislada con más frecuencia en el global de infecciones (n=10 [28,5%]) y también de las adquiridas por vía no hematógena (n=7 [46,7%]), mientras que en las infecciones hematógenas fueron *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* y *S. mitis* (n=3 [15%]). El foco de origen de las infecciones hematógenas fue identificado en el 50% de los casos, siendo el más frecuente el bucodental (n=6 [30%]). El 62,8% de los pacientes fueron tratados mediante DAIR efectuándose recambio del polietileno en el 50% de los casos. Hubo éxito del tratamiento en todas las infecciones hematógenas tratadas con DAIR y recambio del polietileno y, en las infecciones no hematógenas tratadas con recambio de la prótesis en dos tiempos. Todos los pacientes que recibieron rifampicina en combinación con beta-lactámicos o quinolonas tuvieron curación de la infección.

CONCLUSIONES: La tasa global de fracaso del tratamiento fue del 36,4%. Los pacientes con infección hematógena presentaron mayor afectación de la prótesis de rodilla y mejor pronóstico respecto a la infección no hematógena. Los factores predictores más directamente asociados a la curación de la infección protésica guardaron relación con el tipo de cirugía y la cronicidad de la infección. La combinación con rifampicina podría asociarse a un mejor pronóstico en las infecciones estreptocócicas tratadas con DAIR.

PALABRAS CLAVE: Infección de prótesis articular, estreptococos, fracaso del tratamiento, DAIR, rifampicina.

2- ABSTRACT

BACKGROUND: Streptococcal prosthetic joint infections (PJI) are considered to have a better prognosis than those of other etiologies, though the influence of each species and the type of treatment to be performed is not well defined. The objective of the study was to analyze the overall failure rate of streptococcal PJI.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective observational study was made in patients with streptococcal PJI diagnosis between January 2006 and may 2019, with a minimum 12 months follow up. Demographical, clinical, microbiological, therapeutic and prognostic differences between streptococcal infections that were acquired hematogenous and those acquired through a contiguous spread were evaluated, as well as the influence that the type of surgery and the antibiotic therapy chosen.

RESULTS: 35 patients with streptococcal PJI were included, 18 (51,5%) were men. The mean age was 69,8 (SD 12,3). The main affected prosthesis was the knee (n=21 [60%]) vs the hip (n=14 [40%]). Hematogenous PJI were more frequent than non-hematogenous (n= 20 [57,1%] vs n=15 [42,9%] respectively), occurring also more frequently in men (n= 13 [65%]) (p=0,064) and in patients with knee prostheses (n= 15 [75%]) (p=0,036). *S. mitis* was the most frequently isolated species in the overall infections (n=10 [28,5%]) and in those acquired non-hematogenous (n=7 [46,7%]), whereas *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* y *S. mitis* were more frequently found in hematogenous infections (n=3 [15%]). The primary focus of infection in hematogenous PJI was identified in 50% of cases, being the most frequent the oral cavity (n=6 [30%]). 62,8% of the patients were treated with DAIR and, polyethylene exchange was performed in 50% of the cases. The success occurred in 100% of the hematogenous PJI treated with DAIR and polyethylene exchange and in all patients with non-hematogenous PJI treated with two stage exchange. All patients who received rifampin in combination with beta-lactams and quinolones were cured.

CONCLUSIONS: The treatment failure rate was 36,4%. Patients with hematogenous infection presented more frequently with knee prosthesis infection and a better prognosis compared to those with non-hematogenous infection. The predictors more directly associated with treatment success were related to the type of surgery and the chronicity of the infection. The combination with rifampin could be associated with a better prognosis in streptococcal infections treated with DAIR.

KEY WORDS: Prosthetic joint infection, streptococcus, treatment failure, DAIR, rifampin.

3- ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAOC: Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos

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 Fluor¹⁸desoxiglucosa

ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica

ICM: Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection

ICT: Infección Crónica Tardía

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IHA: Infección Hematógena Aguda

IPA: Infección de Protésis Articular

IPP: Infección Postoperatoria Precoz

MSIS: Musculo-Skeletal Infection Society

PCR: Proteína-C-Reactiva

PMN: Polimorfonuclear

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SARM: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina

SCN: Estafilococo Coagulasa Negativo

SGV: Estreptococos del grupo viridans

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TAS: Terapia Antibiótica Supresiva

VSG: Velocidad de Sedimentación Glomerular

4- INTRODUCCIÓN.

4.1- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.

Durante los últimos años, las prótesis articulares han supuesto un gran avance sanitario en los países desarrollados, siendo ésta una intervención realmente efectiva capaz de proporcionar alivio del dolor y de restaurar la función lo que, en definitiva, se traduce en una mejora sustancial de la calidad de vida del paciente (1). Las prótesis que con más frecuencia se implantan son las de rodilla y cadera, seguidas a distancia por las de hombro. El fracaso del implante puede ser debido a varias causas entre las que destacan el aflojamiento aséptico de la prótesis, la fractura periprotésica o la infección. Parece que, en general, la incidencia de aflojamiento aséptico es mayor que la de infección de prótesis, sin embargo, estudios recientes apuntan a que la infección de la prótesis sería la causa más frecuente de fracaso del implante de rodilla, por delante del aflojamiento aséptico (2,3).

En las últimas décadas ha habido un importante aumento en el número de artroplastias realizadas y, se espera que sigan aumentando en los próximos años (4). En 2010, solo en EE.UU. se implantaron 719.000 prótesis de rodilla y 332.000 de cadera suponiendo una prevalencia poblacional estimada del 0,83% y 1,52% para cadera y rodilla, respectivamente (5,6). Se prevé que el número anual de artroplastias aumente hasta los 3,48 millones en 2030 (7). Actualmente, en España todavía no existe un registro nacional que especifique el número de prótesis articulares implantadas. Los datos publicados en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), obtenidos a partir de los informes de alta de los hospitales del Sistema Nacional de Salud (datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) y analizando solamente el diagnóstico principal al alta revelan que en España durante el año 2017 se produjeron 42.558 artroplastias de rodilla y 20.680 de cadera (8).

Aunque no está claro que la incidencia de infecciones de prótesis articulares (IPA) vaya en aumento, sí lo está que su número absoluto sea cada vez mayor como consecuencia del incremento en el número de artroplastias primarias (1,9). Esto es debido tanto al envejecimiento progresivo de la población, como al aumento del número de cirugías de revisión de prótesis, asociándose a dichas cirugías un mayor porcentaje de infección. Si bien las IPA no son frecuentes (1-3% de las artroplastias primarias), sí es cierto que son una de las complicaciones más temidas del implante de prótesis articular y que, debido a su complejidad tanto diagnóstica como terapéutica, suponen graves consecuencias para el paciente y un alto coste para el sistema sanitario (10-13). De hecho, el coste anual de las revisiones infectadas en los hospitales de EE.UU. aumentó de 320 millones de dólares en 2001 a 566 millones en 2009, y se proyecta que supere los 1,62 billones en 2020 (14). En general, el coste anual medio de una artroplastia de revisión de cadera o rodilla por infección es aproximadamente 5 veces mayor que el de una artroplastia primaria (Can\$95,321 vs Can\$19,893 -US\$ 68,150 vs US\$ 14,223-) (15). Por todo ello, es crucial identificar los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de infección de una prótesis articular.

4.2- FACTORES DE RIESGO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.

El riesgo de infección de una prótesis articular es mayor durante los dos primeros años tras su implantación, periodo en el que todavía persisten la inflamación y el tejido cicatricial post-operatorio (16). Se han reconocido múltiples factores de riesgo que podrían predisponer a la infección de prótesis y su identificación podría resultar de gran ayuda para valorar el potencial riesgo de infección de un paciente. Estos factores de riesgo se han clasificado en dependientes del paciente y de la cirugía (17-20).

Factores de riesgo relacionados con el paciente:

- Sexo masculino (17-21).
- Malnutrición.
 - La obesidad, apreciándose una diferencia estadísticamente significativa en aquellos con $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ (18,22). Se postulan como posibles razones para este riesgo aumentado el hecho de que no es infrecuente que estos pacientes requieran tiempos quirúrgicos más prolongados, presenten otras comorbilidades asociadas y que estarían más predispuestos a desarrollar complicaciones post-quirúrgicas como la formación de hematomas o la dehiscencia de la herida (18).
 - La desnutrición ($IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$) influye en el riesgo de infección y en el proceso de cicatrización (21).
- Artritis reumatoide: la alteración de la respuesta inmunitaria asociada a esta patología supone una mayor susceptibilidad para el desarrollo de infección (23,24).
- Diabetes Mellitus: La hiperglucemia post-operatoria por una parte tiene un efecto negativo sobre la cicatrización, y por otra, es un factor favorecedor para la formación de biofilm (17,18,22). Enfermedades sistémicas con influencia sobre la función del sistema inmune o el proceso de cicatrización como la enfermedad renal crónica, el cáncer, la enfermedad hepática, enfermedad pulmonar crónica o insuficiencia cardíaca también estarían implicadas (20).
- Tratamiento inmunosupresor: corticoides, anti-TNF (Factor de Necrosis Tumoral) u otros fármacos biológicos (10,17).
- Otro posible factor de riesgo sería el tabaco que podría actuar como factor modificador de la cicatrización a través de un efecto vasoconstrictor mediado por la nicotina, aunque para otros autores esta relación es inexistente (17,18). Lo mismo ocurre con la edad y el abuso de alcohol (18,25).

Factores de riesgo quirúrgicos

- Una puntuación en el índice ASA >2 (American Society of Anesthesiologists) se ha asociado con mayor riesgo de infección (18,21).
- Localización de la artroplastia, siendo las artroplastias de rodilla más susceptibles a infectarse que las de cadera. Se postula que podría ser por estar la articulación patelar menos protegida por tejidos blandos y, por tanto, más expuesta a cualquiera factor lesivo, además de sufrir mayor carga dinámica (22).
- Artroplastia bilateral simultánea. Sin embargo, otros estudios contrariamente infieren que los pacientes intervenidos de artroplastia bilateral en un mismo tiempo

quirúrgico tienen menor riesgo de infección pudiendo esto responder a un sesgo de selección dado que los pacientes candidatos a cirugías bilaterales simultáneas suelen ser aquellos con menor comorbilidad asociada (18,21,22).

- Tiempo quirúrgico elevado: en las artroplastias de rodilla tiempos quirúrgicos superiores a 210 minutos comparados con aquellos con duración inferior a 120 minutos estarían asociados a un mayor riesgo de infección. También se observó un riesgo aumentado de infección por cada 15 minutos adicionales de tiempo operatorio (10,26).
- Artroplastia de revisión (17,20).
- Tipo de material implantado: el riesgo de infección es mayor en materiales metálicos que en cerámicas, posiblemente debido a la destrucción de tejidos blandos asociada a este tipo de implantes (20).
- Otros posibles factores de riesgo quirúrgicos, serían el uso de injerto óseo y la vía de acceso quirúrgica lateral, aunque es cierto que existen discrepancias según los distintos autores (20,25).

4.3- ETIOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.

4.3.1- PATOGÉNESIS

Las infecciones que afectan a las prótesis articulares presentan varias particularidades debido a la presencia del material protésico y a su interrelación tanto con los tejidos del huésped como con los microorganismos infectantes.

Existen dos hechos fundamentales que tienen que ver con la infección de las prótesis: por un lado, el material protésico facilita la adhesión de microorganismos y la formación de biofilm, lo que explica que un pequeño número de bacterias sea capaz de producir una infección y, por otro, que microorganismos de baja virulencia presentes habitualmente en la flora cutánea puedan ser los causantes de la misma.

Existen tres vías principales por las que el microorganismo es capaz de alcanzar la superficie del biomaterial:

- 1- **Inoculación directa** durante el procedimiento quirúrgico. Se considera esta vía la responsable de hasta dos tercios de los casos de IPA (27).
- 2- **Por contigüidad** a partir de un foco adyacente a la prótesis. En el periodo postoperatorio temprano la infección del sitio quirúrgico puede progresar hasta llegar a la prótesis, generalmente a consecuencia de una cicatrización incompleta de los planos superficiales y profundos. No obstante, esta vía de infección también puede ocurrir más tardíamente a causa de alguna lesión cutánea.
- 3- **Diseminación hematógena.** El riesgo de infección por esta vía permanece a lo largo de la vida de la artroplastia. Son varios los estudios que respaldan la hipótesis de que gran parte de las infecciones estreptocócicas de prótesis articular se adquieren por esta vía (28, 29). Los estreptococos del grupo viridans (SGV) son habitantes normales de la mucosa oral, respiratoria y gastrointestinal de los mamíferos y del tracto genital en la mujer. Es conocido que diversos microorganismos de este grupo, como

Streptococcus mitis, *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus mutans*, tienen la capacidad de producir dextranos extracelulares que actúan como mediadores en los mecanismos de fijación, favoreciendo el establecimiento de nichos en diferentes superficies como son las prótesis articulares (30,31).

Cuando por cualquiera de estas tres vías los microorganismos alcanzan la prótesis se inicia un complejo proceso que concluye con la formación del biofilm, biocapa o también llamado biopelícula definiéndose como comunidades de microorganismos que crecen integrados en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie inerte o un tejido vivo (33). Este proceso de formación se divide en 4 etapas:

Etapas 1. Adhesión celular: acontece principalmente en el momento de la implantación de la prótesis y las dos horas subsiguientes a la misma por contacto directo entre el biomaterial y el ambiente externo o con tejidos colonizados como la piel (34). El proceso de adherencia bacteriana se divide a su vez en dos fases: una fase temprana, reversible, en la que predominan fuerzas de atracción físicas entre los gérmenes y el implante; y una segunda fase más tardía, irreversible, en la que predominan las interacciones moleculares y celulares con la superficie del biomaterial. La fase temprana se considera fundamental dado que la adhesión todavía no se ha producido, de manera que determinadas medidas como el uso de antibioterapia profiláctica o la propia acción del sistema inmune, pueden ser cruciales para prevenir la infección (35).

