

Diagnóstico microbiológico en las infecciones periprotésicas de cadera y rodilla:

Implicaciones en el tratamiento quirúrgico de las prótesis infectadas.

TESIS DOCTORAL: PABLO S. CORONA PÉREZ-CARDONA



Directores:

Prof. Enric Cáceres Palou

Dr. Carles Pigrau Serrallach

Prof. Xavier Mir Bulló

Barcelona, Enero 2015

***Diagnóstico microbiológico en las infecciones
periprotésicas de cadera y rodilla:***

Implicaciones en el tratamiento quirúrgico de las prótesis infectadas.

TESIS DOCTORAL

Pablo S. Corona Pérez-Cardona

Directores:

Prof. Enric Cáceres Palou

Dr. Carles Pigrau Serrallach

Prof. Xavier Mir Bulló



Departamento de Cirugía
Facultad de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, Enero 2015

Els Doctors ENRIC CÁCERES PALOU, CARLES PIGRAU SERRALLACH i XAVIER MIR BULLÓ certifiquen que la Tesi Doctoral que presenta PABLO S. CORONA PÉREZ-CARDONA titulada “*Diagnóstico microbiológico en las infecciones periprotésicas de cadera y rodilla: Implicaciones en el tratamiento quirúrgico de las prótesis infectadas*” i realitzada sota la seva direcció, té les exigències metodològiques i científiques per a ser presentada en el Tribunal legalment constituït, segons les normes vigents al Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma de Barcelona.

Barcelona, Enero 2015

Pablo S. Corona Pérez-Cardona.

“ El trabajo que nunca se empieza es el que tarda más en finalizarse.”

J.R.R. Tolkien (1892-1973)

“ Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo...”

Albert Einstein (1879-1955)

ÍNDICE DE LA TESIS:

| | |
|---|------------|
| 1. AGRADECIMIENTOS..... | 9 |
| 2. RESUMEN (SUMMARY) DE LA TESIS..... | 11 |
| 3. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS..... | 13 |
| 4. INTRODUCCIÓN..... | 18 |
| 4.1. Epidemiología y coste económico de la infección periprotésica..... | 18 |
| 4.2. Historia de la infección periprotésica..... | 19 |
| 4.3. La teoría del Biofilm..... | 24 |
| 4.4. Clasificación de la infección periprotésica..... | 37 |
| 4.5. Diagnóstico de la infección periprotésica crónica..... | 42 |
| 4.6. Microbiología de la infección periprotésica crónica..... | 50 |
| 4.7. Tratamiento quirúrgico de la infección periprotésica crónica..... | 55 |
| 5. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DE LA TESIS..... | 67 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODO..... | 70 |
| 7. RESULTADOS..... | 82 |
| 8. LIMITACIONES DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS..... | 90 |
| 9. DISCUSIÓN..... | 92 |
| 10. CONCLUSIONES Y APLICABILIDAD CLÍNICA..... | 104 |
| 11. COPIAS DE LOS ARTÍCULOS..... | 107 |
| 12. BIBLIOGRAFÍA..... | 128 |
| 13. APÉNDICES..... | 144 |
| 14. DEDICATORIAS..... | 149 |

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Xavier Flores, mi maestro, y de muchos otros, en el campo de la infección musculoesquelética.

Al Dr. Carles Pigrau; con él cada día he aprendido algo; y creo que así se resume todo...gracias por tus consejos en la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Enric Cáceres, director de mi tesis, y en cierto modo, el propulsor de este proyecto.

A mis compañeros de fatigas diarias, la Dra. Dolors Rodríguez-Pardo y el Dr. Carles Amat. Con unos buenos compañeros siempre es más fácil llegar a buen puerto.

A la Dra. Nieves Larrosa del departamento de Microbiología. Muchas gracias por tu paciencia y esfuerzo.

A todos los residentes, muchos ya adjuntos, que han colaborado en la realización de los trabajos que conforman el proyecto de tesis y sin cuya participación, dedicación y esfuerzo no hubiera sido posible realizarla. Muchas gracias Emilia, Victor, Marye y Laia... ¡seguir así!

A todos aquellos compañeros que, de una manera u otra, me han ayudado, apoyado o motivado a la realización de este trabajo de tesis.

A todas las enfermeras de la unidad de patología séptica (Blanca, Chus, Patri, Inma, María José, María Jesús, Maribel, etc., etc.) porque son la piedra angular de nuestro trabajo diario.

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL:

La infección protésica crónica (IPC) es una complicación devastadora que supondrá una futura epidemia debido al aumento de los procedimientos de sustitución articular. Desarrollar herramientas seguras de diagnóstico y métodos efectivos de tratamiento es fundamental y para ello debemos comprender este tipo de infecciones como un modelo clásico de *biofilm bacteriano*. Actualmente el tratamiento universalmente aceptado como gold estándar en las IPC es el recambio protésico en dos tiempos. Este abordaje terapéutico supone la implantación de espaciadores de cemento con antibiótico, lo que implica que la identificación preoperatoria del microorganismo patógeno y de su perfil de sensibilidad antibiótica sea muy importante, ya que nos permitirá seleccionar el antibiótico más adecuado. La prueba más comúnmente recomendada para lograr dicho objetivo ha sido el cultivo del líquido articular obtenido mediante artrocentesis. Pero esta prueba tiene varias limitaciones; una de ellas es la rentabilidad del cultivo del líquido articular en casos de IPC, que se ha establecido en torno al 70%. Otra es la elevada frecuencia de punciones secas en infecciones de bajo grado. Desde el punto de vista terapéutico, los aminoglucósidos han sido considerados los antibióticos de elección para ser añadidos a estos espaciadores, pero en los últimos años existe una creciente preocupación ante un posible aumento de las resistencias a la gentamicina y a la tobramicina entre los cocos gram-positivos (CGP). Se ha propuesto la combinación gentamicina-vancomicina como la ideal para ser añadidos a estos difusores locales de antibiótico. Ante el escenario propuesto, cada uno de los artículos que componen esta Tesis por Compendio de Publicaciones se centran en el estudio de uno de los siguientes puntos clave en el manejo de la IPC: La valoración de una nueva técnica de diagnóstico microbiológico, la biopsia de interfase protésica, en casos de IPC con artrocentesis preoperatoria seca (*Int Orthop. 2012 Jun;36(6):1281-6.*); el estudio de la prevalencia de resistencias a los aminoglucósidos entre los CGP que producen IPC así como del riesgo de un incremento en dicha tasa de resistencia si un espaciador con gentamicina ha sido previamente usado (*J.Arthroplasty 2014. Aug;29(8):1617-21.*) y la comparación del resultado clínico tras el uso de espaciadores prefabricados impregnados en gentamicina en relación a los impregnados con vancomicina-gentamicina (*Clin Orthop Rel Res. 2014 Mar;472(3):923-32.*) Asumiendo las limitaciones de los tres estudios, nuestros datos apoyan la efectividad de la biopsia de interfase protésica en casos de aspirado seco, con una sensibilidad para el diagnóstico preoperatorio del agente patógeno del 88%, una especificidad del 100% y una fiabilidad del 92%. A su vez hemos encontrado una elevada tasa de resistencias a los aminoglucósidos entre los CGP que producen IPC, encontrando cifras de resistencias a la gentamicina del 32% y a la tobramicina del 41% . También hemos observado un significativo aumento de la resistencia a la gentamicina (57%) entre las cepas de *Staphylococcus* plasma-coagulasa negativo en casos de recidiva de la infección protésica tras el fracaso séptico de un recambio en dos tiempos, teorizando que los espaciadores de cemento con gentamicina podrían tener un papel causal en la selección de resistencias a gentamicina. Por otra parte no hemos encontrado resistencias a la vancomicina tras el uso de espaciadores de cemento con antibiótico. Esta, junto a otras razones, podrían hacer pensar que el uso de espaciadores de cemento con una combinación de vancomicina y gentamicina serían la combinación “ideal”; pero no hemos sido capaces de confirmar esta hipótesis, encontrando las mismas cifras de erradicación de la infección usando tanto espaciadores con gentamicina como con vancomicina-gentamicina; lo que indica que los aminoglucósidos pueden ser todavía efectivos por la elevada concentración antibiótica local que se logra con estos espaciadores de cemento.

DOCTORAL DISSERTATION SUMMARY:

Chronic Periprosthetic Joint Infection (C-PJI) is a devastating complication expected to worsen due to the increased joint replacement procedures. Develop reliable diagnostic tools and effective methods of treatment is critical and for this we must understand these infections as a classic model of bacterial biofilm. The two-stage exchange approach using an antibiotic-loaded cement spacer has become the preferred treatment for any C-PJI, which implies that preoperative identification of the pathogen and its antibiotic sensitivity profile is paramount because it enables selection of the most appropriate antibiotic treatment. The most commonly used sampling technique has been the joint fluid culture obtained by joint aspiration. But such test has proven to have a broad range of sensitivity, which is set at around 70%. Another drawback is the high frequency of dry taps in such low-grade infections. From a therapeutic point of view, aminoglycoside have been considered the antibiotics of choice to load these spacers, however, aminoglycoside resistance in gram positive cocci (GPC) causing C-PJI seems to be increasing, and may potentially impact the utility of “only-aminoglycoside” spacers. Gentamicin-vancomycin combination has been proposed as the ideal to be added to these local antibiotic carriers. Given the foregoing scenario, each of the items included in this thesis focus on the study of one of the following key points in the management of C-PJI: The evaluation of a new technique for microbiological diagnosis, the percutaneous interface biopsy, in preoperative dry aspiration cases of C-PJI (*Int Orthop* 2012 Jun; 36 (6): 1281-6); to evaluate the rate of aminoglycoside-resistance among GPC in a cohort of C-PJI and to evaluate whether an increase in aminoglycoside-antibiotic resistance exists among relapsed cases previously treated with a two-stage exchange protocol using gentamicin-loaded spacers (*J.Arthroplasty* 2014 Aug; 29 (8): 1617-1621) and to compare spacers containing either gentamicin or gentamicin-vancomycin with respect to clinical outcomes (*Clin Orthop Rel res* 2014 Mar; 472 (3.): 923-32) After assuming the limitations of the studies, our data support the effectiveness of the biopsy technique in cases of dry taps, with a strong sensitivity (88%), specificity (100%) and accuracy (92%) to isolate the infecting organism. In our series of C-PJI a high rate of resistance to the aminoglycoside antibiotics most commonly used for impregnation of cements spacers has been demonstrated. Overall, 32% of the isolates were resistant to gentamicin and 41% to tobramycin. Focusing on coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) strains, gentamicin resistance was 39.25%. Almost 58% of the CoNS isolated after an unsuccessful staged exchange procedure were resistant to gentamicin, theorizing that gentamicin-spacers may play a causal role in the develop of gentamicin resistance. Moreover we have found no resistance to vancomycin after using antibiotic cement spacers. This, along with other reasons, might suggest that the use of cement spacers with a combination of vancomycin and gentamicin would be the "ideal" combination; but we could not confirm such hypothesis, finding the same infection eradication rates using either gentamicin-spacers or vancomycin-gentamicin spacers; indicating that aminoglycosides can be still effective due to the high local antibiotic concentration that is achieved with the cement spacers.

4. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS:

La infección de una articulación protésica, también denominada infección periprotésica (IPP) es definida como aquella infección que afecta al implante protésico articular y a los tejidos adyacentes ^{1,4}. Supone, sin lugar a dudas, una de las complicaciones más temidas tras una artroplastia total de cadera o de rodilla. Ésta presenta una baja incidencia, que se estima, **idealmente, por debajo del 2%**, aunque puede alcanzar cifras mucho más elevadas en casos de artroplastias de revisión ^{5,6}. En las próximas décadas se espera un importante incremento en esta complicación, dado el envejecimiento de la población, el aumento del número de procedimientos primarios de rodilla y de cadera, al incremento de las comorbilidades de los pacientes que se someten a una artroplastia así como al aumento de los procedimientos de revisión protésica ⁷. La IPP representa un reto diagnóstico y terapéutico ⁸; lo que conlleva un alto índice de sufrimiento tanto para el paciente que la sufre ⁹ como para los facultativos que tienen que lidiar con esta terrible complicación.

La IPP se puede dividir, desde un punto de vista práctico, en dos tipos; la infección periprotésica crónica (IPP-C) y la infección periprotésica aguda (IPP-A) ¹⁰. La diferencia entre una y otra es la existencia de un **biofilm bacteriano maduro y funcional** ¹¹⁻¹⁴. Desde un punto de vista teórico, en las infecciones agudas no existiría tal biofilm bacteriano maduro, y sería posible tratarlas mediante desbridamiento e irrigación del lecho quirúrgico, **retención del implante** y un curso de antibióticos activos contra este biofilm todavía inmaduro¹⁵. En el caso de la infección llamada “crónica”, la existencia de un biofilm bacteriano establecido, sobre el cual, ni los mecanismos de defensa del huésped, ni los antimicrobianos que utilizemos tendrán una acción eficaz, nos obligará a la **extracción del implante** para poder controlar la infección ^{11,15}. Aquí radica la diferencia fundamental en el tratamiento de estos dos tipos de infección, es decir, la necesidad de retirar los implantes o no.

Esto hace que desde una perspectiva práctica, la diferenciación entre infección periprotésica aguda o crónica sea de una gran importancia en el tratamiento de esta complicación. Y es en el diagnóstico de la infección crónica donde, en muchas ocasiones, este principio se convierte en un reto ^{1,16,17}.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la infección aguda se produce por dos circunstancias: o bien por la invasión del lecho quirúrgico por bacterias de elevada virulencia durante o justo tras el gesto quirúrgico o bien por la llegada por el torrente circulatorio de bacterias agresivas a una prótesis previamente sin complicaciones. En ambos casos, el diagnóstico de infección suele ser evidente. Esto es debido a la existencia de signos clásicos de infección, como fiebre, rubor de la herida, tumefacción, dehiscencia e incluso salida de material purulento. La mayor parte de estas bacterias son fácilmente aislables por técnicas microbiológicas convencionales. Todo lo contrario ocurre en las infecciones periprotésicas crónicas; en este tipo de infecciones se supone que la llegada de las bacterias a la superficie protésica se produce durante el procedimiento quirúrgico, pero, o bien en un inóculo muy bajo o bien se trataría de bacterias de baja virulencia formadoras de biofilm. Esto hace que las manifestaciones clínicas de una IPP crónica sean muy poco evidentes, y que en la mayoría de los casos el único signo clínico sea el dolor, por lo que la infección periprotésica debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier artroplastia dolorosa ^{11,18}, sobre todo si se observa un aflojamiento precoz del implante ^{19,20}.

La importancia de un diagnóstico correcto ante cualquier prótesis de rodilla o de cadera dolorosa, ha provocado la necesidad de establecer unos **criterios diagnósticos internacionalmente aceptados** de infección periprotésica. Recientemente, dos organizaciones diferentes, la *MSIS* (Musculoskeletal Infection Society) y la *IDSA* (Infectious Diseases Society of America), las dos norteamericanas, han propuesto unos criterios diagnósticos de infección periprotésica crónica ^{21,22}. Además la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (*AAOS*) ha publicado una guía clínica protocolizada para el diagnóstico de la IPP ¹. Estas 3 organizaciones, y la comunidad científica internacional, coinciden en la importancia del **diagnóstico microbiológico** “seguro” para poder establecer el diagnóstico de IPP. Además dicho diagnóstico microbiológico es especialmente importante, no solo para establecer el estado de infección, sino porque el conocer el microorganismo que infecta la prótesis e identificar su perfil de sensibilidad antibiótica es fundamental para poder seleccionar el antibiótico local y sistémico más adecuado. En todos los protocolos comentados se recomienda que, ante la sospecha de una infección periprotésica, la prueba a realizar para “confirmar” el diagnóstico es la **artrocentesis** ; es

decir una punción articular que tiene como objetivo el recolectar una cantidad de líquido articular suficiente para que pueda ser cultivado (además de otras posibilidades diagnósticas que más tarde explicaremos) en un intento de aislar el microorganismo/s responsable/s de la infección y además permitir el estudio de su perfil de sensibilidad antibiótica. El problema es que, frecuentemente, la IPP crónica presenta una franca escasez de signos clínicos clásicos de infección y el resultado de la punción articular en muchas ocasiones, no es satisfactoria, no siendo capaces de obtener una cantidad de líquido suficiente para su estudio; son las llamadas artrocentesis secas; “dry-taps” según la literatura anglosajona ²³. Este hecho hace que el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas para la identificación microbiológica durante el estudio diagnóstico preoperatorio de estas infecciones periprotésicas crónicas con “punciones articulares secas” sea fundamental.

La importancia del diagnóstico microbiológico preciso en las IPP se explica porque en casos de infección crónica la extracción quirúrgica de los componentes protésicos es obligatorio ^{11,15,24}. Actualmente, el **tratamiento considerado el “patrón-oro”** para este tipo de infecciones periprotésicas crónicas es el **recambio protésico en dos tiempos** o recambio protésico estadiado ²⁵⁻²⁷. Este tratamiento supone dos actos quirúrgicos diferentes: en un **primer tiempo** quirúrgico se procede a realizar un desbridamiento exhaustivo de todos los tejidos infectados, retirar todos los componentes protésicos y el cemento acrílico, irrigar profusamente la articulación e implantar un espaciador temporal fabricado con cemento acrílico impregnado con una elevada concentración de antibióticos. Posteriormente, durante la denominada **“fase de espaciador”** (*spacer-stage*), el paciente recibe un curso de antibióticos sistémicos dirigidos a los microorganismos responsables de la infección; una vez que la infección se considera controlada, el paciente es sometido a una nueva intervención quirúrgica (**segundo tiempo**) en la que se retira el espaciador y se implanta una prótesis de revisión definitiva. El hecho de utilizar espaciadores de cemento impregnados en antibiótico hace que la identificación preoperatoria del microorganismo y de su perfil de sensibilidad antibiótica sea muy importante; ya que esto nos da la oportunidad de elegir, preoperatoriamente el antibiótico o antibióticos más adecuados para añadir a nuestros espaciadores.

Pero aunque esto es teóricamente así , al día de hoy no se ha podido establecer la superioridad de ningún antibiótico o combinación de antibióticos para ser añadido a los espaciadores articulares. El antibiótico o antibióticos que se añaden a los espaciadores de cemento acrílico deben cumplir una serie de características que los hacen útiles en este escenario ^{28,29}. El antibiótico debe ser termoestable, para poder resistir la reacción exotérmica de la polimerización del polimetilmetacrilato-acrílico (PMMA) o cemento óseo; debe ser hidrosoluble para permitir su elución al medio desde el espaciador; debe estar disponible en polvo, para poder mezclarse con el polvo del PMMA y debe tener un alto perfil de seguridad, minimizando el riesgo de alergias y de toxicidad sistémica. Pero la característica más importante es su **perfil de actividad antimicrobiana**, dado que el antibiótico elegido debe ser, al menos en teoría, bactericida para la bacteria contra la que debemos luchar. Clásicamente y dado que cumplían con todos estos requisitos, los aminoglucósidos fueron los antibióticos de elección para ser añadidos al cemento que conforma los espaciadores articulares, básicamente la gentamicina y la tobramicina ^{30,31}. En los últimos años existe una corriente de preocupación sobre el posible aumento de la resistencia a los aminoglucósidos en el grupo de bacterias mas frecuentemente implicados en la IPP, es decir, los cocos gram-positivos (CGP). Pero aunque es una preocupación existente entre la comunidad científica, la incidencia actual de resistencias a la gentamicina y a la tobramicina entre los CGP que producen IPP crónica ha sido escasamente estudiada ³⁰⁻³². Además, la posible contribución de estos espaciadores de cemento con gentamicina en el desarrollo de resistencias bacterianas a los aminoglucósidos, si la infección recidiva tras un recambio en dos tiempos donde se han usado espaciadores de cemento con aminoglucósidos, es motivo de una creciente controversia ³³.

Por todo lo anterior, se ha propuesto que la combinación de gentamicina más vancomicina en los espaciadores de cemento con antibiótico, podría ser, en teoría, la combinación “ideal” para ser añadida a los espaciadores ³⁴. Esta combinación tiene, de forma teórica, tres ventajas: mejoraría la elución de ambos antibióticos desde cemento acrílico, podría tener un efecto antibiótico sinérgico y disminuiría el riesgo de colonización del espaciador durante la “spacer-stage”, lo que podría ser contraproducente para el tratamiento de la infección. Pero, al día de hoy, no se ha estudiado la superioridad, en la práctica clínica, de estos espaciadores con gentamicina-vancomicina frente a los clásicos espaciadores

que utilizaban únicamente gentamicina.

Ante el escenario expuesto, cada uno de los artículos que componen esta tesis por Compendio de Publicaciones se centra en el estudio de uno de los siguientes tres puntos clave en el tratamiento de la infección periprotésica crónica:

- A. **Valoración de un nueva técnica de diagnóstico microbiológico, la biopsia de interfase**, en casos de IPP crónica con artrocentesis preoperatoria seca. (Corona PS; Gil E; Guerra E; Soldado F; Amat C; Flores X; Pignau C. *Percutaneous interface biopsy in dry aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. Int Orthop. 2012 Jun;36(6):1281-6.*)

- B. **Estudio de la prevalencia de resistencias a los aminoglucósidos entre los cocos gram-positivos que producen IPP crónica** así como del riesgo de un incremento en dicha tasa de resistencia si un espaciador con gentamicina ha sido previamente usado. (Corona PS; Espinal L; Rodríguez-Pardo D; Pignau C; Larrosa N; Flores X. *Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients with Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. J.Arthroplasty 2014. Aug;29(8):1617-21.*)

- C. **Comparación del resultado clínico tras el uso de espaciadores prefabricados impregnados en gentamicina en relación a los impregnados con vancomicina y gentamicina** en casos de IPP crónica de cadera y rodilla. (Corona PS, Barro V, Mendez M, Caceres E, Flores X. *Industrially Prefabricated Cement Spacers: Do Vancomycin- and Gentamicin-impregnated Spacers Offer Any Advantage? Clin Orthop Relat Res. 2014 Mar;472(3):923-32.*)

4. INTRODUCCIÓN:

4.1: Epidemiología y coste económico de la infección periprotésica:

La incidencia real de la infección protésica es difícil de calcular. En un reciente estudio de 2012 donde se revisaron pacientes incluidos en la *Nationwide Inpatient Sample* (NIS) americana durante el 2010, la tasa de infección periprotésica en casos de artroplastias de cadera fue de un 2,21% y en el caso de la rodilla fue del 2,32%³⁵. Examinando los datos de una muestra del 5% de la base de datos del Medicare de Estados Unidos se ha calculado que el riesgo de infección dentro de los primeros 2 años tras una prótesis total de rodilla (PTR) es del 1,55% y del 1,63% tras una prótesis total de cadera (PTC), con un riesgo adicional de infección entre el 2º y el 10º año del 0,46% para la rodilla y del 0,59% para la cadera^{36,37}. Es decir, el periodo de mayor riesgo de infección son los dos primeros años tras la implantación de la prótesis, en este lapso de tiempo se manifestarán entre el 60 y el 70% de todas las infecciones periprotésicas⁴.

La infección periprotésica se ha considerado la **complicación a “batir” en el siglo XXI**^{5,6}. La IPP de rodilla es, actualmente, la principal causa de fracaso de una artroplastia total de rodilla, suponiendo el 25,2% de ellas^{5,38}. Así mismo, la IPP supone la tercera causa global de fracaso tras una artroplastia total de cadera, tras la inestabilidad y el aflojamiento aséptico, siendo responsable del 14,8% de las revisiones de cadera^{6,38}. En los próximos 20 años se ha estimado un aumento del 673% en el número de artroplastias primarias de rodilla y del 174% en las artroplastias de cadera en los EUA³⁹. Por la tanto, en los próximos años la IPP alcanzará dimensiones de epidemia⁷, con un aumento global de la tasa de infección (sumando artroplastias primarias y revisiones) que alcanzará el 6,8% en rodilla y el 6,5% en cadera.

A parte del indudable sufrimiento que esta complicación produce a nuestros pacientes, y también al cirujano que lo trata, la infección periprotésica supone un altísimo coste a los ya caros sistemas de salud. Los datos más referenciados provienen del sistema de salud americano, que aunque no es exactamente extrapolable al nuestro, si que nos da una idea de la gravedad del problema. Según un

informe del 2012³⁵, los gastos hospitalarios estimados derivados de las IPP aumentaron de 320 millones de \$ en 2001 a 672 millones de \$ en 2010. Basándose en proyecciones de futuro, se espera que la IPP suponga un coste de 1000 millones de \$ en 2013 y de 1680 millones de \$ en 2020.

Centrados en nuestro medio, en un reciente estudio del Hospital Universitario de Granada, el coste económico global que produjo el tratamiento de la IPP de rodilla al sistema público andaluz, entre los años 2005 y 2010 fue, globalmente, de 3.202.841 €, con un coste medio por paciente de 40.542 €. En el caso de una infección aguda el coste medio por paciente se calculó en 19.270 € y de 60.257€ en el caso de una infección crónica ⁴⁰.

4.2 Historia de la infección periprotésica:



La historia de la IPP es paralela a la historia de la artroplastia total de rodilla y cadera ⁴¹. Se considera que la era “moderna” de las artroplastias totales comenzó en la década de 1960 ⁴¹ con el desarrollo, de forma simultánea e independiente, de la prótesis total de cadera por parte de *Sir John Charnley (Fig.1)* en Wrightington ⁴² y por *George Kenneth “Ken” McKee* en Norwich ⁴³. Finalmente el concepto de artroplastia de “baja fricción” (*low-friction arthroplasty*) de Charnley acabó imponiéndose.

Fig. 1. *Sir John Charnley.*

Esta consistía en una cabeza femoral de pequeño diámetro y un vástago de acero inoxidable que se articulaba con un implante acetabular de polietileno de alta densidad; ambos componentes se fijaban al hueso correspondiente con cemento de polimetilmetacrilato. En el caso de la artroplastia de rodilla, los avances iniciales fueron más lentos, debido a la existencia de una cirugía relativamente satisfactoria, la artrodesis de rodilla. Clásicamente se ha considerado a *Leslie Gordon Percival Shiers* como el pionero en el campo de la artroplastia total de rodilla ⁴⁴. Siguiendo los conceptos de Charnley,

Frank H. Gunston elaboró una artroplastia total de rodilla cementada, de metal-polietileno, de diseño similar ⁴⁵. Pero el avance definitivo en este campo se le atribuye a *John N. Insall* y a su *Total Condilar Knee* ^{46,47} desarrollada en 1973 en el *Hospital for Special Surgery* (HSS) de la ciudad de Nueva York. Durante esta época no tan lejana, la cirugía se realizaba siguiendo los principios básicos expuestos en la segunda mitad de la década de 1860 por *Sir Joseph Lister* (**Fig.2**), considerado el padre de la cirugía antiséptica.

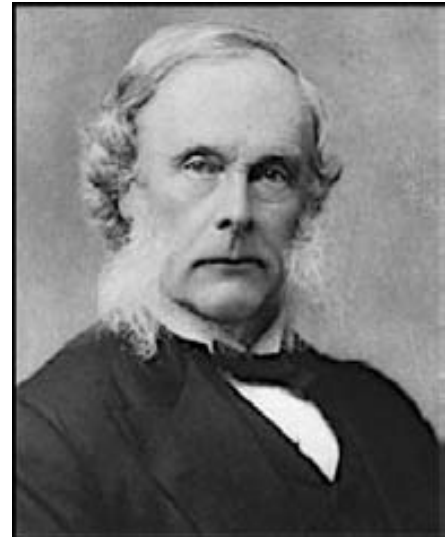


Fig. 2. *Joseph Lister*, padre de la "cirugía antiséptica" moderna.

Lister fue el responsable de la denominada "revolución listeriana", por la cual y siguiendo los principios microbiológicos enseñados por *Louis Pasteur*, se consiguió disminuir drásticamente las complicaciones infecciosas tras cualquier procedimiento quirúrgico ⁴⁸. Básicamente, *Sir J. Lister* recomendó que ante cualquier procedimiento quirúrgico se usaran esponjas quirúrgicas y vendajes impregnados en una solución antiséptica, que se pulverizara la herida quirúrgica con dicha solución durante la operación, que se lavara todo el instrumental quirúrgico, que tanto el cirujano como los ayudantes se lavaran las manos antes de comenzar una operación y que se usaran batas y guantes quirúrgicos adecuados ⁴⁹. John Charnley se percató que la simple adhesión a estos principios básicos había conseguido controlar las infecciones de alta virulencia tras los procedimientos quirúrgicos mayores pero que, paradójicamente, la infección por *Staphylococcus* poco virulentos parecía ir en aumento. En sus primeras 100 prótesis de cadera, Charnley reportó un porcentaje de infección del 8% ⁵⁰. En esta época el uso de antibióticos preoperatorios profilácticos era una práctica controvertida ⁵¹. Charnley fue pionero en considerar que la contaminación ambiental, es decir, del aire que circula en quirófano, podía ser una fuente de infección. Así que comenzó a realizar sus intervenciones en quirófanos dotados de sistema de aire controlado con flujo laminar, usando vestimenta quirúrgica estéril y guantes específicamente pensados para dicho procedimiento; además logró minimizar la exposición ambiental del instrumental quirúrgico de forma innecesaria, obligando a colocarlo en cajas

cerradas y que solo se abrían cuando era necesario. Con estas medidas y sin el uso de antibióticos profilácticos, redujo la incidencia de IPP en el Hospital de Wrightington, Inglaterra, del 8% a menos del 1%.⁵⁰.

En una interesante revisión de la evolución histórica de la IPP en el Hospital for Special Surgery (HSS) de Nueva York, se reconoce que en las primeras 100 artroplastias totales de cadera tipo *McKee-Farrar* realizadas en este centro, de 1967 a 1969, la incidencia de infección fue del 11%⁵². En esta época, el personal quirúrgico usaba batas, guantes, mascarar y gorros lavables no estériles. La cirugía se realizaba en quirófanos convencionales, sin usar profilaxis antibiótica, durando la intervención la mañana entera. Posteriormente, el porcentaje de infección con las primeras 100 prótesis de Charnley disminuyó al 2%. Estas dos infecciones ocurrieron cuando los antibióticos profilácticos no se usaban (las primeras 13 prótesis de Charnley). Debido a este hecho, en Diciembre de 1969, el HSS comenzó una política pionera de administrar rutinariamente antibióticos profilácticos en toda cirugía de recambio articular⁵³.

En el caso de la rodilla, la evolución de la IPP siguió un patrón similar. *William Petty* informa en un artículo publicado en 1975 que la tasa de infección en las primeras 1045 prótesis de rodilla realizadas en la Clínica Mayo de Rochester entre 1970 y 1973 fue del 2%⁵⁴. En esta época inicial la Clínica Mayo ya tenía instaurada una política de administración de antibióticos profiláctica peroperatoria, se intervenían en quirófanos con aire controlado y se usaba vestimenta específica.

Ya desde los primeros reportes sobre las consecuencias de una infección en una prótesis total de cadera o rodilla se expresaba la necesidad imperiosa de retirar los implantes y el cemento acrílico si se quería conseguir el control de la infección en los casos de infección “tardía” de la prótesis. Desde esta época inicial se consideraba que la opción de desbridar, irrigar, mantener los implantes y dar antibióticos sistémicos solo tenía cabida en aquellas infecciones postoperatorias inmediatas.^{50,55,56}. Se considera que la primera intervención terapéutica indicada para el tratamiento de una infección crónica de una prótesis de cadera fue la artroplastia de resección o intervención de “*Girdlestone*”^{51,57-61}; para la artroplastia de rodilla la opción de la artrodesis fue inicialmente considerada la primera opción^{54,62,63} dado el pobre resultado funcional de la artroplastia de resección en esta articulación^{54,64}. En

estos inicios, se consideraba que el reimplantar una nueva prótesis no era posible tras una infección profunda. Pero pronto se empezó a cuestionar este tratamiento por el mal resultado funcional que experimentaban los pacientes ^{55,60}. La posibilidad, inicialmente considerada tabú, de **reimplantar una nueva prótesis tras eliminar la artroplastia infectada** fue la evolución lógica en el tratamiento. Inicialmente la primera opción fue la de realizar dicho recambio protésico en “*un tiempo*”. *Buchholz*, desde la ENDO-Klinik de Hamburgo, comenzó a utilizar el término de “direct exchange arthroplasty” para referirse a este tipo de cirugía donde, tras eliminar los implantes y el cemento previos, se “cambiaban” por unos implantes nuevos durante la misma intervención ⁶⁰. Este tipo de cirugía de “recambio directo” se comenzó a realizar mediante diferentes protocolos en diferentes centros; por poner un ejemplo, *Salvati* en el HSS en Nueva York realizaba esta cirugía de revisión en un tiempo usando antibióticos sistémicos a elevadas concentraciones sin usar cemento con antibióticos ⁵⁵. El realizar esta revisión séptica en un tiempo usando cemento con antibióticos fue la elección de la *ENDO-Klinik* de Hamburgo desde finales de la década de 1970 ⁶⁰, publicando muy buenos resultados de erradicación y continúa siendo su método de tratamiento desde entonces ⁶⁵. Otros centros reportaron también buenos resultados con la misma técnica utilizada en Hamburgo ^{66,67} y también fue el método inicialmente elegido para la rodilla por ciertos autores ⁶⁸. Pero los resultados iniciales reportados tras infecciones de artroplastias de rodilla tratados en un tiempo no fueron siempre tan favorables. *John Insall* fue el primero en protocolizar una estrategia de “*revisión en dos tiempos*” (“staged exchange arthroplasty”) en casos de infección periprotésica crónica de rodilla ⁵⁶. Su protocolo consistía en una primera cirugía (Primer Tiempo) donde se procedía a retirar los implantes infectados, el cemento y todo el tejido necrótico. Posteriormente se daba un curso de antibiótico intravenoso por 6 semanas, monitorizando los niveles sanguíneos, y cuando la infección se consideraba controlada, se procedía a realizar la reimplantación de la nueva prótesis (Segundo Tiempo) usando cemento sin antibiótico. *Insall* recomendaba no usar ningún tipo de tracción esquelética, y abogaba que el contacto óseo entre los muñones tibial y femoral era beneficioso porque disminuía el espacio muerto y que si se realizaba el segundo tiempo en un periodo breve de tiempo el espacio articular se podía restablecer sin demasiada dificultad. En su artículo de 1983, *Insall* reportó un éxito del 100% en 11 pacientes con IPP

tras un seguimiento de más de 2 años; siendo la debilidad en la extensión de rodilla y el déficit de flexión postoperatoria el principal problema en estos pacientes. Pronto se comenzaron a publicar ciertas “críticas” a la técnica de Insall; por una parte la rodilla solía ser dolorosa en el periodo entre cirugías, estando el paciente muy restringido en su capacidad de deambular; además se cuestionaba la posibilidad de lograr niveles óptimos del antibiótico sistémico en el área infectada, sobre todo tras haber eliminado toda la membrana sinovial-vascular. Pero posiblemente la crítica más importante es que la cirugía del segundo tiempo se convertía en una tarea ardua debido a la atrofia ósea difusa y a la dificultad de eliminar el abundante tejido cicatricial que oblitera el espacio articular y que pone en riesgo el balance de las partes blandas en la segunda cirugía ⁶⁹⁻⁷³. Para intentar mejorar estos resultados y evitar estas complicaciones se comenzó, a finales de los 80, a utilizar bloques de cemento acrílico impregnados con antibiótico a modo de artroplastia de interposición temporal en el periodo entre cirugías. Una de las principales ventajas de esta técnica era que permitía dejar abierta todas las opciones quirúrgicas hasta que la “crisis de infección aguda” había sido controlada y que, además, facilitaba la segunda cirugía. Los primeros artículos sobre el uso de estos espaciadores temporales de cemento con antibiótico, utilizados en un intento por facilitar la segunda cirugía, vinieron de los Estados Unidos de América ^{69,70} y desde entonces el protocolo de recambio protésico en dos tiempos usando espaciadores de cemento con antibióticos se convirtió en el método de elección en América. Con el paso del tiempo y por la influencia americana en el pensamiento médico mundial este “protocolo” se ha convertido en el estándar internacional en el tratamiento de la infección periprotésica crónica. En los últimos años y en un intento de mejorar la calidad de vida de los pacientes durante la “spacer stage”, disminuir la pérdida ósea, facilitar la segunda cirugía y mejorar la función postoperatoria se han desarrollado diversas técnicas para fabricar espaciadores dinámicos-móviles que permiten cierta función articular mientras los pacientes esperan al segundo tiempo quirúrgico ^{29,74}.