Etapas 2. Crecimiento y agregación celular: tras la adhesión de las bacterias sobre la superficie, se inicia un proceso de multiplicación, agrupación celular y secreción de un exopolisacárido (*slime*) que constituye la matriz del biofilm. Durante este proceso, además, tiene lugar la formación de microcolonias de una o varias especies. Durante esta fase, el biofilm es todavía relativamente inestable, por lo que es susceptible a la erradicación (34,36).

Etapas 3. Maduración: para conseguir la maduración se requieren cambios fisiológicos en el biofilm como la regulación del pili, flagelo y los exopolisacáridos. Esta etapa esta principalmente regulada por el gen accesorio regulador Agr perteneciente al sistema de *quorum-sensing* (mecanismo de regulación dependiente de la acumulación en el medio ambiente de una molécula señal o autoinductor que permite a la bacteria sentir la densidad de población existente y regular la expresión de genes). Una vez maduro, el biofilm adopta una forma sésil, más resistente a la erradicación (34).

Etapas 4. Desprendimiento: durante el proceso de maduración, el biofilm puede liberar formas planctónicas desde sus capas, que al dispersarse pueden causar más invasión local o asentarse en focos distantes donde inicia de nuevo su ciclo (34).

Figura 1. Proceso de formación del biofilm

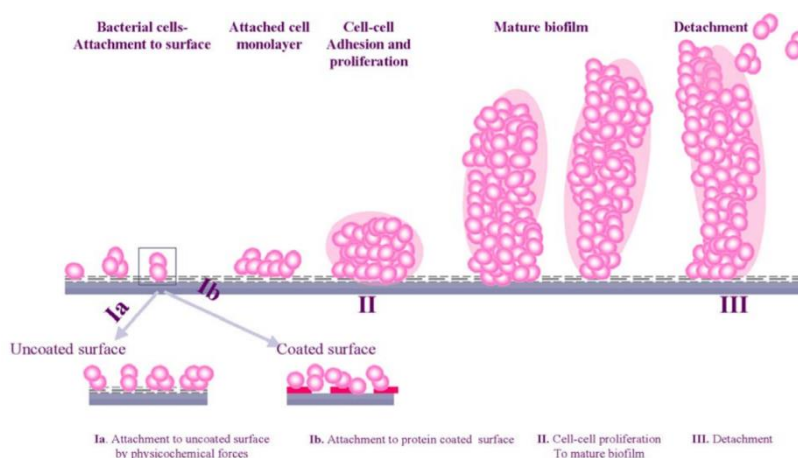


Imagen tomada de katsikogianni et al 2004.

La formación de biofilm tiene una gran transcendencia clínica ya que actúa como un importante mecanismo de resistencia. Por un lado, en las capas profundas las bacterias están en fase estacionaria, es decir, que presentan una baja tasa de crecimiento dado que los niveles de nutrientes y oxígeno son más bajos, mientras que, por otro, la matriz extracelular actúa de barrera a la penetración de sustancias exógenas (37). Esto explica que las bacterias localizadas en estas capas profundas requieran concentraciones más altas de antibiótico para ser eliminadas, y, por tanto, que presenten mayor resistencia a los tratamientos antibióticos y también a la acción de células del sistema inmune. Los microorganismos situados en las zonas superficiales son los que, al desprenderse y recuperar su estado planctónico, producen la sintomatología y son más sensibles a los antibióticos. La formación del biofilm no solo juega un importante papel en la patogénesis y tratamiento de las infecciones de prótesis, sino que también lo hace dificultando su diagnóstico. El hecho de que la mayor parte de los microorganismos implicados se encuentren adheridos sobre la superficie del material conduce a una notable limitación de la sensibilidad de los cultivos del líquido sinovial y del tejido periprotésico, traduciéndose en resultados de cultivos falsamente negativos (38).

Las bacterias con mayor capacidad de producir biofilm son: *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, estreptococos (39). En referencia a los implantes ortopédicos la gran mayoría de las infecciones son producidas por *estafilococos* (38).

Respecto a las infecciones producidas por estreptococos varias de sus especies tienen capacidad de producir biofilm, aunque de estructura débil. *S. agalactiae* y *S. dysgalactiae* poseen capacidad formadora de biofilm, que se añade a otros factores de virulencia que también pueden influir tanto en el curso de la enfermedad como en el tratamiento (40). *S. gordonii* (grupo viridans) está implicado en la formación de biofilm en la superficie dental (vulgarmente conocido como placa dental) siendo causa

frecuente de endocarditis bacteriana (41). *S. pyogenes* también posee capacidad formadora de biofilm, sin embargo, la gran variabilidad existente entre los distintos serotipos de esta especie hace difícil sacar conclusiones generales sobre su papel en la colonización y demás procesos (42).

Los materiales utilizados en cirugía ortopédica pueden ser de diversos tipos: metales (acero inoxidable o aleaciones de titanio, cobalto-cromo cobalto-níquel), polímeros (cemento acrílico, polietileno) y cerámicas. Todos ellos son susceptibles de colonización por bacterias formadoras de biofilm. No obstante, parece que algunos presentan más riesgo de adhesión bacteriana que otros, como ocurre, por ejemplo, con las aleaciones de titanio, que gozan de mayor resistencia a la infección que los implantes de acero inoxidable (37,43).

4.3.2- ETIOLOGÍA

Los microorganismos que más frecuentemente causan IPA son los estafilococos coagulasa negativos (CNS) (siendo el *S. epidermidis* la especie más frecuente), el *S. aureus* y los bacilos gram negativos (BGN) (44-46). Benito et al., analizaron una serie de 2.524 pacientes con IPA de 19 hospitales españoles entre 2003 y 2012 donde los microorganismos hallados más frecuentes fueron CNS (39,6%), *S. aureus* (28,1%), enterobacterias (20,4%), *estreptococos* spp (9%), *Pseudomonas* spp (8,8%), *enterococos* spp (8%) y *Cutibacterium* spp (6,8%); el 17,4% de las infecciones fueron polimicrobianas. Asimismo, este mismo estudio observó en los últimos años un aumento estadísticamente significativo de las infecciones producidas por bacilos gram negativos multirresistentes (12).

El tipo de infección también guardó relación con el microorganismo causante, de modo que las especies bacterianas con más frecuencia involucradas en cada categoría fueron de mayor a menor:

1. **Infección crónica tardía:** *S. epidermidis* (33,2%), *S. aureus* (20%), CNS sin identificación de la especie (16,7%) y *C. acnés* (5,2%).
2. **Infección postquirúrgica precoz:** *S. aureus* (35,6%), *S. epidermidis* (15,5%), *E. coli* (15,4%) y *P. aeruginosa* (15,3%).
3. **Infección aguda hematógena:** *S. aureus* (39,3%), *E. coli* (12,5%), *S. agalactiae* (10,9%) y *estreptococos* del grupo viridans (4,5%).

4.4- CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.

Teniendo en cuenta el tiempo de aparición de la infección tras la colocación de la prótesis y según el contexto clínico, clásicamente, se han sugerido dos clasificaciones:

Clasificación de Zimmerli (47):

- Infección precoz: menos de 3 meses después de la última cirugía.
- Infección retardada: entre los 3 meses y los 2 años desde la última cirugía.
- Infección tardía: a partir de los 2 años desde la última cirugía.

Clasificación de Tsukuyama (48):

- Infección postquirúrgica precoz (IPP): ocurre dentro del primer mes tras la cirugía. Predominan los signos inflamatorios locales (dolor, eritema y calor local), celulitis, derrame articular y secreción purulenta de la herida quirúrgica. En algunos casos puede haber fiebre y afectación sistémica.
- Infección crónica tardía (ICT): aparece a partir del segundo mes tras la intervención. El síntoma principal es el dolor de la articulación, siendo con frecuencia difícil de diferenciar de un aflojamiento aséptico. A pesar de que su inoculación es habitualmente en el momento de la intervención quirúrgica pueden manifestarse meses o años después debido al pequeño inóculo bacteriano y a la baja virulencia de los microorganismos causales.
- Infección hematógena aguda (IHA): puede aparecer de forma precoz o tardía. Está asociada a un antecedente sospechado o documentado de bacteriemia previa. Es típico que se acompañe de fiebre, dolor e inflamación de aparición brusca en una articulación previamente sana, pero a veces, la infección se establece en pacientes con dolor crónico y aflojamiento aséptico previo que facilita el anidamiento de la bacteriemia. La positividad del hemocultivo o del cultivo de la cavidad articular y la presencia de otro foco de infección en algunos casos sugieren el diagnóstico.
- Cultivos intraoperatorios positivos (CIOP): pacientes sometidos a revisión de la prótesis por sospecha de aflojamiento aséptico y sin sospecha clínica de infección, en los que al menos dos de los cultivos intraoperatorios resultan positivos.

La clasificación de Tsukuyama resulta de ayuda a la hora de elegir la estrategia terapéutica más adecuada. No obstante, antes de tomar decisiones, es necesario tener en cuenta otros factores como, por ejemplo, las características del paciente (edad, inmunosupresión, comorbilidades) o el grado de compromiso de los tejidos peri-protésicos (presencia de infección local activa, pérdida de tejidos blandos o presencia de fístula o abscesos subcutáneos).

4.5- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.

La aproximación general para el diagnóstico de una IPA deber ir encaminada, en primer lugar, a confirmar la existencia de la infección, y, en segundo lugar, a identificar el microorganismo causante de la misma.

Así pues, se procede a exponer la utilidad de los distintos análisis disponibles y que se utilizan para ayudar al diagnóstico de IPA.

4.5.1- DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO NO MICROBIOLÓGICO.

Analítica sanguínea

La proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) son los marcadores de inflamación más frecuentemente utilizados y son a su vez criterios menores para el diagnóstico de IPA (49-51). Ambos tienen la ventaja de ser baratos y estar ampliamente disponibles en la mayoría de los laboratorios. Sin embargo, se trata de marcadores poco específicos, que pueden estar elevados en otros procesos

inflamatorios crónicos y mantenerse elevados durante meses tras la cirugía, viéndose limitada su interpretación en infecciones precoces. Un estudio realizado por Berbari. et al., demostró para la PCR una sensibilidad del 88% y especificidad del 74%, mientras que, para la VSG, valores del 75% y 70% respectivamente (52). La combinación de una PCR y VSG normal ($< 10\text{mg/L}$ y $< 30\text{mm/h}$, respectivamente) mostró una sensibilidad del 96%, especificidad de 56%, valor predictivo positivo de 58% y un valor predictivo negativo del 95% (53). Por tanto, valores de PCR y VSG normales pueden tener una gran relevancia a la hora de descartar una infección. La detección de leucocitosis tiene baja sensibilidad en el diagnóstico de IPA.

Tande et al., mencionan el importante papel que podría tener la interleukina-6 (IL-6) a la hora de diagnosticar infecciones precoces post-operatorias teniendo en cuenta su vida media corta (15h aproximadamente) en comparación con los otros marcadores de inflamación (1).

Análisis del líquido sinovial.

La determinación preoperatoria del número de leucocitos y el porcentaje de polimorfonucleares en líquido articular resulta una herramienta muy útil para diferenciar entre procesos sépticos y asépticos (45). La artrocentesis de rodilla es relativamente fácil de realizar, sin embargo, la de cadera, al ser una articulación más profunda, se debe realizar guiada por TAC o fluoroscopia (1). La Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOC) recomienda la realización de una artrocentesis diagnóstica de rodilla cuando existe una elevación de la PCR o VSG en sangre (54).

Los puntos de corte de los parámetros analizados del líquido sinovial han variado entre distintos estudios y articulaciones. En el caso de las infecciones de prótesis de rodilla, se han propuesto puntos de corte de 1.100-3.000 leucocitos/ μl y entre 64%-75% de neutrófilos, con sensibilidades en general superiores al 90% y especificidades de más del 85% para ambas, muy por debajo del habitualmente utilizado para el diagnóstico de artritis séptica sobre articulación nativa (55-57). Con respecto a las infecciones de prótesis de cadera, se han propuesto puntos de corte de 4.200 leucocitos/ μl y un porcentaje de neutrófilos del 80% con sensibilidades del 84% y 93% y especificidades del 84% y 82% respectivamente (58). Estos valores no son fiables para las infecciones agudas debido a que durante el periodo post-operatorio temprano tiene lugar una respuesta inflamatoria con recuentos celulares esperadamente más elevados. Por tanto, en este caso se recomienda establecer un punto de corte mayor, tanto para el número de células ($> 10.000\text{ cel/}\mu\text{l}$) como para el porcentaje de neutrófilos ($> 90\%$) (19).

La esterasa leucocitaria es una enzima producida por los neutrófilos presentes en el lugar de la infección. Para su detección se utilizan las mismas tiras reactivas que las empleadas para el análisis cualitativo de la orina. Las principales ventajas de esta prueba son su simplicidad, la rapidez y el bajo coste. La prueba tiene una sensibilidad del 79% y especificidad del 96% (59).

La alfa-defensina es un péptido antimicrobiano producido por los neutrófilos en respuesta a la presencia de patógenos. Se ha declarado que esta proteína podría ser útil

para identificar infecciones con cultivos negativos debido a que su presencia no está influenciada por la administración de antibióticos. Se trata de un test con una alta sensibilidad (87%) y especificidad (97%) para excluir infección articular, sin embargo, es caro y todavía poco accesible (59).

4.5.2- ESTUDIO HISTOLÓGICO DEL TEJIDO PERI-PROTÉSICO.