Ya desde los primeros artículos sobre infección periprotésica se puso de manifiesto dos cuestiones fundamentales: (a) primero, que existían dos entidades diferentes dentro del mismo problema, la infección periprotésica “retardada” o “tardía” y la infección periprotésica “inmediata” postoperatoria o

hematógena. Y (b) segundo, que la dificultad diagnóstica y terapéutica era una característica de estas infecciones “tardías”. Se reconoció la necesidad empírica de que para el control de una infección “tardía” se requería la eliminación de los implantes y del cemento infectado; y que en muchas de estas infecciones “crónicas” el diagnóstico tanto clínico como bacteriológico era muy complicado; pero esta observación empírica no tuvo explicación teórica hasta la década de 1980, cuando *Bill Costerton* estableció la denominada “*Teoría del Biofilm*”.

4.3 La teoría del Biofilm:

4.3.1: Historia de la teoría del biofilm:



Fig. 3. *Bill Costerton* definió la "teoría del Biofilm".

En 1978 William Costerton⁷⁵ (**Fig.3**) estableció las bases de un profundamente innovador paradigma microbiológico, la “teoría del biofilm” con una publicación en *Scientific American* en la cual informaba de la capacidad de las bacterias de adherirse a las superficies, disponiéndose dentro de un glicocalix y que, estas bacterias “sésiles-adheridas”, eran el fenotipo predominante en la naturaleza . Como él mismo solía contar, su “atención” a los biofilms bacterianos comenzó tras una “embarazosa caída” en las gélidas aguas de un arroyo cerca del glaciar del *Bugaboo*

Spire en la Columbia Británica, Canadá. Mientras que es

comúnmente reportado que los riachuelos alpinos contienen menos de 10 bacterias por mililitro, Costerton observó que las piedras de granito estaban cubiertas por un “musgo resbaladizo y pegajoso”, en el cual, tras una minuciosa investigación microscópica, demostró que estaba formado por un biofilm sésil, dentro del cual las bacterias excedían, enormemente, el número de las bacterias planctónicas flotantes en el mismo eco-sistema¹³. Para ser exactos, desde un punto de vista histórico, la primera referencia a la existencia de bacterias adheridas a superficies se le atribuye a *Antonie Van*

Leeuwenhoek, padre de la microbiología, que a finales del siglo XVII, y utilizando un simple microscopio óptico, describió bacterias adheridas en la superficie de los dientes ⁷⁶. Desde la inicial hipótesis de Costerton se ha estimado que el 99.9% de las bacterias en los ecosistemas naturales residen en forma de fenotipo sésil (biofilm) ⁷⁷. La atención de Costerton rápidamente se dirigió a los dispositivos médicos implantados ⁷⁸; se dio cuenta de que las infecciones crónicas en pacientes que portaban implantes eran causadas por bacterias que crecían en biofilms bien desarrollados. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta ha estimado que los biofilms son responsables del 65% de las infecciones humanas en el mundo desarrollado ⁷⁹. Este nuevo paradigma del biofilm bacteriano permitió una respuesta teórica a la creencia empírica de que para curar una infección de una prótesis infectada era fundamental eliminar el implante y todo el cemento que se había utilizado para fijarla. Además produjo, necesariamente, la apertura de dos nuevas líneas de desarrollo científico: (a) el estudio de la bioquímica, la genética y los mecanismos de formación de los biofilms y (b) el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos para estas “biofilm-related infections” ⁸⁰. Estas comunidades bacterianas encerradas dentro de este limo (el llamado “*slime*” en la literatura anglosajona) son inherentemente resistentes a las defensas del huésped y a las terapias antibacterianas convencionales; produciendo infecciones crónicas que no son controladas por los antibióticos que si son capaces de, virtualmente, eliminar las infecciones agudas producidas por bacterianas en fenotipo planctónico (libre o flotantes) ¹⁴.

4.3.2: Definición, composición y estructura del biofilm:

Podemos definir al biofilm bacteriano como un grupo de microorganismos adheridos a una superficie, viva o inerte. Estas células adheridas (sésiles) están embebidas dentro de una matriz auto-producida, la denominada sustancia extracelular polimérica –SEP- (*extracellular polymeric substance -EPS-*). Dicha sustancia extracelular polimérica (en ocasiones nombrada como “glicocalix”) es un conglomerado compuesto por DNA extracelular (eDNA), proteínas y polisacáridos, con una composición variable y dinámica.

Es importante comprender que la percepción de la bacteria como una forma de vida unicelular, la cual podemos cultivar con métodos convencionales y así estudiar su comportamiento, es errónea; en realidad el crecimiento planctónico puro es poco común y la mayoría de las bacterias se desarrollan con un fenotipo sésil o estacionario dentro de estas complejas comunidades pluricelulares que son los biofilms o biopelículas bacterianas. Por medio de la teoría del biofilm conocemos que las bacterias crecen y existen en la naturaleza en dos modalidades diferentes ⁸¹:

a) Bacterias con **fenotipo o forma planctónica**, de libre flotación y fácilmente identificables y cultivables. Esta corresponde a la concepción tradicional de la bacteria como una estructura unicelular aislada (procariota). La bacteria en forma planctónica puede expandirse e infectar otras localizaciones (por ejemplo, el caso de la bacteriemia) pero al mismo tiempo es más susceptible al ataque del sistema inmune y de los antibióticos ⁸².

b) Bacterias en **fenotipo estacionario o sésil**, que crecen y sobreviven en esta compleja formación, cuya estructura y función es análoga a la matriz extracelular característica de los organismos pluricelulares de orden superior. En esta forma de biofilm la bacteria puede que no tenga la misma libertad de movimiento que las de fenotipo planctónico pero está, por lo contrario, mejor protegida del sistema inmune y menos expuesta al ataque de los agentes antimicrobianos (**Fig.4**).

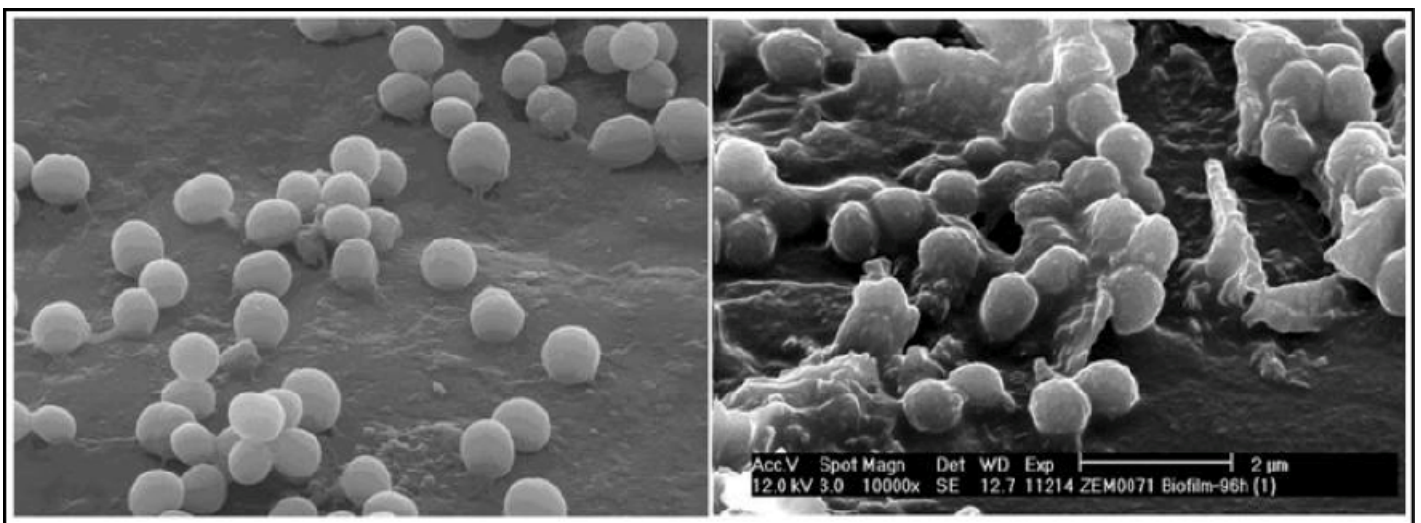


Fig. 4. En la imagen de la izquierda microscopía electrónica de células de *S.aureus* creciendo en caldos de cultivo convencional (planctónicas). A la derecha, células de *S. aureus* creciendo en biofilm (sésiles). Reproducido de Geipel U. *Int J Med Sci* 2009 ²

Los biofilm bacterianos constituyen una prehistórica estrategia de supervivencia de los organismos procariotas; esto se debe a que dentro de estas comunidades multicelulares las bacterias logran ventajas significativas al obtener protección frente a fluctuaciones medioambientales de humedad, temperatura, pH, etc.; al igual que concentrando nutrientes y facilitando la eliminación de los desechos. Registros efectuados en fósiles revelan que las procariotas han estado viviendo en biopelículas durante los últimos 3 billones de años ⁸³.

La bacteria sésil debe ser considerada un fenotipo de la bacteria planctónica, es decir, que comparten el mismo genotipo ⁸². Pero lo que es enormemente importante es comprender que aunque tienen la misma información genética, expresan genes diferentes y consecuentemente producen proteínas diferentes, lo que condiciona su comportamiento en el medio ⁸⁴. Toda comunidad bacteriana desarrollada en un biofilm es única, aunque algunas características estructurales pueden, generalmente, ser considerados universales. Los biofilms están estructurados principalmente por comunidades de bacterias sésiles incrustadas en este glicocalix. Las células bacterianas componen el 15-20% de su volumen y prácticamente no se replican en su interior, lo cual se atribuye a la adopción de este fenotipo estacionario, diferente al de las mismas bacterias en estado libre de flotación. Este glicocalix está muy hidratado, ya que el agua constituye el 97% de la matriz. Además del agua y las bacterias, la matriz está formada por *exopolisacáridos* (EPS) que constituyen su elemento característico y que están producidos por los mismos microorganismos. En menor cantidad se encuentran otras macromoléculas como ácidos nucleicos y proteínas que globalmente dan el nombre a la sustancia extracelular polimérica (SEP). La composición de este polisacárido es diferente para cada tipo de bacteria. Incluso una misma bacteria, en función de las condiciones medioambientales puede producir diferentes polisacáridos. Existe evidencia que demuestran que los *Staphylococcus aureus* controlan la liberación de eDNA en el biofilm mediante la regulación de la lisis de células y que está controlado por el gen *cidA* ⁸⁵.

La arquitectura del biofilm no es sólida. Las bacterias del biofilm viven en torreones celulares que se extienden de forma tridimensional desde la superficie a la cual están adheridas. Estos torreones están compuestas por micro-colonias de células bacterianas, englobadas en la *SEP* y separadas unas de otras por espacios intersticiales huecos, llamados *canales de agua*, que permiten el flujo de líquido y actúan como un sistema circulatorio primitivo para el transporte y la difusión de nutrientes y oxígeno a las bacterias ubicadas en su interior. Asimismo, constituyen un mecanismo para la eliminación de desechos metabólicos ^{76,86}. La existencia de dichos canales no impide, sin embargo, la existencia de diferentes ambientes de oxígeno dentro del biofilm. Las capas más superficiales son metabólicamente más activas por su mayor riqueza en oxígeno; en las capas más profundas las bacterias tendrán que adaptarse a una disponibilidad de oxígeno reducida ⁸⁶. Esto tendrá importancia, por ejemplo, en la actividad antimicrobiana de ciertos antibióticos como los aminoglucósidos.

Los biofilms pueden ser monomicrobianos o polimicrobianos, pero incluso en el caso de las comunidades monomicrobianas, y especialmente en aquellas comunidades de larga evolución, es habitual encontrar sub-poblaciones de un mismo organismo con características fenotípicas e incluso genotípicas diferentes. Los biofilms con poblaciones mixtas, tanto mono como polimicrobianas, pueden no estar constituidas por porcentajes poblacionales equivalentes y sus sub-poblaciones pueden verse afectadas de forma diferente por los agentes antimicrobianos y/o por el sistema inmune, añadiendo complejidad a su diagnóstico y tratamiento ⁴.

4.3.3: Ciclo vital del biofilm:

El ser humano convive de forma rutinaria con millones de bacterias, como los *Staphylococcus* que normalmente colonizan su piel sin producir enfermedad. Es al romperse la barrera natural de la dermis, como pasa durante la cirugía, cuando estas bacterias se vuelven patógenas. La bacteria que penetra por vía transcutánea para iniciar una infección, generalmente lo hace en un estado planctónico. Tras la entrada es cuando comienza el ciclo vital-formativo (**Fig.5**) de la futura súper-estructura del

biofilm; siendo la **adhesión** de la bacteria a la superficie del implante o al tejido periprotésico el paso inicial fundamental ⁸⁷.

El ciclo vital del biofilm es pues un proceso dinámico, que puede ser dividido en 3 fases: adhesión, crecimiento y separación-desprendimiento.

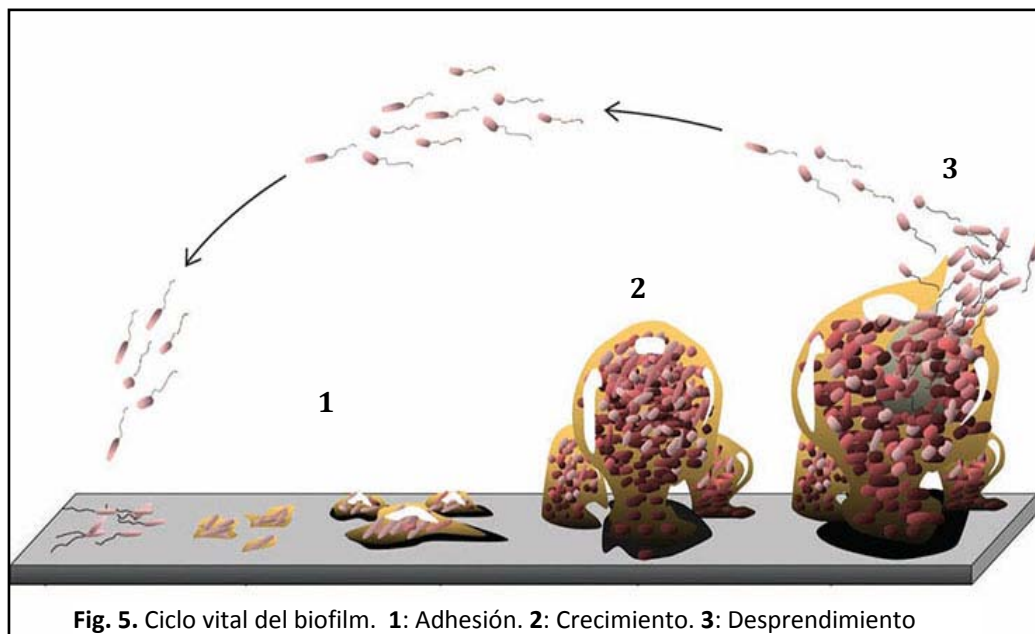
a) Fase de Adhesión:

La formación del biofilm comienza en el mismo momento de la adhesión del microorganismo a la superficie del implante; en este momento comienza la conocida como “**carrera por la superficie**” ¹² (“*race for the surface*”); una competición entre las bacterias que colonizan el implante y los mecanismos de defensa del huésped. Si las bacterias consiguen “ganar” esta carrera, conseguirán adherirse a la superficie del implante y comenzarán a constituir esta macroestructura conocida como biofilm.

Los mecanismos moleculares de adhesión cada vez están mejor identificados. Las bacterias, una vez localizada la superficie, proceden a formar una unión activa vía apéndices, como fimbrias, flagelos o pili. En esta primera etapa se ha descrito la participación de proteínas de superficie, las denominadas *adhesinas* que facilitan la unión de las bacterias a diversas proteínas de la matriz extracelular de la superficie. Por ejemplo en el caso de los *Staphylococcus*, las adhesinas pertenecen a la familia de proteínas denominadas MSCRAMM (**m**icrobiol **s**urface **c**omponents **r**ecognizing **a**dhesive **m**atrix **m**olecules). En el *Staphylococcus aureus* se han identificado más de 20 genes que codifican dichas adhesinas. Un hecho importante es que estas mismas adhesinas median el proceso de internalización intracelular del *Staphylococcus aureus* dentro de las células humanas, donde la bacteria puede continuar replicándose (*SCVs Staphylococci:small-colony variants*)⁸⁸. Las propiedades físico-químicas de las superficies ejercen una fuerte influencia en el grado y extensión de la adhesión. Por ejemplo, los microorganismos se adhieren más rápidamente a superficies hidrofóbicas, no polarizadas, como lo es el teflón, el polietileno y otros plásticos ⁷⁶.

b) Fase de Crecimiento o Replicación: Durante esta segunda fase, la bacteria una vez adherida, comienza a dividirse. Es durante esta fase inicial de replicación planctónica cuando la bacteria es quizás más vulnerable. Como en cualquier tipo de infección en un paciente inmuno-competente la producción de la infección dependerá de la habilidad del sistema inmune del huésped de eliminar la infección. Los agentes antimicrobianos por sí solos no eliminarán la infección, pero pueden declinar la balanza a favor del sistema inmunitario del huésped. Así que cualquier mecanismo que ayude a la bacteria a evadir o a dificultar estos sistemas de defensa proporcionarán una ventaja al patógeno. El establecimiento del biofilm precisamente otorgará la ventaja necesaria a la bacteria. Una vez comenzada la replicación inicial, las “células hijas” se extienden alrededor del sitio de unión, formando una micro-colonia, similar al proceso de formación de colonias en placas de agar. Muy inicialmente en este proceso comienza un complejo sistema de comunicación inter-bacteriana denominado *quorum sensing*. A medida que las células se dividen y colonizan la superficie, las bacterias resultan “incrustadas” en una matriz compuesta por polisacáridos, glicoproteínas y DNA extracelular (eDNA) que conforman el biofilm bacteriano. Dicho polisacárido, que constituye la matriz del biofilm, es producido por las mismas bacterias, y se despliega en una formación tridimensional, generando estructuras similares a setas.

c) Fase de desprendimiento: Finalmente, en la tercera etapa, una vez el biofilm ha alcanzado la madurez, algunas células, ya sea aisladamente (en fenotipo planctónico) o un conglomerados bacterianos (fragmentos de biofilm) , se liberan de la matriz para poder colonizar nuevas superficies o causar los síntomas clásicos de la infección aguda, lo que explica los episodios de “reactivación” de la clínica aguda, por ejemplo en la osteomielitis crónica ⁸².



4.3.4: Quorum sensing o auto-inducción:

La unión de los microorganismos a una superficie y la ulterior formación de un biofilm, necesita que las bacterias se cercioren que han efectuado el contacto. Para lograrlo establecen señales químicas coordinadas que les permiten comunicarse entre ellas. El establecimiento de estas interacciones *célula-a-célula* se facilita por la estrecha proximidad existente entre las bacterias en el biofilm. Esta interrelación vía mensajeros de pequeñas moléculas, denominada *quorum sensing*, beneficia a la bacteria al permitirle sentir la presencia de microorganismos vecinos, determinar la densidad de población existente y responder a eventuales cambios de las condiciones ambientales. Estos sistemas de señalización se han encontrado en casi todas las bacterias gram-negativas y han sido detectadas en mas de 30 especies de bacterias gram-positivas. Los biofilms hospedan en un medio ambiente muy dinámico, donde se intercambian material genético tal como plásmidos (ácido desoxirribonucleico extracromosómico), enzimas y otras moléculas. Debido a que los plásmidos pueden codificar resistencias a múltiples antimicrobianos, la asociación en el biofilm proporciona también un mecanismo para la selección e incremento de las resistencias bacterianas a los antibióticos.⁷⁶

4.3.5: Resistencia bacteriana dentro del biofilm:

Las bacterias en fenotipo estacionario dentro del biofilm son, inherentemente, resistentes tanto a los mecanismos de defensa del huésped como a los antimicrobianos generalmente usados para combatir los microorganismos de fenotipo planctónico. Los biofilms, revestidos en *SEP* y conteniendo múltiples micro-colonias bacterianas se convierten en estructuras demasiado grandes para ser fagocitadas, reduciendo la accesibilidad del sistema inmune a las bacterias. Además produce una barrera física que aumenta la resistencia de los patógenos a las defensas del huésped (tipo opsonización, lisis por complemento o fagocitosis).

Otra ventaja, extremadamente importante desde el punto de vista clínico, es que las bacterias en los biofilms son muy resistentes a los antibióticos, siendo capaces de sobrevivir a concentraciones miles de veces superiores respecto a las bacterias planctónicas. Por poner un ejemplo, una cepa de *Klebsiella pneumoniae* en estado planctónico tiene una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 2 µg/ml a la ampicilina. Esta misma cepa, al crecer en el interior del biofilm, exhibe un 66% de supervivencia tras una terapia con 5000 µg/ml de ampicilina⁸⁹. Parece que este aumento a la resistencia antimicrobiana tiene una causa multifactorial, que incluye:

- a) La penetración lenta o incompleta del antibiótico en el biofilm.
- b) La baja actividad metabólica de las bacterias dentro del biofilm, por la limitación de nutrientes y oxígeno; las bacterias estarían en un estado de mínima replicación con lo cual dejan de ser susceptibles a los antimicrobianos. Además la existencia de áreas de anaerobiosis provocan que ciertos antibióticos, como los aminoglucósidos, sean menos efectivos en condiciones anaeróbicas que aeróbicas.
- c) La existencia de cambios genéticos en las bacterias, con aparición de genes específicos que potenciarían mecanismos de resistencia a múltiples antibióticos.

- d) La formación de esporas: esta hipótesis plantea la posibilidad de la génesis de una subpoblación de bacteria en el biofilm con un estado fenotípico muy especial y altamente protegido, por una diferenciación en esporas. Este planteamiento explica la resistencia en biofilms recientemente formados, aún cuando son demasiado delgados para constituir una barrera a la penetración de agentes antimicrobianos ⁸⁹.

Un hecho de importancia fundamental es que los antibióticos utilizados rutinariamente en clínica han sido seleccionados por su actividad frente a bacterias planctónicas. Un ejemplo claro es el dato de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), que se basa en datos obtenidos de bacterias en fase planctónica en los cultivos celulares. La CMI es definida por el CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio) como la dosis de antimicrobiano necesaria para producir una reducción logarítmica de base tres (de 10^5 a 10^2) de las bacterias planctónicas en un periodo de 24 horas (*CLSI standard M26-A*). Estos datos de la CMI son completamente inútiles cuando se extrapolan a bacterias en fenotipo sésil, donde la concentración necesaria para producir la misma reducción es enormemente superior. Actualmente y para significar la importancia de este hecho se empieza a reportar, en vez de la clásica concentración mínima inhibitoria, la denominada Concentración Mínima de Erradicación del biofilm (**MBEC-Minimal Biofilm Eradication Concentration**) ^{90,91}. Esta podría ser definida como la mínima cantidad de antibiótico necesaria para erradicar una bacteria en el interior del biofilm. El estudio in Vitro de este fenómeno nos permite estudiar el comportamiento de los diferentes agentes antimicrobianos dentro del biofilm. En este sentido existe cierta evidencia científica sobre la superioridad de la rifampicina para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas productoras de biofilm ⁹²⁻⁹⁴ y de las fluoroquinolonas ^{95,96} para el control de las infecciones producidas por bacilos gram-negativos en fenotipo estacionario.

4.3.6: Biofilms en las infecciones ortopédicas:

La natural aplicación de este “paradigma del biofilm” a las infecciones ortopédicas fue iniciado en 1984 por Gristina y Costerton ⁹⁷. La comprensión de esta modalidad de infección puede ayudar a los cirujanos ortopédicos a entender el fenómeno de las “**infecciones con cultivos negativos**” así como proveer de una base teórica al “por qué” ciertos tipos de estrategias terapéuticas no son exitosas. Como todas las infecciones mediadas por la existencia de un biofilm bacteriano, las infecciones de prótesis ortopédicas o implantes de osteosíntesis se pueden desarrollar durante meses o incluso años, con escasos signos inflamatorios, y normalmente se mantienen localizadas en la inmediata vecindad de la prótesis colonizada ⁹⁸. La terapia antibiótica solo resuelve los síntomas producidos por las bacterias flotantes-planctónicas liberadas desde dicho biofilm, pero las bacterias sésiles (estacionarias) permanecen dentro del slime sin que se vean afectadas por las mismas concentraciones de agentes antibacterianos; persistiendo así la infección ⁹⁹. A parte de las dificultades diagnósticas, este paradigma del biofilm es responsable de dos fenómenos de gran importancia en el mundo de la infección periprotésica crónica. La **osteolisis periprotésica** producido por la denominada “fagocitosis frustrada” y la necesidad de **eliminar el implante infectado** para poder controlar la infección.

4.3.7: Consideraciones diagnósticas en las infecciones ortopédicas mediadas por biofilm:

Especial repercusión clínica tiene el hecho de la dificultad diagnóstica con estas bacterias en fenotipo sésil que co-existen en los biofilm bacterianos. En muchos aspectos, el actual estándar del diagnóstico de infección sigue confiando en una variación de los **postulados de Koch**, que fueron formulados en Berlín en 1884 ^{100,101}. Durante los últimos 150 años el patrón oro para la detección de las bacterias patógenas han sido los métodos de cultivo microbiológico; pero estos se han revelado limitados en la detección de las bacterias del biofilm ¹⁴. Las mismas propiedades que hacen a las bacterias sésiles resistentes a los antibióticos y al sistema inmune, también las tornas difíciles de cultivar *in vitro*. Incluso, su estado metabólico dentro del biofilm puede imposibilitar por completo su cultivo.

Esta dificultad del cultivo convencional llevó incluso a plantear la etiología inflamatoria o vírica de ciertas infecciones que, actualmente, se saben producidas por bacterias-biofilm, por ejemplo en el cercano 1995 con en el caso de las otitis medias ¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Esto ha hecho que en muchas ocasiones la IPP crónica tenga que ser diagnosticada por métodos “indirectos”, como la Proteína-C-reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), el número de leucocitos en el líquido articular o el porcentaje de leucocitos en el líquido articular ^{1,16,17,22,105,106}. Todo este tipo de criterios diagnósticos se basan en mediciones de la **respuesta inmunológica del huésped a la infección** y no en la identificación directa del microorganismo patógeno ⁸².

Debido a estas dificultades y en un intento de homogeneizar el diagnóstico “cierto” de IPP crónica, 3 sociedades diferentes, la *MSIS* (Musculoskeletal Infection Society), la *AAOS* (American Academy of Orthopaedic Surgeons) y la *IDSA* (Infectious Diseases Society of America), de forma prácticamente simultánea, han publicado criterios y protocolos para el diagnóstico de la infección periprotésica ^{1,21,22,107}. Además, tan recientemente como el pasado Agosto de 2013, en una reunión de consenso internacional sobre infección periprotésica celebrado en Filadelfia ^{108,109} y en la que tuvimos la oportunidad de participar, se intentó llegar a un consenso internacional sobre los criterios diagnósticos y terapéuticos de IPP ¹¹⁰.

Es decir, que en toda la comunidad médica directamente implicada en el diagnóstico y el tratamiento de la infección periprotésica, es evidente la constatación de que no podemos confiar en los cultivos tradicionales y en la identificación del microorganismo patógeno como el *gold estándar* diagnóstico de la IPP ^{17,105}.

Son numerosos los investigadores que opinan que debido a su mayor sensibilidad en la detección del ARN y ADN bacteriano y que por su habilidad para detectar las bacterias en fenotipo biofilm, los métodos moleculares reemplazarán a los cultivos como patrón oro para la detección bacteriana en casos donde se sospecha la existencia de una infección protésica ^{14,25,102,111}. Estos métodos se basan en la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) desarrollada en 1986 por *Kary Mullis* y que permite amplificar fragmentos de ADN. Especialmente útil ha sido la posibilidad de detectar la

presencia de ARN ribosomal específico de bacterias (*16S rRNA*). Este test confirma la existencia de bacterias aunque se requieren test adicionales para identificar el tipo exacto de microorganismo. Una tecnología especialmente prometedora es la denominada IBIS ^{111,112}, que combina las técnicas de PCR y la espectrometría de masas y que, recientemente introducida, permite la detección rápida de los microorganismos patógenos. En el siglo XXI se considera que los métodos de diagnóstico molecular han sustituido a los cultivos tradicionales en casi todas las ramas de la microbiología ¹¹³; siendo la microbiología clínica-médica una excepción a esta regla; en los hospitales de todo el mundo, los métodos de cultivo tradicionales siguen siendo la piedra filosofal sobre la que gira la mayoría del trabajo de diagnóstico microbiológico. Por ejemplo, sigue siendo el gold estándar del trabajo microbiológico aprobado por la FDA americana (Food and Drug Administration); solo aceptando los métodos moleculares para ciertos microorganismos difíciles de cultivar ¹¹⁴.

Las consecuencias clínicas de la dificultad de detectar las bacterias estacionarias del biofilm son significativas. Centrados en el campo de la cirugía ortopédica, esta dificultad en detectar las bacterias del biofilm fue discutido por Trampuz y cols, cuando fueron capaces de incrementar la proporción de cultivos positivos sonicando las prótesis retiradas por sospecha de infección periprotésica ¹¹⁵. Costerton teoriza que el resultado de la sonicación es debido a que produce que algunas bacterias estacionarias reviertan al fenotipo planctónico durante y tras la sonicación, y que estas células planctónicas son capaces de producir colonias cuando se cultivan en placas de agar ¹⁴. Tanto es así, y motivado por dicha dificultad de hacer crecer estas bacterias-biofilm en medio convencionales, que se ha llegado a preconizar que la mayoría de los recambios protésicos “asépticos” son en realidad infecciones (por biofilm) de bajo grado que no han podido ser diagnosticadas por estos métodos convencionales ^{20,112}.

Un hecho de suma importancia es que la existencia de estos biofilm bacterianos dificultan las técnicas clásicas de recogida de muestras cultivables, ya que cualquier fluido orgánico solo contendrá células planctónicas que han sido liberadas desde las comunidades bacterianas del biofilm ¹¹. Además, muchas de estas escasas células planctónicas disponibles pueden ser eliminadas por las defensas locales o los

residuos de antibióticos. En el campo que nos interesa, el diagnóstico de la infección periprotésica, estas bases explican el porque del bajo rendimiento diagnóstico de la técnica más usada para el aislamiento *preoperatorio* de los microorganismos que infectan de forma crónica las prótesis de cadera y rodilla, es decir el **cultivo del líquido articular obtenido por artrocentesis**.

4.4: Clasificación de la infección periprotésica:

Desde un punto de vista conceptual, y además con una implicación clínica fundamental, la clasificación de la infección periprotésica es de una importancia máxima.

De una manera práctica, se ha dividido la infección periprotésica en aguda o crónica. Esta división, que parece muy simple, resulta de importancia desde el punto de vista terapéutico; esto es debido a que, de una manera muy básica, la infección periprotésica aguda se podría tratar sin tener que retirar la prótesis infectada; en cambio la infección protésica crónica requiere la extracción del implante si queremos controlar la infección. Las infecciones periprotésicas son un modelo claro de infección asociada a la existencia de un biofilm bacteriano; esto hace que en la literatura científica el término de “*biofilm-related infection*” o “*implant-related infection*” se hayan vuelto de uso cotidiano y prácticamente sinónimos. Este requisito de extraer o no el implante es definido, fisiopatológicamente, por el fenómeno que define y caracteriza las infecciones de cualquier implante orgánico artificial, es decir, la existencia o no de un biofilm bacteriano “funcional” o maduro.

La base sobre la que deberían sustentarse las clasificaciones sobre IPP es la existencia o no de dicho biofilm maduro. Hemos visto que la formación del biofilm empieza en el mismo momento en que la bacteria se adhiere a la superficie del implante y comienza a fabricar la sustancia extracelular polimérica (*SEP*); pero durante este periodo “inicial” la bacteria todavía no está completamente protegida por este biofilm y, en teoría, un tratamiento conservador sin retirar el implante todavía es posible, ya que las bacterias serían todavía susceptibles al efecto de los agentes antibacterianos. En un estudio de Wolcott et al. se demostró que en cuatro modelos de infección por biofilm, durante las

primeras 24 horas las comunidades bacterianas del biofilm eran susceptibles a los antibióticos y que tras madurar por 48 horas se iban volviendo cada vez mas tolerantes ¹¹⁶.

Clasificaciones actuales: Las dos clasificaciones más usadas, al día de hoy, por la comunidad ortopédica son las de **Tsukayama** ¹⁰ y la de **Zimmerli** ¹⁵; ambas clasificaciones se basan en (a) el mecanismo de llegada del microorganismo al implante (por vía directa durante la intervención o de un origen remoto por vía hematógena); (b) el tipo de microorganismo patógeno (microorganismos virulentos tipo el *S. aureus* o bacilos gram-negativos vs. microorganismo de baja virulencia, como el *Staphylococcus plasma-coagulasa negativo* o el *Propionibacterium acnes*) y (c) el tiempo de aparición de la infección tras la operación. Las dos fueron diseñadas en base a la experiencia en el tratamiento de estas IPP, y en el resultado de aplicar diferentes opciones terapéuticas a diferentes “tipos” de infección, pero no en, estrictamente, una concepción fisiopatológica de la IPP. Estas dos clasificaciones se focalizan únicamente en el tipo de infección protésica y en su patocronía, pero obvian uno de los aspectos mas importantes en cualquier infección, el huésped en la que asientan. Es obvio que el estado inmunológico del huésped es de una importancia capital en cualquier infección. El combinar la “anatomía” de la infección con el estado del huésped que la aloja es de uso habitual en el caso de la osteomielitis crónica. George C. Cierny III y Jon Mader en 1983 plasmaron esta evidente relación infección-huésped en su clasificación de la osteomielitis crónica ¹¹⁷ que sigue siendo el estándar hoy en día. En el caso de la IPP, la clasificación propuesta por **McPherson** y colaboradores en 1999 intenta rellenar este vacío. Dicha clasificación tiene en cuenta 3 aspectos: el tipo patocrónico de infección, el estado inmunológico del huésped y el estado local de las partes blandas periprotésicas.

A) La clasificación de Zimmerli define 3 tipos de infección periprotésica ¹⁵ y es usada mayoritariamente en el centro y norte de Europa:

1) **Temprana postoperatoria** (Early infection): cuando se manifiesta en los **primeros 3 meses** tras la implantación de la prótesis. Se manifiesta, clásicamente, con los signos típicos de una infección aguda (calor, rubor, tumefacción, pus, fiebre) y estaría producido por gérmenes agresivos que han

colonizado el implante por vía exógena durante la intervención o en el periodo postoperatorio precoz. Supone la existencia de un biofilm en cierto modo “inmaduro” y “atacable”.

2) **Retardada postoperatoria** (Delayed infection): cuando aparece **entre los 3 meses y los 24 meses** tras la cirugía. En este tipo de infección protésica la existencia de signos clínicos de infección es poco habitual, y suele presentarse como una prótesis dolorosa y con signos de aflojamiento, muy difícilmente diferenciables del aflojamiento aséptico. Se trataría de una infección de bajo-grado producido por gérmenes poco agresivos que han colonizado el implante por vía exógena ⁸ durante la intervención o en el periodo postoperatorio pero que han permanecido “silentes”. En este tipo de infección se presupone la existencia de un biofilm maduro y perfectamente funcional.

3) **Tardía** (Late infection): cuando se manifiesta **más allá de los 24 meses** tras la implantación. En este caso se supone la colonización por *vía hematogena* de un implante previamente “aséptico”, y esto puede ocurrir en cualquier momento de la vida de la prótesis ⁸. Los focos más frecuentemente implicados son urinario, dental, respiratorio y cutáneo pero en prácticamente el 50% de los casos no se logra localizar el origen de la infección hematogena ⁸. Hay que señalar que, en general, la IPP producida por una infección remota (sin bacteriemia) es poco frecuente. En un estudio prospectivo de cohortes donde se registraron 551 infecciones remotas en 6101 artroplastias de cadera y rodilla, solo se documentaron 7 IPP hematogenas ¹¹⁸. De todas formas, hay que señalar que la existencia de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se ha asociado a un riesgo del 30-40% de colonización hematogena de una artroplastia *in situ* ^{119,120}.

B) La Clasificación de Tsukayama fue publicada por él y sus colaboradores en 1996 ¹²¹, basándose en una serie retrospectiva de 106 IPP de cadera y en el resultado de las mismas aplicando su protocolo de tratamiento. Posteriormente, en 2003, fue modificada en la forma que la utilizamos en la actualidad ¹⁰. Hay que señalar que la definición entre infección crónica y aguda es totalmente arbitraria y basada en su observación de que en los casos con una evolución más larga, la retención del implante tenía un

bajo porcentaje de éxito; arbitrariamente se estableció la fecha de 4 semanas para diferenciar las infecciones agudas y las crónicas^{10,121,122}. En esta clasificación se distinguen 4 tipos de infección periprotésica:

1) **IPP tipo I** (cultivos intraoperatorios positivos): definidos por aquellos casos en que los cultivos de muestras intraoperatorias recogidos en un revisión protésica, en principio “aséptica”, resultan positivos a un microorganismo patógeno. Fisiopatológicamente se correspondería con una infección crónica de bajo-grado que ha sido tratada mediante una revisión en 1 tiempo pero sin los “principios” de cirugía séptica que se aplicarían en un caso infectado.

2) **IPP tipo II** (aguda postoperatoria -early postoperative-): sería el equivalente fisiopatológico a las infección “temprana” de Zimmerli pero el límite de tiempo se reduce a **4 semanas** y no a tres meses.

3) **IPP tipo III** (hematógena aguda -acute hematogenous-): sería el equivalente a la infección “tardía” de Zimmerli, donde la prótesis es colonizada de forma remota por una vía hematógena. Clínicamente simularía a una infección aguda postoperatoria.

4) **IPP tipo IV** (crónica -late chronic-): es el equivalente a la infección “retardada” de Zimmerli, pero Tsukayama pone el límite de tiempo en **4 semanas**. Es un tipo de infección de bajo-grado y con un biofilm maduro establecido.

C) La clasificación de McPherson^{123,124} tiene en cuenta 3 aspectos fundamentales: (a) el tipo de infección, (b) las enfermedades sistémicas del paciente (como un reflejo de su estado inmunitario) y (c) el estado local de la extremidad que asienta la infección. Desde el punto de vista del tipo de infección se basa en un clasificación patocrónica con los mismos límites establecidos por Tsukayama, es decir, infección aguda postoperatoria (Tipo I), hematógena aguda (Tipo II) y crónica (Tipo III). Desde el punto de vista inmunitario, el huésped es clasificado como *tipo A* (sin compromiso inmunitario ni local), *tipo B* (≤ 2 factores comprometedores: parcialmente comprometido) o *tipo C* (> 2 factores comprometedores o existencia de ciertas enfermedades definitorias de compromiso severo:

profundamente comprometido). Desde el punto de vista local, también se estaba en 3 tipos de compromiso creciente (Tipo 1, 2 y 3) Las diferentes combinaciones entre estas 3 características definen una clasificación más descriptiva que las anteriores .

Una crítica a todas estas clasificaciones es que son arbitrarias y basadas en series personales, observaciones clínicas y sin una base científica fundamentada. El mayor problema de este tipo de clasificaciones, y en general en todo el ámbito de la IPP, reside en la diferenciación entre una infección “aguda” (postoperatoria o hematógena) y una infección “crónica”. Esta diferenciación es fundamental porque tiene una implicación terapéutica. Basándonos en la ya mencionada *teoría del biofilm*, una infección aguda implica, por definición, la existencia de un biofilm inmaduro y no completamente funcional, por lo que, teóricamente, se podría plantear la opción de realizar un desbridamiento quirúrgico precoz, retener el implante, y mediante el uso de antibióticos con actividad frente a las bacterias estacionarias dentro del biofilm, lograr elevados porcentajes de éxito sin someter al paciente a procedimientos más agresivos. En cambio, la infección crónica supone la existencia de un biofilm normo-funcional, por lo que la única opción con posibilidad de éxito es la retirada del implante infectado ^{8,10,11,14,15,125}. Es precisamente esta consideración de biofilm “maduro” la que hace que estas clasificaciones difícilmente puedan constituir una guía exacta para decidir la opción terapéutica más adecuada en casos de IPP. Aunque dan una idea correcta del problema, es decir, mantener el implante si la infección es muy precoz y retirarlo si ya es tardía, actualmente no existe forma de conocer el estado de maduración del biofilm. La evidencia actual parece apoyar que el biofilm se comienza a formar muy precozmente, con la existencia de incrementos significativos de resistencia antibiótica en solo 48 horas de maduración ¹¹⁶. Es de esperar que en un futuro próximo la consideración temporal de infección aguda se vaya acortando progresivamente y que el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos nos permitan conocer el grado de desarrollo del biofilm, estableciendo clasificaciones más cercanas a la “realidad”.

***Artículos de la tesis:** En lo que concierne a los estudios que conforman esta tesis, la clasificación que se utilizará es la **clasificación de Tsukayama** y en todos los estudios que componen la misma se abordará el problema de la infección periprotésica crónica (Tipo IV), que es la que concentra los principales retos tanto terapéuticos como diagnósticos. Para la valoración del estado inmunológico de los pacientes (**Trabajo 3**) hemos adoptado la clasificación del estado sistémico de **McPherson**, dividiendo a los pacientes en huésped tipo A, B o C (ver apéndice).

4.5: Diagnóstico de la infección periprotésica crónica:

El diagnóstico de la infección periprotésica crónica es un reto ^{1,16,17,21,105,110,115}. En muchos casos se presentará como un cuadro clínico equiparable a un aflojamiento aséptico, por lo que el despistaje de una infección periprotésica crónica debería incluirse en cualquier algoritmo diagnóstico de una prótesis de rodilla o cadera dolorosa ^{18,20}. De una forma general hay que entender que el diagnóstico de una infección protésica tiene un enfoque doble: **(a)** Primero, responder a la pregunta de que si la prótesis está infectada o no y **(b)** segundo, si está infectada, debemos identificar el microorganismo responsable así como su perfil de susceptibilidad antibiótica.

En el diagnóstico de la infección periprotésica hay dos cuestiones fundamentales que dificultan mucho el quehacer de los profesionales sanitarios que tienen que lidiar con esta complicación.

Dichas “dificultades” son:

1) **No existe**, actualmente, **un gold estándar diagnóstico** de IPP. El patrón oro que se había considerado hasta ahora, es decir el cultivo de las muestras intraoperatorias, se ha demostrado, como hemos explicado previamente, inadecuado.

2) **No existe** una **definición** consensuada internacionalmente de infección periprotésica ¹⁶. Lo que produce que la definición de lo que es una infección protésica pueda diferir entre unas investigaciones y otras. Esto resulta en una dificultad añadida para poder comparar resultados provenientes de diversos estudios.

Esta circunstancia ha motivado un gran esfuerzo de la comunidad científica para proporcionar una solución a dicha dificultad. En los últimos años tres organizaciones diferentes, las tres norteamericanas, han publicado guías clínicas, basadas en la mejor evidencia disponible, para racionalizar el esfuerzo diagnóstico en caso de sospecha de infección periprotésica. A su vez se ha propuesto dos intentos de establecer una definición de infección periprotésica que pueda ser aceptada y aplicada internacionalmente.

4.5.1 Guías clínicas para el diagnóstico de la infección periprotésica:

La Academia de Cirujanos Ortopédicos de los Estados Unidos de América (AAOS) publicó en 2010 una guía clínica para el diagnóstico de la infección periprotésica, basándose en la mejor evidencia disponible ¹. En resumen, la AAOS recomienda que lo primero que se debe hacer en un paciente con sospecha de infección periprotésica es estratificarlo, según unos factores de riesgo definidos, en pacientes de elevado riesgo o de bajo riesgo de tener una infección periprotésica. La lógica es que en pacientes de bajo riesgo, el utilizar pruebas “complejas” no estaría justificado y éstas habría que reservarlas para pacientes de elevado riesgo de IPP. Sintetizando las recomendaciones de la AAOS (**Fig.6**), la prueba de screening que habría que realizar ante cualquier paciente con sospecha de IPP es la determinación de los valores séricos de VSG (Velocidad de Sedimentación Globular) y de PCR (Proteína-C-Reactiva). El límite de estos valores sería de 30 mm/hora para la VSG y de 1 mg/dl para la PCR. Si ambos valores son normales, según esta guía clínica, el riesgo de IPP es muy bajo (*negative likelihood ratio* de 0 a 0,06). Si uno de estos parámetros, o sobre todo los dos, están elevados la guía recomienda realizar una prueba más específica; en este caso una punción articular o artrocentesis (estando el paciente un mínimo de 2 semanas sin tratamiento antibiótico) con el objetivo de recolectar una cantidad de líquido articular suficiente para enviar a cultivar y a realizar un estudio del líquido articular que incluya el recuento de leucocitos y el porcentaje de polimorfonucleares. Si los cultivos son positivos, el líquido articular presenta > 1700 células/μl (rango 1100-3000 células/μl) y el porcentaje de PMN es > 65% (rango 64-80%) el diagnóstico de infección es altamente probable. Si existe discrepancia entre estos valores la opinión del grupo es repetir la artrocentesis. Si aun con la

segunda artrocentesis, la posibilidad de infección no ha sido ni confirmada ni descartada, la recomendación de la AAOS es que, si el paciente va a ser programado para realizar una revisión quirúrgica, lo que se debe realizar es una determinación de polimorfonucleares intraoperatorios, fijados por congelación y estudiados al microscopio tras la tinción con hematoxilina-eosina. En el caso que el paciente no esté programado para cirugía, si es clasificado como de bajo riesgo la opinión del grupo es revalorarlo a los 3 meses; si por cambio es de alto riesgo (**Fig.6**) la opinión del grupo es realizarle una prueba de medicina nuclear, sin poder realizar una recomendación basada en la evidencia de cual es la mejor prueba.

Esta guía clínica ha sido uno de los puntos a debate en la reciente reunión de consenso internacional sobre infección periprotésica realizada en Agosto de 2013 en Filadelfia. La pregunta 2 del grupo de trabajo número 7 (“Diagnóstico de la Infección Periprotésica”) fue: “¿Está usted de acuerdo con el algoritmo de la AAOS para el diagnóstico de IPP?” En esta reunión, a la que asistieron más de 250 delegados de 52 nacionalidades diferentes, el 91% de los delegados respondieron estar de acuerdo con el algoritmo, el 0% estar en desacuerdo y un 9% se abstuvieron (consenso fuerte según el criterio de esta reunión) ¹¹⁰.

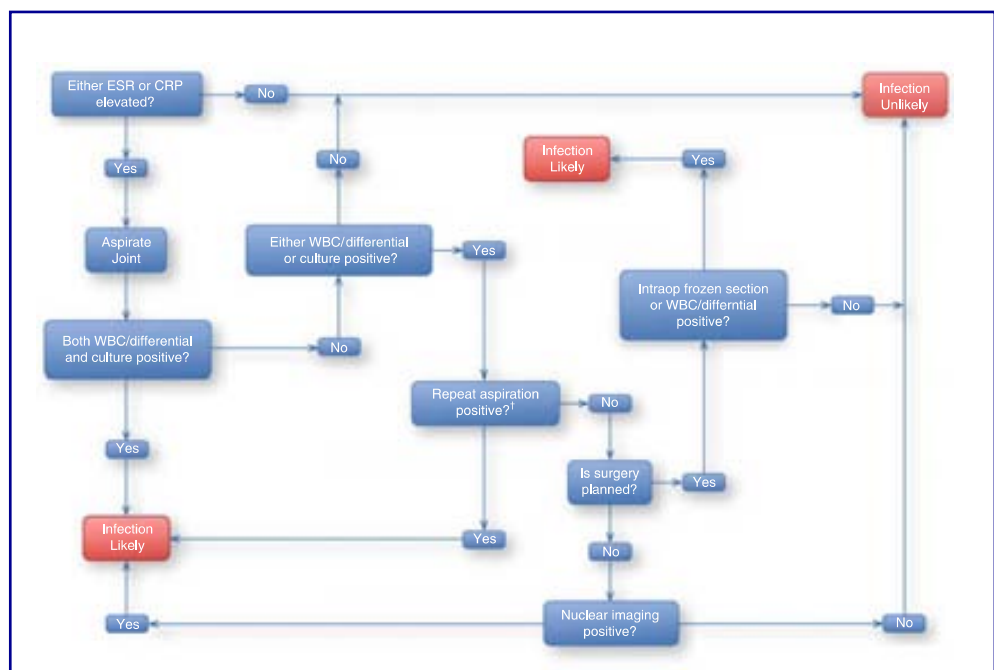


Fig. 6. Algoritmo diagnóstico de la AAOS en casos de elevado riesgo de IPP. Reproducido de Della Valle, Parvizi ¹

La **IDSA** (Infectious Diseases Society of America) ha publicado a su vez una guía clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la IPP ²². En cuanto a las recomendaciones diagnósticas, la guía clínica de la IDSA es muy parecida a la de la AAOS, añadiendo algún punto como la posibilidad de la sonicación de los implantes retirados durante la cirugía.

Todos estos algoritmos diagnósticos presentan tres “**zonas oscuras**” que hacen que su utilidad clínica real se vea limitada. Estas zonas oscuras son:

1) Las dudas sobre el valor real de la determinación sérica de VSG y PCR como test de despistaje para descartar una IPP crónica producida por microorganismos de baja virulencia. Existe evidencia científica que demuestra que en muchas infecciones de bajo grado (*low-grade infections*) valores normales de VSG y PCR no excluyen la posibilidad de IPP ^{19,126,127}.

2) El hecho de que en una elevada proporción de las infecciones crónicas de bajo grado, no sea posible obtener líquido articular con la artrocentesis. El problema de las aspiraciones secas o “dry-taps” ha sido escasamente abordado por la literatura científica reciente, pero algunos autores han informado de hasta un 30% de casos donde no ha sido posible obtener líquido articular ²³. Además con la llegada de nuevas pruebas diagnósticas a realizar con las muestras de líquido articular hace que sea prácticamente imposible que con una cantidad pequeña de líquido articular, de 2-3 cc, como en muchas artrocentesis se obtienen, se realicen toda esta batería de pruebas (**Fig.7**), es decir, cultivo aerobio y anaerobio enviados en frascos de hemocultivo, análisis celular con recuento leucocitario y diferencial, y otras pruebas recientemente introducidas como la de la *esterasa leucocitaria* ^{110,128} o de la determinación de la *alpha-defensina* ^{129,130}. Además la utilidad real de la artrocentesis en estos casos de infección de bajo-grado es actualmente discutida como expondremos más adelante en la sección correspondiente.

***Artículos de la tesis:** Entre los objetivos de uno de los artículos (**Trabajo 1**) que conforman esta tesis está el valorar la utilidad de una nueva técnica de biopsia periprotésica para el diagnóstico microbiológico de infección en casos de aspiraciones articulares secas (dry-taps).

3) La utilidad real de la determinación de polimorfo-nucleares intraoperatorios como técnica adecuada para descartar la infección periprotésica en casos donde, el esfuerzo diagnóstico preoperatorio, no ha conseguido ni confirmar ni descartar la IPP. Esta es una técnica histológica donde se consigue una interpretación rápida de las muestras mediante su fijación por congelación y tinción con hematoxilina-eosina. Es una técnica

que se ha estado usando en el diagnóstico de la IPP desde los años 70^{131,132}. Esta técnica se fundamenta en el diagnóstico de la IPP basada en la concentración de células inflamatorias agudas, es decir de leucocitos polimorfo-nucleares neutrófilos (PMN), en los tejidos periprotésicos¹³³. Esta concentración se basa en dos parámetros: (a) el número de polimorfo-nucleares contabilizados en un campo microscópico de gran aumento (HPF: high powered field) y (b) en el mínimo número de HPF donde se observa dicha cantidad de PMN¹³⁴. Estos dos parámetros se combinan en diferentes criterios histopatológicos que se han usado para diagnosticar la IPP^{105,134,135}. La gran ventaja es que permite un estudio muy rápido de las muestras intraoperatorias, con un tiempo de respuesta ideal de entre 20 y 30 minutos. Por otro lado esta técnica está limitada por tres circunstancias; primero que es una técnica muy técnico-dependiente, es decir, que se disponga de un patólogo experto^{1,22}, segundo, que la especificidad y la sensibilidad de la técnica dependerá del criterio histopatológico que se valore¹⁰⁵, y tercero y más importante, que esta técnica se ha demostrado una muy buena “rule-in technique”, es decir que tiene una gran especificidad para confirmar la existencia de infección pero



Fig. 7. En muchas IPP crónicas es difícil conseguir una cantidad suficiente de líquido articular para realizar la batería de pruebas diagnósticas recomendadas por las guías clínicas de diagnóstico de infección.

es una moderadamente buena “rule-out technique” es decir, que en el caso de un resultado negativo el diagnóstico de infección no se puede descartar ^{1,136}. Además existe evidencia que en caso de infecciones de microorganismos de bajo grado, la rentabilidad es todavía más limitada ¹³⁷. A todo esto se le añaden aspectos “técnicos” de cómo recoger las muestras intra-operatorias, que tejido enviar y de donde ^{138,139}.

4.5.2 Definición de infección periprotésica:

El diagnóstico definitivo y seguro de infección periprotésica es imperativo para instaurar el tratamiento más adecuado; pero sigue siendo difícil por la inexistencia de una prueba diagnóstica única que pueda ser utilizada como patrón oro. Debido a esto, diferentes criterios diagnósticos han sido usado por los investigadores ¹⁶, haciendo la comparación de los resultados difícil por la no homogeneidad de los criterios que definen la IPP.

Para intentar solucionar este problema, se han propuesto, por parte de dos organizaciones diferentes, la MSIS (Musculo-Skeletal Infection Society) y la IDSA (Infectious Diseases Society of America), unos criterios diagnósticos que puedan convertirse en una definición de IPP internacionalmente aceptada. Estas definiciones, recientemente, han sido sometido a votación por parte de expertos en infección periprotésica reunidos en Filadelfia en Agosto de 2013 en un intento de llegar a un consenso internacional.

A. La **MSIS** (Musculo-Skeletal Infection Society) conformó un grupo de trabajo para establecer una propuesta de definición de IPP. Los resultados de dicho grupo de trabajo han sido publicados en 2011; según dicha asociación el diagnóstico definitivo de IPP se establece cuando ²¹:

- 1) Se cumple cualquiera de los siguientes **criterios mayores**:
 - a) Existencia de un trayecto fistuloso que comunica con la prótesis.
 - b) Aislamiento del mismo microorganismo en al menos 2 muestras de tejidos periprotésico o líquido sinovial.
- 2) Ó cuando se cumplen 4 de los siguientes 6 **criterios menores** *:
 - a) Velocidad de sedimentación globular **y** Proteína-C-reactiva elevada.

- b) Elevación del recuento de leucocitos en el líquido articular.
- c) Elevación del % de PMN en el líquido articular.
- d) Existencia de pus dentro de la articulación afectada.
- e) Aislamiento de un microorganismo en una única muestra de tejido intraoperatorio o líquido articular.
- f) Existencia de ≥ 5 PMN por HPF observado en ≥ 5 HPF (x400 de magnificación).

*Nota: Una IPP puede estar presente aunque menos de 4 de estos criterios están presentes.

B. La **IDSA** (Infectious Diseases Society of America) en 2013 publicó su propuesta de definición de IPP “segura”. Según ésta el diagnóstico definitivo de IPP se establece cuando se confirma cualquiera de los siguientes criterios*:

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

*Nota: la existencia de una IPP puede también existir aunque no se cumplan los criterios arriba enumerados.

C. En la **International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection (ICM)** celebrada en Filadelfia en Agosto de 2013 ^{108,109} se sometió a votación la siguiente propuesta de definición periprotésica ¹¹⁰;

- 1) ≥ 2 cultivos positivos de tejidos periprotésicos con microorganismos fenotípicamente idénticos,
ó
- 2) Existencia de una trayecto fistuloso que comunique con la prótesis, ó

- 3) Tener 3 de los siguientes criterios menores:
- VSG y PCR elevadas.
 - Elevación del recuento leucocitario en líquido articular ó cambió ++ en las tiras del test de la esterasa leucocitaria.
 - Elevación del % de PMN en líquido articular.
 - Análisis histológico positivo del tejido periprotésico.
 - Un único cultivo positivo.

En la votación entre los delegados asistentes a la reunión, el 85% de ellos estaban de acuerdo con dicha definición, el 13% en desacuerdo y el 2% se abstuvo de opinar, alcanzando un consenso fuerte según la definición de la reunión.

Aunque las definiciones puedan variar entre sí (Fig.8), un estudio reciente ha demostrado una elevada concordancia entre las definiciones de infección periprotésica de la IDSA y de la MSIS ¹⁴⁰.

Fig. 8 Sumario de los diferentes ítems valorados en las propuestas de definición de IPP: MSIS, ICM e IDSA. Únicamente la existencia de una **fístula crónica** y la **identificación del microorganismo en ≥ 2 muestras** son consideradas evidencia definitiva de infección en las 3 propuestas . Reproducido de Tande and Patel ⁴

| Criterion | Definition of prosthetic joint infection | | | | | |
|---|--|---------------------|-------------------------|---------------------|--|---------------------|
| | Musculoskeletal Infection Society | | International consensus | | Infectious Diseases Society of America | |
| | Definitive evidence | Supportive evidence | Definitive evidence | Supportive evidence | Definitive evidence | Supportive evidence |
| Sinus tract communicating with the prosthesis | x | | x | | x | |
| Identical microorganisms isolated from 2 or more cultures | x | | x | | x | |
| Purulence surrounding the prosthesis | | x | | | x | |
| Acute inflammation upon histological examination of periprosthetic tissue | | x | | x | | x |
| Single culture with any microorganism | | x | | x | | |
| Single culture with a virulent microorganism | | | | | | x |
| Elevated synovial fluid leukocyte count ^b | | x | | x | | |
| Elevated synovial fluid neutrophil percentage | | x | | x | | |
| Elevated serum ESR and CRP values | | x | | x | | |

Como podemos observar, la definición de la IPP es un concepto en desarrollo, que irá variando a medida que actualice la evidencia científica disponible. Todas estas propuestas de definición de IPP advierten que se someterán a futuras revisiones para ir incorporando nuevos datos y test diagnósticos que la evidencia científica vaya validando. Es decir, es una definición en evolución.

***Artículos de la tesis** : para los estudios que conforman esta tesis doctoral, se ha adoptado la definición recomendada por la **IDSA** como definición de infección periprotésica debido a que es la que más se ajusta a la práctica diaria de nuestra unidad.

4.6: Microbiología de la infección periprotésica:

La descripción de los microorganismos responsables de la IPP es de una gran importancia. El conocer los patógenos que más frecuentemente infectan las artroplastias de cadera y rodilla permite, teóricamente, diseñar las estrategias preventivas más efectivas ¹⁴¹. Entre estas estrategias, y posiblemente la más importante de ellas, está la antibioticoterapia profiláctica peroperatoria; debido al hecho de que la micro-ecología puede tener una distribución local diferente, se recomienda basar dicha

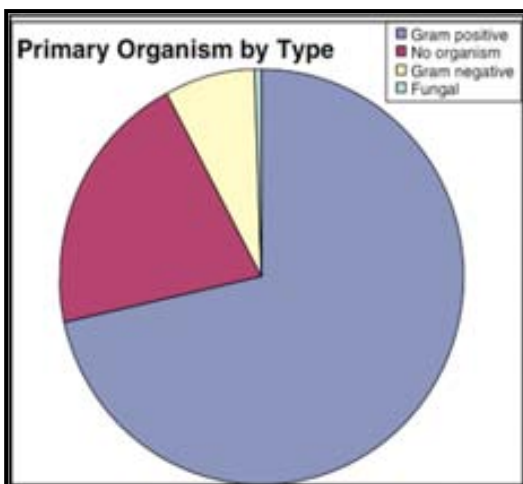


Fig. 9. Distribución de los organismos responsables de la IPP que refleja que los microorganismos **gram-positivos** son los principales responsables de la IPP; aquellos casos donde **no ha sido posible identificar el agente infeccioso** ocupan el tercer lugar. Reproducido de Bjerke-Kroll, Christ ³

antibioticoterapia profiláctica a la etiología predominante en cada área ¹⁴².

Un hecho de gran importancia es reconocer que la presencia de un cuerpo extraño (la prótesis) permite que con solo un pequeño número de microorganismos se puede producir una infección. La presencia de un implante puede reducir el número de *Staphylococcus aureus* necesarios para causar una infección en un modelo experimental en cobayas en un factor de 100.000.

Es decir, la **regla clásica del 10⁵** ¹⁴³ que establece que para evitar una infección el inóculo bacteriano inicial debe mantenerse por debajo de 10⁵ células/gramo de tejido, es inaplicable en estas “*implant-related infections*”. En modelos de IPP en ratas se ha demostrado que inóculos de 5x10² células planctónicas pueden producir infecciones de bajo grado ¹⁴⁴.

Pero independientemente del área geográfica de que estemos hablando y del grado de desarrollo del sistema sanitario que se trate, son los **cocos gram-positivos** (CGP) los principales protagonistas de las infecciones periprotésicas de cadera y rodilla (**Fig. 9**), y esto es con independencia de su localización (rodilla o cadera), del tipo de artroplastia (prótesis primaria o prótesis de revisión) o del tipo de infección que estemos hablando (aguda o crónica)^{3,31,145-148}.

Concretamente son los *Staphylococcus*, tanto el *Staphylococcus* plasma-coagulasa negativo (SPCN) como el *Staphylococcus aureus* (SA) los microorganismos más frecuentemente aislados en las IPP^{31,32,146,149}. Existen diferencias regionales en los porcentajes de infección por SPCN y SA pero podemos concluir que estos dos tipos de bacterias serán las responsables del 50-60% de las IPP³. Parece existir una tendencia global a un aumento de las infecciones por SPCN³² en las IPP de rodilla y cadera; aunque en alguna serie se reporta un aumento de las infecciones por SA entre las artroplastias de cadera¹⁴⁸.

Entre los otros cocos gram-positivos, los *Streptococcus* están implicados en la IPP en un 4-6% de los casos^{3,150}. Existe cierta controversia sobre la necesidad de profilaxis durante los actos de manipulación dental para evitar la contaminación hematogena de una prótesis previamente implantada^{1,151}. Un aspecto a destacar es que, según una investigación llevada a cabo por el Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP) de Valencia, el *Streptococcus viridans*, una bacteria comensal habitual de la mucosa oral, es la principal causa de bacteriemia transitoria tras procedimientos invasivos dentales¹⁵² lo que ha reabierto el debate sobre la necesidad de la cobertura antibiótica en este subgrupo de pacientes^{3,153}.

Los *Enterococcus* son cocos gram-positivos, aerobios facultativos, antiguamente agrupados como *Streptococcus* del grupo D, y han sido reconocidos como agentes etiológicos en la IPP de cadera y rodilla entre un 3% a un 5.2% de los casos^{154,155}.

El segundo grupo en importancia son los **bacilos gram-negativos** (BGN) constituyendo del 7 al 23% de todas las IPP y produciendo, en su mayoría, infecciones agudas^{156,157}. Nuestro grupo ha estudiado las implicaciones del tratamiento de las infecciones agudas por BGN, testando la eficacia del

desbridamiento y la retención del implante en este tipo de infecciones, intentando identificar factores de riesgo de fracaso de dicho tratamiento y las implicaciones pronósticas del tratamiento con ciprofloxacino en estas infecciones agudas por BGN tratadas mediante DAIR (**D**ebridement, **A**ntibiotic, **I**mplant **R**etention). Este estudio, desarrollado dentro del grupo de la REIPI (Red Española de Investigación en Patología Infecciosa) y liderado desde nuestro hospital, es la serie mas grande publicada hasta la fecha de IPP por BGNs tratadas mediante un protocolo de DAIR. Como conclusión, la tasa de curación global en infecciones por BGN tratadas con retención de los componentes fue de un 68% que asciende hasta un 79% si un régimen terapéutico basado en ciprofloxacino ha sido usado; demostrando así el factor pronóstico protector del uso de quinolonas en las infecciones periprotésicas producidas por BGNs ⁹⁵.

Propinebacterium acnes (*P.acnes*) es un microorganismo gram-positivo anaerobio, residente habitual de la flora cutánea humana, sobre todo en la cercanía de los folículos sebáceos de la axila y es bien conocido por su lento crecimiento y dificultad de cultivo ¹⁵⁸. Ha existido un claro aumento en la preocupación de su implicación en las infecciones quirúrgicas de la extremidad superior, sobre todo en la artroplastia de hombro ¹⁵⁹⁻¹⁶¹ pero su rol en las infecciones periprotésicas de las grandes articulaciones de la extremidad inferior no está clara ^{162,163}. Existen series actuales que han calculado su implicación en alrededor del 6% de las IPP de cadera y rodilla ¹⁵⁸. Es reconocido que para aislar este microorganismo se debe o bien usar protocolos de cultivo prolongado de > 12 días de incubación ¹⁶⁴, emplear la sonicación ¹¹⁵ o bien emplear técnicas de diagnóstico molecular ¹⁶⁵. Este tipo de técnicas no son actualmente una opción universalmente extendida ³ por lo que el número real de infecciones por *P.acnes* podría estar francamente subestimado. Nuestro grupo está actualmente llevando a cabo una investigación sobre la implicación en nuestro medio del *P. acnes* como agente etiológico en la IPP crónica de cadera y rodilla.

Las infecciones periprotésicas por **hongos** son extremadamente raras, constituyendo alrededor del 1-2% de los casos ¹⁶⁶. Clásicamente se ha señalado a la *Candida albicans* como el hongo más

frecuentemente encontrado en IPP ^{166,167} aunque últimamente existe evidencia de un aumento de la frecuencia en el aislamiento de la *Candida parapsilosis* ¹⁶⁸.

En realidad, el tercer grupo “microbiológico” en importancia tras las infecciones estafilocócicas y las infecciones por BGN son el grupo de las **infecciones periprotésicas con cultivos negativos** (*culture-negative PJI*). La prevalencia de las infecciones con cultivos negativos ha sido reportada entre un 7-12% de todas las IPP ¹⁶⁹⁻¹⁷¹. El hecho de tratar una artroplastia fallida con claros signos “indirectos” de infección pero sin el aislamiento de un microorganismo patógeno es por si mismo un reto, y además supone un componente de duda tanto para el médico como para el paciente, por la incertidumbre del diagnóstico. Como se ha expuesto previamente, el hecho de lidiar con infecciones con cultivos negativos es perfectamente entendible si consideramos el paradigma de una infección mediada por la existencia de un biofilm bacteriano. A parte de este hecho, la administración de antibióticos en las dos semanas previas a tomar la muestra a analizar ha sido señalada como una de las principales razones de obtener un cultivo falsamente negativo ^{115,170}. Como hemos señalado, las técnicas de diagnóstico molecular se postulan como una solución a este alto índice de IPP con cultivos negativos en estas infecciones basados en biofilms bacterianos.

Hay que señalar que, aunque no existe una clara evidencia al respecto, se ha reportado en series seleccionadas que la frecuencia de infecciones polimicrobianas no es, ni mucho menos, despreciable y que entre el 14% y el 36% de los casos, la infección periprotésica puede ser producida por más de un agente patógeno ¹⁴¹.

Como hemos explicado en el apartado de la clasificación de la infección periprotésica, el tipo de microorganismo esperable depende del tipo de IPP; en los casos de IPP aguda encontraremos gérmenes más virulentos, en cambio en el caso de las IPP crónicas el perfil microbiológico predominante serán los patógenos clásicos de las infecciones periprotésicas de bajo grado.