Consiste en el análisis histopatológico intraoperatorio de la membrana peri-protésica, que es el tejido conectivo que se forma entre el hueso y la prótesis como respuesta a un aflojamiento (séptico o no) de la prótesis articular. La demostración histológica de inflamación aguda, evidenciada por infiltrado neutrofílico en las muestras de tejido, es sugestivo de IPA con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 92% (60). Se han definido cuatro tipos de membranas peri-protésicas, basándose en criterios histopatológicos (61):

- **Tipo I: Membrana periprotésica de tipo inducido por partículas de desgaste:** predominio de macrófagos y células multinucleadas con escasa detección de linfocitos.
- **Tipo II: Membrana periprotésica de tipo infeccioso:** predominio de infiltrado polimorfonuclear.
- **Tipo III: Membrana periprotésica de tipo combinado:** combinación entre la histología de los tipos I y II.
- **Tipo IV Membrana periprotésica de tipo indeterminado:** predominan tejido conectivo pobre en células y rico en fibras de colágeno.

Desafortunadamente, esta técnica no está exenta de limitaciones. Entre ellas destacan el hecho de que sea operador-dependiente, de que el grado de inflamación puede variar notablemente entre individuos e incluso entre muestras del mismo paciente y de que no exista una definición aceptada para definir la inflamación aguda. La utilidad de esta prueba radica en su precisión para diferenciar una movilización séptica de la prótesis de una aséptica. De este modo, si las muestras histológicas evidencian un número menor de 5-10 PMN por campo de 400 aumentos, lo más probable es que se trate de un aflojamiento aséptico de la prótesis, mientras que, números más elevados, orientan hacia una infección de la prótesis (62).

4.5.3- DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.

Cultivo de líquido sinovial.

Además del recuento celular y de neutrófilos, una vez realizada la artrocentesis, también está indicada la realización de una tinción Gram y cultivo del líquido. Aunque los resultados del recuento celular y diferencial del líquido son poco susceptibles de ser modificados por la terapia antimicrobiana, no sucede lo mismo con el cultivo, cuyo resultado se puede ver afectado con el uso de antibiótico hasta dos semanas antes (19).

La sensibilidad de la tinción de Gram es menor del 25% y la del cultivo oscila entre el 45-86%. Por el contrario, la especificidad es elevada (88-97%) si se selecciona el grupo de

pacientes con alta sospecha de infección. Se recomienda hacer un diagnóstico microbiológico pre-quirúrgico, incluso en los casos claros de infección, ya que permite preparar un espaciador impregnado con un antibiótico adecuado y un tratamiento antibiótico dirigido en el postoperatorio inmediato (44).

Los cultivos pueden ser negativos por varios motivos: exposición previa a terapia antibiótica, bajo inóculo, medio de cultivo inapropiado o microorganismos atípicos (micobacterias, hongos). Por este motivo, y para aumentar la rentabilidad diagnóstica, se recomienda, si es posible, retirar la terapia antimicrobiana durante un periodo de al menos dos semanas antes de la toma del cultivo o utilizar medios de cultivo especiales si se sospechan agentes etiológicos atípicos (45).

Los cultivos de exudado de fístulas tienen una dudosa fiabilidad (excepto en fístulas de corta evolución y aislamiento de *S. aureus*) debido a que son susceptibles de ser contaminados por la flora saprófita, por lo que deberían ser evitados (44,45).

Hemocultivos

Los hemocultivos tienen un papel importante para el diagnóstico etiológico de las infecciones hematógenas agudas. Su extracción está indicada si hay presencia de fiebre, sepsis o sospecha de foco primario a distancia de la infección (44).

Cultivo de tejidos peri-protésicos.

El cultivo de tejidos peri-protésicos es una de las herramientas más útiles para el diagnóstico de IPA. La recogida de las muestras se realiza intra-operatoriamente y se recomienda obtener al menos 3 muestras de tejido, siendo óptimas entre 5-6. Se considera que un resultado es altamente sugestivo de IPA cuando al menos dos muestras son positivas para el mismo microorganismo (63). En general, la presencia de un solo cultivo positivo para un microorganismo de baja virulencia se considera contaminación. Sin embargo, un solo cultivo positivo puede tomar importancia cuando se trata de organismos más virulentos como *S. aureus*, estreptococos beta-hemolíticos o BGN (64,65).

Sonicación de los componentes protésicos retirados.

La sonicación de los componentes de la prótesis es un método de diagnóstico microbiológico que consiste en desprender las bacterias que forman parte del biofilm de la superficie del implante mediante la aplicación de ondas de ultrasonido de baja frecuencia a través de un medio líquido en el que se encuentra la prótesis y sobre el que, posteriormente, se realiza el cultivo. Esta técnica muestra una mayor sensibilidad (90%) que los cultivos del tejido peri-protésico (71%) y sinovial (55%) y puede ser de especial utilidad en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previamente cuyos cultivos eran negativos (líquido sinovial y tejido peri-protésico) o en aquellos intervenidos de aflojamientos presumiblemente asépticos (66).

Estudios moleculares.

El uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnóstico de IPA puede ser de especial utilidad, sobre todo en casos de infección protésica con cultivos negativos o ante la presencia de microorganismos complicados de tratar. La amplificación del material genético bacteriano mediante la PCR, seguida de la secuenciación del mismo, es una técnica muy poderosa que permite la detección e identificación del microorganismo de forma rápida y directa con una sensibilidad y especificidad del 84% y 89% en el líquido sinovial y del 81% y 96% en sonicación. Sin embargo, algunas de las limitaciones que posee son su alto coste y su susceptibilidad a la contaminación llevando a resultados falsamente positivos (45,27).

4.5.4- PRUEBAS DE IMAGEN.

Las pruebas de imagen pueden apoyar el diagnóstico de IPA en algunos casos, aunque en general, no son necesarias y, por tanto, no deberían solicitarse de rutina para el diagnóstico.

La radiografía simple puede ser de ayuda para identificar causas no infecciosas de los síntomas como por ejemplo luxaciones o fracturas peri-protésicas. Algunos signos radiológicos sugestivos de infección son la radioluminiscencia periprotésica, el aflojamiento de los componentes de la prótesis, reacción perióstica o presencia de derrame articular, gas o colección líquida en tejidos blandos adyacentes. Sin embargo, tiene el inconveniente de ser poco sensible y específica (1).

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) aportan mayor sensibilidad y especificidad para la detección de signos de infección, sin embargo, están limitadas por los artefactos debidos al implante (45).

La gammagrafía con Tc-99m tiene una alta sensibilidad, aunque carece de especificidad para la infección. Una de sus limitaciones es el hecho de que esta prueba puede resultar positiva hasta uno o dos años después de la implantación de la prótesis (1).

4.5.5- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de IPA requiere una combinación de datos clínicos, análisis de sangre, de líquido sinovial, estudios microbiológicos, histológicos de tejidos peri-protésicos y, en algunos casos, radiológicos. Esto puede resultar un verdadero reto ya que las definiciones no están estandarizadas. De hecho, a lo largo de los últimos años, varios grupos incluyendo la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad de Infecciones Músculo-esqueléticas (MSIS) han publicado definiciones para estandarizar el diagnóstico de IPA (49,64) (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de IPA: ^aMSIS vs ^bIDSA.

MSIS	IDSA
Se cumplen cualquiera de los criterios mayores.	Se cumple cualquiera de los 4 criterios.
1. Fístula que comunique con la prótesis.	1. Existencia de un trayecto fistuloso que comunica con la prótesis.
2. Al menos 2 cultivos positivos de tejido o líquido articular.	2. Existencia de pus, sin otro origen conocido, dentro de la articulación protésica.
O cuando se cumplan 4 de los siguientes 6 criterios:	3. Aislamiento del mismo microorganismo en al menos 2 muestras de tejidos peri-protésicos separados o de muestras de líquido articular obtenido de la articulación afectada.
• ^cPCR y ^dVSG elevadas en suero • Recuento de leucocitos en líquido sinovial elevado • Porcentaje de ^ePMN elevado en líquido sinovial • Presencia de pus en la articulación afecta • Aislamiento de un microorganismo en un cultivo de tejido o líquido articular • Más de 5 neutrófilos por campo en 5 campos observados en tejido histológico x 400 aumentos.	4. La presencia de inflamación aguda durante el estudio del tejido peri-protésico.

^aMSIS: Musculo-Skeletal Infection Society. ^bIDSA: Infectious Diseases Society of America. ^cPCR: Proteína C reactiva.

^dVSG: velocidad globular de sedimentación. ^ePMN: polimorfonucleares

Modificados de Osmon et al 2013 y Parvizi et al 2011.

Sin embargo, en 2013 tuvo lugar una reunión internacional de consenso en la que finalmente se optó por aceptar la definición de IPA de la MSIS, aunque incluyendo alguna modificación (50).

En 2018, Parvizi et al. publicaron unos nuevos criterios diagnósticos para definir las IPA, incluyendo dos nuevos biomarcadores del líquido sinovial (esterasa-leucocitaria y alfa-defensina) y un nuevo marcador en sangre (dímero-D) (51) (Tabla 2).

Tabla 2 Nuevos criterios de IPA de 2018.

Criterios mayores (al menos uno)				Decisión	
1. Dos cultivos positivos para el mismo microorganismo de tejido peri-protésico o líquido articular. (1)				Infección	
2. Fístula que comunique con la prótesis.					
Criterios menores (al menos uno)				Puntos	Decisión
Diagnóstico pre-operatorio	Sangre	^a PCR o dímero D elevados		2	≥ 6 infección 2-5 posible infección (2) 0-1 no infección
		Aumento de ^b VSG		1	
	Líquido sinovial	Leucocitos elevados o positividad en test de esterasa leucotiarica		3	
		Alfa-defensina positiva		3	
		% elevado de ^c PMN		2	
		Aumento PCR sinovial		1	
Criterios menores no concluyentes (2-5 puntos)				Puntos	Decisión
Diagnóstico intra-operatorio	Puntuación pre-operatoria			-	≥ 6 infección 4-5 posible infección (3) ≤ 3 no infección
	Análisis histológico de tejido peri-protésico positivo			3	
	Purulencia positiva			3	
	Cultivo positivo de una sola muestra peri-protésica			2	

(1):En líquido sinovial y/o biopsias peri-protésicas. (2) para pacientes con criterios menores no concluyentes se pueden utilizar criterios intra-operatorios con finalidad de ayudar a definir la infección. (3): considerar diagnóstico molecular con técnicas de secuenciación. ^aPCR: proteína C reactiva. ^bVSG: velocidad de sedimentación globular. ^cPMN: polimorfonucleares

Modificados de Parvizi et al 2018.

4.6- TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

El tratamiento curativo de las IPA requiere de un manejo combinado quirúrgico y médico. Los objetivos principales del tratamiento son por un lado erradicar la infección y por otro restaurar la función de la articulación, así como minimizar la morbi-mortalidad relacionada con la infección. Por desgracia, no siempre es posible alcanzar todos los objetivos. Sí es cierto que manejos quirúrgicos más agresivos conllevan una mayor probabilidad de curar la infección, pero a su vez, tienen un mayor riesgo de obtener peores resultados funcionales.

4.6.1- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las principales estrategias quirúrgicas son:

- Desbridamiento con retención del implante (DAIR).
- Recambio de la prótesis en un tiempo.
- Recambio de la prótesis en dos tiempos.
- Artrodesis o resección de la artroplastia sin reimplantación.
- Amputación.

Desbridamiento con retención de la prótesis.

Según la evidencia actual, tanto las IPA hematógenas como las post-quirúrgicas precoces pueden tratarse sin retirada del implante, siempre y cuando reúnan los siguientes criterios (47,64):

- Prótesis estable, sin aflojamiento.
- Ausencia de lesión de tejidos blandos peri-protésicos incluyendo ausencia de trayecto fistuloso.
- Infección dentro de los 30 días posteriores a la implantación de la prótesis.
- Duración de los síntomas de infección inferior a 3 semanas.
- Patógenos sensibles a múltiples antimicrobianos (aunque muchas veces esto no pueda conocerse antes del procedimiento).

Esta estrategia también podrá ser considerada en aquellos pacientes que, aunque no reúnan estos requisitos, presenten alto riesgo para ser sometidos a otras cirugías. No obstante, debería tenerse en cuenta que la probabilidad de fracaso del tratamiento también será más alta (64).

El desbridamiento debe ser mediante artrotomía abierta, asegurando la limpieza de todo el campo quirúrgico, el recambio de los componentes móviles de la prótesis (polietileno) y la retirada de tejidos blandos u óseos desvitalizados.

Los factores que se han asociado a un mayor riesgo de fracaso tras el DAIR se clasifican en (1,11):

- Dependientes del paciente: comorbilidades, obesidad, compromiso del sistema inmune.
- Dependientes de la evolución clínica: presencia de fístula al diagnóstico, mala calidad de los tejidos blandos alrededor de la prótesis, PCR elevada y bacteriemia.
- Dependientes del microorganismo: infección estafilocócica (sobre todo *S. aureus*), infecciones por bacterias multirresistentes o polimicrobianas.

- Dependientes de la cirugía: necesidad de desbridamientos adicionales, recambio del polietileno y tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la cirugía.

Figura 2. Algoritmo terapéutico de IPA temprana o hematológica.