Además del agente etiológico, el otro parámetro microbiológico que tiene una importancia fundamental en el ámbito de la IPP es el perfil de sensibilidad antibiótica de los microorganismos responsables de la infección. El conocer la etiología y el patrón de resistencia antibiótica de estas bacterias tiene una implicación práctica en tres áreas fundamentales que son: **1)** la profilaxis antibiótica peroperatoria, **2)** la antibioticoterapia terapéutica sistémica y **3)** la antibioticoterapia terapéutica local. Existe una gran diferencia regional en los patrones de sensibilidad antibiótica, por ejemplo, en lo que refiere a las resistencias estafilocócicas a la meticilina. Son conocidas las diferencias internacionales en la prevalencia de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, constituyendo una epidemia en algunos países desarrollados ¹⁷². Centrándonos en las IPP por MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) podemos encontrar países como Suecia donde, según los datos una reciente revisión, las infecciones por SPCN suponen el 35,1% de todas las IPP, el *Staphylococcus aureus* el 18,4% pero de ellas solo 1/84 casos fueron producidos por un estafilococo resistente a la meticilina ¹⁴⁷. En cambio en un informe reciente proveniente del estado de Victoria en Australia se señalaba que el 45% de las IPP en su medio eran producidos por estafilococos resistentes a la meticilina ¹⁴¹. Como hemos señalado el conocer la ecología local y regional es de una importancia fundamental para poder diseñar una estrategia profiláctica adecuada.

Otro aspecto importante, y que tiene una clara implicación clínica, es el perfil de resistencia a los antibióticos aminoglucósidos entre los cocos gram-positivos. Como hemos explicado, las infecciones estafilocócicas representan la gran mayoría de las IPP. En el caso de las infecciones crónicas, y como explicaremos a continuación, el recambio protésico en dos tiempos, usando un espaciador de cemento con antibiótico, se considera el estándar actual de tratamiento. Los antibióticos que se han usado clásicamente para impregnar dichos espaciadores han sido los aminoglucósidos, ya que cumplen los requisitos esenciales para ser utilizados en dichos espaciadores ^{28,173}. Así que un posible incremento en la tasa de resistencias a los aminoglucósidos entre los cocos gram-positivos que producen IPP crónica podría disminuir la utilidad de dichos espaciadores impregnados con aminoglucósidos. En la práctica

real, sin embargo, la susceptibilidad de los CGP a los aminoglucósidos más comúnmente usados para impregnar los espaciadores, es decir gentamicina y tobramicina, han sido escasamente reportada^{30,31,145}. Además existe el riesgo de que el uso de estos espaciadores con aminoglucósidos seleccionen cepas resistentes a la gentamicina si la infección recidiva³³.

*** Artículos de la tesis :** Uno de los objetivos de los trabajos que componen esta tesis (**Trabajo 2**) es estudiar la incidencia de resistencia a la gentamicina y a la tobramicina entre los CGP que producen IPP crónica de cadera y rodilla, así como el estudio del posible desarrollo de resistencias a los aminoglucósidos en caso de recidiva tras haber estado en contacto con espaciadores impregnados con gentamicina.

4.7: Tratamiento quirúrgico de la infección periprotésica crónica:

4.7.1: Opciones terapéuticas de la infección periprotésica:

Una vez que el diagnóstico de infección periprotésica ha sido establecido las características de la infección deben ser consideradas para dictar el tipo de tratamiento más adecuado. Las diferentes opciones terapéuticas que existen actualmente en el campo de la IPP se resumen en la **tabla 1**.

Tabla 1: Opciones terapéuticas en la infección periprotésica de cadera y rodilla.

| |
|---|
| A) TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SUPRESIVO. |
| B) DESBRIDAMIENTO, ANTIBIÓTICOS, RETENCIÓN IMPLANTE (DAIR) - IRRIGACIÓN Y DESBRIDAMIENTO (I&D). |
| C) RECAMBIO PROTÉSICO (EXCHANGE ARTHROPLASTY). |
| EN 1 TIEMPO (DIRECT EXCHANGE ARTHROPLASTY). |
| EN 2 TIEMPOS (STAGED EXCHANGE ARTHROPLASTY). |
| D) ARTRODESIS (rodilla). |
| E) ARTROPLASTIA DE RESECCIÓN (cadera >>> rodilla). |
| F) AMPUTACIÓN. |

A. Tratamiento supresivo aislado: es decir administrar un tratamiento antibiótico oral durante un periodo indeterminado de tiempo sin asociar un gesto quirúrgico de desbridamiento. Esta opción solo se contempla en aquellos casos donde, por la situación fisiológica del paciente, la cirugía está médicamente contraindicada²². Otra variante del tratamiento supresivo se refiere al mantener de forma indefinida un tratamiento antibiótico oral tras un gesto quirúrgico de desbridamiento; esta es una opción en aquellos casos donde existen dudas sobre la erradicación del proceso infeccioso tras la cirugía y donde la recidiva se considere altamente comprometedor para el paciente²².

B. Desbridamiento, Antibiótico y Retención del Implante: El DAIR, también conocida como Irrigación-Desbridamiento (I&D), es una opción atractiva en aquellos casos donde la infección es diagnosticada de forma precoz y con una corta duración de los síntomas. Sería la opción en aquellas infecciones agudas (postoperatorias o hematógenas) donde presuponemos que todavía no existe un biofilm funcional. En el caso de tener éxito permitiría salvar el implante con un cirugía “menor” y sometiendo al paciente y al sistema de salud a un menor esfuerzo. Pero actualmente existe gran controversia sobre la utilidad real de este abordaje terapéutico y sus indicaciones. Incluso se discute si el fracaso de un primer intento de DAIR puede comprometer el éxito de futuros tratamientos de revisión protésica¹⁷⁴. Básicamente el tratamiento consiste en realizar un desbridamiento agresivo de la cavidad articular, el cambio de las partes móviles protésicas y la irrigación con un elevado volumen de líquido, seguido con un curso de antibióticos sistémicos dirigidos y con actividad frente al biofilm²². Precisamente en la reciente reunión de consenso internacional celebrada en Filadelfia en Agosto de 2013 el autor de la presente tesis estuvo en el grupo de trabajo dedicado a establecer consenso en el tratamiento mediante “irrigación y desbridamiento”. Finalmente la indicación consensuada fue que la I&D tiene indicación en las infecciones agudas postoperatorias que ocurren en los 3 primeros meses tras la implantación y con una duración de los síntomas de < de 3 semanas^{175,176}. En la votación general estos límites se aceptaron con un 84% de votos afirmativos, un 13% de votos contrarios y un 3% de abstención, logrando un consenso fuerte. De todas formas, una gran cantidad de incógnitas están todavía presentes en esta opción terapéutica¹⁷⁷.

C. Recambio protésico: como hemos explicado en la introducción histórica de la IPP, la impresión de que si se quiere controlar la infección de una prótesis se han de eliminar los componente infectados aparece desde el mismo origen del problema. Posteriormente la teoría del biofilm ha dado una explicación a esta impresión empírica. La opción de colocar un nuevo implante es la lógica si queremos recuperar la función y la calidad de vida de nuestros pacientes. Desde los primeros reportes de esta “exchanged arthroplasty”⁶⁰ ha habido dos opciones sobre el “timing” con que esta nueva prótesis debe ser implantada; es decir, o bien durante la misma cirugía de desbridamiento (recambio en 1 tiempo) o dejando un periodo intermedio donde se intenta controlar la infección para luego reintervenir y colocar la prótesis definitiva (recambio en 2 tiempos). Hay que señalar que la discusión de qué abordaje es preferible continua hasta nuestros días^{65,178,179}. Desde el punto de vista del tratamiento de una infección periprotésica crónica disponemos pues de estas dos opciones:

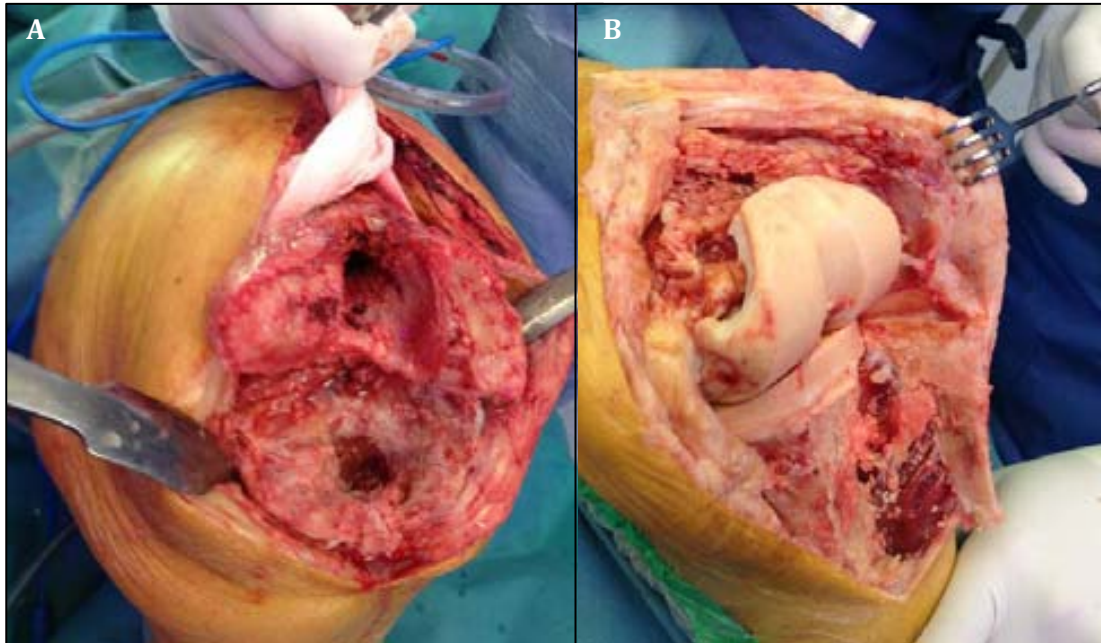
1. Recambio en 1 tiempo: en esta opción se realiza el desbridamiento articular, se eliminan los componentes protésicos y el cemento acrílico si lo hubiera, se irriga profusamente la articulación y se implanta la nueva prótesis durante el mismo acto quirúrgico, seguido por un curso de antibióticos sistémicos dirigidos^{180,181}. Es la opción preferida en algunos grandes centros Europeos como la HELIOS ENDO-Klinik de Hamburgo, que presenta una gran experiencia y excelentes resultados usando este tipo de abordaje. El éxito de esta terapia supone diversas ventajas potenciales: **1)** el realizar un único acto quirúrgico supone un menor coste para el paciente y para el sistema de salud, **2)** el no necesitar un tiempo de inmovilización o de espaciador representa una mejor y más rápida recuperación funcional para el paciente y un menor impacto en su calidad de vida. Este abordaje, desde un punto de vista fisiopatológico, supone implantar la nueva prótesis en un **lecho quirúrgico no estéril** con el consecuente riesgo de perpetuar la infección; para intentar disminuir este riesgo se ha propuesto que el desbridamiento sea muy agresivo y asociarlo al uso de antibióticos locales dirigidos a la bacteria patógena, normalmente en forma de implantes cementados con antibióticos^{60,181}; de todas formas, la obligatoriedad del uso de cemento con antibiótico es controvertida, con otros grupos

logrando también muy buenos porcentajes de erradicación usando implantes no cementados, sin utilizar antibiótico local o bien usando aloinjerto óseo impregnado con antibióticos e implantes no cementados ^{180,182}. Las posibles contraindicaciones a este tipo de tratamiento serían la de no tener la identificación preoperatoria del microorganismo patógeno, la infección por bacterias multi-resistentes solo sensibles a antibióticos muy tóxicos o sin acción sobre el biofilm, la presencia infección sistémica, la existencia de fistulas o un muy mal estado de las partes blandas ¹⁷⁹.

Hay que señalar que el recambio protésico en un tiempo se ha propuesto en los últimos años como una atractiva opción terapéutica en casos de IPP aguda con implantes no cementados, en un intento de mejorar los resultados obtenidos con el DAIR ¹⁸³.

2. Recambio en 2 tiempos: el recambio protésico en dos tiempos, o estudiado, supone el estándar internacional de tratamiento de una infección periprotésica crónica de cadera o de rodilla ^{15,22,24,26,27,125,179}. Este tipo de tratamiento se fundamenta en dos intervenciones separadas y con objetivos distintos; durante el primer tiempo y en la denominada “*spacer-stage*” se intenta conseguir la erradicación de la infección, para, posteriormente, en el segundo tiempo quirúrgico, proceder a implantar una nueva prótesis en un lecho quirúrgico libre de infección ¹⁵. En resumen, durante el denominado primer tiempo se procede a retirar los implantes y todo el cemento acrílico si lo hubiera, se realiza un extenso desbridamiento de los tejidos no viables y del hueso afectado, una sinovectomía radical, fresado del canal medular si han existido vástagos previos y se irriga con un elevado volumen de líquido. Posteriormente se procede a colocar un espaciador de cemento con antibiótico/s dirigido a la bacteria/s patógenas y se cierran los tejidos y la piel (**Fig.10**). Posteriormente y durante la “*spacer stage*” el paciente es sometido a un curso de antibióticos dirigidos a los microorganismos patógenos aislados en las muestras intraoperatorias. Una vez que el paciente ha terminado la terapia antimicrobiana seleccionada y cuando la infección se considera controlada, se procede a realizar el segundo tiempo, donde se extrae el espaciador de cemento, se vuelve a realizar un nuevo desbridamiento e irrigación profusa y se implantan los componentes protésicos de revisión ^{24,27}.

Fig.10. (A) Retirada del implante, desbridamiento exhaustivo y (B) colocación de un espaciador manufacturado.



Como podemos imaginar, tras esta descripción del tratamiento, existen múltiples factores no controlados que pueden afectar el resultado del recambio protésico en dos tiempos; por enumerar algunos:

- El gesto técnico del desbridamiento durante el primer y segundo tiempo quirúrgico.
- El tipo y el volumen de la irrigación durante el primer y segundo tiempo: cantidad, solución salina, antisépticos, surfactantes, alta vs. baja presión, etc.
- El tipo de espaciador usado: estático o dinámico, manufacturado, prefabricado, moldes, metálicos, re-esterilizados, etc.
- El tipo, combinación y dosis de los antibióticos añadidos a los espaciadores.
- ¿Son contraproducentes los espaciadores al suponer un nuevo cuerpo extraño y no se deberían usar?
- El tipo, duración y vía del tratamiento antibiótico sistémico administrado durante la “spacer-stage”.

- La monitorización de la curación de la infección para proceder al segundo tiempo: VSG/PCR, PMN intraoperatorios, cultivos de artrocentesis, sonicación del espaciador, etc.
- El tipo de implante utilizado en el segundo tiempo quirúrgico: ¿no cementado vs. cementado?; ¿cementado con antibiótico vs. sin antibiótico?

Realmente, toda esta cantidad de “incertidumbre” existente y la falta de estudios prospectivos randomizados hace que no se puede recomendar, basándonos en la evidencia, el mejor protocolo de revisión protésica en dos tiempos; existiendo múltiples protocolos manejados en diversas instituciones y con diferentes porcentajes de éxito. Se han intentado establecer recomendaciones de consenso ^{22,24,27,179} pero lo cierto es que al día de hoy es necesario un gran esfuerzo investigador para intentar contestar todas estas incógnitas. Un hecho de una gran importancia es que el porcentaje de éxito obtenido con el recambio protésico en dos tiempos ha ido disminuyendo con el tiempo. Desde los primeros estudios de Insall ⁵⁶ o Booth ⁶⁹ en los que reportaban porcentajes de éxito con una revisión en dos tiempos > 95%, los porcentajes de erradicación han ido cayendo como consecuencia de que cada vez la población con IPP es más anciana, con más co-morbilidades y que cada vez nos enfrentamos a cepas bacterianas más resistentes. Actualmente podemos decir que un porcentaje de erradicación de alrededor del 80% son números más realistas ^{26,184-188}.

Insistiendo en el debate sobre la superioridad entre un tipo de recambio protésico u otro tras una IPP considero que ambos tratamientos han demostrado utilidad en el manejo de la IPP crónica. De hecho, como se enumera en la **tabla 2**, ambas opciones terapéuticas comparten la mayoría de las características. En mi opinión, la más importante de ellas, es el realizar un correcto y exhaustivo desbridamiento quirúrgico, y este es un gesto técnico que no se puede cuantificar y donde la experiencia y la especialización suponen un hecho determinante en el resultado. El recambio en 1 tiempo es promulgado desde centros con una gran experiencia y de referencia en la IPP, con un número altísimo de casos tratados anualmente. Considero que con tal “background” de experiencia el recambio en 1T es, por supuesto, una opción que funciona. Pero fuera de estos centro de excelencia el

recambio en dos tiempos es francamente recomendable, en mi opinión, porque permite repetir el desbridamiento-irrigación, implantar la nueva prótesis en un campo quirúrgico “estéril” y , además, no cierra opciones si la infección recidiva durante la spacer-stage.

Tabla 2. Características del Recambio en 1 Tiempo vs. Recambio en 2 Tiempos en IPP crónicas.

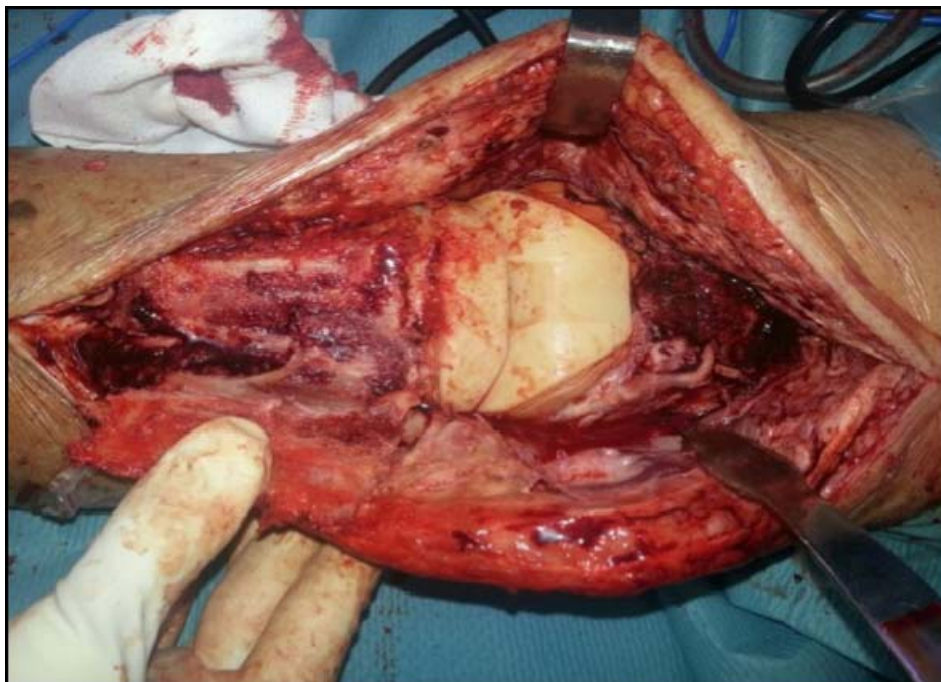
| CARACTERÍSTICAS | RECAMBIO EN 1 TIEMPO | RECAMBIO EN 2 TIEMPOS |
|---|----------------------|-----------------------|
| EXTRACCIÓN IMPLANTES | Si | SI |
| DESBRIDAMIENTO | Si | Si (x2) |
| IRRIGACIÓN | Si | Si (x2) |
| ANTIBIÓTICO LOCAL | Si (+/-) | Si |
| ANTIBIÓTICO SISTÉMICO | Si | Si |
| IMPLANTACIÓN EN LECHO ESTERIL | No | Si |
| POSIBILIDADES QUIRURG. ABIERTAS | No | Si |
| PORCENTAJE DE CURACIÓN Lange ¹⁸⁹ | 87% | 90% |

Otro punto controvertido es la **duración del tratamiento antibiótico sistémico** tras el primer tiempo y previamente a realizar el segundo tiempo quirúrgico. Básicamente existen dos escuelas, el recambio protésico en dos tiempos con un intervalo “corto” entre las dos cirugías o un intervalo “largo” entre el primer y segundo tiempo^{8,15,22}. No se ha podido establecer una superioridad entre un tipo de abordaje u otro, existiendo un rango de duración del tratamiento antibiótico sistémico entre 2 y 12 semanas. Tampoco se ha podido establecer la superioridad del tratamiento antibiótico endovenoso cuando se compara con la opción de antibióticos orales con elevada biodisponibilidad^{22,27,190}. En una reciente guía clínica publicada por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) la recomendación de tratamiento sistémico tras la retirada del implante fue de 4-6 semanas de tratamiento antibiótico endovenoso u oral si se dispone de una opción con elevada biodisponibilidad oral²².

4.7.2: Espaciadores:

Una mención aparte requiere el tema de los espaciadores utilizados en el recambio protésico en dos tiempos. Desde que Wilde et al.⁷⁰ y Booth et al.⁶⁹ publicaron un control de la infección del 80% y del 96% respectivamente usando bloques de cemento acrílico impregnado en antibiótico, lo que facilitaba la cirugía de reimplantación y lograba una mejoría del resultado funcional tras el segundo tiempo, el uso de dichos espaciadores durante el primer tiempo de cirugía se ha convertido en el estándar de tratamiento de una infección periprotésica crónica de cadera o de rodilla. Desde estos clásicos espaciadores “estáticos” que no permitían el movimiento articular durante la spacer-stage se ha evolucionado al uso de espaciadores dinámicos (*prosthesis-like spacers*) que simulan la forma de una prótesis y que permiten cierta movilidad articular mientras el paciente espera al segundo tiempo quirúrgico^{29,74,173}. Actualmente están disponibles diferentes tipos de espaciadores dinámicos^{186,187,191-194} uno de los cuales son los denominados **espaciadores dinámicos industrialmente fabricados**. Este tipo de espaciadores se producen de forma industrial y están impregnados con un tipo y cantidad fija de antibiótico/s.

Fig. 11. Espaciador prefabricado utilizado durante el primer tiempo de una IPP crónica de rodilla colocado mediante un abordaje con osteotomía de la tuberosidad tibial.



En la *Unidad de Patología Séptica y Cirugía Reconstructiva del Aparato Locomotor* del Hospital Universitario Vall d'Hebron y siguiendo lo aprendido del *Dr. Xavier Flores*, hemos adoptado el recambio en dos tiempos con intervalo largo usando espaciadores articulados prefabricados como nuestra opción terapéutica en la mayoría de los casos de infección periprotésica crónica^{195,196}. El uso de estos espaciadores prefabricados articulados ha sido adoptado por otros centros a lo largo del globo, reportando elevados porcentajes de control de la infección y un elevado perfil de seguridad^{184,186-188,197}.

Las ventajas teóricas del uso de estos sistemas prefabricados industrialmente (**Fig.11**) frente los sistemas manufacturados por el cirujano en quirófano son^{74,184,186-188,195,197,198}.

- 1) Los implantes han sido testados y probados para ser mecánicamente seguros.
- 2) Farmacológicamente, este tipo de implantes han sido específicamente fabricados para producir una elución estandarizada y conocida del antibiótico/s que contienen.
- 3) Su diseño ofrece una geometría articular mejorada lo que puede ofrecer una mejor función y calidad de vida.
- 4) Ahorro de tiempo quirúrgico al evitar tener que “fabricarlos” en el quirófano.

En los primeros diseños de espaciadores prefabricados, el antibiótico elegido fue la gentamicina¹⁸⁷ debido a su amplio espectro de actividad y a sus favorables propiedades de elución desde el cemento acrílico. Con la emergencia de bacterias resistentes a la gentamicina, el añadir un segundo antibiótico con un potencial efecto sinérgico se convirtió en una opción atractiva³⁴. La combinación vancomicina-gentamicina¹⁹⁹ ha sido propuesta como una opción ideal por su potencial efecto sinérgico antimicrobiano²⁰⁰ y la mejoría en la elución de ambos antibióticos³⁴. De todas maneras, si dicha combinación antibiótica en los espaciadores se traduce en una mejoría en los resultados de erradicación es desconocido.

No existe una evidencia científica que permita hacer una recomendación sobre el mejor tipo de espaciador para ser utilizado en el primer tiempo de un recambio protésico en dos tiempos realizado

para erradicar una IPP crónica. Parece existir un consenso en que los espaciadores articulados suponen una mejor funcionalidad de los pacientes durante la spacer-stage pero que ésta no se traduce en una mejor función tras el segundo tiempo quirúrgico ²⁹. Asimismo existe consenso sobre que una de las principales ventajas de los espaciadores articulados sobre los no articulados es que facilitan la segunda cirugía. De lo que no existe evidencia es que el uso de un determinado tipo de espaciador, articulado vs. no articulado, prefabricado vs. manufacturado, se traduzca en mejores cifras de control de la infección ^{29,74}

En cuanto al tipo de antibiótico/s a utilizar, realmente, tampoco existe una evidencia clínica suficiente para recomendar un tipo, combinación o dosificación antibiótica como superior para impregnar los espaciadores ²⁸. En cuanto a la vancomicina y a la gentamicina se han reportado dosis en los espaciadores que van desde los 0,25 gramos a los 4,8 gramos por cada 40 gramos de PMMA para la vancomicina y de 1 a 4 gramos en el caso de la gentamicina, sin que existan estudios randomizados que pueden justificar una recomendación ^{27,29,74}. Existe una gran cantidad de antibióticos que pueden ser añadidos a los espaciadores de cemento con antibióticos, pero es necesario conocer las características que tiene que cumplir el antibiótico elegido para poder ser añadido a dichos sistemas de liberación (**tabla 3**).

Tabla 3: Características de los antibióticos seleccionables para ser añadidos a los espaciadores ^{173,201}

| |
|--|
| <i>TERMOESTABLE.</i> |
| <i>HIDROSOLUBLE.</i> |
| <i>DISPONIBLES EN POLVO.</i> |
| <i>ACTIVIDAD BACTERICIDA.</i> |
| <i>NO PRODUCIR REACCIONES ADVERSAS NI TOXICIDAD SISTÉMICA.</i> |
| <i>MÍNIMO RIESGO DE INDUCIR RESISTENCIAS.</i> |

En la reciente reunión de consenso internacional sobre infección periprotésica ¹⁰⁸ se ha realizado una revisión de la literatura más relevante sobre el tema y se ha facilitado un resumen del tipo, dosificación y cobertura de los antibióticos utilizables en los espaciadores de cemento con antibiótico ²⁹; el consenso concluye con que la mayoría de infecciones pueden ser tratadas con un espaciador con

vancomicina (dosis entre 1-4 gr. por cada bolsa de 40 gr. de PMMA) y gentamicina o tobramicina (dosis entre 2,4 gr. a 4,8 gr. por cada bolsa de 40 gr. de PMMA). Insisto en que no existe, hasta la fecha, ningún estudio comparativo que permita apoyar tal combinación como superior a pesar de sus ciertas ventajas teóricas.

*** Artículos de la tesis** : Uno de los objetivos de los trabajos que componen esta tesis (**Trabajo 3**) es comparar la eficacia de los espaciadores prefabricados impregnados de gentamicina vs. los espaciadores prefabricados impregnados con vancomicina-gentamicina.

Para terminar, y para añadir algo más de polémica al tema de los espaciadores de cemento con antibiótico, hay que señalar que la “obligatoriedad” del uso de espaciadores en el primer tiempo no es unánime entre la comunidad científica. Recordemos que en la primera serie publicada por Insall no se utilizaron espaciadores⁵⁶ y que autores de prestigio como *Werner Zimmerli* no recomiendan el uso de espaciadores en infecciones por microorganismos multi-resistentes (especialmente en el caso de las *SCVs Staphylococci:small-colony variants*) por el riesgo de que estos puedan actuar como un cuerpo extraño (ciertamente lo son), resultar colonizados, perpetuando así la infección^{8,15,22}.

Es importante reconocer que la ventaja fundamental del uso de un espaciador de cemento con antibiótico es facilitar la segunda cirugía y permitir dejar todas las opciones quirúrgicas abiertas para planificar el tiempo de reimplantación. Pero los espaciadores son a su vez cuerpos extraños que pueden ser colonizados por las mismas bacterias que queremos erradicar, pudiendo pues tener un efecto contraproducente para el control de la infección^{8,15,22,202-205}. El motivo de añadir antibióticos a los espaciadores es doble: El primer motivo es el de liberar antibióticos al campo quirúrgico en elevadas concentraciones, que son difícilmente alcanzable por vía sistémica y sin producir toxicidad sistémica, colaborando así con la eliminación de la infección. Hay que señalar que existen algunas series reportadas donde se han conseguido buenas cifras de erradicación de la IPP utilizando solo antibióticos locales y sin utilizar antibióticos sistémicos o aplicando periodos de antibióticos sistémicos ultracortos²⁰⁶⁻²⁰⁹. Por ejemplo Stockley et al.²⁰⁷ reportan una serie de 114 caderas sépticas

tratadas mediante un recambio en dos tiempos sin usar un curso de antibióticos sistémicos; tras un seguimiento mínimo de 24 meses refieren que la infección fue erradicada en 100 casos. Whittaker et al.²⁰⁹ reportan un éxito del 92.7% en una serie de 44 caderas sépticas consecutivas tratadas con un espaciador dinámico de cadera y un curso de 2 semanas de antibiótico sistémico endovenoso.

El segundo objetivo de añadir antibióticos a los espaciadores es el disminuir el riesgo de colonización de estos nuevos “cuerpos extraños” que vamos a implantar durante el primer tiempo, en un lecho quirúrgico que, aunque hayamos desbridado e irrigado, no podremos considerar estéril⁸. Existe un interés creciente en los últimos años, sobre la posibilidad de que los espaciadores resulten ciertamente colonizados. En un estudio de Cabo et. al el 34% de los espaciadores retirados en el segundo tiempo resultaron en cultivos positivos utilizando medios convencionales²⁰². La aplicación de las técnicas de sonicación a los espaciadores retirados ha producido una corriente de preocupación sobre la utilidad real de los mismos²⁰³⁻²⁰⁵. Desde el Hospital del Mar de Barcelona, Sorli et al. han publicado recientemente que el 20% de una serie de 55 pacientes estudiados presentaban crecimiento bacteriano en el líquido de sonicación de los espaciadores explantados ; tras un seguimiento corto de 12 meses, el 63% de los que habían resultado en cultivos positivos habían fracasado en relación al 25% de los que no tenían cultivos positivos al segundo tiempo (p:0.021)²⁰³. Se ha propuesto que el uso de una combinación vancomicina-gentamicina en los espaciadores podría disminuir el riesgo de esta colonización^{199,210,211} aunque ya existen reportes sobre *Staphylococcus plasma-coagulasa negativos* resistentes a la meticilina (MRSE; Methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis*) que han colonizado espaciadores prefabricados de vancomicina-gentamicina²⁰⁵.

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DE LA TESIS:

La hipótesis de trabajo y los objetivos de la tesis se basan en tres artículos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento de la infección periprotésica crónica de cadera y de rodilla realizados por nuestro grupo científico.

1. El primer estudio (Corona PS; Gil E; Guerra E; Soldado F; Amat C; Flores X; Pigrau C. Percutaneous interface biopsy in dry aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. *Int Orthop.* 2012 Jun;36(6):1281-6.)

tiene como objetivo estudiar la validez de una nueva prueba diagnóstica microbiológica, la biopsia de interfase protésica, para la identificación preoperatoria de la bacteria patógena en casos de infección periprotésica crónica, en los que no ha sido posible obtener líquido articular con la artrocentesis preoperatoria (*dry-tap*).

2. Seguidamente se presenta el segundo trabajo (Corona PS; Espinal L; Rodríguez-Pardo D; Pigrau C; Larrosa N; Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients with Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. *J.Arthroplasty* 2014. Aug; 29(8): 1617-21) que pretende estudiar la prevalencia

de la resistencia antibiótica a la gentamicina y a la tobramicina entre los cocos gram-positivos que infectan de forma crónica las prótesis de cadera y rodilla; así como el estudio de la posible contribución de los espaciadores impregnados en gentamicina en la selección de cepas resistentes a los aminoglucósidos en casos de recidiva de la infección.

3. Por último se presenta el tercer trabajo (Corona PS, Barro V, Mendez M, Caceres E, Flores X. Industrially Prefabricated Cement Spacers: Do Vancomycin- and Gentamicin-impregnated Spacers Offer Any Advantage? *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Mar;472(3):923-32.) el cual es, hasta la fecha, el primer estudio comparativo sobre la efectividad clínica de la combinación de gentamicina más vancomicina frente a la de gentamicina aislada en los espaciadores prefabricados de cemento con

antibiótico en casos de infección periprotésica crónica de cadera o rodilla tratadas con un protocolo de revisión en dos tiempos.

Hipótesis del trabajo 1: La fiabilidad diagnóstica para el aislamiento del microorganismo patógeno con la biopsia de interfase protésica es, al menos comparable, con las cifras de sensibilidad y especificidad reportadas en la literatura científica para el cultivo del líquido articular obtenido mediante artrocentesis en casos de IPP crónica de cadera y rodilla.

En: *Corona PS; Gil E; Guerra E; Soldado F; Amat C; Flores X; Pigrau C. Percutaneous interface biopsy in dry aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. Int Orthop. 2012 Jun;36(6):1281-6*

Hipótesis del trabajo 2: Existe una elevada tasa de resistencias a la tobramicina y a la gentamicina entre los cocos gram-positivos que producen infección periprotésica crónica de cadera y de rodilla. En aquellos casos de recidiva de la infección periprotésica que previamente hayan sido tratados mediante una revisión protésica en dos tiempos, usando espaciadores impregnados con gentamicina, existirá un aumento de cepas bacterianas resistentes a los aminoglucósidos en comparación con los casos donde no haya existido un contacto previo con gentamicina local.

En: *Corona PS; Espinal L; Rodríguez-Pardo D; Pigrau C; Larrosa N; Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients with Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. J.Arthroplasty 2014.Aug; 29(8): 1617-21.*

Hipótesis del trabajo 3: Los resultados de erradicación de la infección periprotésica crónica de cadera y de rodilla usando un espaciador prefabricado impregnado con vancomicina y gentamicina serán superiores a los resultados usando espaciadores prefabricados impregnados exclusivamente con gentamicina. Es de esperar que, de forma secundaria, los parámetros de dolor, calidad de vida

relacionada con la salud y satisfacción con el procedimiento sean a su vez superiores con los espaciadores de vancomicina y gentamicina, como reflejo del mayor control de la infección.

En: Corona PS, Barro V, Mendez M, Caceres E, Flores X. Industrially Prefabricated Cement Spacers: Do Vancomycin- and Gentamicin-impregnated Spacers Offer Any Advantage? Clin Orthop Relat Res. 2014 Mar;472(3):923-32.

6. MATERIAL Y MÉTODOS:

En el apartado de material y metodología del trabajo de tesis doctoral, se especificarán el material y método reportado en cada uno de los trabajos de investigación que componen la misma.