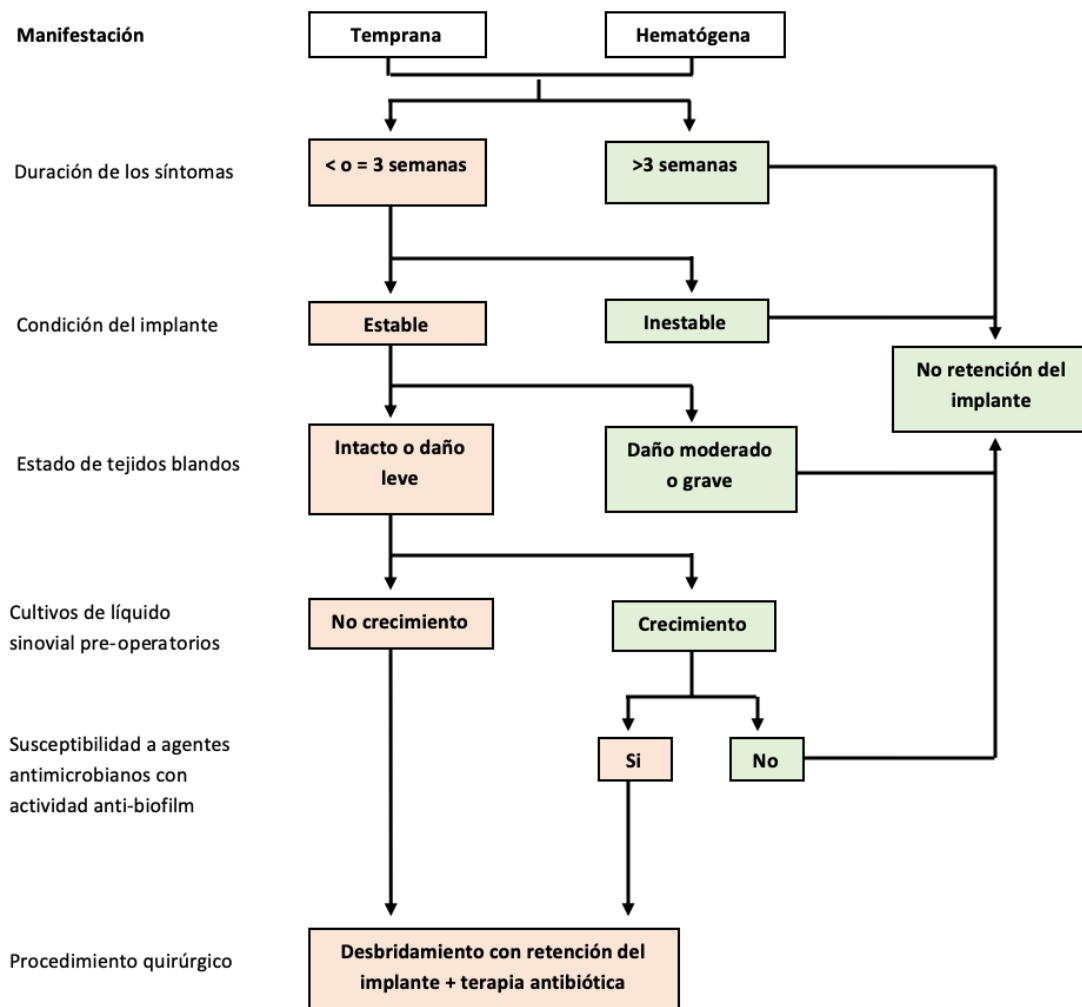


Imagen modificada del artículo: Zimmerli et al. 2004

Recambio de la prótesis en un tiempo.

Este procedimiento incluye el desbridamiento, retirada de la prótesis e implantación de una nueva en el mismo acto quirúrgico.

Las indicaciones principales para este procedimiento son una adecuada reserva ósea y de tejidos blandos y además, la identificación de un microorganismo que sea susceptible a la terapia antimicrobiana oral con elevada biodisponibilidad (47,64).

Una de las ventajas principales de este tipo de cirugía, con respecto al recambio en dos tiempos, es que permite una recuperación funcional mucho más rápida con menos complicaciones mecánicas, además de acortar los tiempos de hospitalización. Existen

discrepancias según los autores en cuanto a las tasas de curación respecto al recambio en dos tiempos (67,68).

Recambio de la prótesis en dos tiempos.

Esta técnica incluye dos cirugías. En la primera se procede a la retirada de la prótesis, la obtención de muestras del tejido para cultivo y análisis anatomopatológico, desbridamiento de todo el tejido dañado y necrótico y finalmente a la implantación de un espaciador cementado que se mantendrá hasta el segundo tiempo quirúrgico.

Tras la intervención se procede a la administración de antibioterapia endovenosa dirigida contra el patógeno durante un intervalo aproximado de 4-6 semanas. Una vez completado el tratamiento, se debe retrasar al menos 2 semanas el segundo tiempo quirúrgico con el fin de poder valorar cualquier posible signo de infección. En caso de que aparecieran, se recomienda desbridamiento de la articulación y una nueva tanda antibiótica, previo a la reimplantación de la nueva prótesis. En el segundo tiempo se recogen de nuevo muestras para el análisis microbiológico, por lo que se recomienda mantener el tratamiento antibiótico endovenoso hasta que el resultado microbiológico de todas las muestras intraoperatorias sea negativo (1).

Esta cirugía es de elección en casos de infecciones crónicas e infecciones agudas en pacientes no candidatos a DAIR (tejidos blandos dañados o que presenten una duración de los síntomas mayor de tres semanas) o a recambio en un tiempo (daño importante de tejidos blandos o microorganismo de difícil erradicación o no identificados) según las guías de la IDSA y la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica (SEIMC) (64,69). El recambio en dos tiempos presenta una tasa de curación cercana al 90% (47,70).

Artrodesis o resección de la artroplastia sin reimplantación

Típicamente se reservan estas dos opciones como terapias de rescate con el objetivo de evitar la amputación de la extremidad. Deben ser consideradas para pacientes sin expectativa de mejoría funcional tras la cirugía, con una reserva ósea y de tejidos blanda muy pobre, o infecciones debidas a microorganismos altamente resistentes para los cuales exista una terapia antibiótica limitada. También debe considerarse en pacientes con una condición médica que en sí misma excluya múltiples cirugías mayores o en pacientes que hayan sufrido un fracaso terapéutico tras un recambio previo en dos tiempos en el que el riesgo de reinfección después de otro intercambio se considera inaceptable (inmunosupresión severa o uso de drogas por vía parenteral) (64).

Figura 3. Algoritmo terapéutico de IPA sin retención del implante

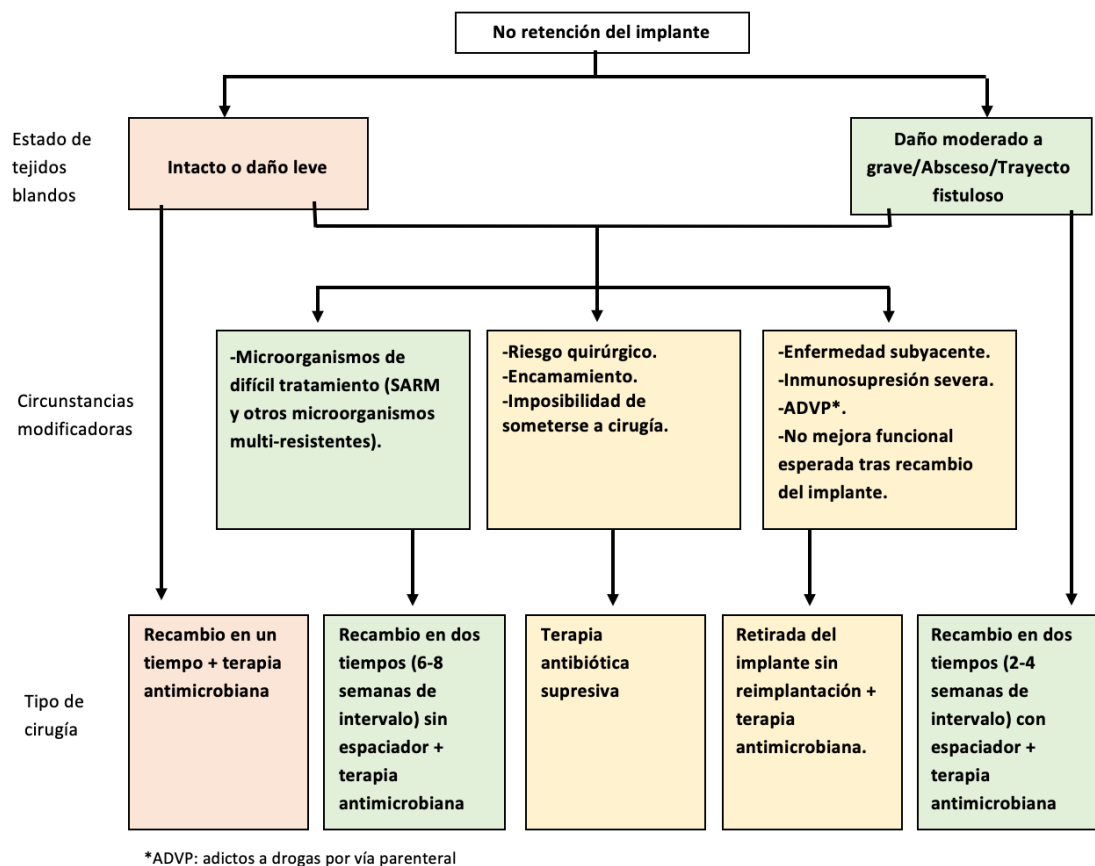


Imagen modificada del artículo Zimmerli et al. 2004

Amputación.

La amputación debería considerarse como última opción para aquellos casos en los que haya fracasado cualquier otra estrategia terapéutica y en los que la infección suponga una amenaza para la vida del paciente (64).

4.6.2- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Como en la mayoría de las infecciones, el aislamiento de los microorganismos causantes de la misma es fundamental para poder implantar un tratamiento antibiótico dirigido y lo más efectivo posible. Por otra parte, la duración de la terapia antimicrobiana también variará en función del abordaje quirúrgico escogido, y generalmente, ésta se inicia de forma intravenosa y se completa por vía oral. De este modo, las distintas pautas antibióticas pueden explicarse de la siguiente manera:

- **Tratamiento antibiótico tras la cirugía de DAIR:** se recomienda mantener el tratamiento antibiótico dirigido vía endovenosa durante al menos 2-6 semanas si el patógeno causante es *S. aureus*, y entre 4-6 semanas si se trata de cualquier otro microorganismo o cuando no se puede combinar el tratamiento con rifampicina, y

posteriormente continuar con antibiótico vía oral durante un total de 3 meses en caso de artroplastia de cadera, y 6 meses, si es de rodilla (64).

- **Tratamiento antibiótico para el recambio en un tiempo:** las guías IDSA sugieren la misma secuencia antibiótica que para DAIR con una duración total para todos los casos de 3 meses (sin diferencias entre artroplastias de cadera y rodilla) (64). Sin embargo, Tande et al. 2014 indica que los regímenes más comúnmente usados para esta estrategia incluyen una tanda antibiótica vía endovenosa de entre 4-6 semanas seguido de antibioterapia vía oral durante 3-12 meses.
- **Tratamiento antibiótico para el recambio en dos tiempos:** se recomienda una terapia antibiótica dirigida vía endovenosa u oral durante 4-6 semanas que deberá ser administrada entre el primer y segundo tiempo de la cirugía (64).
- **Tratamiento antibiótico crónico supresivo (TAS):** hace referencia al uso de terapia antibiótica oral de forma prolongada, incluso indefinida, con el objetivo de controlar los síntomas de infección y prevenir o enlentecer la progresión de la misma, cuando la curación no es posible. Esta modalidad de tratamiento suele reservarse para aquellos pacientes con contraindicación de cirugía por elevada comorbilidad, pacientes inmovilizados sin perspectiva de mejoría funcional o los que por decisión propia rechacen más procedimientos quirúrgicos adicionales (71,72). La Guía de práctica clínica de la SEIMC recomienda realizar un desbridamiento antes de comenzar la terapia supresiva para obtener muestras válidas para el cultivo. En este caso, está recomendado iniciar el tratamiento de forma endovenosa durante al menos 7 días. Para la elección del antibiótico se deberán tener en cuenta la susceptibilidad del microorganismo aislado, así como la seguridad del propio fármaco. Los antibióticos de elección son dosis bajas de beta-lactámicos, cotrimoxazol, tetraciclinas o clindamicina. En general, la combinación de antibióticos no está recomendada y, por tanto, tampoco el uso de rifampicina (69).

La elección del antibiótico siempre irá en función de los resultados del antibiograma, que indicará la sensibilidad del microorganismo causante a los mismos (Tabla 3).

Tabla 3. Tratamiento antibiótico de la IPA.

Microorganismo	Antibiotico (dosis) comprobar sensibilidad	Duración	Continuación
<i>Estafilococos spp.</i>			
Susceptibles a meticilina	Cefazolina (3x2g, e.v.)* + Rifampicina (2x450 mg,v.o)	2 se	De acuerdo a sensibilidad Levofloxacin (2x500 mg, v.o.) o Cotrimoxazol (3x960 mg, v.o.) o Doxiciclina (2x100 mg, v.o.) + Rifampicina (2x450 mg, v.o.)
Resistentes a meticilina	Vancomicina (2x1 g, i.v.) + Rifampicina (2x450 mg. p.o.)	2 se	Misma combinación que para estafilococos sensibles a meticilina
Resistentes a rifampicina	Vancomicina (2x1 g, e.v.)	2 se	Terapia supresiva durante ≥1 año, dependiendo de la sensibilidad (p.ej. con cotrimoxazol, doxyciclina or clindamicina)
<i>Streptococos spp.</i>			
	Penicillin G (4x5 millones U, e.v.)* o Ceftriaxona (1x2 g, e.v.)	2 se	Amoxicilina (3x1,000 mg, v.o.) o Levofloxacin (2x500 mg, v.o.) (considerar supresión durante 1 año)
<i>Enterococos spp.</i>			
Sensibles a penicilina	Ampicilina (4x2 g e.v.)*+ Gentamicina (2x60-80 mg, e.v) q	2-3 se	Amoxicilina (3x1,000 mg, v.o.)
Resistentes a penicilina§	Vancomicina (2x1 g, e.v.) o + Gentamicina (2x60-80 mg, e.v)	2-4 se	Linezolid (2x600 mg, v.o.), máximo 4 semanas
Resistentes a vancomicina	Individualizar; retirada del implante o terapia antibiótica supresiva		

Bacterias Gram negativas

Enterobacterias (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , etc.)	Ciprofloxacino (2×750 mg, p.o.)		
No fermentadoras (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>)	Piperacilina/tazobactam (3×4.5 g, e.v.) o Meropenem (3×1 g, e.v.) o Ceftazidima (3×2 g, e.v.) +Gentamicina (1×240 mg, e.v.)	2-3 se	Ciprofloxacino (2×750 mg, v.o.)
Resistentes a ciprofloxacino§	Dependiendo de sensibilidad: meropenem (3×1 g), colistina (3×3 millones U) y/o fosfomicina (3×5 g), e.v.		Supresión oral

Anaerobes

Anaerobios Gram positivos (<i>Propionibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Finegoldia magna</i>)	Penicilina G (4×5 millones U, e.v.)* o Ceftriaxona (1×2 g, e.v.) +Rifampicina (2×450 mg, v.o.)	2 se	Levofloxacino (2×500 mg, v.o.) o Amoxicilina (3×1,000 mg, v.o.) +Rifampicina (2×450 mg, v.o.)
Anaerobios Gram negativos (Bacteroides)	Clindamicina (3×600 mg, e.v.)	2 se	Metronidazol (3×500 mg, v.o.)

Candida spp.

Sensibles a fluconazol§	Caspofungina (1×50 mg, 1er día: 70 mg; e.v.)	2 se	Fluconazol (1×400 mg, supresión durante ≥1 año; v.o.)
Resistentes a fluconazol§	Individual (p.ej. con voriconazol 2×200 mg, v.o.); retirada del implante o terapia de supresión antib		

Duración total del tratamiento: 12 semanas, normalmente 2 semanas endovenoso seguido de antibiótico oral.

e.v.: endovenoso; v.o.: vía oral.

*En caso de alergia utilizar vancomicina.

En enterococos resistentes a gentamicina ésta se deberá sustituir por ceftriaxona (1×2 g, e.v.).

§ De difícil tratamiento.

Tabla modificada de Li et al. 2018

En general, la rifampicina juega un papel importante en el tratamiento de las infecciones asociadas a implantes debido a su actividad anti-biofilm (especialmente en aquellas causadas por *S. aureus* y *C. acnés*). Sin embargo, parece que el beneficio de su uso en las infecciones por estreptococos no está del todo claro, existiendo literatura discrepante a este respecto (73-75). Parece que estos microorganismos demuestran mayor tendencia a diseminarse rápidamente hacia los tejidos blandos y fascias, más que a formar biofilm o abscesos (76). No obstante, varios estudios que ya han sido mencionados previamente han demostrado la capacidad de los estreptococos de producir biofilm (40-42).

4.7- PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR.

La IPA puede suponer graves consecuencias tanto para el paciente (morbilidad y mortalidad) como para el sistema sanitario. Por esto, es innegable que la identificación y actuación sobre los factores de riesgo asociados a IPA, sobre todo de aquellos que son modificables, puede resultar crucial para la prevención de las infecciones.

Como medidas preventivas preoperatorias destacan todas aquellas destinadas al control de los problemas que el paciente ya presentaba como la optimización del peso antes de la cirugía, el control de la hiperglucemia tanto pre como peri-operatoriamente, la corrección de los estados de malnutrición o la optimización de tratamientos inmunomoduladores para artropatías inflamatorias. Además, se recomienda tratamiento descolonizador de *S. aureus resistente a meticilina* (SARM) con mupirocina nasal y baños con clorhexidina los cinco días antes a la intervención. También está ampliamente recomendado el uso de antibioterapia profiláctica utilizándose, en general, una cefalosporina de primera generación como la cefazolina, aunque en pacientes alérgicos a beta-lactámicos se recomienda el uso de clindamicina o vancomicina. El uso de vancomicina o teicoplanina también se reserva para los pacientes colonizados por SARM. La administración debe ser en dosis única 60 minutos antes de la cirugía y hasta 2 horas antes si se trata de vancomicina (78,79).

Se cree que el uso de cemento impregnado con antibiótico puede reducir el riesgo de IPA y debería ser considerado en pacientes con alto riesgo de IPA tras una artroplastia electiva (80). El uso de drenajes post- quirúrgicos parece que tiene efecto protector ya que disminuye la incidencia de formación de hematomas y en consecuencia el riesgo de infección (18,46).

La bacteriemia transitoria también puede suponer un potencial factor de riesgo para el desarrollo de IPA. En los pacientes que van a ser sometidos a intervenciones dentales u otras intervenciones invasivas menores como procedimientos endoscópicos, podría ser de utilidad el uso de antibiótico profiláctico de forma individualizada, reservándolo sobre todo para aquellos con alto riesgo de IPA y teniendo siempre en cuenta la complejidad del procedimiento que se va a llevar a cabo (31,80).

5- HIPÓTESIS Y OBJETIVO

5.1- HIPÓTESIS

La infección estreptocócica de prótesis articular es considerada de mejor pronóstico que la de otras etiologías, aunque la influencia de cada especie y el tipo de tratamiento a realizar no está bien definido.

5.2- OBJETIVO

5.2.1 Objetivo principal

- Determinar la tasa global de fracaso de las infecciones estreptocócicas de prótesis articulares tanto las de origen hematógeno o por contigüidad.

5.2.2 Objetivos secundarios

- Identificar factores clínicos, microbiológicos y quirúrgicos predictores de mal pronóstico.
- Estudiar la diferencia en el pronóstico entre las infecciones tratadas mediante desbridamiento, antibiótico y retención de la prótesis (DAIR) y aquellas tratadas con recambio en 2 tiempos del implante.
- Determinar si administrar rifampicina podría asociarse a un mejor pronóstico en aquellos casos tratados con DAIR.

6- MATERIAL Y MÉTODOS

6.1- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se propone la realización de un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de infección de prótesis articular por estreptococos.

6.2- PERIODO DEL ESTUDIO

Pacientes diagnosticados de infección estreptocócica de prótesis articular entre enero de 2006 y mayo de 2019, con un seguimiento mínimo posterior 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 un Servicio de Enfermedades Infecciosas y un Servicio de Traumatología-Ortopedia donde tratan de forma multidisciplinar los casos de alta complejidad en patología osteoarticular de la comunidad de Cantabria.

6.4- SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Los casos se detectaron mediante la revisión periódica (enero de 2006 a mayo de 2019) de los pacientes diagnosticados de infección de prótesis articular.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: pacientes mayores de 18 años con infección de la prótesis articular de etiología estreptocócica siguiendo los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA). Se incluyeron también aquellos casos con hemocultivo positivo para estreptococos y clínica sugestiva de infección, aunque se obtuviesen cultivos intraoperatorios negativos. Asimismo, las infecciones polimicrobianas fueron igualmente consideradas, siempre y cuando los estreptococos fueran aislados desde el inicio de la infección.

Los criterios de exclusión fueron: la superinfección de prótesis articular por estreptococos, las IPA por enterococos, anaerobios obligados (*Peptostreptococcus* spp.) o variantes nutricionales estreptocócicas (*Abiotropha* spp.).

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

Dado que el objetivo principal es determinar la tasa global de fracaso, considera la variable “resultado” como la principal.

6.5.2- Variables secundarias

Se incluyeron variables demográficas, clínicas, índice de Charlson, IMC, artroplastia primaria o de revisión, infecciones previas sobre la prótesis, estudio preoperatorio de laboratorio (hemograma, Proteína C reactiva, filtrado glomerular), variables microbiológicas y terapéuticas (tipo de intervención, componente recambiado, tratamiento antibiótico recibido).

6.5.3- Definiciones

Insuficiencia renal crónica: se consideró según filtrado glomerular y/o sedimento activo (albuminuria):

- ERC leve: FG 60-89 + daño renal o daño renal y FG >90ml/min.
- ERC moderada: 30-59ml/min.
- ERC grave: 15-29ml/min.
- Fallo renal: <15ml/min o diálisis.

Terapia inmunosupresora: siempre que el paciente haya recibido glucocorticoides u otros tratamientos biológicos con efecto inmunosupresor durante los 30 días previos al diagnóstico de la infección.

Índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet es una razón entre la masa del individuo (en kilogramos) y el cuadrado de la estatura (en metros). Según la clasificación de la sociedad española de obesidad:

- Infrapeso: $\leq 18,4$ kg/m².
- Normal: 18,5-24,9 kg/m².
- Sobrepeso: 25-29,9 kg/m².
- Obesidad tipo I: 30-34,9 kg/m².
- Obesidad tipo II: 35-39,9 Kg/m².
- Obesidad tipo III: >40 kg/m².

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.

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 (Tabla 4).

Tabla 4. Índice de Charlson.

Patología	Puntuación
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

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.

Infecciones previas sobre la prótesis: haber tenido un episodio anterior de infección sobre esa misma prótesis recibiendo un tratamiento adecuado y, siendo considerado clínica y microbiológicamente como curado tras un seguimiento mínimo de dos años.

Clasificación de la infección:

- Infección aguda: inicio de los síntomas en los 3 primeros meses tras la cirugía.
- Infección crónica: inicio de los síntomas a partir de los 3 primeros meses tras la cirugía.
- Aguda hematógena: curso post-operatorio sin incidentes y confirmación microbiológica de bacteriemia o presencia de foco infeccioso a distancia.
- Infección por contigüidad: diseminación desde un foco contiguo, una celulitis o con un absceso de partes blandas, a la prótesis implantada.

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

Bacteriemia: evidencia microbiológica de estreptococos en los hemocultivos.

Infección polimicrobiana: es definida cuando diferentes especies bacterianas se aíslan de las muestras. No se consideró infección polimicrobiana cuando diferentes estafilococos coagulasa negativo (especies o antibiogramas) se aislaron simultáneamente.

Tipo de cirugía:

- DAIR: desbridamiento y antibiótico con retención del implante.
- Recambio de prótesis en 1 tiempo.
- Recambio de prótesis en 2 tiempos.
- No cirugía: para los casos en los que se desestimó de entrada un tratamiento quirúrgico.

ASA score: sistema de clasificación para graduar el riesgo quirúrgico del paciente en función de su comorbilidad (Tabla 5).

Tabla 5. ASA score.

Puntuación	
ASA I	Paciente sano normal.
ASA II	Paciente con alguna alteración sistémica leve bien controlada, que no produce incapacidad o limitación funcional
ASA III	Alteración sistémica grave que no amenaza la vida pero que produce limitación funcional como resultado de la enfermedad (HTA, DM mal controlada, fallo renal, obesidad mórbida, asma con exacerbación intermitente, angina estable, marcapasos)
ASA IV	Enfermedad sistémica grave incapacitante que constituye una amenaza constante para la vida t que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía (angina inestable, EPOC mal controlada, hepatopatía sintomática, infarto agudo miocardio reciente o AVC (< 3 meses)
ASA V	Pacientes terminales o moribundos con expectativas de supervivencia no superior a 24h sin tratamiento quirúrgico.
ASA VI	Paciente con muerte cerebral.

Antibioterapia: terapia antimicrobiana dirigida contra el microorganismo recibida por vía endovenosa y por vía oral.

Fracaso del tratamiento: según los siguientes criterios:

- Muerte en relación con la infección.
- Necesidad de terapia de rescate para control de la infección, incluyendo desbridamientos suplementarios pasados los 30 días desde el primero, retirada de la prótesis (por cualquier causa durante el primer año tras el desbridamiento, por persistencia o recaída por infección estreptocócica o superinfección por otro microorganismo) o necesidad de tratamiento antibiótico más allá del tiempo inicialmente programado (incluiría el tratamiento antibiótico supresivo).
- Signos persistentes de infección en la última visita de seguimiento.

Dinámica del fracaso:

- Fracaso temprano: fracaso en los 30 primeros días después del tratamiento quirúrgico.

- Fracaso tardío: tras los 30 primeros días pero que estaban todavía bajo terapia antimicrobiana.
- Fracaso tras tratamiento: una vez finalizado tratamiento antibiótico.

6.6- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se elaboró una base de datos en Excel específica para este estudio con toda la información y variables especificadas.

El análisis estadístico de los datos se realizó usando el programa IBM SPSS Statistics 19.

Para el análisis descriptivo de la muestra se utilizó media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas.

Se usó el test de regresión logística para las variables cuantitativas y cualitativas. Se utilizó un valor de la p menor de 0,05 para considerarse estadísticamente significativo.

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 multicéntrico del GEIO (Grupo de Estudio de Infecciones Osteoarticulares) de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).

7.1- DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

En el estudio realizado se incluyeron un total de 37 pacientes diagnosticados de infección estreptocócica de prótesis articular. Dos pacientes fueron excluidos por tratarse de reinfección de la prótesis por estreptococo. De los 35 casos restantes, el 51,5% (n=18) eran hombres y la edad media fue de 69,8 años (DE 12,3) con un rango comprendido entre los 41 y los 90 años.

La media en el índice de Charlson en los pacientes estudiados fue de 3,9 (DE 1,8). Un 82,8% (n=29) de los pacientes presentaban comorbilidad alta (índice de Charlson ≥ 3), mientras que un 11,5% (n=4) no tenían comorbilidad (índice de Charlson 0-1). El 14,3% (n=5) eran diabéticos en tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales y/o insulina y un 8,6% (n=3) tenían enfermedad renal crónica leve o moderada. El 65,7% (n=23) de los pacientes estaban por encima del IMC óptimo, mientras que el 34,3% (n=12) tenían un IMC normal. Solo un paciente (2,9%) presentaba patología articular inflamatoria crónica habiendo recibido tratamiento inmunosupresor en los 30 días previos al diagnóstico de la infección de la prótesis. El ASA score tuvo una media de 2,5 (DE 0,7), siendo ≥ 2 en el 60% de los pacientes (n=21).