TRABAJO 1: *Corona PS; Gil E; Guerra E; Soldado F; Amat C.; Flores X; Pigrau C. Percutaneous interface biopsy in dry aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. Int Orthop. 2012 Jun;36(6):1281-6.*

Se realiza un estudio retrospectivo de 24 pacientes consecutivamente programados para una revisión protésica en dos tiempos por sospecha de infección periprotésica crónica. A todos estos pacientes se les había realizado una artrocentesis previa donde no fue posible obtener una cantidad de líquido articular suficiente para su análisis microbiológico; por lo que, posteriormente, se les realizó una biopsia de interfase protésica (**BIP**). Se incluyeron casos de IPP crónica tanto de rodilla como de cadera. Todos los pacientes referían dolor en el lugar de la prótesis y signos radiológicos de aflojamiento.

El diagnóstico de IPP crónica se consideró muy probable, basándonos en los siguientes parámetros preoperatorios ²³:

1. Historia clínica de mala evolución de la herida o fiebre en el periodo postoperatorio inmediato.
2. Presentación clínica de infección (fiebre, fistula).
3. Test sanguíneos positivos: VSG > 30 mm/hora y una PCR > 10 mg/dl.
4. Gammagrafía con leucocitos marcados (Indium¹¹¹) positiva.

Cuando al menos uno de los parámetros anteriores fue objetivado, y tras comprobar que no se obtenía una muestra de líquido articular para ser estudiado, se realizó una BIP en un intento de aislar el microorganismo patógeno.

Descripción técnica de la Biopsia de Interfase Protésica (BIP):

El paciente que va a ser sometido a una BIP debe permanecer al menos 14 días ^{17,23} sin recibir ningún tipo de tratamiento antibiótico. El paciente se ingresa en el servicio de ortopedia el mismo día del procedimiento. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado para realizar la prueba, firmado por el paciente. La biopsia se realiza en quirófano, en condiciones de esterilidad y bajo

anestesia espinal. Usamos el intensificador de imagen (*C-arm*) para decidir el punto correcto de entrada (**Fig.12**), y guiar una trefina ósea de 4 mm de diámetro. El objetivo es recoger una muestra de la interfase hueso-prótesis (en las artroplastias no cementadas) o hueso-cemento (en las artroplastias cementadas). Una vez que, con el intensificador de imágenes, verificamos que estamos en el lugar correcto (**Fig. 13**) y que la dirección es la adecuada, la trefina se introduce hasta una profundidad de 10-15 mm, y la muestra es recolectada.

Se recogen, al menos, dos muestras de cada interfase, intentando obtener un cilindro de tejido de unos 10 mm de longitud (**Fig. 14**). Normalmente el paciente es dado de alta a domicilio el día siguiente del procedimiento.

Fig. 12. Usamos una trefina ósea de 4 mm para obtener la muestra de la interfase protésica.



Fig. 13: Comprobación con intensificador de imagen de la correcta posición de la trefina.



Fig. 14. Cilindro de tejido de unos 10 mm de longitud obtenido en la biopsia de interfase.



Metodología del laboratorio de microbiología:

Las muestras se envían al laboratorio de microbiología en frascos estériles, sin ningún tipo de aditivo. En el laboratorio las muestras se inoculan en placas de cultivo de agar-sangre (5% de sangre bovina estéril), agar-chocolate y placas de McConkey-agar (Biomérieux Inc., Francia). Todas las placas son incubadas a 37°C. Los cultivos de agar-sangre y agar-chocolate se cultivan en una atmósfera con un 5% de CO² por más de 10 días, con lectura diaria de las placas. Las placas de McConkey-agar se incuban en aire normal. De forma adicional, se utilizan caldos de infusión cerebro-corazón (Oxoid, Brain Heart Infusión Broth; BHIB) para inocular las muestras y se incuban en aire a 37°C. Finalmente, las muestras son también inoculadas en caldos de cultivo enriquecidos para anaerobios. Los cultivos son revisados diariamente. Cualquier crecimiento en un medio líquido es re-cultivado en una placa agar-sangre. Los cultivos son considerados negativos si no se observa crecimiento a los 12 días. Los microorganismos son identificados mediante procedimientos microbiológicos estandarizados (API Systems, o VITEK de Biomerieux INC., Francia). La determinación de la sensibilidad antibiótica se realiza por disco de difusión y por E-test, según las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).

Según el protocolo utilizado en nuestra Unidad; los casos de infección periprotésica crónica de rodilla o cadera, son tratados mediante una revisión protésica estadiada (en dos tiempo). Durante el primer tiempo del procedimiento (donde, en resumen, se retiran los componentes protésicos, se desbridan los tejidos no viables y se coloca un espaciador de cemento con antibiótico), al menos 6 muestras de tejido periprotésico son recogidas para realizar un estudio microbiológico e histológico. Para el análisis de los resultados microbiológicos intraoperatorios, el criterio elegido fue el siguiente: sí en más del 50% de los cultivos crece el mismo microorganismo, éste es considerado como un resultado positivo (verdadero positivo) para infección periprotésica. Si el crecimiento se observa en menos del 50% de las muestras intraoperatorias, la decisión de considerarlo un resultado positivo (verdadero positivo) o negativo (falso positivo) se basará en el cuadro clínico y en la opinión de nuestros especialistas-consultores del servicio de enfermedades infecciosas (Dr. Carles Pigrau y Dra. Dolors Rodríguez-Pardo).

El diagnóstico final de infección protésica se realiza cuando el paciente cumple con, al menos, uno de los siguientes criterios, siguiendo las recomendaciones de la **IDS**^{16,22,23,212-214}.

1. Existencia de una fístula crónica que comunica con la prótesis.
2. Existencia de pus dentro de la articulación, observado durante la cirugía.
3. Al menos dos cultivos positivos para la misma bacteria en muestras periprotésicas intraoperatorias.
4. Positividad del estudio histológico de las muestras intraoperatorias (inflamación aguda).

El **objetivo del estudio** es examinar la fiabilidad diagnóstica para aislar la bacteria patógena usando muestras de cultivo obtenidas a través de una BIP; esta se realiza como parte del estudio preoperatorio en pacientes con sospecha de IPP crónica pero donde el resultado de la punción articular ha sido una "artrocentesis seca". Comparamos los resultados de los cultivos de la BIP preoperatoria con el resultado de los cultivos de las muestras periprotésicas intraoperatorias, recogidas durante el primer tiempo de un recambio en dos tiempos.

En base a esta comparación se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo así como la fiabilidad global (*accuracy*) de la BIP. A su vez se estudiaron las posibles complicaciones asociadas a la realización de la prueba.

TRABAJO 2: *Corona PS; Espinal L; Rodríguez-Pardo D; Pigrau C; Larrosa N; Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients with Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. Journal of Arthroplasty 2014 Aug; 29(8): 1617-21.*

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes, consecutivamente tratados en nuestra Institución entre 2007 y 2011, en los que se aisló un coco gram-positivo durante la re-operación realizada por una infección crónica de una prótesis de rodilla o cadera. Se consideró "re-operación" las siguientes circunstancias:

- 1) El primer tiempo de una revisión protésica en dos tiempos (n:77)
- 2) La retirada del implante infectado seguido por la realización de una artrodesis de rodilla (n:25) o una artroplastia de resección de cadera (n:10).
- 3) Una revisión protésica en un tiempo (n:1)

En ningún caso, una cirugía de desbridamiento protésico con retención del implante (DAIR) fue aceptada en esta cohorte de pacientes.

Se recogieron datos demográficos, datos sobre la localización y el tipo de prótesis infectada así como del tipo de bacteria aislada y su sensibilidad antibiótica según la metodología del laboratorio de microbiología de nuestro hospital. Todos los pacientes fueron clasificados siguiendo el sistema de Tsukayama ¹⁰, que clasifica las infecciones periprotésicas basándose en el tiempo transcurrido desde su implantación.

En esta serie de pacientes solo las infecciones crónicas (tipo IV) fueron consideradas para su inclusión en el estudio.

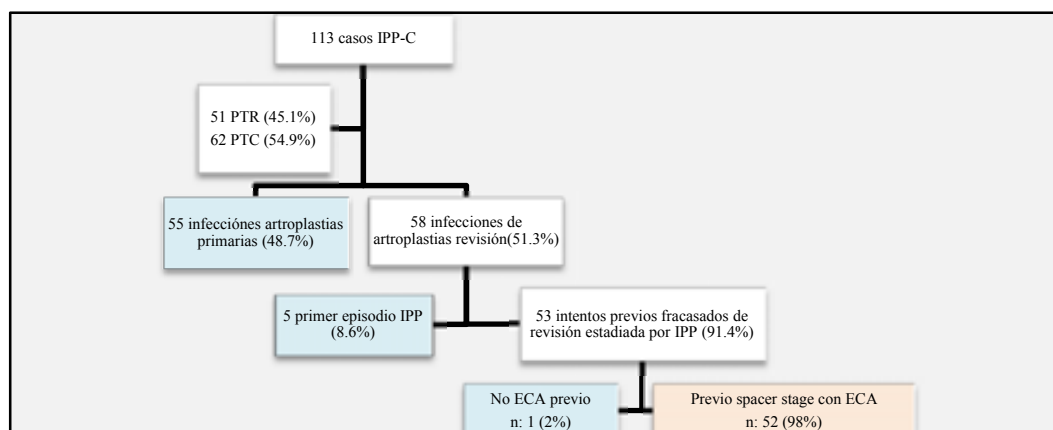
En todos los casos, los antibióticos fueron interrumpidos al menos 2 semanas antes de la intervención. En un intento de aumentar la fiabilidad de nuestro estudio, solo los cultivos de muestras intraoperatorias fueron examinados; datos obtenidos de aspiraciones articulares preoperatorias o biopsias no fueron considerados. Durante la cirugía y previamente a la administración de los antibióticos preoperatorios, al menos 6 muestras de tejidos periprotésicos fueron recogidos para el estudio microbiológico.

Un cultivo fue considerado positivo sólo si el mismo microorganismo fue aislado en al menos 2 muestras diferentes. El diagnóstico final de infección se estableció cuando el paciente cumpliera, al menos, uno de los siguientes criterios, como recomienda la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (*IDSA*)^{22,196}:

1. Existencia de una fístula crónica que comunica con la prótesis.
2. Existencia de pus dentro de la articulación, observado durante la cirugía.
3. Al menos dos cultivos positivos para la misma bacteria en muestras periprotésicas intraoperatorias.
4. Positividad del estudio histológico de las muestras intraoperatorias (inflamación aguda).

Los pacientes se dividieron en dos grupos en función si un espaciador de cemento con antibiótico (*ECA*) había sido usado previamente o no. **Grupo A:** no existía historia previa del uso de un *ECA* y **Grupo B:** historia previa del uso de un *ECA*. Finalmente, 61 pacientes fueron incluidos en el Grupo A y 52 pacientes en el Grupo B (*Fig. 15*). También se analizó el tipo de espaciador de cemento con antibiótico utilizado. En todos los pacientes del Grupo B la presencia de gentamicina en los espaciadores fue confirmada, sola o en combinación con otros antibióticos (mayoritariamente vancomicina y, en algunos casos, clindamicina).

En nuestro laboratorio de microbiología, los microorganismos son clasificados como “resistentes” o “sensibles” a un antibiótico específico siguiendo los puntos de corte establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI; *Clinical and Laboratory Standards Institute*). Los antibióticos evaluados se basaron en el tipo de microorganismo aislado (*Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Enterococcus*).

Fig. 15: Diagrama de flujo con la selección de los casos.

Metodología del laboratorio de microbiología:

Las muestras fueron transferidas al laboratorio en contenedores plásticos estériles. Se inocularon directamente en medios de cultivo convencionales, líquidos o sólidos, para el crecimiento de bacterias aerobias y anaerobias (placas de agar-sangre enriquecidas con un 5% de sangre bovina estéril y caldo de tioglicolato). Los cultivos en agar-sangre se incubaron a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂, y se realizó una lectura diaria de las placas. Los cultivos en caldo de tioglicolato fueron incubados a 37°C con aire atmosférico, y fueron también revisados diariamente. Si cualquier crecimiento se sospechó en el líquido de cultivo anaerobio, entonces se re-cultivaba en un medio de Schaefer con una placa de agar sangre bovina al 5%, con y sin antibióticos, y se incubó en una atmósfera anaerobia. Los cultivos fueron considerados negativos si no se observó ningún crecimiento en 12 días. El microorganismo aislado se identificó con métodos convencionales bioquímicos y test metabólicos (plasmacoagulasa en el caso de los *Staphylococcus*) o usando un sistema automático (Vitek o API System de bioMérieux Inc., Marcy-L'Étoile, France). La susceptibilidad antibiótica fue valorado mediante el test de susceptibilidad de difusión de disco (Neo-SensitabsTM, ROSCO Diagnostica A/S, Dinamarca), E-Test (bioMérieux Inc.) o la técnica de microdilución (MicroScan WalkAway System, Siemens Healthcare Diagnostics). Los antibióticos testados fueron seleccionados en función del microorganismo aislado (**Tabla 10**). Los test de susceptibilidad fueron realizados e interpretados según las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).

Análisis estadístico:

Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes. El test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher se usaron para comparar variables categóricas. El análisis estadístico se realizó con el programa de análisis estadístico *Stata Data Analysis and Statistical Software*, version 11.2

(StataCorp LP, Texas, USA). Todos los métodos estadísticos fueron test bidireccionales (two-tailed) y el punto de corte para tener significancia estadística fue una $p < 0.05$.

TRABAJO 3: Corona PS, Barro V, Mendez M, Caceres E, Flores X. Industrially Prefabricated Cement Spacers: Do Vancomycin- and Gentamicin-impregnated Spacers Offer Any Advantage? Clin Orthop Relat Res. 2014 Mar;472(3):923-32.

Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes tratados en nuestra Unidad por una infección periprotésica crónica de cadera o de rodilla mediante un protocolo de recambio protésico en dos tiempos en los que se usó o bien un espaciador prefabricado impregnado con gentamicina o bien con una combinación de vancomicina-gentamicina. Todos los pacientes fueron informados y firmaron el consentimiento para ser incluidos en el estudio.

Los espaciadores con gentamicina se usaron de forma exclusiva desde Enero de 2006 hasta Mayo del 2009; los espaciadores con una combinación de vancomicina-gentamicina se usaron desde Junio del 2009 hasta Julio del 2011; entre el uso de uno y otro no existió superposición. Un total de 51 pacientes fueron tratados durante el periodo que comprende el estudio. De estos, 10 se perdieron durante el seguimiento (6 en el grupo de gentamicina y 4 en el grupo de vancomicina-gentamicina), quedando 41 pacientes finalmente evaluables para el estudio. Un total de 46 espaciadores se usaron en estos 41 pacientes. El seguimiento mínimo admitido en el estudio fue de 12 meses tras el segundo tiempo (rango: 12,4-64,7 meses). El grupo de estudio estaba constituido por 20 hombres y 21 mujeres, con un rango de edad comprendido entre los 34 y 84 años de edad.

Ambos espaciadores son manufacturados por la misma empresa (*Tecres S.P.A*[®], Sommacampagna, Verona, Italia). Se recogieron datos demográficos, datos sobre el estado inmunológico de los pacientes (utilizando la clasificación de *McPherson*¹²³), la localización y el tipo de la prótesis, datos sobre el resultado microbiológico, el tiempo transcurrido entre la primera y segunda fase del recambio en dos tiempos. También se recopilaron datos sobre las existencia de efectos adversos farmacológicos, complicaciones y del resultado clínico tras el procedimiento. Todos los casos se clasificaron utilizando la clasificación de Tsukayama, que clasifica la infección periprotésica en función del tiempo transcurrido desde la implantación¹⁰. Solo los pacientes con infección crónica (Tipo IV) fueron admitidos en el estudio.

Los pacientes se dividieron en dos grupos en función del tipo de espaciador utilizado: espaciador manufacturado impregnado con gentamicina o con vancomicina-gentamicina. Veinte espaciadores fueron implantados en el grupo de pacientes con espaciadores con gentamicina (43,47%) y 26

(56,53%) en el grupo de espaciadores con vancomicina-gentamicina (**Tabla 4**).

Según la clasificación “sistémica” de McPherson, que clasifica a los pacientes según sus enfermedades de base en 3 tipos de huéspedes, 16 pacientes fueron clasificados como tipo A-sin compromiso inmunológico (39%), 22 como tipo B-compromiso inmunológico moderado (54%) y tres como tipo C-compromiso inmunológico severo (7%). En todos los pacientes, el inicio de los síntomas de infección ocurrieron al menos tras 4 semanas tras la implantación de la artroplastia, es decir una infección crónica postoperatoria tipo IV de Tsukayama. En 27 casos (66%), el implante infectado fue una artroplastia primaria y en 14 casos (34%) fue una artroplastia de revisión (**Tabla 4**).

El diagnóstico final de infección fue establecido cuando el paciente cumplía al menos uno de los siguientes criterios, según recomienda la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (**IDSA**)²²:

1. Existencia de una fístula crónica que comunica con la prótesis.
2. Existencia de pus dentro de la articulación, observado durante la cirugía.
3. Al menos dos cultivos positivos para la misma bacteria en muestras periprotésicas intraoperatorias.
4. Positividad del estudio histológico de las muestras intraoperatorias (inflamación aguda).

Tabla 4: Información demográfica, características médicas y datos quirúrgicos de los grupos a estudio.

| Demografía | Grupo A: Gentamicina | Grupo B: Vanco-Genta | P valor |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------|
| Pacientes | 20 spac./19 pacient. | 26 spac./22 pacient. | |
| Edad (IC 95%) | 68,21(34,25-81,49) | 64,46 (35,16-84,19) | 0,388 |
| Sexo | 9 H (47%) / 10 M (53%) | 11 H (50%) / 11 M (50%) | 1,000 |
| IMC (Kg/m²) [IC 95%] | 29,92 (18-38) | 29,26 (21-39) | 0,574 |
| McPherson A | 6 (32%) | 10 (44,5%) | 0,491 |
| McPherson B | 12 (63%) | 10 (45%) | |
| McPherson C | 1 (5%) | 2 (10%) | |
| Rodilla vs. Cadena | 11 (57,89%) / 8 (42,11%) | 10 (45,45%) / 12 (54,55%) | 0,536 |
| Primaria vs. Revisión | 14 (73,68%) / 5 (26,32%) | 13 (59,09%) / 9 (40,91%) | 0,510 |
| Tiempo entre 1T-2T (IC95%) | 97,39 días (34-235 días) | 214,26 días (47-500 días) | 0,010 |

Descripción de los espaciadores:

El espaciador de rodilla impregnado con gentamicina se denomina **SpacerK**[®] (Tecres[®], Verona, Italia); es manufacturado en la fábrica con un diseño que imita a una prótesis de rodilla condilar ultracongruente (**Fig. 16**) usando cemento acrílico impregnado en gentamicina y producido en 3 tallas. Las tres tallas contienen, respectivamente, 0,8 gramos, 1,1 gramos y 1,8 gramos de gentamicina activa. El espaciador de rodilla impregnado con vancomicina-gentamicina se denomina **Vancogenx**[®] (Tecres[®], Verona, Italia) y está cargado con una concentración 1:1 de antibióticos, conteniendo un

total de 0,9 gramos, 1,3 gramos y 1,9 gramos de ambos antibióticos, dependiendo de la talla.

El espaciador de cadera impregnado con gentamicina se denomina **SpacerG[®]** (Tecres[®], Verona, Italia); es manufacturado en la fábrica imitando una prótesis femoral (**Fig. 17**) usando cemento acrílico impregnado en gentamicina. La parte interna del espaciador consiste en una varilla de acero inoxidable que le otorga estabilidad mecánica. Estos espaciadores están disponibles en 6 versiones: tres tallas de cabeza femoral (46, 54 y 60 mm) con, o bien un vástago corto (153-168 mm) o bien un vástago largo (275-290 mm). Dependiendo del tamaño de la cabeza y de la longitud del vástago los espaciadores contienen de 1,2 a 3,2 gramos de gentamicina activa. El espaciador de cadera impregnado con vancomicina-gentamicina se denomina **Vancogenx[®]** (Tecres[®], Verona, Italia) y está cargado con una concentración 1:1 de antibióticos, conteniendo un total de 1,1 a 3,2 gramos de ambos antibióticos, dependiendo de la talla del espaciador.

Fig. 16. Radiografía de un espaciador prefabricado de rodilla.



Fig. 17. Radiografía de un espaciador prefabricado de cadera.



Técnica quirúrgica:

El mismo protocolo de revisión en dos tiempos fue usado en todos los casos. En el *primer tiempo* se realiza la extracción de los implantes, del cemento (en implantes cementados) y de todo el material extraño que pudiera existir; posteriormente se procede a realizar un desbridamiento exhaustivo de todo el tejido necrótico o desvitalizado. Previo a la administración del antibiótico preoperatorio al menos 6 muestras de tejido periprotésico son recogidas para el estudio microbiológico. El campo quirúrgico es profusamente irrigado con un sistema de baja presión y usando solución salina. Posteriormente se procede a la implantación de un espaciador prefabricado de cemento con antibiótico. Según nuestro protocolo, el *segundo tiempo* quirúrgico se realiza sólo tras completar un mínimo de 12 semanas de tratamiento sistémico oral (6-8 semanas si la opción es endovenosa) y cuando los valores de proteína C-reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) han retornado a la normalidad. Los pacientes, tras el alta hospitalaria, fueron seguidos de forma ambulatoria. En el seguimiento se recogieron datos sobre la existencia de complicaciones relacionadas con el espaciador, incluyendo luxación de los mismos, ruptura, recurrencia de la infección, pérdida de hueso relacionable con el espaciador y efectos secundarios debidos a los antibióticos del espaciador.

En el *segundo tiempo* quirúrgico se utilizó, de forma rutinaria, el análisis intraoperatorio de los polimorfonucleares (PMN) identificados en cortes congelados de muestras intraoperatorias para identificar la persistencia de la infección en el momento de la cirugía. Se usó el *criterio de Feldman*, esto es, la existencia de al menos 5 PMN en al menos 5 campos de gran magnificación microscópica¹⁰⁵. Al menos 6 muestras periprotésicas fueron recogidas durante el segundo tiempo para el estudio microbiológico¹⁹⁵. Todos los paciente siguieron un régimen antibiótico similar tras la cirugía, decidido en sesión conjunta con el servicio de enfermedades infecciosas (Dr. Carles Pigrau y Dra. Dolors Rodríguez-Pardo). En general, el tratamiento antibiótico se seleccionó según el perfil de sensibilidad de la bacteria; si teníamos la opción de un antibiótico oral (con elevada biodisponibilidad), un tratamiento de 12 semanas de duración fue utilizado; si no, un curso mínimo de 6 semanas de un antibiótico endovenosos fue el tratamiento elegido. Con las infecciones estafilocócicas, un tratamiento combinado incluyendo rifampicina fue la opción antibiótica de elección; en las infecciones por bacterias gram-negativas las fluorquinolonas fueron los antibióticos preferidos.

En todos los casos se dispusieron de los cultivos de las muestras operatorias recogidas durante el primer tiempo de cirugía. El microorganismo más comúnmente aislado fue el *Staphylococcus* plasma-coagulasa negativo (**Tabla 5**). Los cultivos fueron negativos en 5 pacientes; pero cada uno de estos pacientes tenía una evidencia definitiva de infección²².

Tabla 5 Microorganismos aislados en las muestras intra-operatorias durante el 1^{er} tiempo quirúrgico.

| <i>Mono-microbiana</i> | <i>Poli-microbiana</i> | <i>Cultivos Negativos</i> |
|-------------------------------------|---|---------------------------|
| SPCN: 14 (9 MRSE) | SPCN + <i>Corynebacterium</i> : 1 | 5 (10,42%) |
| <i>S. aureus</i> : 4 (no MRSA) | <i>S. hominis</i> + <i>St. costellatus</i> : 1 | |
| <i>Propionibacterium acnes</i> : 7 | SPCN + <i>Propionibacterium acnes</i> : 1 | |
| <i>Pseudomonas stutzeri</i> : 1 | <i>E.coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> : 2 | |
| <i>Escherichia coli</i> : 1 | MRSE + <i>Enterococcus faecium</i> : 1 | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> : 1 | <i>P. acnes</i> + <i>Streptococcus viridans</i> : 1 | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> : 1 | <i>Streptococcus viridans</i> + <i>S. capitis</i> : 1 | |
| <i>Streptococcus oralis</i> : 1 | | |
| <i>Morganella morganii</i> : 1 | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> : 1 | | |

Leyenda: SPCN (*Staphylococcus* plasma-coagulasa negativo) MRSE (Methicillin-Resistant *Staphylococcus* plasma-coagulasa negativo) *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*) MRSA (Methicillin-Resistant *S. aureus*)

Protocolo de seguimiento de los pacientes:

Tras el segundo tiempo quirúrgico todos los pacientes fueron evaluados al menos una vez dentro de las primeras 6 semanas postoperatorias; a partir de entonces fueron revisados, aproximadamente, a los 3 meses, 6 meses y 1 año tras la cirugía. Posteriormente los pacientes siguieron una revisión anual.

Definimos **fracaso del tratamiento**¹⁹⁶ como la necesidad de cualquier nuevo procedimiento quirúrgico relacionado con infección, el mantenimiento de un tratamiento antibiótico supresivo o la existencia de signos clínicos de infección observados durante el seguimiento del paciente.

En la última visita de seguimiento, a cada paciente se le solicitó rellenar 3 cuestionarios. El dolor fue valorado en todos los pacientes con la escala VAS, que utiliza una simple escala numérica de 0 a 10²¹⁵. La valoración de la calidad de vida relacionada con la salud tras el procedimiento se realizó utilizando el *SF-12 Health Survey versión 2* (SF12v2)²¹⁶. Finalmente, los pacientes completaron un sencillo cuestionario de satisfacción, auto-administrado, en relación a su satisfacción con el procedimiento quirúrgico realizado²¹⁷. Los diferentes ítems se puntúan siguiendo una escala Likert de 4 puntos. La puntuación final es la media no ponderada de las puntuaciones de los ítems individuales, que oscilan entre 25 y 100 por ítem (siendo 100 la máxima puntuación de satisfacción).

Análisis estadístico:

Todos los datos fueron introducidos en una hoja de cálculo Excel[®] (Microsoft, Redmond, WA, EUA) y se utilizó el programa de gestión bioestadística SPSS[®] (SPSS 20.0 Student Version for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Diferencias entre variables cuantitativas en los grupos de estudio fueron analizadas usando el test de la t-Student para la comparación de medias, las muestras asimétricas fueron analizadas con el test no paramétrico de Gibbon, y las diferencias entre variables cualitativas

fueron analizadas con el test de chi-cuadrado. Un valor p de 0.05 o inferior fue considerado estadísticamente significativo. Se realizó un estudio de la potencia estadística con un alpha de 0.05 y la diferencia detectada en nuestro estudio.

7. RESULTADOS:

El apartado de resultados del trabajo de tesis doctoral, se corresponde con los resultados reportados en cada uno de los trabajos de investigación que conforman esta tesis.

TRABAJO 1: *Corona PS; Gil E; Guerra E; Soldado F; Amat C; Flores X; Pigrau C. Percutaneous interface biopsy in dry aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. Int Orthop. 2012 Jun;36(6):1281-6.*

Entre Enero del 2007 y Diciembre de 2010, se realizaron 24 biopsias de interfase protésica en 24 pacientes consecutivos (10 caderas y 14 rodillas) que fueron sometidos a una revisión protésica en dos tiempos por elevada sospecha de IPP crónica. En todos los casos se obtuvo una artrocentesis seca tras la punción articular.

Se realizó un análisis retrospectivo de estos 24 pacientes (13 mujeres y 11 hombres) cuya edad media al momento del estudio era de 70 años (rango, 63-88 años). En diecinueve casos la infección fue de un implante primario y en cinco de una artroplastia de revisión. En 17 pacientes (71%) los cultivos intraoperatorios fueron considerados positivos para infección. El número de muestras intraoperatorias recolectadas entre los pacientes considerados infectados y los que no fue similar (media de 5.6 muestras por paciente) En los pacientes con una IPP, el *Staphylococcus plasma-coagulasa negativo* (SPCN) fue el microorganismo más frecuentemente aislado en las muestras intraoperatorias (42% de los casos). El tipo de microorganismo implicado en las prótesis infectadas de esta serie es detallado en la **tabla 6**.

Tabla 6 Tipo y frecuencia de los microorganismos aislados en la BIP y en las muestras intraoperatorias.

| Microorganismo | Verdadero + (n:15) | Falso – (n:2) | Falso + (n:0) |
|---|--------------------|---------------|---------------|
| <i>Staphylococcus plasma-coagulasa negativo</i> | 5 | 2 | 0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 | 0 | 0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 2 | 0 | 0 |
| <i>Propionibacterium acnes</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Corynebacterium</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Peptoestreptococcus</i> | 1 | 0 | 0 |

Finalmente, debido a que no se evidenció crecimiento de ningún organismo en los cultivos de muestras intraoperatorias, y porque el resultado del estudio histológico fue a su vez negativo, 7 pacientes (29%) fueron considerados no infectados. La biopsia de interfase preoperatoria (BIP) fue capaz de identificar correctamente la infección en 15 de los 17 pacientes (verdaderos positivos). En

dos de los 17 pacientes infectados, las muestras obtenidas por la BIP fallaron en mostrar crecimiento bacteriano (falso negativo). No obtuvimos ningún caso de falso positivo, es decir, en ningún caso encontramos un resultado positivo en la BIP pero con un resultado negativo en las muestras intraoperatorias. Los 7 casos restantes, se consideraron verdaderos negativos para infección. Finalmente, no se evidenció ningún caso en el cual el microorganismo identificado en la BIP fuera diferente a aquel aislado en los cultivos de muestras intraoperatorias.

El número de muestras recogidas mediante la técnica en estudio (BIP) fue, de media, de 3,7 muestras por paciente.

La *sensibilidad* de la biopsia de interfase preoperatoria fue del 88,24% (IC 95%: 62.2%-97.9%). La *especificidad* de la prueba fue del 100% (IC 95%: 56%-98.6%). El *valor predictivo positivo* del test fue del 100% (IC 95%: 74.5%-99.3%). El *valor predictivo negativo* fue del 77.8% (IC 95%: 40.1%-96%). Finalmente, la fiabilidad del test (*accuracy*) que es definida como el ratio de todos los resultados correctos, tanto positivos como negativos, en relación al número total de resultados, fue del 92% (**Tabla 7**). En relación a las complicaciones relacionadas con la técnica, en todos los casos el paciente pudo ser dado de alta al día siguiente de realizar el procedimiento; no se identificaron complicaciones relacionadas con el procedimiento, tales como sangrados, hematomas, infecciones del trayecto de biopsia, etc.

Tabla 7 Tabla de contingencia 2x2 con los resultados de la biopsia de interfase protésica (BIP)

| <i>Resultado verdadero (muestras intraop.)</i> | | | |
|---|------------------|---------------------|--------------|
| Resultados BIP | Infectado | No infectado | Total |
| Positivo | 15 (verdadero +) | 0 (falso +) | 15 |
| Negativo | 2 (falso -) | 7 (verdadero -) | 9 |
| Total | 17 (infectados) | 7 (no infectados) | 24 |
| <i>Sensibilidad 88,2%; Especificidad 100%; Accuracy 92%</i> | | | |

TRABAJO 2: *Corona PS; Espinal L; Rodríguez-Pardo D; Pigrau C; Larrosa N; Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients with Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. Journal of Arthroplasty 2014 Aug; 29(8): 1617-21.*

Realizamos un análisis retrospectivo en 113 pacientes consecutivamente tratados en nuestro centro entre 2007 y 2011. En estos pacientes se obtuvieron un total de 147 aislamientos de bacterias coco gram-positivas en el momento de una re-operación tras una infección crónica de una prótesis total de cadera o de rodilla. Nuestra serie incluye 58 hombres (51,3%) y 55 mujeres (48,7%); con una media de edad en el momento de la intervención de 75,7 años (IC95%: 66,9-80,1). Se recolectó información de 51 pacientes con prótesis de rodilla infectada y de 62 con prótesis de cadera infectada. En 55 casos (48,7%) el implante infectado correspondía a una artroplastia primaria, en 58 casos (51,3%) a una artroplastia de revisión infectada. Las características quirúrgicas y la selección de los casos están resumidos en la figura 16.

Perfil de los microorganismos identificados:

El coco gram-positivo (CGP) más frecuentemente aislado en esta serie de infecciones periprotésicas crónicas fue *Staphylococcus plasma-coagulasa negativo* (SPCN), que fue identificado en el 72.8% de los 147 aislamientos de CGP. *Staphylococcus aureus* fue identificado en 23 (15.6%) de los cultivos de muestras intraoperatorias, de éstos, 6 fueron cepas resistentes a la meticilina (MRSA) y 17 fueron cepas sensibles (MSSA); en 10 casos se aisló una especie de *Streptococcus*, en el 4.1% de los aislamientos crecía un *Enterococcus faecalis* (6 casos) y en un único caso la especie identificada correspondía a un *Enterococcus faecium* (0.7%). Toda la información microbiológica aparece detallada en la **Tabla 8**. Noventa y tres de las infecciones periprotésicas fueron monomicrobianas (76.8%); en 27 de los casos (19.8%) se identificó una combinación de 2 organismos CGP.

Tabla 8 Resumen de los CGP aislados en los casos de IPP-C.

| <i>Coco Gram-positivo aislado</i> | <i>Numero</i> | <i>Porcentaje</i> |
|-------------------------------------|---------------|-------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 17 | 11.6% |
| <i>MRSA</i> | 6 | 4.1% |
| <i>SPCN no filiado</i> | 68 | 46.25% |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 31 | 21.1% |
| <i>SPCN filiado no-epidermidis</i> | 8 | 5.4% |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 1 | 0.7% |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 6 | 4.1% |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 7 | 4.8% |
| <i>Streptococcus β-haemolyticus</i> | 3 | 2% |

Leyenda: CGP (coco gram-positivo) IPP-C (infección periprotésica crónica)

MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) **SPCN** (*Staphylococcus plasma-coagulasa negativo*)

Perfil de sensibilidad antibiótica:

El perfil de sensibilidad antibiótica de todas las bacterias a los antibióticos específicos aparece detallada en la **tabla 9**. En resumen, 32% de los CGP aislados en esta serie de IPP crónicas eran resistentes a la gentamicina y un 40.6% a la tobramicina. Entre los 145 CGP testados, 31 (21.4%) fueron resistentes a la rifampicina. En nuestra serie no encontramos ningún caso de resistencia a la vancomicina. El porcentaje de resistencia a la gentamicina en *Staphylococcus aureus* fue del 13%; en SPCN alcanzó el 39,25%. El perfil de sensibilidad de cada bacteria se muestra detalladamente en la **tabla 10**. No se encontraron diferencias en el perfil de sensibilidad antibiótica entre las bacterias aisladas con relación a la localización de la prótesis (cadera o rodilla) o al sexo del paciente.