La localización de la prótesis infectada en el 60% (n=21) fue la rodilla, mientras que en el 40% (n=14) fue la cadera. En un 82,9% (n=29) de los casos la infección ocurrió sobre prótesis primaria y en un 17,1% (n=6) sobre prótesis de revisión. El 14,3% (n=5) de los pacientes habían tenido infección previa sobre esa misma prótesis.

La IPA de origen hematógeno fue más frecuente que la no hematógena (n=20 [57,1%] versus n=15 [42,9%]), siendo también más frecuente en hombres (n=13 [65%]) y en aquellos pacientes con prótesis de rodilla (n=15 [75%]). En el análisis global de las IPA, el 51,5% (n=18) de los pacientes presentó temperatura $>37^{\circ}\text{C}$. La frecuencia de aparición de este dato clínico fue mayor entre los pacientes con infección hematógena frente a la no hematógena (n=12 [60%] vs n=6 [40%]). La presencia de fístula al diagnóstico se objetivó en dos pacientes con infección no hematógena (5,7%) y se documentó bacteriemia en 4 (20%) casos de infección de tipo hematógena. La media del recuento leucocitario no mostró diferencias entre hematógenas y no hematógenas con 12.900/ μL [DE 8,6] y 12.300/ μL [DE 6,8] respectivamente, tampoco se encontraron diferencias en la media del valor de la PCR siendo de 17,6mg/dl [DE 9,6] y 16,5mg/dl [DE 13,8], respectivamente (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis comparativo entre casos de IPA no hematógenas y hematógenas.

	Todos los pacientes n=35	Casos no hematógena n=15 (42,9%)	Casos hematógena n=20 (57,1%)	Valor p
Edad- media (DE)	69,8 (12,3)	72,7 (13,7)	67,7 (11)	0,230
Sexo-n (%)				0,064
-Hombre	18 (51,5%)	5 (33,3%)	13 (65%)	
-Mujer	17 (48,5%)	10 (66,7%)	7 (35%)	
Índice de Charlson (DE)	3,9 (1,8)	3,7 (1,7)	4,3 (1,9)	
-No comorbilidad-n (%)	4 (11,5%)	2(13,3%)	2 (10%)	0,754
-Comorbilidad baja- n (%)	2 (5,7%)	0 (0%)	2 (10%)	0,999
-Comorbilidad alta- n (%)	29 (82,8%)	13 (86,7%)	16 (80%)	0,656
Diabetes- n (%)	5 (14,3%)	2 (13,3%)	3 (15%)	0,889
Insuf. renal crónica- n (%)	3 (8,6%)	1 (6,6%)	2 (10%)	0,727
-Leve	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5%)	
-Moderada	2 (5,7%)	1 (6,7%)	1 (5%)	
-Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Artritis reumatoide- n (%)	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5%)	0,380
T. Inmunodepresiva- n (%)	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5%)	0,380
IMC				
-Normal	12 (34,3%)	5 (33,3%)	7 (35%)	0,800
-Sobrepeso	11 (31,4%)	4 (26,7%)	7 (35%)	0,918
-Obesidad I	12 (34,3%)	6 (40%)	6 (30%)	0,599
ASA score - media (DE)	2,5 (0,7)	2,4 (0,7)	2,5 (0,6)	
-ASA I-II	21 (60%)	11 (73,3%)	10 (50%)	0,163
-ASA III-IV	14 (40%)	4 (26,7%)	10 (50%)	0,383
Localización prótesis-n (%)				0,036
-Cadera	14 (40%)	9 (60%)	5 (25%)	
-Rodilla	21 (60%)	6 (40%)	15 (75%)	
Tipo de prótesis -n (%)				0,698
-Primaria	29 (82,9%)	12 (80%)	17 (85%)	
-De revisión	6 (17,1%)	3 (20%)	3 (15%)	
Infecciones previas- n (%)	5 (14,3%)	1 (6,7%)	4 (20%)	0,265
Presentación clínica				
-Temperatura >37º - n (%)	18 (51,4%)	6 (40%)	12 (60%)	0,241
-Presencia de fistula - n (%)	2 (5,7%)	2 (13,3%)	0 (0%)	0,093
-Rec. leucocitario (µL) (DE)	13.100 (7,9)	12.300 (6,8)	12.900 (8,6)	0,670
-PCR (mg/dl) (DE)	17,1 (11,5)	16,5 (13,8)	17,6 (9,6)	0,677
-Bacteriemia- n (%)	4 (11,4%)	0 (0%)	4 (20%)	0,066

7.2- MICROBIOLOGÍA

En cuanto a la microbiología, en el análisis global la gran mayoría de las infecciones fueron monomicrobianas (n=33 [94,3%]). El *S. mitis*, perteneciente al grupo de los *Streptococcus* del grupo viridans (SGV), fue la especie estreptocócica aislada con más frecuencia (n=10), seguida de *S. agalactiae* (n=7), *S. pyogenes* (n=3), *S. pneumoniae* (n=3), SGV sin especificar (n=3), *S. sanguis* (n=2), *S. constellatus* (n=2), estreptococos beta-hemolíticos no especificados (n=2), *S. dysagalactiae* (n=1), *S. oralis* (n=1) y *S. gordonii* (n=1). Solamente hubo 2 infecciones polimicrobianas (5,7%) donde se aislaron *S. aureus* junto con *S. agalactiae* y *S. epidermidis* con *S. mitis* (Tabla 7).

Los microorganismos que con más frecuencia se aislaron en las infecciones hematógenas fueron *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* y *S. mitis* (15%; n=3 cada uno de ellos) mientras que el más frecuente en las infecciones no hematógenas fue *S. mitis* (46,7%; n=7) (Tabla 7).

Tabla 7. Etiología de los 35 episodios de infección estreptocócica de prótesis articular.

		No hematógenas n=15	Hematógenas n= 20
Monomicrobianas- n (%)	33 (94,3%)		
- <i>S. agalactiae</i>	6 (17,1%)	3 (20%)	3 (15%)
- <i>S. pyogenes</i>	3 (8,6%)	1 (6,7%)	2 (10%)
- <i>S. pneumoniae</i>	3 (8,6%)	0 (0%)	3 (15%)
-Otras colonias estreptococos beta-hemolíticos			
- <i>S. dysagalactiae</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5%)
-Estreptococs beta-hemolíticos no especificados	2 (5,7%)	1 (6,7%)	1 (5%)
Grupo <i>S. anginosus</i>			
- <i>S. constellatus</i>	2 (5,7%)	0 (0%)	2 (10%)
Grupo <i>S. viridans</i>			
- <i>S. mitis</i>	9 (25,7%)	6 (40%)	3 (15%)
- <i>S. oralis</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5%)
- <i>S. sanguis</i>	2 (5,7%)	1 (6,7%)	1 (5%)
- <i>S. gordonii</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5%)
- <i>S. viridans</i> sin especificar	3 (8,6%)	1 (6,7%)	2 (10%)
Polimicrobianas- n (%)	2 (5,7%)		
- <i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i>	1 (2,85%)	1 (6,7%)	0 (0%)
- <i>S. epidermidis</i> + <i>S. mitis</i>	1 (2,85%)	1 (6,7%)	0 (0%)

Con respecto al foco de la infección hematológica, pudo ser identificado en el 50% de los casos, siendo el más frecuente el bucodental (n=6), seguido del respiratorio (n=2), digestivo (n=1) y urinario (n=1) (Tabla 8).

Tabla 8. Foco de origen de la infección hematológica.

Foco de la infección n (%)	
Bucodental	6 (30%)
Respiratorio	2 (10%)
Digestivo	1 (5%)
Urinario	1 (5%)
No identificado	10 (50%)

7.3- MANEJO QUIRÚRGICO Y ANTIBIÓTICO

De los 35 pacientes, 22 (62,9%) fueron tratadas con DAIR y 11 (31,4%) con recambio de la prótesis en dos tiempos. En 2 (5,7%) sujetos del estudio se desestimó el manejo quirúrgico de inicio. La mitad (11/22) de los pacientes tratados con DAIR, tanto en los casos de infección hematológica como no hematológica, fueron sometidos al procedimiento quirúrgico en menos de 7 días tras el inicio de los síntomas. Solo en 3/22 (13,6%) pacientes se realizó el desbridamiento tras más de 3 semanas del inicio de los síntomas. El recambio de polietileno durante la cirugía de DAIR se realizó en el 50% (11/22) de los pacientes. Ningún paciente del estudio sometido a DAIR precisó de más de 1 desbridamiento quirúrgico (Tabla 9).

Tabla 9. Tipo de tratamiento quirúrgico.

	Todos los pacientes (n=35)	Casos no hematológicas (n=15)	Casos hematológicas (n=20)
DAIR- n (%)	22 (62,9%)	10 (66,6%)	12 (60%)
Tiempo hasta DAIR (días)			
- ≤ 7	11 (50%)	5 (50%)	6 (50%)
- > 7 pero ≤ 14	3 (13,6%)	2 (20%)	1 (8,3%)
- >14 pero ≤ 21	5 (22,8%)	1 (10%)	4 (33,4%)
- > 21	3 (13,6%)	2 (20%)	1 (8,3%)
Recambio del polietileno	11 (50%)	5 (50%)	6 (50%)
Necesidad de ≥ 2 desbridamientos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cirugía en 2 tiempos- n (%)	11 (31,4%)	4 (26,7%)	7 (35%)
No cirugía- n (%)	2 (5,7%)	1 (6,7%)	1 (5%)

Respecto al tratamiento antibiótico, en el análisis global la mayoría de los pacientes, 77,1% (n=27), fueron tratados con beta-lactámicos (con o sin rifampicina), un 20% (n=7) recibió quinolonas (con o sin rifampicina) y el 2,9% (n=1) linezolid. El 25,7% (n=9) de los sujetos del estudio recibió tratamiento con rifampicina en combinación con los beta-lactámicos o con las quinolonas (Tabla 10).

Tabla 10. Tratamiento antibiótico recibido en los pacientes del estudio.

Tipo de cirugía	Beta-lactámicos SIN rifampicina n=21	Beta-lactámicos CON Rifampicina n=6	Quinolonas SIN rifampicina n=4	Quinolonas CON rifampicina n=3	Linezolid SIN rifampicina n=1
DAIR - n (%)	13 (62%)	4 (66,7%)	2 (50%)	2 (66,7%)	1 (100%)
Recambio en 2 tiempos- n (%)	8 (38%)	2 (33,3%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0 (0%)
No cirugía- n (%)	0 (0%)	0 (%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)

7.3- RESULTADO TRAS EL TRATAMIENTO

Se evaluó el pronóstico de los pacientes tras una mediana de seguimiento de 21,7 meses (12-45,5). Se excluyeron de este análisis los dos pacientes en los que se optó por terapia antibiótica supresora (TAS) con intención no curativa. En estos dos pacientes con TAS, uno falleció en relación con la infección y el otro tuvo fracaso del implante durante el primer año de tratamiento con TAS.

De los 33 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y antibiótico con intención curativa, el fracaso ocurrió en un total de 12 (36,4%). La mitad (6/12) de los pacientes que fracasaron lo hicieron de forma temprana (después de los 30 días de la intervención quirúrgica), mientras que la otra mitad (6/12) lo hizo tras finalizar el tratamiento antibiótico. No hubo ningún caso de fracaso tardío (más allá de los 30 días tras la cirugía y recibiendo aun el tratamiento antibiótico). En el caso de las infecciones no hematógenas predominaron los fracasos tempranos frente al fracaso tras finalizar el tratamiento antibiótico (66,7% vs 33,3%), mientras que en los casos de infecciones hematógenas predominaron los fracasos tras finalizar el tratamiento antibiótico frente al fracaso temprano (66,7% vs 31,6%) (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados del tratamiento y dinámica del fracaso.

	Todos los pacientes (n=33)	Casos no hematógenas (n=14)	Casos hematógenas (n=19)	Valor p
Fracaso- n (%)	12 (36,4%)	6 (42,8%)	6 (31,6%)	
-Fracaso temprano	6 (50%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,211
-Fracaso tardío	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
-Fracaso tras tto	6 (50%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,607

La tasa global de curación fue del 63,6% (n=21/33). Tanto en la cirugía DAIR como en el recambio en 2 tiempos el 100% de los pacientes que recibieron beta-lactámicos o quinolonas en combinación con rifampicina (n=9) se curaron, mientras que solo fue el 47,6% (n=10) el porcentaje de curados en pacientes que recibieron tratamiento exclusivo con beta-lactámicos (sin rifampicina) (Tabla 12 y Figura 4).