Tabla 9 Perfil de sensibilidad antibiótica los CGP asociados con IPP-C.

| Antibiótico | Sensible (%) | Resistente (%) | Total |
|----------------|--------------|----------------|-------|
| Penicilina | 90 (68.7%) | 41 (31.3%) | 131 |
| Cloxacilina | 73 (56.6%) | 56 (43.4%) | 129 |
| Ampicilina | 9 (90%) | 1 (10%) | 10 |
| Cefotaxima | 10 (100%) | 0 (0%) | 10 |
| Eritromicina | 67 (48.2%) | 72 (51.8%) | 139 |
| Clindamicina | 94 (67.6%) | 45 (32.3%) | 139 |
| Cotrimoxazol | 90 (68.7%) | 41 (31.3%) | 131 |
| Ciprofloxacino | 65 (49.6%) | 66 (50.4%) | 131 |
| Levofloxacino | 15 (93.7%) | 1 (6.2%) | 16 |
| Vancomicina | 144 (100%) | 0 (0%) | 144 |
| Teicoplanina | 137 (100%) | 0 (0%) | 137 |
| Daptomicina | 4 (100%) | 0 (0%) | 4 |
| Rifampicina | 114 (78.6%) | 31 (21.4%) | 145 |
| Tobramicina | 73 (59.35%) | 50 (40.65%) | 123 |
| Gentamicina | 98 (68.1%) | 46 (32%) | 144 |
| Linezolid | 126 (100%) | 0 (0%) | 126 |

Tabla 10. Porcentaje de resistencias antibióticas entre los CGP aislados en IPP crónicas.

| Antibiótico | MSSA | MRSA | SPCN no id ¹ | <i>S. epidermidis</i> | SPCN id pero no-epidermidis ² | <i>E. faecium</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>St. viridans</i> | <i>St. b-hemol</i> |
|----------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------------------|--|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Penicilina | 94.1% (16/17) | 100% (6/6) | 88.2% (60/68) | 93.3% (28/30) | 62% (5/8) | 100% (1/1) | 0% (0/6) | 28.6% (2/7) | 0% (0/3) |
| Cloxacilina | 0% (0/17) | 100% (6/6) | 47% (31/ 66) | 46.7% (14/30) | 25% (2/8) | No testado | No testado | No testado | No testado |
| Ampicilina | No testado | No testado | No testado | No testado | No testado | 100% (1/1) | 0% (0/6) | 0% (0/2) | 0% (0/1) |
| Cefotaxima | No testado | No testado | No testado | No testado | No testado | No testado | No testado | 0% (0/7) | 0% (0/3) |
| Eritromicina | 37.5% (6/16) | 66.7% (4/6) | 58.2% (39/67) | 43.3% (13/30) | 37.5% (3/8) | 100% (1/1) | 100% (6/6) | 57.1% (4/7) | 33.3% (1/3) |
| Clindamicina | 17.6% (3/17) | 20% (1/5) | 36.8% (25/68) | 36.7% (11/30) | 25% (2/8) | 100% (1/1) | 100% (6/6) | 14.3% (1/7) | 33.3% (1/3) |
| Cotrimoxazol | 0% (0/17) | 0% (0/6) | 40.3% (27/67) | 30% (9/30) | 57.1% (4/7) | 100% (1/1) | 0% (0/6) | 50% (1/1) | 33.3% (1/3) |
| Ciprofloxacino | 35.3% (6/17) | 100% (6/6) | 52.9% (36/68) | 46.7% (14/30) | 100% (1/1) | No testado | No testado | No testado | No testado |
| Levofloxacino | No testado | No testado | No testado | 100% (1/1) | No testado | 100% (1/1) | 0% (0/6) | 0% (0/6) | 0% (0/3) |
| Vancomicina | 0% (0/17) | 0% (0/6) | 0% (0/68) | 0% (0/31) | 0% (0/8) | 0% (0/1) | 0% (0/6) | 0% (0/5) | 0% (0/1) |
| Teicoplanina | 0% (0/17) | 0% (0/6) | 0% (0/68) | 0% (0/31) | 0% (0/8) | 0% (0/1) | 0% (0/6) | 0% (0/1) | No testado |
| Daptomicina | No testado | 0% (0/2) | 0% (0/1) | 0% (0/1) | No testado | No testado | No testado | No testado | No testado |
| Rifampicina | 17.6% (3/17) | 0% (0/6) | 15% (15/68) | 25.8% (8/31) | 12.5% (1/8) | 0% (0/1) | 66.7% (4/6) | 0% (0/7) | 0% (0/1) |
| Tobramicina | 13.3% (2/15) | 50% (3/6) | 47.7% (31/65) | 35.7% (10/28) | 37.5% (3/8) | No testado | No testado | No testado | No testado |
| Gentamicina | 11.8% (2/17) | 16.7% (1/6) | 41.2% (28/68) | 35.5% (11/31) | 37.5% (3/8) | No testado | No testado | No testado | No testado |
| Linezolid | 0% (0/14) | 0% (0/6) | 0% (0/66) | 0% (0/29) | 0% (0/1) | 0% (0/1) | 0% (0/1) | 0% (0/1) | 0% (0/1) |

Leyenda: MSSA: *Staphylococcus aureus* meticilina-sensible MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente; SPCN no id¹: *Staphylococcus* Plasma-Coagulasa Negativo no-identificado; SPCN id pero no-epidermidis²: especie identificada de *Staphylococcus* Plasma-Coagulasa Negativo diferente a *S. epidermidis*; *E.*: *Enterococcus* ; *St.*: *Streptococcus* ; *St. b-hemol*: *Streptococcus* beta-haemolítico.

La exposición previa a un espaciador de cemento con antibiótico (ECA) se correlacionó con una mayor tasa de resistencia entre los casos de fracaso tras un recambio protésico en dos tiempos. En los 52 pacientes en los que se pudo confirmar la utilización previa de un ECA, la gentamicina fue el antibiótico seleccionado para impregnar el espaciador en todos los casos (de forma aislada o combinada con diferentes antibióticos). En ningún caso en esta serie se administraron aminoglucósidos sistémicos. En general, la tasa de resistencia a la gentamicina en la cohorte de pacientes re-intervenidos tras un fracaso previo de un recambio en dos tiempo (y donde se utilizó un ECA) fue significativamente superior a la de los pacientes sin contacto previo con un ECA (49.2% [30/61] vs. 19.3% [16/83]; p:0.0001). Dicho incremento en la resistencia antibiótica fue también observada en el caso de la tobramicina (52.7% [29/55] vs. 30.9% [21/68]; p: 0.014). Toda esta información se detalla en la **tabla 11**. Esta resistencia a la gentamicina se observó en 27 de los 47 (57.4%) aislamientos de SPCN (**Tabla 12**) tras el uso de un ECA en comparación a los 15 de 60 (25%) SPCN aislados en casos de infección sin historia previa del uso de ECA (p: 0.001). También se identificó un aumento estadísticamente significativo en la tasa de resistencia antibiótica de los SPCN en los casos tras un fracaso previo de un recambio en 2 tiempos con ECA con respecto a la tobramicina (p:0.003). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la susceptibilidad antibiótica con otros tipos de bacterias.

Tabla 11: Resistencias a los *aminoglucósidos-glicopéptidos* (%) entre los CGP con o sin exposición previa a un ECA

| <i>Antibiótico</i> | <i>(%) Resistencia GPC con ECA previo</i> | <i>(%) Resistencia GPC sin ECA previo</i> | <i>Total</i> | <i>p-valor</i> |
|--------------------|---|---|----------------|----------------|
| Vancomicina | 0% (0/61) | 0% (0/83) | 0% (0/144) | - |
| Teicoplanina | 0% (0/59) | 0% (0/78) | 0% (0/137) | - |
| Tobramicina | 52.7% (29/55) | 30.9% (21/68) | 40.6% (50/123) | 0.014 |
| Gentamicina | 49.2% (30/61) | 19.3% (16/83) | 31.9% (46/144) | 0.0001 |

Tabla 12: Resistencias a los *aminoglucósidos-glicopéptidos* (%) entre los SPCN con o sin exposición previa a un ECA

| <i>Antibiótico</i> | <i>(%) Resistencia SPCN con ECA previo</i> | <i>(%) Resistencia SPCN sin ECA previo</i> | <i>Total</i> | <i>p-valor</i> |
|--------------------|--|--|----------------|----------------|
| Vancomicina | 0% (0/47) | 0% (0/60) | 0% (0/107) | - |
| Teicoplanina | 0% (0/47) | 0% (0/60) | 0% (0/107) | - |
| Tobramicina | 60.5% (26/43) | 31.0% (18/58) | 43.6% (44/101) | 0.003 |
| Gentamicina | 57.4% (27/47) | 25% (15/60) | 39.2% (42/107) | 0.001 |

TRABAJO 3: *Corona PS, Barro V, Mendez M, Caceres E, Flores X. Industrially Prefabricated Cement Spacers: Do Vancomycin- and Gentamicin-impregnated Spacers Offer Any Advantage? Clin Orthop Relat Res. 2014 Mar;472(3):923-32.*

Al final del seguimiento, no se observó diferencia en la frecuencia de recidiva de la infección entre los dos grupos. En el grupo de vancomicina-gentamicina y en el grupo de gentamicina, al final del seguimiento, tras la revisión protésica en dos tiempos, 4 de 20 (20%) y 4 de 26 (15,38%) pacientes experimentaron recidiva de la infección respectivamente ($p=0,73$). Fuimos incapaces de encontrar ningún factor que se pudiera asociar con un incremento del riesgo de recurrencia de la infección. En global, la recurrencia apareció en 8 de los 46 pacientes a los que se les realizó un recambio protésico en dos tiempos usando un espaciador articulado prefabricado, lo que da un porcentaje global de erradicación de la infección del 83%. A todos los pacientes, excepto en tres casos (todos en el grupo de espaciadores con vancomicina-gentamicina) se les pudo realizar la reimplantación de una nueva prótesis. Dos de esos tres pacientes a los que no se les pudo reimplantar una nueva prótesis presentaron recurrencia de la infección (con una herida supurante) durante el periodo sin antibióticos previos al segundo tiempo. Ambos pacientes fueron sometidos a otro procedimiento de desbridamiento e implantación de un nuevos espaciador articulado (re-primer tiempo). Al momento del estudio, ambos estaban a la espera de la realización del segundo tiempo quirúrgico. Al otro paciente no se le realizó el segundo tiempo, porque por su estado médico no fue considerado candidato para poder ser sometido a un procedimiento quirúrgico mayor.

En tres pacientes, dos en el grupo de gentamicina y uno en el grupo de vancomicina-gentamicina, fue necesario repetir el primer tiempo quirúrgico debido a la recurrencia de la infección antes de que pudiera ser considera controlada y que se pudiera programar el segundo tiempo quirúrgico (**Tabla 13**). Hubieron pocas complicaciones asociadas con los espaciadores, y no se encontraron diferencias entre los grupos. En el grupo de gentamicina observamos dos luxaciones del espaciador, una de un espaciador de rodilla y otra de un espaciador de cadera. En el grupo de vancomicina-gentamicina solo existió una luxación de un espaciador de cadera. Dentro del grupo de gentamicina se objetivo un caso de necrosis cutánea en un paciente con un espaciador de rodilla. No existió ningún caso de necrosis cutánea entre los espaciadores de vancomicina-gentamicina. No se recogió ninguna complicación relacionable con toxicidad sistémica a los antibióticos, así mismo, tampoco ningún caso de ruptura del espaciador ni ningún fenómeno de reacción adversa al par de fricción cemento-cemento. No existieron diferencias entre los grupos en términos de calidad de vida, dolor ni en la satisfacción de los pacientes con el procedimiento (**Tabla 14**).

Tabla 13: Descripción de los casos: variables quirúrgicas y del seguimiento.

| Nº | Sexo | Prótesis | Tipo | McPher. | Bacteria | Esp. | 2º tiempo | Complic. | Intervalo 1T-2T (meses) | FU (meses) | Control infección |
|----|------|----------|-------|---------|---|------|------------|----------|-------------------------|------------|-------------------|
| 1 | H | PTR | Prim. | A | <i>Pseudomonas stutzeri</i> | VG | Hinge-C | Hematoma | 6.03 | 18.50 | SI |
| 2 | M | PTR | Rev. | A | <i>P. acnes</i> + <i>S. viridans</i> | VG | Hinge-C | No | 8.30 | 24.77 | SI |
| 3 | M | PTR | Prim. | A | <i>S. capitis</i> + <i>S. viridans</i> | VG | Hinge-C | No | 3.40 | 20.20 | SI |
| 4 | H | PTR | Prim. | B | <i>P. acnes</i> | G | Revis-NC | No | 4.93 | 46.80 | SI |
| 5 | H | PTR | Prim. | C | MRSE | VG | Hinge-C | No | 9.20 | 23.20 | SI |
| 6 | M | PTR | Prim. | C | <i>E. coli</i> | G | FE-Artrode | Necrosis | 0.93 | 21.73 | SI |
| 7 | H | PTR | Prim. | A | <i>P. acnes</i> | G | Hinge-C | No | 2.83 | 22.57 | SI |
| 8 | H | PTR | Prim. | B | SPCN | G | Hinge-NC | Hematoma | 7.57 | 64.67 | SI |
| 9 | H | PTR | Prim. | B | Cultivo negativo | G | Revis-NC | No | 1.30 | 58.80 | SI |
| 10 | M | PTR | Prim. | B | Cultivo negativo | G | Hinge-NC | No | 5.00 | 59.77 | SI |
| 11 | M | PTR | Prim. | A | <i>S. aureus</i> | G | Hinge-NC | Luxación | 0.70 | 61.73 | NO |
| 12 | M | PTR | Rev. | A | MRSE | VG | FE-Artrode | No | 1.57 | 43.13 | SI |
| 13 | M | PTR | Prim. | A | SPCN | G | Revis-NC | No | 4.93 | 47.03 | SI |
| 14 | H | PTR | Prim. | A | SPCN + <i>Corynebacterium</i> | VG | Hinge-C | No | 3.83 | 39.00 | SI |
| 15 | M | PTR | Prim. | A | <i>P. acnes</i> | VG | Revis-NC | No | 4.30 | 31.20 | SI |
| 16 | M | PTR | Prim. | A | <i>P. acnes</i> + SPCN | VG | Revis-NC | No | 7.43 | 33.53 | SI |
| 17 | M | PTR | Prim. | A | <i>P. acnes</i> | G | Hinge-NC | No | 2.07 | 35.63 | SI |
| 18 | M | PTR | Rev. | B | <i>S. hominis</i> + <i>S. costellatus</i> | VG | Hinge-NC | No | 17.33 | 25.17 | SI |
| 19 | H | PTR | Prim. | B | MRSE | VG | Hinge-NC | Necrosis | 18.90 | 23.47 | SI |
| 20 | H | PTR | Prim. | A | MRSE | G | Hinge-NC | No | 38.97 | 14.17 | SI |
| 21 | M | PTR | Prim. | B | MRSE | G | Hinge-C | No | 7.67 | 40.53 | SI |
| 22 | M | PTR | Rev. | B | SPCN+ <i>Pseudomona sp.</i> | VG | Hinge-C | No | 0.80 | 25.33 | SI |
| 23 | H | PTC | Rev. | B | <i>P. acnes</i> | VG | Revis-NC | No | 4.43 | 25.33 | SI |
| 24 | H | PTC | Prim. | A | <i>S. pyogenes</i> | VG | Revis-NC | No | 7.93 | 31.63 | NO |
| 25 | H | PTC | Prim. | A | SPCN | VG | Revis-NC | No | 5.20 | 25.60 | SI |
| 26 | M | PTC | Rev. | B | Cultivo negativo | G | Revis-NC | No | 0.70 | 41.23 | SI |
| 27 | H | PTC | Rev. | B | <i>S. agalactie</i> | VG | Revis-NC | No | 3.57 | 20.70 | SI |
| 28 | M | PTC | Rev. | C | <i>P. acnes</i> | VG | TFA | Luxación | 16.67 | 28.40 | SI |
| 29 | H | PTC | Prim. | B | <i>S. aureus</i> | VG | Revis-NC | No | 3.73 | 30.03 | SI |
| 30 | H | PTC | Prim. | A | SPCN | VG | Revis-NC | Par. CPE | 16.00 | 32.80 | SI |
| 31 | H | PTC | Prim. | B | SPCN | G | Revis-NC | No | 6.07 | 48.00 | SI |
| 32 | M | PTC | Rev. | A | Cultivos negativos | G | Revis-NC | No | 0.77 | 50.30 | SI |
| 33 | H | PTC | Artr. | B | <i>P. acnes</i> | G | Revis-NC | Luxación | 1.90 | 28.60 | SI |
| 34 | M | PTC | Rev. | B | SPCN | G | Revis-NC | No | 7.73 | 42.83 | NO |
| 35 | H | PTC | Rev. | B | <i>S. aureus</i> | G | Revis-NC | No | 6.63 | 47.77 | SI |
| 36 | H | PTC | Rev. | B | <i>S. oralis</i> | VG | Revis-NC | No | 10.97 | 32.23 | NO |
| 37 | H | PTC | Rev. | B | <i>S. aureus</i> | VG | No 2T | Re-1T | 6.90 | 21.37 | NO |
| 38 | M | PTC | Rev. | B | MRSE | VG | TFA | No | 4.20 | 28.73 | SI |
| 39 | M | PTC | HAC | B | <i>E. coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | G | No 2T | Re-1T | 1.87 | 45.87 | NO |
| 40 | M | PTC | HAC | B | <i>E. coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | G | Revis-NC | No | 11.13 | 57.00 | SI |
| 41 | H | PTC | Prim. | A | Cultivos negativos | VG | Revis-NC | No | 5.77 | 30.60 | SI |
| 42 | M | PTC | Rev. | B | MRSE | VG | Revis-NC | No | 5.50 | 16.47 | SI |
| 43 | M | PTC | HAC | B | <i>S. aureus</i> | VG | No 2T | No 2T | 0.00 | 25.17 | SI |
| 44 | H | PTC | Prim. | B | <i>Morganella morganii</i> | G | No 2T | Re-1T | 25.80 | 23.47 | NO |
| 45 | H | PTC | Prim. | B | MRSE + <i>Enterococcus faecium</i> | VG | Revis-NC | No | 11.07 | 12.40 | SI |
| 46 | M | PTC | Prim. | A | <i>Enterococcus faecalis</i> | VG | No 2T | Re-1T | 10.47 | 14.17 | NO |

Leyenda: H(Hombre); M(Mujer); PTR(Prótesis Total Rodilla); PTC(Prótesis Total Cadera); Prim.(Prótesis primaria); Rev.(Prótesis revisión); HAC(Hemiartroplastia cadera); McPher.(Tipo sistémico McPherson); Esp.(Tipo de espaciador); G(espaciador Gentamicina); VG(Espaciador vanco-genta); Hinge-C(Prótesis bisagrada Cementada); Hinge-NC(Prótesis bisagrada No Cementada); Revis-NC(Prótesis de revisión No Cementada); FE-Artrode(Artrodesis con Fijación Externa); TFA(Artroplastia Total de Fémur); No 2T (2º tiempo no realizado); Par.CPE(Parálisis del CPE); Re-1T(repetición 1 tiempo); SPCN(*Staphylococcus* plasma-coagulasa negativo); MRSE(SPCN resistente a la meticilina); FU (follow-up): tiempo de seguimiento.

Tabla 14: Satisfacción del paciente, dolor y calidad de vida.

| <i>Cuestionarios</i> | <i>Espaciadores Gentamicina</i> | <i>Espaciadores Vanco-Genta</i> | <i>p-valor</i> |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------|
| SAPS (IC 95%) | 81.67 (25-100) | 70.63 (25-100) | 0.113 |
| SF-12-PSC (IC 95%) | 29.75 (17.41-39.71) | 31.75 (19.67-48.21) | 0.722 |
| SF-12-MSD (IC 95%) | 39.82 (15.35 -18.46) | 52.59 (28.85-68.95) | 0.131 |
| VAS (IC 95%) | 2.41 (0.00-8.00) | 2.81 (0.00-8.00) | 0.821 |

Leyenda: **SAPS:** self-administered patient satisfaction scale; **SF12-PSC:** Physical summary component ;
SF12-MSD: Mental summary component; **VAS:** Visual analogic scale

8. LIMITACIONES DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS:

Previamente a entrar en el apartado de discusión de la presente tesis tenemos que abordar el aspecto de las limitaciones de los estudios en que se basarán y que irremediamente tienen un papel importante en las conclusiones provenientes de los artículos que componen el trabajo de tesis. El apartado de limitaciones se corresponde con lo argumentado en cada uno de los artículos científicos que componen esta tesis.

TRABAJO 1: *Corona PS; Gil E; Guerra E; Soldado F; Amat C; Flores X; Pigrau C. Percutaneous interface biopsy in dry aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. Int Orthop. 2012 Jun;36(6):1281-6.*

Entre las limitaciones del presente estudio está su carácter retrospectivo, con las limitaciones inherentes a este diseño de estudio científico, especialmente lo que concierne a su limitación para obtener todos los datos que podrían ser potencialmente útiles. Otra limitación es que hemos considerado los resultados de los cultivos de las muestras intraoperatorias como el estándar con el que hemos comparado los resultados del test que estamos evaluando (la biopsia de interfase protésica). Como hemos explicado en el apartado de introducción, somos conscientes de que actualmente no existe ningún test que pueda considerarse como el patrón oro en el diagnóstico de la IPP crónica. Hemos utilizado los resultados de los cultivos intraoperatorios como nuestro estándar aunque en algunas series el rango de falsos negativos de los cultivos de muestras periprotésicas intraoperatorias ha sido tan alto como de un 10% ²¹⁸. En verdad, actualmente no existe una alternativa cierta a los cultivos de muestras intraoperatorias, y esto será así hasta que el papel de otras técnicas como la sonicación y las técnicas de diagnóstico molecular permanezca indefinido, y desde que los protocolos de cultivo prolongado y con medios enriquecidos hayan disminuido el porcentaje de infección periprotésica con cultivos negativos ¹⁶⁴.

TRABAJO 2: *Corona PS; Espinal L; Rodríguez-Pardo D; Pigrau C; Larrosa N; Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients with Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. Journal of Arthroplasty 2014 Aug; 29(8): 1617-21.*

Reconocemos limitaciones en el presente estudio. Los pacientes han sido tratados por múltiples cirujanos, sin un protocolo uniforme en la terapia antibiótica local, lo que resulta en el uso de diferentes tipos de espaciadores, familia de antibióticos, combinaciones de fármacos y dosis. En muchos casos los pacientes son recibidos desde otros centros sanitarios, y han recibido múltiples tratamientos previos, lo que hace extremadamente complicado recoger toda la información con

respecto a los tratamientos antibióticos previamente administrados. Sin embargo, en todos los espaciadores de esta serie se ha podido confirmar la presencia de gentamicina, y un enorme esfuerzo se ha realizado para confirmar la ausencia de la administración sistémica de aminoglucósidos en esta cohorte de pacientes. Somos conscientes de la posible existencia de factores inexplorados en el presente estudio que puede haber jugado un rol en la existencia de un mayor porcentaje de resistencias a los aminoglucósidos entre el grupo con exposición previa a espaciadores de cemento impregnados con gentamicina, pero el posiblemente mas importante, la administración previa de aminoglucósidos ha sido descartada. Esta es, desafortunadamente, una limitación inherente a todo estudio retrospectivo, por su incapacidad para recoger todos los datos que pueden ser potencialmente relevantes. Para confirmar nuestra observación serían necesarios posteriores estudios prospectivos, randomizados y de muestra suficiente que son difícilmente realizables en el campo de la infección periprotésica de cadera y rodilla.

TRABAJO 3: *Corona PS, Barro V, Mendez M, Caceres E, Flores X. Industrially Prefabricated Cement Spacers: Do Vancomycin- and Gentamicin-impregnated Spacers Offer Any Advantage? Clin Orthop Relat Res. 2014 Mar;472(3):923-32.*

Existen ciertas limitaciones en nuestro estudio. Primero, el estudio es retrospectivo con las limitaciones inherentes a un estudio de diseño retrospectivo, específicamente la incapacidad de obtener todos los datos que podrían ser útiles. Segundo, nuestro seguimiento (follow-up) se limitó a 12 meses debido a que hemos empezado a usar estos espaciadores de vancomicina-gentamicina en los últimos años. Futuros estudios deberían incluir un seguimiento longitudinal de los pacientes de esta serie. Tercero, existen potenciales factores de confusión, tal como el uso de diversos regímenes de tratamiento antibiótico y de las dosis utilizadas (incluso entre los espaciadores usados, debido a que las diferentes tallas presentan diferente cantidad de antibióticos), las comorbilidades de los pacientes del estudio y las diferencias del intervalo entre el primer y segundo tiempo quirúrgico entre los grupos de estudio. Cuarto, los espaciadores fueron usados de forma no selectiva, independientemente del perfil de sensibilidad antibiótica del microorganismo patógeno. Quinto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio y esto podría ser atribuible a un tamaño muestral insuficiente y a un déficit de potencia estadística del estudio, es decir un error estadístico tipo II; con la diferencia observada en nuestro estudio, únicamente se logró un poder del 6%, requiriendo un tamaño muestral de 1080 casos por grupo para poder detectar diferencias estadísticamente significativas, lo que supone una muestra enorme y no es realista en el ámbito de la IPP. Quinto, la definición seleccionada de IPP crónica podría ser considerada a su vez una limitación, aunque el uso de una definición estandarizada y aceptada, siguiendo las recomendaciones de la IDSA, minimiza este riesgo.

9. DISCUSIÓN:

El apartado discusión se estructurará en dos aspectos separados; la utilidad y el rol de la Biopsia de Interfase Protésica (BIP) dentro del armamento actual para el diagnóstico de la infección periprotésica crónica (*Trabajo 1*) y las implicaciones terapéuticas que tiene el diagnóstico microbiológico en el protocolo de recambio en dos tiempos usando espaciadores de cemento impregnado con antibióticos, centrándonos en la resistencia y utilidad de los aminoglucósidos, aislados o en combinación con vancomicina (*Trabajo 2 y 3*).

9.1 Diagnóstico de la infección periprotésica crónica: utilidad de la biopsia de interfase protésica.

En el estudio presentado se describe una técnica novedosa, no descrita hasta la fecha, con la que hemos demostrado una elevada fiabilidad para el aislamiento preoperatorio del microorganismo que infecta de forma crónica una prótesis de cadera o de rodilla y en donde, con la punción articular (artrocentesis) no se ha podido obtener una cantidad suficiente de líquido sinovial (*dry-tap*).

La identificación preoperatoria del microorganismo patógeno es fundamental en nuestro protocolo de tratamiento ante cualquier infección periprotésica crónica de cadera o de rodilla. Recordemos que el estándar internacional de tratamiento, y la opción elegida en nuestra Unidad, es el recambio protésico en dos tiempos^{15,22,26,27,178,179}. Esta modalidad de tratamiento, como hemos explicado, supone la colocación de un espaciador de cemento con antibiótico en el primer tiempo seguido de un curso postoperatorio de antibióticos sistémicos durante la denominada “spacer-stage”. Así como el antibiótico sistémico puede ser ajustado tras el resultado de los cultivos de las muestras intraoperatorias del primer tiempo, el tipo de antibiótico del espaciador debería ser elegido antes de realizar la cirugía, puesto que no tenemos opción para cambiar su contenido tras el primer procedimiento. Esto da una idea de la importancia del diagnóstico microbiológico en el periodo preoperatorio. Para identificar, preoperatoriamente, el microorganismo causante de la infección debemos obtener y procesar una muestra proveniente del área patológica, y aquí es donde aparecen

ciertos problemas. Las opciones son, o bien cultivar una muestra de líquido articular obtenida mediante una artrocentesis, o bien cultivar una muestra de tejido periprotésico obtenido por alguna técnica de biopsia.

Hemos señalado en la introducción que el confiar en los cultivos de muestras periprotésicas en casos de infección protésica crónica está en discusión, debido a la escasez de células planctónicas disponibles que tenemos en estas “*biofilm-related infections*”^{11,80,82,129,130,169}. Es por esto que recientemente se han desarrollado nuevas técnicas para mejorar la identificación bacteriana en casos de infección crónica. Una técnica actualmente muy en boga es la del tratamiento con ultrasonidos de los implantes retirados (sonicación), y el cultivo posterior del líquido donde estos implantes han sido “sonicados”¹¹⁵. También se han desarrollado métodos de diagnóstico molecular (basados en la detección de la información genética de las bacterias) que han sido promulgados como el futuro gold estándar en el diagnóstico de estas “*implant-related infections*”^{80,82} y que también pueden ser utilizados para analizar el líquido articular²¹⁹. La denominada sonicación parece proporcionar un incremento en la sensibilidad diagnóstica cuando se compara con los cultivos tradicionales de muestras tisulares¹¹⁵. Según William Costerton la mejoría en el resultado con la sonicación es debido a que produce que algunas bacterias estacionarias reviertan al fenotipo planctónico durante y tras la sonicación, y que estas células planctónicas son capaces de producir colonias cuando se cultivan en placas de agar¹⁴. Donde parece existir consenso es que una de las ventajas claras de la sonicación es su utilidad en casos donde se han administrado antibióticos recientemente^{82,110,115,127,169}. Pero, por otra parte hay ciertas cuestiones actualmente no resueltas. Por ejemplo, ¿cual es el papel de las diferentes bacterias encontradas en el líquido de sonicación y cual es el riesgo de contaminación durante la manipulación-procesamiento de los componentes explantados?. En cualquier caso, la mayor limitación de la sonicación, para el tema que estamos tratando, es que su resultado es postoperatorio (los implantes deben ser extraídos para poder ser sonicados); es decir la sonicación no nos ayuda a establecer un diagnóstico microbiológico preoperatorio.

En otro frente, actualmente disponemos de cada vez más y más exactos test de diagnóstico molecular, basados en la detección de trazas de información genética de las bacterias^{14,25,102,111}. Dichos test son,

francamente, muy prometedores pero todavía están sometidos a algunas controversias. Un reto de importancia significativa que tienen estos test moleculares es el de distinguir entre infecciones clínicamente importantes de meros trazos genéticos de bacterias necróticas o bacterias contaminantes¹⁰⁵. Otra importante limitación es su incapacidad para la identificación y cuantificación del perfil de sensibilidad antibiótica de ciertas bacterias.

Pero sin lugar a dudas, el tipo de muestra más usada para el estudio preoperatorio ante un caso con sospecha de IPP crónica es el líquido articular recolectado mediante artrocentesis. La obtención de una muestra de líquido articular es la prueba princeps recomendada para confirmar la sospecha de infección periprotésica por todas las guías clínicas existentes^{1,21,22,110}. El objetivo del estudio del líquido articular no es sólo la de cultivar la muestra para obtener el diagnóstico microbiológico, sino que el análisis de diversos “contenidos” del líquido articular se han demostrado como potentes test diagnósticos; especialmente el recuento de leucocitos en el líquido articular y el porcentaje de neutrófilos²²⁰. Además se han localizado otros bio-marcadores en el líquido sinovial que pueden ser una opción en el futuro próximo para el diagnóstico de infección periprotésica¹³⁰.

Concerniente al rendimiento del cultivo del líquido articular para conseguir aislar, identificar y testar la sensibilidad de la bacteria causante de la infección periprotésica crónica existe una gran controversia. En la literatura científica, la sensibilidad de los cultivos del aspirado articular preoperatorio varían del 12 al 100%^{23,105,164,212-214,221}. Debido a este amplio rango de valores, la utilidad real de esta técnica en la práctica clínica permanece indefinida. En una reciente revisión bibliográfica realizada por *Meermans* y colaboradores²²² en el periodo que transcurre entre 1988 y 2010 se publicaron 29 estudios científicos diferentes que abordaban el tema de la sensibilidad del cultivo del líquido articular para el diagnóstico de IPP, tanto para casos de cadera como para casos de rodilla. Un sumario de dichos estudios mostraba una sensibilidad media del cultivo del líquido articular del 71%. En nuestro estudio sobre la eficacia de la BIP, que podemos considerar como preliminar, hemos demostrado una sensibilidad que está por encima de este rango (88.2%), por lo que podemos concluir que la BIP es, al menos, tan útil como el cultivo del líquido articular. Solo hemos

objetivado 2 casos considerados falsos negativos. En ambos casos, en las muestras intraoperatorias, creció un *Staphylococcus plasma-coagulasa* negativo y el examen histológico fue positivo para inflamación aguda. Nuestros casos de falsos negativos no pueden ser atribuidos a la técnica de cultivo, ya que se usaron medios de cultivo enriquecidos, los crecimientos se re-cultivaron en medios líquidos y se siguió un protocolo de cultivos prolongados ¹⁶⁴.

Otro problema con el aspirado articular es la proporción de aspiraciones “secas” (*dry-taps*). Este es un factor importante en estas infecciones de “bajo-grado”, donde la escasez de síntomas clínicos clásicos de infección es la norma. Al día de hoy no existe una clara referencia en la bibliografía científica en relación al porcentaje de aspiraciones secas de articulaciones protésicas con sospecha de infección crónica. En una investigación reciente que estudiaba la utilidad del aspirado de cadera, se reporta que un “dry-tap” estuvo presente en el 32% de los casos ²³. En ningún caso de la presente serie, que incluye rodillas y caderas con sospecha de IPP crónica fue posible, mediante la artrocentesis, obtener una muestra de líquido articular válida para su estudio.

Realmente la solución de la guía clínica de la AAOS ¹ ante una aspiración seca no nos parece muy útil; ante una punción no exitosa recomiendan...repetir la aspiración. En el caso de las otras guías ni mencionan el problema de los dry-taps que, insistimos, es de una frecuencia no desdeñable en la práctica clínica diaria en casos de infección periprotésica crónica.

Algunos investigadores han usado la inyección de solución salina dentro de las articulaciones, tras un dry-tap, como método para obtener un volumen adecuado de líquido articular para su estudio. Ali et al. ²³ reportan una sensibilidad diagnóstica del 83% tras inyectar 10 ml. de solución salina en la articulación en casos donde con la artrocentesis no se obtuvo líquido articular. La solución salina fue re-aspirada y inoculada en frascos de hemocultivo. Realmente esta es una cuestión no resuelta; nosotros no recomendamos el uso de estos “lavados salinos” debido a la preocupación por el riesgo de contaminación y consecuentemente falsos positivos y/o dilución y obtener falsos negativos.

El uso de técnicas de biopsia ha sido escasamente reportada en la literatura científica moderna en el escenario de una IPP crónica. Algunos autores han usado muestras de membrana sinovial, obtenida por diferentes técnicas de biopsia, en un intento de mejorar los resultados del aspirado articular, pero

sus resultados han sido inconsistentes²²²⁻²²⁷. En un estudio de 145 prótesis de cadera programadas para cirugía de revisión por aflojamiento de los componentes, Fink²²⁵ comunica que una biopsia sinovial preoperatoria, obtenida mediante fórceps de artroscopia, fue superior al aspirado articular para el diagnóstico de IPP. El aspirado mostraba una sensibilidad del 72,5% y una especificidad del 95,2%. La biopsia sinovial en cambio, presentaba una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98,1%. Sin embargo, Williams, en un estudio del 2004, no observó beneficios, con respecto a la artrocentesis, de utilizar una biopsia sinovial y no recomendaba su uso por la mayor agresividad y coste del procedimiento²²⁷.

Existe cierto soporte científico a la idea de que la mejor muestra para cultivar es la capa de tejido conectivo que se puede desarrollar entre la prótesis y el tejido óseo, o entre el tejido óseo y el cemento, sobre todo si existe aflojamiento; es la conocida como “membrana de interfase protésica”^{12,138,228}. Esta es el objetivo de nuestra técnica de biopsia. Se han definido 4 tipos histológicos de membrana de interfase²²⁸ de los que el tipo II es la específicamente séptica, teniendo el tipo III un componente mixto. Se ha demostrado una elevada correlación con la detección de patógenos por medio de métodos de cultivo tradicionales en el estudio de dichas membranas tipo II y III.

Nuestros datos muestran una fiabilidad del 92% usando la muestra recogida por medio de una BIP, resultados que son equiparables a los mejores resultados obtenidos con técnicas de biopsia sinovial.

En el curso del presente estudio no encontramos complicaciones relacionadas con la técnica a estudio, pero no podemos ignorar la posibilidad de producir daños iatrogénicos no reconocidos, sobre todo a lo que respecta al daño de la superficie protésica o a la capa de cemento. Pero reconociendo esta posibilidad, no creemos que represente un hecho de significativa trascendencia. En nuestra práctica clínica, solo utilizamos esta técnica en casos con aflojamiento sintomático, donde una cirugía de revisión será programada. Así que, el arañar la superficie protésica o el dañar el manto de cemento no tiene mayor importancia. No hemos recogido ningún caso de sobreinfección tras la técnica de biopsia. Podemos concluir que la biopsia de interfase protésica es una técnica segura para el paciente.

Debido a su elevada sensibilidad (88%), especificidad (100%) y con un valor global de fiabilidad

(accuracy) del 92% consideramos que, basados en los datos ofrecidos, la biopsia de interfase protésica (BIP) ciertamente puede tener un papel dentro del armamento diagnóstico de la IPP crónica de cadera y de rodilla. Este lugar, pensamos, debería limitarse a aquellos casos con elevada sospecha de infección pero en los que no se ha podido obtener una muestra de líquido articular mediante la artrocentesis preoperatoria o en aquellos casos donde la sospecha es muy elevada pero el cultivo del líquido articular es negativo. Debido a que el procedimiento es más invasivo que en el caso de la punción articular y por los mayores costes económicos que implica, sería necesario efectuar un estudio comparativo directo con la artrocentesis para evaluar su uso exacto en el algoritmo diagnóstico de la infección periprotésica.

9.2 Tratamiento de la infección periprotésica crónica: implicaciones microbiológicas en el uso y eficacia de los espaciadores de cemento impregnados con gentamicina.

La infección periprotésica es una complicación devastadora tras una artroplastia de cadera o de rodilla. El recambio protésico en dos tiempos usando un espaciador de cemento con antibiótico se ha convertido en el tratamiento estándar para cualquier prótesis articular infectada de forma crónica^{15,22,26,27,178,179}. El fundamento racional para la elección del antibiótico/s que serán incluido/s en estos “sistemas locales de liberación de fármacos” debe seguir ciertos principios^{27,29,173,201}, pero la actividad antimicrobiana del antibiótico en el lugar de infección es de una importancia capital, por lo que el fármaco elegido debe ser seleccionado en función del microorganismo que queremos erradicar. De aquí la importancia, como hemos explicado previamente, de conocer, en el periodo preoperatorio, el perfil de sensibilidad antibiótica de la bacteria patógena.

Debido a que los aminoglucósidos cumplían todos estos requisitos, éstos fueron considerados los antibióticos preferidos para este abordaje terapéutico^{15,173,186,187,197,211}. Los cocos gram-positivos (CGP) y específicamente las especies de *Staphylococcus* son la principal familia bacteriana relacionada con las IPP de cadera y rodilla^{31,32,146} independientemente del tipo y localización de la

infección; así que un posible aumento en la resistencia a los aminoglucósidos entre los *Staphylococcus* que producen infección protésica es una preocupación y podría, potencialmente, disminuir la eficacia de estos “clásicos” espaciadores de cemento con aminoglucósidos ^{30,31,34,145,146}. Esto sugeriría que el uso de otros antibióticos o de combinaciones de antibióticos en el cemento óseo de los espaciadores podría ser más efectivo para la eliminación de la infección. Además cuando se usan espaciadores de cemento con antibiótico (ECA) la posible contribución de estos sistemas de liberación en seleccionar cepas resistentes en caso de recidiva de la infección es un factor a ser considerado.

En nuestra serie de IPP crónicas producidas por CGP hemos demostrado una elevada tasa de resistencia a los antibióticos aminoglucósidos más comúnmente utilizados para impregnar a los ECA. Pero incluso más preocupante es el hecho de observar un aumento significativo en las tasas de resistencias a la tobramicina y a la gentamicina tras un recambio protésico estadiado fallido, cuando un ECA ha sido previamente usado. Casi el 50% de los CGP aislados tras el fracaso séptico de un recambio en dos tiempos fueron resistentes a la gentamicina; este índice alcanza el 57.4% si nos centramos en las cepas de *Staphylococcus plasma-coagulasa negativos*. Por el contrario no se observó ningún caso de resistencia inducida a la vancomicina.

En la práctica, la susceptibilidad a los aminoglucósidos de los CGP que producen IPP crónica no ha sido reportada de manera rutinaria. Las tasas comunicadas de resistencia a la gentamicina varían entre el 12% al 75% ^{28,30,31,145,146}. En 2005, Anguita-Alonso ³⁰ comunica una elevada tasa de resistencias a la gentamicina y a la tobramicina entre los *Staphylococcus* que producen IPP (del 41% y 66% respectivamente). En contraste, Fulkerson ³¹, un año mas tarde, reportaba una resistencia a la gentamicina de sólo el 12% en un análisis retrospectivo de 146 pacientes sometidos a una reintervención por una infección periprotésica. En resumen, aunque no existe una evidencia definitiva que nos confirme dicha disminución de la sensibilidad a los aminoglucósidos, este hecho es, sin lugar a dudas, un motivo de enorme preocupación. El disponer de información epidemiológica actualizada sobre la tasa de resistencia regional a los antibióticos entre las cepas de las bacterias más

frecuentemente causantes de IPP crónica es de una importancia capital, en el sentido de poder elegir el protocolo antibiótico más efectivo. En nuestra serie, hemos encontrado un elevado índice de resistencias a la gentamicina y a la tobramicina entre los cocos gram-positivos que infectan de forma crónica nuestras prótesis de cadera y rodilla; globalmente, el 32% de los aislamientos fueron resistentes a la gentamicina y el 40.6% lo fueron a la tobramicina. Si nos centramos en los SPCN, la resistencia a la gentamicina fue del 39.25% (42 de 107 aislamientos); en el caso de *Staphylococcus aureus* el porcentaje de resistencia fue del 13% (3 de 23 aislamientos). En línea con la evidencia previa, el riesgo de encontrar cepas resistentes a los aminoglucósidos es mayor en el caso de los *Staphylococcus plasma-coagulasa* negativos.

Con estos datos podemos asumir que, en nuestro medio, el índice de resistencias a los aminoglucósidos entre las bacterias gram-positivas que producen IPP crónica de cadera y rodilla es elevado, y que la elección de espaciadores impregnado únicamente con gentamicina podría ser, desde un punto de vista teórico, menos recomendable, particularmente en los casos de infección por *Staphylococcus plasma-coagulasa* negativo. Confirmamos que la identificación fiable del microorganismo patógeno, así como el estudio de su perfil de sensibilidad antibiótica, es esencial durante el esfuerzo diagnóstico preoperatorio; esto nos permitirá seleccionar de forma dirigida el tratamiento antibiótico local mas adecuado.

Cuando se usan espaciadores de cemento con antibiótico (ECA) la posible contribución de estos sistemas de liberación en seleccionar cepas resistentes en caso de recidiva de la infección es un factor a ser considerado³³. Según nuestros datos, las tasas de resistencia a la gentamicina en la cohorte de pacientes en los que la reintervención se realizó tras el fracaso séptico de un recambio protésico en dos tiempos en los que se utilizó un ECA fueron significativamente más elevadas que en los pacientes sin historia previa de un ECA; lo mismo se observó en el caso de la tobramicina. Este aumento en las tasas de resistencias es atribuible al aumento de la resistencia entre las cepas de *Staphylococcus plasma-coagulasa* negativos; no hemos sido capaces de encontrar un aumento de las resistencias tras el

uso de ECA con otros tipos de bacterias gram-positivas. Este hecho podría estar relacionado con el bajo número de aislamientos de otros CGP aparte de los SPCN. En esta serie no existieron casos donde se confirmara la administración previa de aminoglucósidos sistémicos, por lo que el aumento de resistencia a los antibióticos aminoglucósidos entre los casos con recidiva de la infección podrían ser directamente atribuibles a los espaciadores impregnados en gentamicina. En comparación, no se identificó ningún caso de resistencia a la vancomicina entre las bacterias gram-positivas tras el uso de ECA, aunque un muchas casos se usó vancomicina tanto en el espaciador como de forma sistémica.

El riesgo de desarrollar resistencias a los aminoglucósidos entre los *Staphylococcus* tras el uso de cemento impregnados con gentamicina o tobramicina ha sido una constante preocupación entre la comunidad ortopédica ²²⁹⁻²³², pero no existe una evidencia científica definitiva que pueda confirmar este hecho. Anguita-Alonso y colaboradores en un estudio realizado en la Clínica Mayo de Rochester ³⁰ no encontraron que la exposición previa a cemento con aminoglucósidos se correlacionara con una mayor tasa de resistencias a la gentamicina o a la tobramicina. En cambio, según nuestros datos, el uso previo de ECA impregnados con gentamicina podría ser un factor en la selección de resistencias a los aminoglucósidos entre los *Staphylococcus plasma-coagula negativos* si la infección recidiva tras un recambio en dos tiempos realizado por una IPP crónica.

Basándonos en los datos ofrecidos, las preguntas a ser contestadas serían: (a) ¿Debería no recomendarse el uso de ECA impregnados solo con aminoglucósidos para tratar IPP crónicas estafilocócicas?. (b) ¿Debería considerarse la combinación de vancomicina-gentamicina como el estándar antibiótico para ser añadido a los ECA?

La potencial efectividad de la combinación de vancomicina y gentamicina en los ECA ha sido extensamente sugerida ^{34,198,200}. Esta combinación ofrece, teóricamente, tres ventajas:

1. Un potencial efecto antimicrobiano sinérgico entre la vancomicina y la gentamicina contra las bacterias gram-positivas ^{200,201,233,234}.
2. La posibilidad de una mejoría en la elución de ambos antibióticos desde los ECA como

resultado de dicha combinación^{34,235,236}.

3. La posibilidad de que esta combinación resulte en una disminución del riesgo de colonización de la superficie del espaciador lo que podría ser, como hemos explicado en la introducción, contraproducente para la curación de la infección^{203,205,210,211}.

Sin embargo, aunque dicha combinación parece tener ventajas teóricas no existe ningún estudio previo comparando la eficacia clínica de esta combinación con respecto a la gentamicina aislada. De ahí que diseñáramos una investigación para comparar la eficacia de los ECA prefabricados con gentamicina vs. vancomicina-gentamicina con respecto a: (a) el control de la infección, (b) complicaciones, y (c) calidad de vida, dolor y satisfacción de los paciente tras el procedimiento. En nuestro conocimiento no existía ningún estudio comparativo previo que examinara los resultado clínicos del uso de espaciadores prefabricados con gentamicina en relación a los de vancomicina y gentamicina.

En cuanto al control de la infección, aunque la combinación de vancomicina-gentamicina en el cemento de los espaciadores tiene sentido teórico, fuimos incapaces de encontrar una diferencia clínica significativa en términos de control de la infección entre el uso de ECA con gentamicina o con vancomicina-gentamicina. Con los datos disponibles no somos capaces de validar la ventaja de esta combinación sobre la de gentamicina aislada. Desde un punto de vista clínico, no se ha observado una diferencia obvia en los porcentajes de erradicación de la IPP crónica cuando se han usado ECA con diferentes composiciones y dosis de antibacterianos²⁸. Aunque hemos demostrado una elevada tasa de resistencias a la gentamicina entre las bacterias más frecuentemente relacionadas con la IPP crónica, es decir los estafilococos, se puede argumentar que los aminoglucósidos son todavía efectivos por la elevada concentración antibiótica local que se logra con los ECA. Recordemos que la denominación de resistente o sensible se realiza de forma arbitraria en relación a unos puntos de corte (*breakpoints*) que se expresan en concentraciones (CMI) o milímetros de inhibición (E-test y otros) de bacterias cultivadas in vitro y poniéndola en relación a las concentraciones séricas normalmente alcanzables con las dosis habituales de los antimicrobianos que se usan en la práctica clínica^{237,238}. Es decir que

aunque el laboratorio de microbiología nos de un diagnóstico de microorganismo resistente a un determinado antibiótico, a las dosis que se pueden alcanzar con los ECA^{234,239,240} la bacteria podría seguir siendo susceptible.

El control global de la infección (83%) es comparable con los rangos reportados por otros artículos recientes^{184,186,188} utilizando espaciadores prefabricados. Una crítica habitual a este tipo de espaciadores industrialmente manufacturados concierne a la limitada selección de antibióticos que ofrece pero sobre todo a las dosis de antibióticos que contienen, bastante inferiores a las dosis generalmente recomendadas para el tratamiento de la IPP crónica^{27,29,74,188}. Los datos de nuestro estudio apoyan la efectividad de este tipo de espaciadores para el tratamiento de la infección de una prótesis total de cadera o de una prótesis total de rodilla. Aunque las dosis de antibiótico que contienen estos espaciadores industrialmente fabricados suelen ser inferiores a aquellas recomendadas para impregnar los espaciadores realizados a mano en el quirófano, la elución del antibiótico con este tipo de espaciadores prefabricados es superior, conocida y reproducible^{187,198,234}.

No encontramos diferencias entre los espaciadores impregnados con gentamicina y aquellos impregnados con vancomicina y gentamicina con respecto al índice de complicaciones en nuestros pacientes. Estos espaciadores prefabricados han sido probados y garantizan su seguridad mecánica y farmacológica con un bajo número de complicaciones^{184,186,188}.

Es conocido que una infección tras una artroplastia de cadera o de rodilla produce un importante sufrimiento al paciente, disminuyendo su satisfacción y alterando su salud y calidad de vida^{9,241}. Nuestros pacientes expresan un elevado grado de satisfacción con el procedimiento realizado para tratar su IPP crónica. Globalmente expresaban una puntuación SAPS de 76, es decir “muy satisfecho” con el tratamiento. No se encontraron diferencias entre los dos tipos de espaciadores. De forma similar, en términos de dolor y calidad de vida medida con el *SF-12v2*, no se encontraron diferencias entre los dos tipos de espaciadores. En nuestro conocimiento, no existían publicaciones previas que

ofrecieran información en relación a la calidad de vida y la satisfacción del paciente tras el uso de espaciadores prefabricados.

10. CONCLUSIONES Y APLICABILIDAD CLÍNICA:

En este apartado se expondrán las conclusiones finales de cada trabajo de los que componen la tesis doctoral, valoradas en el contexto de las limitaciones que se han reconocido en el apartado correspondiente e intentando contestar las hipótesis expuestas. Finalmente se realizará una conclusión global del trabajo de tesis doctoral, exponiendo su trascendencia en la práctica clínica.

TRABAJO 1: *Corona PS; Gil E; Guerra E; Soldado F; Amat C; Flores X; Pigrau C. Percutaneous interface biopsy in dry aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. Int Orthop. 2012 Jun;36(6):1281-6.*

La biopsia de interfase protésica (*Percutaneous Interface Biopsy*) es un procedimiento útil, durante el estudio preoperatorio, para la identificación y la determinación del perfil de sensibilidad antibiótica del microorganismo patógeno en casos de infección periprotésica crónica de cadera y rodilla. Los valores de sensibilidad, especificidad y fiabilidad de la técnica son elevados y el índice de complicaciones bajo.

TRABAJO 2: *Corona PS; Espinal L; Rodríguez-Pardo D; Pigrau C; Larrosa N; Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients with Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. Journal of Arthroplasty 2014 Aug; 29(8): 1617-21.*

Existe una elevada tasa de resistencias a los antibióticos aminoglucósidos entre los cocos gram-positivos que producen infección periprotésica crónica de cadera y de rodilla, sobre todo en el caso de *Staphylococcus* plasma-coagulasa negativo, precisamente la bacteria más frecuentemente aislada en este tipo de infecciones. En caso de recidiva de la infección periprotésica, la tasa de resistencia a la gentamicina y a la tobramicina son más elevadas en aquellos casos donde un espaciador de cemento con aminoglucósidos ha sido previamente usado.

TRABAJO 3: *Corona PS, Barro V, Mendez M, Caceres E, Flores X. Industrially Prefabricated Cement Spacers: Do Vancomycin- and Gentamicin-impregnated Spacers Offer Any Advantage? Clin Orthop Relat Res. 2014 Mar;472(3):923-32.*

No existe una superioridad clínica de la combinación vancomicina-gentamicina en relación al uso aislado de gentamicina. No existen diferencias en términos del porcentaje de control de la infección, del índice de complicaciones, de la calidad de vida relacionada con la salud, el dolor, o en relación con la satisfacción expresada por el paciente con el procedimiento entre los grupos tratados con un espaciador prefabricado de cemento impregnado con gentamicina o impregnado con vancomicina y gentamicina.

APLICABILIDAD CLÍNICA DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

La infección protésica crónica de una artroplastia de cadera o de rodilla es una complicación devastadora que aunque tiene una baja incidencia supondrá una futura epidemia por el aumento exponencial de los procedimientos de sustitución articular en pacientes cada vez más ancianos y con más comorbilidades. El desarrollar herramientas seguras de diagnóstico y métodos efectivos de tratamiento se torna una necesidad imperiosa y para ello debemos comprender este tipo de infecciones como un modelo clásico de infección relacionada con la existencia de un biofilm bacteriano. Actualmente el tratamiento universalmente aceptado como gold estándar en las infecciones periprotésicas crónicas es el recambio protésico en dos tiempos. Este abordaje terapéutico supone el colocar un espaciador de cemento con antibiótico, lo que nos facilitará la segunda cirugía de reconstrucción, y aportará una mayor calidad de vida al paciente durante la “spacer-stage”. Este hecho supone que la identificación preoperatoria del microorganismo patógeno y de su perfil de sensibilidad antibiótica sea una obligación. Esto permitirá seleccionar el antibiótico más adecuado para añadir en nuestros espaciadores. La prueba más comúnmente recomendada para lograr dicho objetivo es el cultivo del líquido articular obtenido mediante artrocentesis. Pero esta prueba tiene varias limitaciones; una de ellas es la rentabilidad del cultivo del líquido articular para aislar el

microorganismo en caso de infecciones crónicas, que clásicamente se ha establecido en torno al 70%. Otra es la elevada frecuencia de punciones secas en estas infecciones de bajo grado. Hemos demostrado que la técnica de la biopsia de interfase protésica (BIP) puede tener un papel en estos casos de aspirado seco, logrando un sensibilidad para el diagnóstico preoperatorio del agente patógeno del 88%, una especificidad del 100% y una fiabilidad del 92%, con un mínimo riesgo de complicaciones.

El antibiótico más comúnmente usado para impregnar los espaciadores de cemento han sido los aminoglucósidos. Pero en los últimos años hay cierta preocupación por el posible aumento de resistencias entre los estafilococos que producen infección protésica crónica. Hemos confirmado tal afirmación, encontrando cifras de resistencias a la gentamicina del 32% y a la tobramicina del 41% entre los cocos gram-positivos que producen infecciones periprotésicas crónicas y que además son las agentes etiológicos principales de la misma. A su vez hemos demostrado un preocupante aumento de la resistencia a la gentamicina entre las cepas de *Staphylococcus* plasma-coagulasa negativos (57% de resistencias) en casos de recidiva de la infección protésica tras el fracaso séptico de un recambio en dos tiempos, teorizando que los espaciadores de cemento con gentamicina podrían tener un papel causal en la selección de resistencias a gentamicina. Por otra parte no hemos encontrado resistencias a la vancomicina tras el uso de espaciadores de cemento con antibiótico. Esta, junto a otras razones, podrían hacer pensar que el uso de espaciadores de cemento con una combinación de vancomicina y gentamicina serían la combinación “ideal” pero no hemos sido capaces de confirmar esta hipótesis, encontrando las mismas cifras de erradicación de la infección usando tanto espaciadores con gentamicina como con vancomicina-gentamicina; indicando que los aminoglucósidos pueden ser todavía efectivos por la elevada concentración antibiótica local que se logra con los espaciadores de cemento.

Futuros estudios comparativos, con un diseño prospectivo, randomizado y con un tamaño muestral suficiente serían necesarios para, efectivamente, confirmar estas observaciones aunque hay que señalar que este tipo de estudios serán difícilmente una realidad en el campo de la infección periprotésica crónica.

11. COPIAS DE LOS ARTÍCULOS:

TRABAJO Nº 1: Corona PS; Gil E; Guerra E; Soldado F; Amat C; Flores X; Pigrau C. Percutaneous interface biopsy in dry aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. *Int Orthop.* 2012 Jun;36(6):1281-6.

Author's personal copy

International Orthopaedics (SICOT)
DOI 10.1007/s00264-011-1418-0

ORIGINAL PAPER

Percutaneous interface biopsy in dry-aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: A technique for preoperative isolation of the infecting organism

Pablo Corona · Emilia Gil · Ernesto Guerra · Francisco Soldado · Carles Amat · Xavier Flores · Carles Pigrau

Received: 8 October 2011 / Accepted: 7 November 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract

Purpose Preoperative identification of the infecting micro-organism is of paramount importance in the treatment protocol for chronic periprosthetic joint infections, as it enables selection of the most appropriate antibiotic treatment. Preoperative joint aspiration, the most commonly used sampling technique, has proven to have a broad range of sensitivity values and the frequency of dry aspirations has not been well assessed. In such dry-tap cases a biopsy sample could be an option. The purpose of this study was to assess the diagnostic accuracy of percutaneous interface biopsy (PIB) in isolating the infecting organism in cases of chronic Periprosthetic Joint Infection (PJI) and dry-tap event. The basic technique is to harvest and culture a sample from the periprosthetic interface membrane by a percutaneous technique in the preoperative period.

Methods A retrospective study was done involving 24 consecutive patients suspected of PJI and where no fluid was obtained from the joint. Culture results from a

percutaneous interface biopsy (PIB) were compared with intraoperative tissue cultures at the time of revision surgery. In all cases, a two-stage replacement was done.

Results The sensitivity was 88.2%; specificity was 100%. Positive predictive value was 100%, while negative predictive value was 77.9%. Accuracy was 91.6%. No technique-related complication was observed.

Conclusion We conclude that PIB is a useful test for preoperative isolation of the infecting organism and could play a role in cases with dry-tap joint aspirations.

Introduction

Prosthetic joint infection (PJI) can occur in 1–2% of patients receiving prosthetic joint arthroplasty [1–3] and can be a diagnostic challenge, especially in chronic cases [2, 4]. Bacteriological diagnosis is of paramount importance in any treatment protocol for PJI; reliable information on the causative micro-organism and its sensitivities is essential to selection of the appropriate antimicrobial therapy [5]. This can be difficult to accomplish in cases of low-grade chronic infection, due to factors such as a paucity of organisms in the joint fluid, highly fastidious growth, the biofilm nature of PJI, and the impact of any earlier antibiotic therapy. Sampling factors such as time delay, anaerobic environment or improper laboratory practice may also play a part [1, 2, 5–9].

Currently, the most-used technique for reaching a bacteriological diagnosis is evaluation of fluid aspirated from the joint [6, 7]. This technique carries some limitations. First, studies of preoperative joint aspiration show a wide variation in sensitivity values, ranging between 0.11 and 1.00 [6–8]. Low sensitivity values for fluid aspirates in chronic PJI are partly attributable to the fact that most micro-organisms in such infections grow in

P. Corona (✉) · E. Gil · E. Guerra · C. Amat · X. Flores
Department of Orthopedic Surgery,
Reconstruction and Septic Division,
Hospital de Traumatologia y Rehabilitación Vall d'Hebron,
Passeig Vall d'Hebron 119-129,
08035 Barcelona, Spain
e-mail: pscorona@gmail.com

F. Soldado
Pediatric Orthopedic Surgery Department,
Hospital de Traumatologia y Rehabilitación Vall d'Hebron,
Passeig Vall d'Hebron 119-129,
08035 Barcelona, Spain

C. Pigrau
Infectious Disease Department,
Hospital de Traumatologia y Rehabilitación Vall d'Hebron,
Passeig Vall d'Hebron 119-129,
08035 Barcelona, Spain

Published online: 30 November 2011

Springer

biofilms, attached to the implant surface (sessile bacteria). Only a small percentage are free-floating (planktonic) bacteria in the surrounding tissue, released from the sessile population [9].

Another concern is the percentage of dry-aspiration cases, where no sample can be obtained for culture. To manage dry-tap cases, we have developed a technique of percutaneous interface biopsy (PIB). The rationale for the technique is based on the hypothesis that a tissue sample harvested directly from the periprosthetic interface membrane could supplement results obtained through joint fluid aspiration, due to the presence of a higher number of planktonic cells.

This study's objective was assessment of the diagnostic accuracy of PIB in identifying the infecting organism in cases of chronic periprosthetic joint infection.

Material and methods

A retrospective analysis was performed on 24 consecutive patients scheduled for two-stage revision, each of whom had undergone preoperative PIB, due to suspicion of chronic PJI (onset of infection four weeks after the index procedure) and dry joint aspiration; both knee cases and hip cases were included. All study patients complained of pain at the arthroplasty site. Infection of the prosthesis was considered highly probable, based on the following preoperative parameters [8]:

- History of wound infection or postoperative fever
- Clinical presentation of infection (fever, fistula)
- Haematological screening test: ESR > 30 mm/h and CRP > 10 mg/d
- Positive indium 11-labelled leukocyte scintigraphy

When at least one of these parameters was observed, and in cases where no fluid was obtained from the joint by aspiration, a PIB was done.

PIB technique protocol

The patient is taken off any antibiotic treatment for a minimum of 14 days [7, 8]. The patient is admitted to the orthopaedic unit. Informed consent is obtained in all cases. The procedure is performed in the operating theatre under spinal anaesthesia. The C-arm is used to confirm the correct entry point, and to guide a bone trephine of 4-mm diameter (Fig. 1). The target is the bone–prosthesis interface, or the bone–cement interface in cemented cases. Once the C-arm (Fig. 2) verifies correct placement, the trephine is introduced to a depth of about 10–15 mm, and the sample is collected. We harvest at least two sample cylinders (Fig. 3) from each interface. Samples are transferred to the microbiology laboratory in dry, sterile plastic containers. They are inoculated onto blood agar



Fig. 1 The C-arm is used to confirm correct positioning of the entry point and to guide a bone trephine of 4-mm diameter

containing 5% sterile bovine blood, chocolate agar, and MacConkey agar plates (Biomérieux Inc., France). All are incubated at 37°C. Blood and chocolate agar cultures are incubated in a 5% CO₂ atmosphere for up to ten days, with daily reading of the plates. The MacConkey agar plates are incubated in air only, overnight. Additionally, brain-heart infusion broth (Oxoid) is inoculated and incubated at 37°C in air.

Finally, samples are also inoculated onto an enrichment broth for anaerobic cultures.

Media are checked daily for bacterial growth. Any growth on liquid media is sub-cultured onto a blood agar plate. Cultures are declared negative if no growth is visible at 14 days.

Micro-organisms are identified by standard microbiological procedures (API Systems, or VITEK from Biomerieux Inc., France). Susceptibility testing is by disc diffusion and E-test, according to recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute.

The patient is discharged home the same day as the procedure.



Fig. 2 The target is the bone–prosthesis interface or the bone–cement interface



Fig. 3 At least two sample-cylinders from each interface are harvested to culture

According our protocol, if there is a high suspicion of infection, a two-stage revision is performed, with at least six intraoperative samples obtained for culture and histological evaluation.

For analysis of the intraoperative results, the threshold was as follows. If 50% of the samples grew the same organism, this was regarded as a positive result for infection of the prosthesis. If growth was present in less than 50% of the samples, the decision regarding result was based on the clinical picture and the opinion of an expert on infectious diseases.

The final diagnosis of infection was made when the patient met at least one of the following criteria [8, 10–13]:

- Presence of a chronic sinus
- Presence of purulent fluid within the joint, observed during the surgery
- Positive culture from intraoperative samples
- Positive intraoperative histological evaluation

This article examines diagnostic accuracy for causal bacteria using sample cultures obtained through PIB in the preoperative period in patients with risk of infection and dry joint aspiration. We compared the results of preoperative PIB with those of cultures from intraoperative tissue biopsies. On the basis of this comparison, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy were calculated. We also observed for any technique-related complications.

Results

Between January 2007 and December 2010, 24 PIBs were done on 24 consecutive patients (ten hips and 14 knees) who subsequently underwent two-stage revision surgery due to suspicion of PJI and a dry-tap event. Retrospective analysis was completed on the 24 patients (13 women and 11 men) whose mean age was 70 years (range, 63–88 years old). Nineteen of the cases were primary operations while five were revision arthroplasties.

Seventeen patients (71%) were positive for infection in intraoperative tissue cultures. Similar numbers of samples were taken from infected and non-infected patients (average of 5.6 samples).

In patients with septic prosthesis, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) was the most frequent microorganism found in surgical cultures (42%). The types of microorganisms involved in infected prostheses are explained in detail in Table 1.

Finally, because no growth was observed in their intraoperative tissue cultures, and because histological analysis was negative for infection, seven patients (29%) were considered non-infected.

Preoperative PIB correctly identified infection in 15 of 17 patients (true positive).

In two of the 17 infected patients, PIB failed to show any growth (false negative). No false positives were encountered, that is, no case of positive preoperative biopsy, but negative intraoperative tissue sample. The remaining seven cases were considered true negatives for infection. Finally, there were no cases in which the microorganisms identified in preoperative biopsy were different from those found in the intraoperative tissue samples.

The number of samples collected using the PIB procedure was 3.7 per patient, on average.

The sensitivity of preoperative percutaneous interface biopsy (PIB) was 88.24% (95% CI, 62.2–97.9%). The specificity of the test was 100% (95% CI, 56–98.6%). The positive predictive value was 100% (95% CI, 74.6–99.3%). The negative predictive value was 77.8% (95% CI, 40.1–96%). The accuracy of a test is defined as the ratio of all correct results, both positive and negative, to the total number of results. The accuracy of PIB was 92% (Table 2).

With regard to complications, all patients were discharged home the same day as the procedure; no technique-related complications, such as bleeding, haematoma or biopsy tract infection, were recorded in any of the cases.

Table 1 Type and frequency distribution of infecting organism

| Organisms | True positives (N=15) | False negatives (N=2) | False positives (N=0) |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus</i> (CNS) | 5 | 2 | 0 |
| <i>S. aureus</i> | 4 | 0 | 0 |
| <i>E. coli</i> | 2 | 0 | 0 |
| <i>P. acnes</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Corynebacterium</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>S. viridans</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Peptostreptococcus</i> | 1 | 0 | 0 |

Table 2 Results cross tab

| True result (intraop samples) | | | |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| PIB results | Infection | Non-infected | Total |
| Positive | 15 (true positive) | 0 (false positive) | 15 |
| Negative | 2 (false negative) | 7 (true negative) | 9 |
| Total | 17 (infected) | 7 (non-infected) | 24 |

Sensitivity 88.2%, specificity 100%, accuracy 92%

Discussion

We describe a novel technique, which has demonstrated a high accuracy in preoperative isolation of the infecting microorganism, in cases of chronic PJI and dry articular aspiration.

To preoperatively identify the causative microorganism and determine its antibiotic profile, we must obtain and cultivate a sample from the pathological area; this is where problems can occur. The options are either a joint fluid sample obtained by aspiration, or a periprosthetic tissue sample collected through one biopsy technique or another.

Recently, new techniques have been developed to improve bacterial identification rates in chronic-PJI cases. One technique currently in vogue is ultrasound treatment of the removed implants, and culture of the resultant fluid [14]. Molecular methods (those based on PCR detection) have also been developed [7, 15]. Sonication seems to exhibit improved sensitivity in detecting infection, when compared with conventional tissue-sample cultures. Nevertheless some unanswered questions remain. For example, what is the role of the different bacteria found in the sonicated fluid, and what is the risk of contamination during manipulation of the explanted components? In any case, a very important drawback of sonication is that the results are postoperative—the prosthetic implants must be removed before sonication.

On another front, there are now molecular tests available, based on detection of the genetic trace of the bacteria involved. Such tests seem very promising, but they are also the subject of ongoing criticism. One significant challenge for any new molecular test will be to distinguish clinically important infections from mere traces of necrotic bacteria or contaminants [7]. An important drawback to the technique is the lack of identification of the antimicrobial susceptibility profile.

The most used sample, currently aspirated joint fluid, has a poor record of accuracy in isolating the infecting organism. In the literature, the sensitivity of preoperative aspirate cultures varies from 12% to 100% [6–8, 10–12, 16]. Because of this wide divergence, the technique's value in clinical practice remains unclear.

In a recent bibliographic search performed by Meermans et al. [17], spanning the period from 1988 to 2010, 29 different studies were found regarding joint aspiration sensitivity in PJI, for both hip and knee cases. A summary of these studies showed a joint aspiration sensitivity of 71% on average. In our preliminary study using PIB, we found a sensitivity well above this range (88.2%). We observed only two false negative cases. In both, coagulase-negative *Staphylococcus* grew in the intraoperative sample cultures, and histological examination was positive for infection. Our false negative cannot be attributed to the culture technique, since we used enrichment culture media, sub-cultured growth in liquid media, and followed a prolonged (14 day) culture protocol [16].