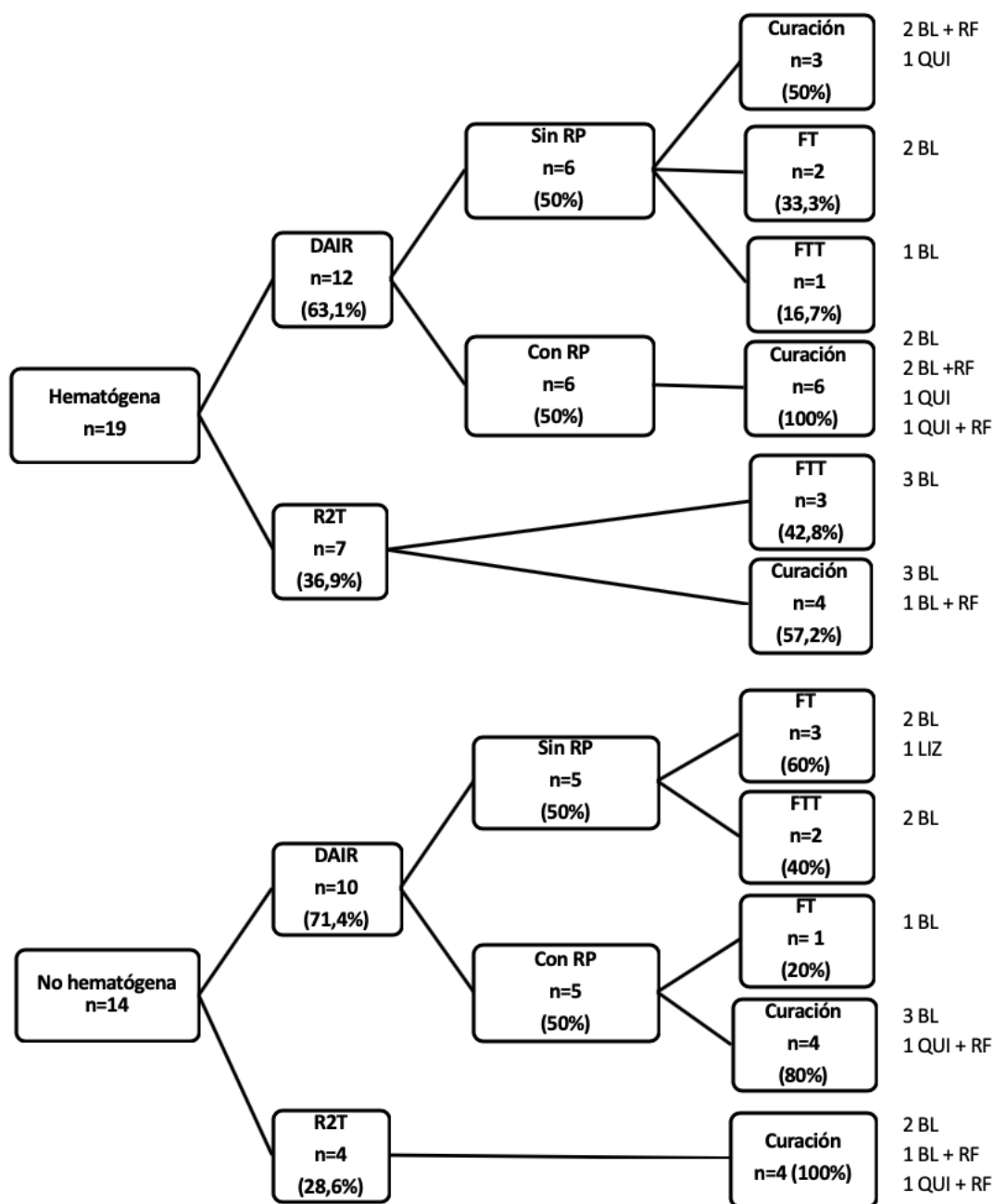
Tabla 12. Resultado de los 33 episodios según el tipo de cirugía y el tipo de antibiótico utilizado. -Curados/ total-.

Tipo de cirugía	Beta- lactámicos SIN rifampicina n=21	Beta- lactámicos CON rifampicina n=6	Quinolonas SIN rifampicina n=2	Quinolonas CON rifampicina n=3	Linezolid SIN rifampicina n=1	Total n=33 (%)
DAIR - n (%)	5/13 (38,5%)	4/4 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	0/1 (0%)	13/22 (59,1%)
Recambio en 2 tiempos- n(%)	5/8 (62,5%)	2/2 (100%)	0 (0%)	1/1 (100%)	0	8/11 (72,7%)

En las infecciones hematógenas que se trataron con DAIR y recambio de polietileno se curaron el 100% de los pacientes, sin embargo, en las que no hubo recambio de las partes móviles se curaron la mitad de los sujetos. La tasa de éxito en las infecciones hematógenas tratadas mediante recambio de prótesis en dos tiempos fue del 57,2% (4/7) (Figura 4).

Con respecto a las infecciones no hematógenas, la tasa de curación fue del 100% en las IPA tratadas con recambio en 2 tiempos. El fracaso del tratamiento fue del 100% en aquellas tratadas con DAIR sin recambio del polietileno, mientras que en las que se procedió al recambio de partes móviles la tasa de fracaso fue del 20% (1/5) (Figura 4).

Figura 4. Diagrama del resultado según tipo de infección, cirugía y antibioterapia.



DAIR: desbridamiento con retención del implante y terapia antibiótica; R2T: recambio en dos tiempos; RP: recambio polietileno; FT: fracaso temprano; FTT: fracaso tras tratamiento; BL: beta-lactámico; QUI: quinolona; RF: rifampicina; liz: linezolid.

8- DISCUSIÓN

La infección estreptocócica de prótesis articular representa entre un 4-12% del total de infecciones protésicas y es considerada en general de buen pronóstico, sin embargo, existen discrepancias entre los diversos autores (74,81). En el presente estudio se analizaron las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas relacionadas con la infección estreptocócica de prótesis articular tanto de tipo hematógeno como no hematógeno, así como el pronóstico y la incidencia de fracaso del tratamiento.

En el análisis global se evidenció un ligero predominio de pacientes varones frente a mujeres (51,5% vs 48,5%). La infección de tipo hematógena, como cabría esperar para este tipo de microorganismo, fue más frecuente que la no hematógena (57,1% vs 42,9%) con una tendencia casi significativa del sexo masculino ($p=0,064$). La mayoría de los pacientes (82,8%), presentaron una comorbilidad alta debido a que la edad media de los sujetos estudiados fue de 69,8 (DE 12,3) y ésta misma variable incrementa el índice de Charlson. No hubo diferencias significativas en el ASA score entre infecciones hematógenas y no hematógenas. Únicamente destacar que el 75% de las infecciones no hematógenas presentaba un ASA I-II frente al 50% de las hematógenas. En el estudio realizado ningún paciente obtuvo un ASA >5. Los resultados son similares a los publicados por otros autores, que obtuvieron un ASA >II en el 35,7% de los pacientes, frente al 40% del global en nuestro estudio (82).

En el análisis global, más de la mitad de las infecciones ocurrieron sobre prótesis de rodilla. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la localización de la prótesis y el tipo de infección, siendo la infección hematógena más frecuente sobre la prótesis de rodilla (75% vs 25%) y la no hematógena sobre la prótesis de cadera (60% vs 40%) ($p=0,036$). Estos hallazgos son congruentes con los encontrados por otros autores (74). La infección sobre la prótesis primaria fue más frecuente que sobre la de recambio (82,6% vs 17,4%), tanto en infecciones hematógenas como en no hematógenas. Esto probablemente pueda ser debido a que la prótesis primaria es la más prevalente en la población.

Respecto a la presentación clínica, parece que aquellos pacientes con infección tipo hematógena tuvieron mayor tendencia, sin llegar a ser significativa, a presentar bacteriemia. Dado el curso agudo de este tipo de infecciones cabría esperar que, tanto la elevación de la temperatura, como el recuento de leucocitos y el aumento de los marcadores de inflamación (PCR) fueran significativamente más marcados en las hematógenas que en las no hematógenas, sin embargo, esto no se pudo demostrar en el estudio. La presencia de fístula al diagnóstico se objetivó solamente en el 5,7% de las infecciones, apareciendo todas en las de tipo no hematógenas.

En cuanto a la microbiología, *S. agalactiae* es para algunos autores la especie aislada con más frecuencia, suponiendo el 30-40% de las infecciones protésicas por estreptococo (29,74,75,85). En el global de nuestro estudio, *S. agalactiae*, fue la segunda especie aislada en frecuencia (17,1%), siendo superada tanto en el análisis global (25,7%) como

en el subgrupo de infecciones no hematógenas (40%), por el *S. mitis*. La suma de ambas especies (*S. mitis* y *S. agalactiae*) supuso casi la mitad (42,8%) del total de infecciones estreptocócicas monomicrobianas. Por otra parte, en las infecciones hematógenas se aisló con el mismo porcentaje *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* y *S. mitis*.

Existe controversia con respecto al papel que podría jugar el *S. agalactiae* en estas infecciones, ya que algunos autores lo han definido como un predictor de riesgo independiente para el fracaso del tratamiento, mientras que otros no han encontrado esta asociación (73-75). Dado el pequeño tamaño de la muestra del estudio, no se pudo demostrar esta asociación, pero sí se objetivó que en cuatro de las siete (57,1%) infecciones causadas por este microorganismo hubo fracaso del tratamiento.

Aunque hasta en el 57,1% de los casos de infección estreptocócica la vía de adquisición fue la hematógena, solamente se pudo identificar el foco primario en la mitad de ellos. En concordancia con nuestros resultados, otros autores también han informado de tasas bajas de identificación del origen de la infección hematógena (29,86). Esta información es de gran importancia teniendo en cuenta que un foco infeccioso sin identificar y no controlado, puede seguir siendo la causa de recaídas sucesivas y tener una relevancia significativa sobre la tasa de fracaso de este tipo de infecciones. En nuestro estudio pudimos observar que el fracaso del implante ocurrió en la mitad de los casos en los que el foco no pudo identificarse. Por este motivo, se recomienda una búsqueda activa del foco primario de infección en todos los pacientes con infección de prótesis articular adquirida por vía hematógena.

Existe gran discrepancia sobre la efectividad del tratamiento quirúrgico basado en el desbridamiento, retención del implante y terapia antimicrobiana (DAIR) en las infecciones de prótesis articulares por estreptococos, evidenciándose tasas de fracaso muy variables entre los distintos autores. Mientras que Fiaux et al. y Lora-Tamayo et al. obtuvieron una tasa de fracaso del 58,2% y del 42,1%, respectivamente (73,74), Meehan et al. y Sendi et al. encontraron tasas menores de fracaso, 10,5% y del 6% respectivamente (86,87). Si bien, cabe añadir que en los dos últimos estudios mencionados el tamaño de la muestra fue menor, y en uno de ellos también se incluyó a pacientes tratados con cirugía de recambio en dos tiempos la cual podría tener una mayor tasa de éxito que el tratamiento con DAIR.

En nuestro estudio, la tasa global de fracaso fue del 36,4% (n=12) con un seguimiento medio de 21,7 meses. Doce de las diecinueve infecciones hematógenas fueron tratadas con DAIR, observándose una clara diferencia en la tasa de curación entre aquellos pacientes sometidos a DAIR con recambio del polietileno, donde se obtuvo un 100% de curación, y aquellos a los que no se recambió la parte móvil del implante, en los que el fracaso ocurrió en la mitad de los pacientes. El recambio de los componentes móviles en pacientes tratados mediante DAIR también se ha asociado con resultados favorables en otros estudios (74,75). Aunque parece que el recambio del polietileno puede tener una repercusión positiva sobre los resultados, no deben olvidarse otras variables que podrían influir negativamente sobre el pronóstico como, por ejemplo, el tiempo

transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la cirugía o la presencia de daño en los tejidos blandos al diagnóstico. En nuestro estudio, hubo tres pacientes con duración de los síntomas de más de 21 días en los que se optó por DAIR, de los cuales el tratamiento fracasó en dos de ellos, datos congruentes también con otros estudios (74). Las siete restantes infecciones hematógenas fueron tratadas mediante cirugía de recambio en dos tiempos, siendo la tasa de curación del 57,2%.

Respecto a las infecciones no hematógenas, el 71,4% se trataron mediante DAIR siendo el fracaso del tratamiento del 100% en aquellas que no se efectuó cambio del polietileno, mientras que el fracaso en las que se procedió al recambio de la parte móvil fue del 20%. Por otra parte, todos aquellos pacientes que se trataron con recambio de prótesis en dos tiempos se curaron.

De estos resultados podría deducirse, que las infecciones hematógenas que, en general, cursan con una forma de presentación más aguda, responderían de forma exitosa a un tratamiento quirúrgico menos agresivo como es el DAIR, sobre todo cuando se lleva a cabo el recambio de los componentes móviles, mientras que aquellas infecciones con una clínica más larvada como son las no hematógenas, en las que el diagnóstico suele demorarse más, responderían mejor con el recambio de la prótesis en dos tiempos.

Nuestros pacientes fueron tratados mayoritariamente con beta-lactámicos y en menor medida con quinolonas, siendo uno de los objetivos de este trabajo poner de manifiesto la posible utilidad de la rifampicina en combinación con otros antibióticos para el tratamiento DAIR de este tipo de infecciones. Destacar que hubo curación en el 100% de casos tratados con DAIR y con recambio en dos tiempos de la prótesis que recibieron rifampicina en combinación. Sin embargo, tanto el pequeño tamaño muestral como la heterogeneidad de la misma no han permitido poder demostrar si la administración de rifampicina puede asociarse a un mejor pronóstico en el tratamiento DAIR con recambio de partes móviles.

Este estudio consta de varias limitaciones: i) En primer lugar, el pequeño tamaño del estudio, debido a la baja prevalencia de este tipo infección en la población, por lo que no se ha alcanzado la potencia estadística esperada para detectar posibles asociaciones entre las variables estudiadas. 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. Aunque este estudio ha formado parte de un estudio multicéntrico publicado en una revista científica indexada. iii) Por último, la duración del seguimiento no ha sido uniforme para todos los pacientes ya que se han tomado datos de manera transversal con un mínimo de seguimiento de 12 meses y máximo de 11 años.

9- CONCLUSIONES

- La incidencia global de fracaso de las infecciones estreptocócicas fue de 36,4%. En la mitad de los casos hubo un fracaso temprano, es decir, en los siguientes 30 días de la intervención quirúrgica, mientras que en la otra mitad el fracaso ocurrió tras finalizar el tratamiento antibiótico.
- Los pacientes con infección hematógena estreptocócica presentaban una menor edad, se afectaba significativamente más la prótesis de rodilla frente a la de cadera y tenían un mejor pronóstico respecto a la infección no hematógena.
- La especie más frecuente aislada en las infecciones estreptocócicas no hematógenas fue el *S. mitis* mientras que en las hematógenas se aisló con el mismo porcentaje *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* y *S. mitis*.
- Los factores predictores más directamente asociados a la curación de la prótesis guardaron relación con el tipo de cirugía y la cronicidad de la infección, así como el uso de la rifampicina en asociación al tratamiento antibiótico.
- La oportunidad de administrar rifampicina podría asociarse a un mejor pronóstico en las infecciones estreptocócicas tratadas con DAIR, aunque esto no se pudo demostrar debido al pequeño tamaño muestral.

10- AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, la Dra. Marta Fernández Sampedro, por guiarme y por su gran dedicación en la realización de este trabajo, haciéndome sentir respaldada en todo momento, aún a pesar de la sobrecarga asistencial que ha tenido que soportar durante toda esta pandemia.

A mis padres, por ser nada más y nada menos que eso, PADRES. A mis abuelos, a los que están y a los que ya no.

A mis amigos, en especial a Laura, Yassi y Jon, por la amistad y apoyo que me han brindado durante todos estos años.

Y a Currita.

11- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27:302-45.
- 2- Ulrich SD, Seyler TM, Bennett D, Delanois RE, Saleh KJ, Thongtrangan I, et al. Total hip arthroplasties: what are the reasons for revision? Int Orthop. 2008;32:597-604.
- 3- Koh CK, Zeng I, Ravi S, Zhu M, Vince KG, Young SW. Periprosthetic joint infection is the main cause of failure for modern knee arthroplasty: an analysis of 11,134 knees. Clin Orthop Relat Res. 2017;475:2194-201.
- 4- Williams SN, Wolford ML, Bercovitz A. Hospitalization for Total Knee Replacement Among Inpatients Aged 45 and Over: United States, 2000-2010; NCHS Data Brief. 2015;210:1-8.
- 5- Centers for Diseases Control and Prevention. National hospital discharge survey: 2010 table, Number by procedure category and age and sex [internet]. Atlanta: CDC; 2010 [consultado el 27 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhds/4procedures/2010pro4_numberprocedureage.pdf.
- 6- Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Stenier CA, et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. J Bone Joint Surg Am. 2015;97:1386-97.
- 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;89:780-5.
- 8- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Altas, estancia media en días y coste medio en Euros de los procesos obstétricos y quirúrgicos más frecuentes. Hospitales de agudos SNS. Año 2017. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/INFORME_COSTES_PROCESOS_OBSTETRICOS_HOSPITALES_SNS_2017.pdf.
- 9- Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. Clin Microbiol Infect. 2012;18:1176-84.
- 10- Peel TN, Dowsey MM, Daffy JR, Stanley PA, Choong PFM and Buising KL. Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. J Hosp Infect. 2011;79:129-33.

- 11- Kuiper J, Willink RT, Moojen DJ, van den Bekerom M and Colen S. Treatment of acute periprosthetic infections with prosthesis retention: Review of current concepts. *World J Orthop.* 2014;5:667-76.
- 12- Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicenter cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22:732.e1-8.
- 13- Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2010;50:8-16.
- 14- Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi, J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty.* 2012;27:61-5.e61.
- 15- Rennert-May ED, Conly J, Smith S, Puloski S, Henderson E, Au F, et al. The cost of managing complex surgical site infections following primary hip and knee arthroplasty: a population-based cohort study in Alberta, Canada. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39:1183-8.
- 16- Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:52-6.
- 17- Kunustor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick A. Patient-Related risk factors for periprosthetic joint infection after Total joint Arthroplasty. A systematic review and Meta-analysis. *Plos One.* 2016;11:e0150866.
- 18- Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a metha-analysis. *Int Wound J.* 2017;14:529-36.
- 19- Beam E, Osmon D. Prosthetic joint infection update. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32:843.
- 20- Lenguerran E, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor S, Burston B, Porter M, et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *Lancet infect Dis.* 2018;18:1004-1014.
- 21- Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2012;94:1330 –8.

- 22- 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;24:84–88.
- 23- 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 Rheum*. 2008;59:1713-20. doi: 10.1002/art.24060.
- 24- Kumar V, Malhotra R. Prosthetic joint infection in patients of rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *Indian J Rheumatol*. 2011;6:36-9.
- 25- The McMaster Arthroplasty Collaborative. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty: A 15-year, population-based cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;00:1-7.
- 26- Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:775-82.
- 27- Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *Effort Open Rev*. 2019;4:482-94.
- 28- Sendi P, Christensson B, Uçkay I, Trampuz A, Achermann Y, Boggian K, et al. Group B streptococcus in prosthetic hip and knee joint-associated infections. *J Hosp Infect*. 2011;79:64-9.
- 29- Akgün D, Trampuz A, Perka C, Renz N. High failure rates in treatment of streptococcal periprosthetic joint infection: results from a seven-year-retrospective cohort study. *Bone Joint J*. 2017;99-B:653-9.
- 30- Bartzokas CA, Johnson R, Jane M, Martin MV, Pearce PK, Saw Y. Relation between mouth and haematogenous infection in total joint replacements. *BMJ*. 1994;309:506-8.
- 31- Mathur A, Chen AF. *Streptococcus viridans* periprosthetic joint infections. *Annals of Joint*. 2017;2:36.
- 32- LaPorte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg*. 1999;81:56–9.
- 33- Lasa I, del Pozo JL, Penadés JR, Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2005;28:163-75.

- 34- Gbejuade H, Lovering M, Webb JC. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infection. *Acta Orthop. Scand.* 2015; 86:147-58.
- 35- Moraes M, da Silveira W, Moreira Teixeira LE, Araújo I. Mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials; *Rev Med Minas Gerais.* 2013;23:96-101.
- 36- Hoiby N, Cifou O, Johansen HK, Song Z, Moser C, Ostrup P, et al. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci.* 2011;3:55-65.
- 37- Veerachamy S, Yarlagaadda T, Manivasagam G, Yagarladda P. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review. *Proc Inst Mech Eng H.* 2014;228:1083-99.
- 38- Contreras JJ, Sepúlveda M. Bases moleculares de la infección asociada a implantes ortopédicos. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31:309- 22.
- 39- Katsikogianni M, Missirlis YF. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials and of techniques used in estimating bacteria-material interactions. *Eur Cells Mate.* 2004;8:37-57. DOI: 10.22203/eCM.v008a05.
- 40- Kaczorek E, Małaczewska J, Wójcik R, Krzysztof Siwicki A. Biofilm production and other virulence factors in *Streptococcus spp.* isolated from clinical cases of bovine mastitis in Poland. *BMC Vet Res.* 2017;13:398.
- 41- Loo CY, Corliss DA, Ganeshkumar N. *Streptococcus gordonii* biofilm formation: Identification of genes that code for biofilm phenotypes. *J Bacteriol.* 2000;182:1374-82.
- 42- Brouwer S, TiBarnett TC, Rivera-Hernandez T, Rohde M, Walker MJ. *Streptococcus pyogenes* adhesion and colonization. *Febbs letters.* 2016;590:3739-57.
- 43- Rochford ET, Richards RG, Moriarty TF. Influence of material on the development of device-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:1162-7.
- 44- Ariza J, Euba G, Murillo Ó. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:380-90.
- 45- Cobo J, Del Pozo JL. Prosthetic joint infection: diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:787-802. doi: 10.1586/eri.11.95.
- 46- Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological Aetiology, Epidemiology, and Clinical Profile of Prosthetic Joint Infections: Are Current Antibiotic Prophylaxis Guidelines Effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2386–91.

- 47- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P.E. Prosthetic- joint infections; N Engl J Med. 2004;351:1645-54.
- 48- Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. J. Bone Joint Surg. Am. 1996;78:512-23.
- 49- Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the workgroup of the musculoskeletal infection society. Clin Orthop Relat Res. 2011;469:2992-4.
- 50- Parvizi, J, Gehrke T. Definition of Periprosthetic Joint Infection. J Arthroplasty. 2014;29:1331. doi:10.1016/j.arth.2014.03.009.
- 51- Pravizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. J Arthroplasty. 2018;33:1309-14.E2.
- 52- Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. J Bone Joint Surg Am. 2010;92:2102-9. doi: 10.2106/JBJS.I.01199.
- 53- Austin MS, Ghanem E, Joshi A, Lindsay A, Parvizi J. A Simple Cost-Effective Screening Protocol to Rule Out Periprosthetic Infection. J. Arthroplasty. 2008;23:65-8.
- 54- Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Clinical Practice Guideline on: The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections of the Hip and Knee. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1355-7.
- 55- Trampuz A, Hansen A, Osmon D, Mandrekar J, Steckelberg J, Patel R. Synovial Fluid Leukocyte Count and Differential for the Diagnosis of Prosthetic Knee Infection. Am J of Med. 2004;117:556-62.
- 56- Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. J. Bone Joint Surg. Am. 2008;90:1637-43.
- 57- Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, Hozack WJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection diagnosis: a complete understanding of white blood cell count and differential. J. Arthroplasty. 2012;27:1589-93.

- 58- 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.* 2008;90:1869–75.
- 59- Chen Y, Kang X, Tao J, Yunpeng Z, Ying C, Lin W. Reliability of synovial fluid alpha-defensin and leukocyte esterase in diagnosing periprosthetic joint infection (OJI): a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2019;14:453.
- 60- Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. *Hip Pelvis.* 2018;30:138-46.
- 61- Morawietz L, Classen RA, Schröder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara C et al. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol.* 2006;59:591-7.
- 62- Di Benedetto P, Povegliano L, Cainero V, Gisonni R, Beltrame A, Causero A. The role of intraoperative frozen section in arthroplasty revision surgery: our experience. *Acta Biomed.* 2016;87:34-40.
- 63- Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson H, Peto T, et al (The Osiris Collaborative Study Group). Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2932-9.
- 64- Osmon DR, Brebari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56:e1-e25.
- 65- Berbari E, Baddour LM, Chen AF. Prosthetic joint infection: epidemiology, microbiology, clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2020. [consultado el 12 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prosthetic-joint-infection-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Prosthetic%20joint%20infection:%20epidemiology,%20microbiology,%20clinical%20manifestations%20and%20diagnosis.&source=search_result&selectedTitle=1~67&usage_type=default&display_rank=1.
- 66- Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Kaltt BA. Sonication of Arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475:1827–36.

- 67- Nagra NS, Hamilton TW, Ganatra S, Murray DW, Pandit H. One-stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24:3106-14.
- 68- Nguyen M, Sukeik M, Zahar A, Nizam I, Haddad FS. One-stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections. *Open Orthop J.* 2016;10:646-53. doi: 10.2174/1874325001610010646.
- 69- Ariza J (Coordinator), Cobo J (Coordinator), 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;35:189-95.
- 70- Di Benedetto P, Di Benedetto ED, Buttironi MM, De Franceschi D, Beltrame A, Gisonni R, et al. Two-stage revision after total knee arthroplasty. *Acta Biomed.* 2017;88: 92-7.
- 71- Prendki V, Ferry T, Sergent P, Oziol E, Forestier E, Fraisse T, et al. Prolonged suppressive antibiotic therapy for prosthetic joint infection in the elderly: a national multicentre cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:1577–85.
- 72- Wouthuyzen-Bakker M, Nijman JM, Kampinga GA, van Assen S, Jutte PC. Efficacy of antibiotic suppressive therapy in patients with a prosthetic joint infection. *J Bone Jt Infect.* 2017;2:77–83.
- 73- Fiaux E, Titecat M, Robineau O, Lora-Tamayo J, El Samad Y, Etienne M, et al. Outcome of patients with streptococcal prosthetic joint infections with special reference to rifampicin combinations; *BMC Infect Dis.* 2016;16:568. Doi: 10.1186/s12879-016-1889-0.
- 74- Lora-Tamayo J, Senneville E, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al. The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study; *Clin Infect Dis.* 2017;64:1742-52. doi: 10.1093/cid/cix227.
- 75- Mahieu R, Dubée V, Seegers V, Lemarié C, Ansart S, Bernard L, et al. The prognosis of streptococcal prosthetic bone and joint infections depends on surgical management-A multicenter retrospective study; *Int J Infect Dis.* 2019;85:175-81. doi: 10.1016/j.ijid.2019.06.012.
- 76- Betz M, Abrassari S, Vandaux P, Gjika E, Schindler M, Billières J, et al. Increased risk of joint failure in hip prostheses infected with *Staphylococcus aureus* treated with debridement, antibiotics and implant retention compared to *Streptococcus*; *Int Orthop.* 2015;39:397-401.

- 77- Kaur H, Kumar P, Ray P, Kaur J, Chakraborti A. Biofilm formation in clinical isolates of group B streptococci from north India. *Microb Pathog.* 2009;46:321–27.
- 78- Alamanda VK, Springer BD. The prevention of infection. 12 modifiable risk factors. *Bone Joint J.* 2019;101:3–9.
- 79- Ratto N, Arrigoni Ch, Rosso F, Bruzzone M, Dettoni F, Bonasia DE, et al. Total knee arthroplasty and infection: how surgeons can reduce the risks. *FORT Open Rev.* 2016;1: 339-44.
- 80- Shahi A, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection. *Arch Bone Jt Surg.* 2015;3:72-81.
- 81- Zeller V, Lavigne M, Biau D, Leclerc Ph, Ziza JM, Mamoudy P, et al. Outcome of group B streptococcal prosthetic hip infections compared to that of other bacterial infections. *Joint Bone Spine.* 2009;76:491-96.
- 82- 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;30:2275–8.
- 83- Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection; *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18:1176-84.
- 84- Lam A, Rasmussen M, Thompson O. Successful outcome for patients with streptococcal prosthetic joint infections—a retrospective population-based study. *Infect Dis (Lond).* 2018;50:593-600.
- 85- Renz N, Rakow A, Müller M, Perka C, Trampuz A. Long-term antimicrobial suppression prevents treatment failure of streptococcal periprosthetic joint infection; *J Infect.* 2019;79:236-44.
- 86- Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:845-9.
- 87- Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*; *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1098–100.