Another problem with joint aspiration is the frequency of dry aspiration. This is an important factor with low-grade infection, where a paucity of clinical signs is the norm. There is no accurate information in the modern bibliography concerning the rate of dry tap in joint aspirations. In a recent study investigating the utility of hip aspiration, dry tap was present in 32% of THAs [8].

Some investigators have used saline lavage as a means of retrieving adequate volume for culture studies. Ali et al. [8] reported a sensitivity of 83% after injection of 10 ml of saline into the joint, in cases where no fluid could be aspirated. The saline solution was reaspirated and inoculated in blood culture bottles. This is actually a question that is not well resolved at this time. We do not advocate the use of saline lavage, due to concern over the risk of infection, and of false positives.

The use of biopsy techniques in the chronic-PJI scenario has not often been reported in the modern literature. Some authors have used synovial biopsy, obtained by various techniques, in an attempt to improve outcomes, but with inconsistent results [17–19].

In a study of 145 TKAs scheduled for revision surgery due to component loosening, Fink et al. [18] showed that preoperative synovial biopsy, obtained using arthroscopic biopsy forceps, was superior to joint aspiration for diagnosis of periprosthetic infection. Aspiration had a sensitivity of 72.5% and specificity of 95.2%. Synovial biopsy had a sensitivity of 100% and a specificity of 98.1%. Moreover, Williams et al. [19] did not observe benefits from tissue biopsy, and did not advocate its use, due to the more invasive nature of the procedure. Our data show an accuracy level (92%) which is at least as good as the values achieved in such papers.

There is some support in the literature for the idea that the best sample to culture is the film of connective tissue, which can develop between bone and prosthesis, known as the "periprosthetic membrane" [9, 20–22]. Four histological types of periprosthetic membrane have been defined [21]. The specific septic membrane is the type II membrane; a

Author's personal copy

International Orthopaedics (SICOT)

mixed type III membrane is also seen in infected cases. The correlation with detection of pathogens by bacterial culture methods seems to be very close for histological type II and III membranes.

The weaknesses of the study are its retrospective design and its small population, which made it difficult to find statistically significant results.

Another problem is that we have considered the results of intraoperative cultures as the standard against which the results of the test were to be evaluated. We are aware that there is a currently agreed gold standard for diagnosis of PJI [13]. We have used intraoperative tissue samples as our gold standard, even though in some series the rate of false negative cultures has been as high as 10% [23]. In truth, there is currently no certain alternative to intraoperative sampling, and there will not be, as long as the roles of other techniques such as sonication and molecular techniques remain undefined, and until prolonged culture protocols and enriched media have decreased the rate of culture-negative PJI [16].

In the course of this study we did not encounter any technique-related complications, but cannot ignore the possibility of unrecognised iatrogenic damage. We do recognise this possibility, though we believe it is not a significant issue. In our practice, we elect to use the technique only in symptomatic arthroplasties, where revision surgery is already planned. Thus, scraping the surface of the prosthesis or damaging the cement mantle is not of major importance. In no case has post-biopsy onset of infection been observed.

Because of the strong sensitivity (88%) and specificity (100%) values, and with a global accuracy of 92%, we believe that, based on the data obtained, PIB certainly has a place in the diagnostic armamentarium for PJI. This role should, for the present, be limited in cases of dry aspiration, where the value of saline lavage and re-aspiration has not been well defined, and in cases where there is high suspicion of infection despite negative joint fluid cultures.

Because of the more invasive nature of the procedure, and the higher costs it involves, a comparative study would be necessary to evaluate its use within the PJI diagnostic armamentarium.

Conclusion

Percutaneous interface biopsy (PIB) is a useful procedure for preoperative isolation and identification of the infecting bacteria, and determining its antimicrobial profile. Sensitivity, specificity and accuracy values connected with the procedure are high, and the complication rate is low. Thus, we can conclude that the biopsy technique could play a role in cases suspected of PJI despite negative joint aspiration

culture, and in cases where no fluid can be aspirated from the joint.

Conflict of interest No benefits in any form have been received or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this article. All the authors have participated in this paper. We confirm that it has not been sent to any other journal. The current study achieved the IRB approval in our centre.

References

- Jover Sáenz A, Barcenilla Gaité F, Torres Puig Gros J, Mas Atance J, Garrido Calvo S, Porcel Pérez JM (2007) Total prosthetic knee and hip joint infection. Descriptive epidemiology, therapeutics and evolution in a secondary hospital during ten years. *An Med Interna* 24:19–23
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351:1645–1654
- Mortazavi SM, Molligan J, Austin MS, Purtill JJ, Hozack WJ, Parvizi J (2011) Failure following revision total knee arthroplasty: infection is the major cause. *Int Orthop* 35(8):1157–1164
- Johnson AJ, Zywił MG, Stroh A, Marker DR, Mont MA (2011) Serological markers can lead to false negative diagnoses of periprosthetic infections following total knee arthroplasty. *Int Orthop* 35(11):1621–1626
- Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ (2007) Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 89:871–882
- Bernard L, Lubbeke A, Stern R, Bru JP, Feron JM, Peyramond D, Denormandie P, Arvieux C, Chirouze C, Perronne C, Hoffmeyer P (2004) Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis* 36(6–7):410–416
- Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V (2006) Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am* 88:869–882
- Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, Stockley I (2006) Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 21(2):221–226
- Costerton JW (2005) Biofilm theory can guide the treatment of device-related orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res* 437:7–11
- Barrack RL, Harris WH (1993) The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 75-A:66–76
- Fehring TK, Cohen B (1996) Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 11:543
- Van den Bekerom MP, Stayck J (2006) The value of pre-operative aspiration in the diagnosis of an infected prosthetic knee: a retrospective study and review of literature. *Acta Orthop Belg* 72(4):441–447
- Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Jung KA (2011) Definition of periprosthetic joint infection. is there a consensus? *Clin Orthop Relat Res* 469(11):3022–3030
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R (2007) Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 357(7):654–663

15. Gallo J, Kolar M, Dendis M, Loveckova Y, Sauer P, Zapletalova J, Koukalova D (2008) Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. *New Microbiol* 31(1):97–104
16. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L (2008) Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* 47(11):1403–1409
17. Meermans G, Haddad FS (2010) Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clin Orthop Relat Res* 468(5):1410–1417
18. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schafer P, Frommelt L (2008) The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late periprosthetic infection of total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br* 90:874–878
19. Williams JL, Norman P, Stockley I (2004) The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 19(5):582–586
20. Gristina AG, Costerton JW (1985) Bacterial adherence to biomaterials and tissue. the significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg* 67-A:264–273
21. Morawietz L, Classen RA, Schröder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, Neidel J, Gehrke T, Frommelt L, Hansen T, Otto M, Barden B, Aigner T, Stiehl P, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, Rüter W, Bos I, Hendrich C, Kriegsmann J, Krenn V (2006) Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol* 59(6):591–597
22. Bori G, Muñoz-Mahamad E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, Garcia E, Riba J, Mensa J, Soriano A (2011) Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol* 24(4):579–584
23. Squire MW, Della Valle CJ, Parvizi J (2011) Preoperative diagnosis of periprosthetic joint infection: role of aspiration. *AJR Am J Roentgenol* 196(4):875–879

TRABAJO N° 2: Corona PS; Espinal L; Rodríguez-Pardo D; Pigrau C; Larrosa N; Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients with Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. *Journal of Arthroplasty* 2014 Aug; 29(8): 1617-21

ARTICLE IN PRESS

The Journal of Arthroplasty xxx (2014) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Arthroplasty

journal homepage: www.arthroplastyjournal.org



ELSEVIER



Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients With Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use

Pablo S. Corona, MD ^{a,b,c,e}, Laia Espinal, MD ^{a,b}, Dolors Rodríguez-Pardo, MD, PhD ^{c,e}, Carles Pigrau, MD, PhD ^{c,e}, Nieves Larrosa, MD ^{d,e}, Xavier Flores, MD ^{a,b,c,e}

^a Department of Orthopaedic Surgery, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain
^b Reconstructive Surgery and Spinal Division, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain
^c Infectious Diseases Department, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain
^d Microbiology Department, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain
^e Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 3 January 2014
Accepted 24 March 2014
Available online xxx

Keywords:
periprosthetic joint infection
antibiotic loaded spacers
antibiotic resistance
gentamicin
tobramycin

ABSTRACT

Two-stage revision using aminoglycoside-cement spacers (A-CSs) is widely used to manage chronic periprosthetic joint infection (PJI). However, aminoglycoside-resistance in gram-positive cocci (GPC) seems to be increasing. Moreover, the contribution of these A-CSs to select resistant mutants is a matter of concern. We study the antibiotic susceptibility profile of GPC after 113 chronic hip and knee PJIs. Aminoglycoside susceptibility-profiles were compared between cases where A-CSs had previously been used (n: 52), and cases of primary infection (n: 61). 32% of isolates were resistant to gentamicin and 40.6% to tobramycin. Gentamicin resistance after previous A-CS use was significantly higher (49.2% [30/61] vs. 19.3% [16/83]; P: 0.0001) as well as with tobramycin (52.7% [29/55] vs. 30.9% [21/66]; P: 0.014). A high rate of gentamicin-tobramycin resistance exists among the most common bacteria involved in chronic-PJI. The risk of selection for aminoglycoside-resistant mutants in cases of infection relapse is a concern following A-CS use.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

Infection is a devastating complication following total joint arthroplasty (TJA). Gram-positive cocci (GPC) accounted for the majority of the periprosthetic joint infections (PJI) studied, regardless of classification or site [1–3], with Coagulase-Negative Staphylococcus (CoNS) and *Staphylococcus aureus* as the most frequently recovered organisms [2–4].

The use of antibiotic cement spacers (ACSs) has been considered the standard of care for patients with a chronic infection at the site of a TJA [5–8]. These spacers provide direct local delivery of antibiotics and facilitate second-stage reimplantation surgery. Because of their favourable characteristics, aminoglycosides were considered the antibiotics of choice for addition to the ACSs [5,6,8–13]. However, aminoglycoside resistance in GPC-causing PJI seems to be increasing, and may potentially impact the utility of “only-aminoglycoside” impregnated cement spacers [1–3,14–16]. Moreover, the possible contribution of these ACSs to selection of resistant mutants in infection relapses is a matter of concern, particularly with CoNS strains [17–20]. This background suggests that the use of other antibiotics or combinations of antibiotics in bone cement could be more effective for elimination of infection.

The rationale of our study was to evaluate the rate of aminoglycoside-resistance among Gram-positive cocci in a cohort of chronically infected total hip and total knee arthroplasties and to evaluate whether an increase in aminoglycoside-antibiotic resistance exists among relapsed cases previously treated with a two-stage exchange protocol, using aminoglycoside-loaded cement spacers.

Materials and Methods

We performed a retrospective analysis of all consecutive patients treated in our institution between 2007 and 2011 with GPC isolations at the time of reoperation following a total knee or total hip chronic infection. Our center is a 900-bed tertiary university hospital which

The Conflict of Interest statement associated with this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.029>.

Conflict of Interest Statement: Each author certifies that he or she has no commercial associations (e.g., consultancies, stock ownership, equity interest, patent/licensing arrangements, etc) that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article. This work received no financial support. Data have been generated as part of the routine work of our institution.

Ethical Statement: All the authors have participated in this paper, and we affirm that it has not been sent to any other journal. Institutional review board (IRB) approval was not required because patients were treated according to local standards of care; no clinical interventions were made based on the data collected.

Funding: This work had no financial support. This study was conducted as part of the routine work of our institution.

Reprint requests: Pablo S. Corona, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Hospital de Traumatologia Rehabilitación Vall d'Hebron, Pasaje Vall d'Hebron 119–120, 08035, Barcelona, Spain.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.029>
0883-5403/© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: Corona PS, et al. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Pati... *J Arthroplasty* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.029>

houses a national-reference musculoskeletal infection unit. Ours is a multidisciplinary unit with three collaborating senior orthopaedic surgeons (P.C, C.A, X.F), and two senior consulting infectious disease specialists (D.R, C.P).

Reoperation was considered for a case in the following circumstances:

- 1) The first stage of a two-stage exchange arthroplasty procedure (n: 77),
- 2) Prosthesis explantation procedure following knee fusion (n: 25) or a definitive resection arthroplasty (n: 10), or
- 3) A single-stage exchange arthroplasty (n: 1);

No cases of debridement procedure with implant retention were accepted in this cohort.

We collected retrospective data on demographics, PJI location and type of prosthesis, as well as bacterial species and their antibiotic susceptibility profiles as tested in our institution's microbiology laboratory using standardized protocol. All patients were classified following the Tsukayama [21] system, which classifies PJIs based on time from prosthesis implantation. In this series only late chronic infections (type IV) were considered for inclusion.

In every case, antibiotics were withheld for at least two weeks prior to surgery. As an attempt to improve the accuracy of our study, only culture results from intraoperative specimens were examined; data from studies of preoperative aspirates or biopsies were not considered. At the time of reoperation and prior to administration of antibiotics, at least six samples were taken for culture. A culture was considered positive only when the same microorganism was isolated in at least 2 samples. Final diagnosis of infection was made when a patient met at least one of the following criteria, as recommended by the Infectious Disease Society of America (IDSA) [20,22]:

- 1) Presence of chronic sinus.
- 2) Presence of purulent fluid within the joint, observed during the surgery.
- 3) At least two positive cultures of the same bacteria from intraoperative tissue samples.
- 4) Positive intraoperative histological evaluation

Patients were divided into two groups according to whether or not ACSs had been used previously. Group A: No previous antibiotic-loaded cement spacer and Group B: Previous antibiotic-loaded cement spacer. There were 61 patients in Group A and 52 patients in Group B (Fig. 1). The type of antibiotic-loaded cement spacer (if known) was recorded. In all Group B cases, the presence of gentamicin in the spacers was confirmed, alone or in combination with other antibiotics (primarily vancomycin, and in some cases clindamycin).

In our laboratory, organisms are classified as either "sensitive," or "resistant" to the specified antibiotic, according to the breakpoints established by Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations. The antibiotics evaluated were based on the type of organism isolated (staphylococci, streptococci or enterococci).

Microbiological Methods

Samples were transferred to the microbiology laboratory in dry, sterile, plastic containers. They were inoculated directly onto conventional solid or liquid media for aerobic and anaerobic bacterial growth (blood agar plate enriched with 5% of sterile bovine blood, and thioglycolate broth). Blood agar cultures were incubated at 37 °C in a 5% CO₂ atmosphere, with daily readings of the plates. Thioglycolate broth cultures were incubated at 37 °C in an air atmosphere, and were also checked daily. If any growth was suspected in an anaerobic liquid culture, it was sub-cultivated on a Schaedler medium with a 5% sheep blood agar plate, with and without antibiotics, and incubated in an anaerobic atmosphere. Cultures were deemed negative if no growth was visible at 10 days. Microorganisms isolated were identified by conventional biochemical and metabolic tests (plasmococagulase, in case of staphylococci) or using an automatic system (Vitek or API System from bioMérieux Inc., Marcy-l'Étoile, France). Antimicrobial susceptibility was assessed by the disk-diffusion susceptibility test (Neo-Sensitabs, ROSCO Diagnostica A/S, Denmark), E-test (bioMérieux Inc.) or microdilution technique (MicroScan WalkAway System from Siemens Healthcare Diagnostics). Antibiotics were selected according to the microorganism isolate (Table 3). Susceptibility testing was performed and interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. The chi-square test or Fisher exact test was used to compare categorical variables. Statistical analysis was performed with Stata Data Analysis and Statistical Software, version 11.2 (StataCorp LP, Texas, USA). All statistical tests were two-tailed, and the threshold of statistical significance was $P < 0.05$.

Results

We performed a retrospective analysis of 113 consecutive patients treated in our institution between 2007 and 2011. These patients had

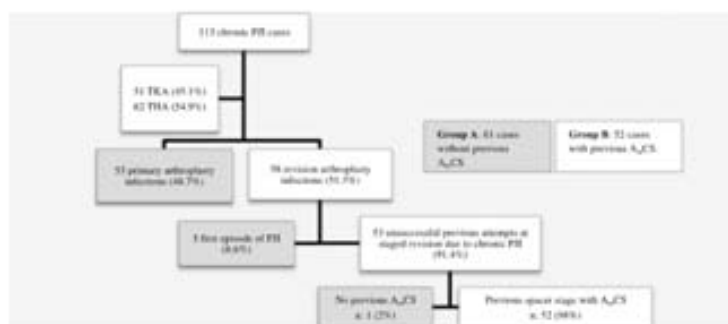


Fig. 1. Flowchart of case selection and operative characteristics. ACS: Aminoglycoside-impregnated cement spacer; TRA: Total knee arthroplasty; THA: Total hip arthroplasty; PJI: Periprosthetic joint infection.

Please cite this article as: Corona PS, et al, Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Pati... J Arthroplasty (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.029>

ARTICLE IN PRESS

P.S. Corona et al. / The Journal of Arthroplasty xxx (2014) xxx-xxx

3

Table 1
Gram-Positive Microorganisms in Chronic PJI.

| Gram-Positive Organism Isolated | Number | Percentage |
|-----------------------------------|--------|------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 17 | 11.6% |
| MRSA ^a | 6 | 4.1% |
| CoNS ^b | 68 | 46.25% |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 31 | 21.1% |
| CoNS non-epidermidis ^c | 8 | 5.4% |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 1 | 0.7% |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 6 | 4.1% |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 7 | 4.8% |
| <i>Streptococcus β-hemoliti</i> | 3 | 2% |

Results are expressed as total number and percentages.
PJI: Periprosthetic Joint Infection.

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^a Coagulase negative *Staphylococcus* non-identified species.

^b Identified species of Coagulase Negative *Staphylococcus* different from *Staphylococcus epidermidis* (*S. capitis*, *S. hominis*,...).

Table 2
Susceptibility Patterns of Gram-Positive Microorganisms Associated With Chronic Prosthetic Joint Infection.

| Antibiotic | Sensitive (%) | Resistant (%) | Total |
|----------------|---------------|---------------|-------|
| Penicillin | 90 (68.7%) | 41 (31.3%) | 131 |
| Cloxacillin | 73 (56.6%) | 56 (43.4%) | 129 |
| Ampicillin | 9 (90%) | 1 (10%) | 10 |
| Cefotaxim | 10 (100%) | 0 (0%) | 10 |
| Erythromycin | 67 (48.2%) | 72 (51.8%) | 139 |
| Clindamycin | 94 (67.6%) | 45 (32.3%) | 139 |
| Co-trimoxazole | 90 (68.7%) | 41 (31.3%) | 131 |
| Ciprofloxacin | 65 (49.6%) | 66 (50.4%) | 131 |
| Levofloxacin | 15 (93.7%) | 1 (6.2%) | 16 |
| Vancomycin | 144 (100%) | 0 (0%) | 144 |
| Teicoplanin | 137 (100%) | 0 (0%) | 137 |
| Daptomycin | 4 (100%) | 0 (0%) | 4 |
| Rifampicin | 114 (78.6%) | 31 (21.4%) | 145 |
| Tobramycin | 73 (59.35%) | 50 (40.65%) | 123 |
| Gentamicin | 98 (68.1%) | 46 (32%) | 144 |
| Linezolid | 126 (100%) | 0 (0%) | 126 |

Results are expressed as total numbers and percentages.

had a total of 147 GPC isolations at the time of reoperation following a total knee or total hip chronic infection. Our series includes 58 men (51.3%) and 55 women (48.7%), with a mean patient age at the time of reoperation of 75.7 years (CI95%: 66.9–80.1). We collected data on 51 consecutive patients with infected total knee arthroplasties (TKA) and 62 with total hip arthroplasties (THA). In 55 cases (48.7%) the failed septic implant was from a primary arthroplasty; in 58 cases (51.3%) it was a revision prosthesis. Operative characteristics and case selection are summarized in Fig. 1.

Profile of Identified Organisms

The most common gram-positive cocci encountered in our series of late chronic TJA infections were *Coagulase-Negative Staphylococcus* (CoNS), which was identified in 72.8% (107) of the 147 GPC isolations. *Staphylococcus aureus* was identified in 23 (15.6%) of the cultures; of these, 6 were methicillin-resistant strains (MRSA) and 17 were methicillin-sensitive strains (MSSA); *Streptococcus* spp. in 10, *Enterococcus faecalis* in 4.1% (6 cases) and *Enterococcus faecium* in a single case (0.7%). Full information on bacteria characteristics is available in Table 1.

Ninety-three of the prostheses (76.8%) were infected by a single GPC species, and a further 27 (19.8%) were infected by a combination of 2 GPC microorganisms.

Antibiotic Sensitivity Profile

Sensitivities of all bacteria to specific antibiotics are shown in Table 2. Overall, 32% of all isolates were resistant to gentamicin, with 40.6% resistant to tobramycin. Among the 145 tested gram-positive, 31 (21.4%) were resistant to rifampicin. We found no vancomycin-resistant strains in this series.

Staphylococcus aureus rate of resistance against gentamicin was 13%; among CoNS strains the resistance rate for gentamicin was 39.25%. The sensitivities of each bacterial species are shown in detail in Table 3.

We found no differences in susceptibilities between isolates in relationship to the location of prosthesis (knee or hip), or gender (male or female).

Previous exposure to ACSs correlates with a higher resistance rate among the failed septic cases of two-stage exchange arthroplasties. Of the 52 patients in whom the presence of ACSs was ascertainable, gentamicin was used in the cement spacer in all cases (alone, or with different combinations of antibiotics). In no case was systemic aminoglycoside administered. Overall, the gentamicin resistance in the cohort of patients who received re-operation after a previous

unsuccessful staged-exchange arthroplasty (using ACSs) was significantly higher than in the patients with no previous ACS use (49.2% [30/61] vs. 19.3% [16/83]; *P*: 0.0001). This increased antibiotic resistance was also observed in the case of tobramycin (52.7% [29/55] vs. 30.9% [21/68]; *P*: 0.014) [Table 4]. Gentamicin resistance was found in 27/47 (57.4%) tested isolates of CoNS (Table 5) after ACS use, as compared to 15/60 (25%) without ACS history (*P*: 0.001). We also found a statistically significant increased in CoNS antibiotic resistance rate among the failed post-ACS cases with respect to tobramycin (*P*: 0.003). We found no statistically significant differences in susceptibilities with other types of gram-positive bacteria.

Discussion

In our series of chronic periprosthetic GPC infections, a high rate of resistance to the aminoglycoside antibiotics most commonly used for impregnation of cement spacers has been demonstrated. Even more disturbing is the fact of an increased resistance to aminoglycoside antibiotics after a failed staged arthroplasty, where an ACS was previously used. Almost 50% of the GPCs isolated after an unsuccessful staged exchange procedure were resistant to gentamicin; this rate reaches 57.4% if we focus on CoNS. Non-induced vancomycin resistance was also observed.

The two-stage exchange approach using an antibiotic cement spacer (ACS) has become the treatment of choice for chronically infected TJA [5,6,23,24]. The ACS is implanted after removal of the infected prosthesis, to deliver antibiotics locally and to facilitate reimplantation of the revision prosthesis. The patient also receives systemic antibiotics during this spacer stage. The rationale for the choice of antibiotics must follow several principles [7,10,25], but its antimicrobial activity at the infection site is of paramount importance, since drug selection depends first upon the microorganism(s) to be targeted. Because they meet these requirements, aminoglycosides were classically considered the antibiotics of choice [5,8–12,15].

Staphylococcus species are, by far, the principal bacterial family related to TJA infections [1–3]. Thus, a possible rise in aminoglycoside resistance in staphylococci causing PJI is a matter of concern, and may potentially impact the utility of classic aminoglycoside-impregnated cement spacers [1–3,14–16]. In practice, however, GPC susceptibility to aminoglycosides has not been reported routinely in PJI scenarios. The reported gentamicin resistance rates among GPC PJI range from 12% to 75% [1–3,7,15]. Anguita-Alonso et al [15] reported a high rate of gentamicin and tobramycin resistance among staphylococci causing PJI (41% and 66%, respectively). In contrast, Fulkerson et al [2] have reported an 88% of sensitivities to gentamicin on a retrospective

Please cite this article as: Corona PS, et al, Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Pati..., J Arthroplasty (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.029>

Table 3
Percentages of Resistant Strains Among Gram-Positive Species Associated With Chronic PJI.

| Antibiotic | MSSA | MRSA | CoNS ^a | <i>Staph. epidermidis</i> | CoNS id But Non-Epidermidis ^b | <i>E. faecium</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>St. viridans</i> | <i>St. b-hemol</i> |
|----------------|---------------|-------------|-------------------|---------------------------|--|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Penicillin | 94.1% (16/17) | 100% (6/6) | 88.2% (60/68) | 93.3% (28/30) | 62% (5/8) | 100% (1/1) | 0% (0/6) | 28.6% (2/7) | 0% (0/3) |
| Cloxacilin | 0% (0/17) | 100% (6/6) | 47% (31/66) | 46.7% (14/30) | 25% (2/8) | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested |
| Ampicillin | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested | 100% (1/1) | 0% (0/6) | 0% (0/2) | 0% (0/1) |
| Cefotaxin | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested | 0% (0/7) | 0% (0/3) |
| Erythromycin | 37.5% (6/16) | 66.7% (4/6) | 58.2% (39/67) | 43.3% (13/30) | 37.5% (3/8) | 100% (1/1) | 100% (6/6) | 57.1% (4/7) | 33.3% (1/3) |
| Clindamycin | 17.6% (3/17) | 20% (1/5) | 36.8% (25/68) | 36.7% (11/30) | 25% (2/8) | 100% (1/1) | 100% (6/6) | 14.3% (1/7) | 33.3% (1/3) |
| Co-trimoxazole | 0% (0/17) | 0% (0/6) | 40.3% (27/67) | 30% (9/30) | 57.1% (4/7) | 100% (1/1) | 0% (0/6) | 50% (1/1) | 33.3% (1/3) |
| Ciprofloxacin | 35.3% (6/17) | 100% (6/6) | 52.9% (36/68) | 46.7% (14/30) | 100% (1/1) | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested |
| Levofloxacin | Not tested | Not tested | Not tested | 100% (1/1) | Not tested | 100% (1/1) | 0% (0/6) | 0% (0/6) | 0% (0/3) |
| Vancomycin | 0% (0/17) | 0% (0/6) | 0% (0/68) | 0% (0/31) | 0% (0/8) | 0% (0/1) | 0% (0/6) | 0% (0/5) | 0% (0/1) |
| Teicoplanin | 0% (0/17) | 0% (0/6) | 0% (0/68) | 0% (0/31) | 0% (0/8) | 0% (0/1) | 0% (0/6) | 0% (0/1) | Not tested |
| Daptomycin | Not tested | 0% (0/2) | 0% (0/1) | 0% (0/1) | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested |
| Rifampicin | 17.6% (3/17) | 0% (0/6) | 15% (15/68) | 25.8% (8/31) | 12.5% (1/8) | 0% (0/1) | 66.7% (4/6) | 0% (0/7) | 0% (0/1) |
| Tobramycin | 13.3% (2/15) | 50% (3/6) | 47.7% (31/65) | 35.7% (10/28) | 37.5% (3/8) | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested |
| Gentamicin | 11.8% (2/17) | 16.7% (1/6) | 41.2% (28/68) | 35.5% (11/31) | 37.5% (3/8) | Not tested | Not tested | Not tested | Not tested |
| Linezolid | 0% (0/14) | 0% (0/6) | 0% (0/66) | 0% (0/29) | 0% (0/1) | 0% (0/1) | 0% (0/1) | 0% (0/1) | 0% (0/1) |

MSSA: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; E.: *Enterococcus*; St.: *Streptococcus*; St.b-hemol: beta-hemolytic *Streptococcus*.

^a Coagulase Negative *Staphylococcus* non-identified species.

^b Identified species of Coagulase Negative *Staphylococcus* different from *Staph. epidermidis*.

analysis of 146 patients, with a total of 194 positive cultures in specimens obtained at the time of re-operation following TKA or THA.

In summary, although there is insufficient evidence to strongly affirm reducing susceptibility as an issue, it is undoubtedly a matter of concern. Updated epidemiological data on the regional prevalence of antibiotic resistances among most frequent clinical strains involved in chronic PJI are of paramount importance in order to select the most effective therapeutic protocol. In our series, we found a high rate of gentamicin and tobramycin resistance among gram-positive strains chronically infecting hip and knee arthroplasties; overall, 32% of the isolates were resistant to gentamicin and 40.6% to tobramycin. Focusing on the CoNS strains, gentamicin resistance was found at 39.25% (42/107); the rate was 13% (3/23) in tested isolates of *S. aureus*. In line with the previously available evidence, the risk of emerging resistance is higher in CoNS strains.

With these data we can assume that, in our media, the rate of aminoglycoside resistance in staphylococci chronically infecting lower extremity arthroplasties is high, and that selection of aminoglycoside-impregnated cement spacers may be less advisable, particularly in cases of chronic CoNS PJI. We further believe that these facts clearly impact clinical practice, and confirm that reliable identification of the causative microorganism, as well as its sensitivity profile, is essential during the preoperative diagnostic work-up, for selection of the most appropriate local antimicrobial therapy [26].

When using ACS, the potential contribution of the antibiotic-loaded cement to select resistant mutants in the case of infection relapse is a factor to be considered. According to our data, gentamicin resistance in the cohort of patients whose reoperations were performed following a previous unsuccessful staged-exchange arthroplasty using aminoglycoside antibiotic cement spacers (A-CSs) was significantly higher than in patients in whom no previous A-CS was used and it was also observed in the case of tobramycin. This increased resistance index is attributable

to the increase in resistance among CoNS; we were unable to find an increase of resistance after A-CS use with other types of gram-positive bacteria. This finding may relate to the low number of isolates of gram-positive species other than CoNS.

In this series, no case of systemic aminoglycoside administration was encountered; thus the increased aminoglycoside resistance among the failed cases could be directly attributable to the aminoglycoside-impregnated spacers. By comparison, no gram-positive vancomycin resistance was encountered after antibiotic-loaded cement spacer use; however, in many cases vancomycin was used both systemically and in the cement spacers.

The risk of developing aminoglycoside resistance after A-CS use has been brought to attention regarding cases of prior gram-positive PJI [18,19,27] but there is no strong evidence to affirm this as a conclusive fact. In the study done by Anguita-Alonso et al [15], they found that previous exposure to aminoglycoside-loaded cement did not correlate with higher rates of resistance to gentamicin or tobramycin. According to our data, previous use of aminoglycoside-loaded bone cement could be a causative factor in development of aminoglycoside resistance, if the infection relapses after a two-stage exchange arthroplasty among CoNS strains.

Looking at all the above data, the questions to be answered are: (a) Should use of gentamicin-only spacers not be recommended? (b) Should vancomycin-gentamicin ACS be the gold standard during the spacer stage of a staged-exchange arthroplasty?

So far, these questions remain unanswered. From a clinical point of view, no obvious difference in infection eradication rates has been observed where ACS with different antibacterial loads and compositions has been used [7]. Although we have demonstrated a high rate of gentamicin resistance in staphylococci causing chronic PJI, one may argue that aminoglycosides are still effective because of the high local concentration achieved with ACS.

Table 4
Aminoglycoside-Glycopeptide Resistance Profile of Isolates With or Without Previous Exposure to ACS.

| Antibiotic | GPC Resistance (%) | | Total | P Value |
|-------------|--------------------|---------------------|----------------|---------|
| | Previous ACS Use | No Previous ACS Use | | |
| Vancomycin | 0% (0/61) | 0% (0/83) | 0% (0/144) | - |
| Teicoplanin | 0% (0/59) | 0% (0/78) | 0% (0/137) | - |
| Tobramycin | 52.7% (29/55) | 30.9% (21/68) | 40.6% (50/123) | 0.014 |
| Gentamicin | 49.2% (30/61) | 19.3% (16/83) | 31.9% (46/144) | 0.0001 |

GPC: Gram-Positive Cocci; ACS: Antibiotic cement spacer.

Table 5
Aminoglycoside-Glycopeptide Resistance Profile of CoNS Isolates With or Without Previous Exposure to ACS.

| Antibiotic | CoNS Resistance (%) | | Total | P Value |
|-------------|---------------------|---------------------|----------------|---------|
| | Previous ACS Use | No Previous ACS Use | | |
| Vancomycin | 0% (0/47) | 0% (0/60) | 0% (0/107) | - |
| Teicoplanin | 0% (0/47) | 0% (0/60) | 0% (0/107) | - |
| Tobramycin | 60.5% (26/43) | 31.0% (18/58) | 43.6% (44/101) | 0.003 |
| Gentamicin | 57.4% (27/47) | 25% (15/60) | 39.2% (42/107) | 0.001 |

CoNS: Coagulase Negative *Staphylococcus*; ACS: Antibiotic Cement Spacer.

Please cite this article as: Corona PS, et al, Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Pati..., J Arthroplasty (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.029>

ARTICLE IN PRESS

P.S. Corona et al. / The Journal of Arthroplasty xxx (2014) xxx-xxx

5

The potential effectiveness of a combination of vancomycin and gentamicin in cement spacers has been suggested [14,16]. The vancomycin-gentamicin combination has, theoretically, a three-fold advantage: 1) The potential synergy between vancomycin and gentamicin against gram-positive bacteria [16,25,28]. 2) The possibility of improved antibiotic elution from the spacer resulting from such a combination [14,29,30]. 3) The theoretical possibility that such antibiotic combination results in a decreased risk of bacterial growth on the surface of the cement spacer (that is, cement spacer colonization), which could be detrimental to curing the infection [13,31]. However, although such a combination is attractive, it has not proven clinically superior to use of ACS impregnated with gentamicin alone [7,32]. The fact that no gram-positive glycopeptide resistance was observed may support the use of vancomycin-gentamicin combinations. Prospective, randomized, controlled trials are needed, comparing spacers loaded with different antibiotic agents and amounts, to evaluate the real efficacy of antibiotic cement spacers.

We recognize the limitations in our study. The patients were treated by multiple surgeons, with no uniform protocol for antibiotic local therapy – resulting in use of a variety of different spacers, antibiotics combination and antibiotic dosages. In many cases we receive the patients from other centres, with many previous treatments that makes extremely difficult to achieve all the information regarding the local and systemic antibiotic treatments previously used. However, in every spacer in this series the presence of local gentamicin was confirmed, as well as the absence of systemic gentamicin administration. We are aware about the possibility of unexplored confounding factors that may have played a role in the existence of a higher aminoglycoside resistance rate among the ACS group, but a very important one, that is, the previous aminoglycoside systemic treatment has been ruled out. This is, unfortunately, an inherent limitation in any retrospective study design, due to the inability to obtain all data that may be helpful. Confirming our findings would need further prospective randomized controlled studies that are hardly a reality in the field of periprosthetic joint infection, but despite the limitations described, we believe our data help to clarify the limited role of isolated use of “only-aminoglycoside” antibiotics for cement spacer loading, for use during the spacer stage of a two-step exchange arthroplasty following a chronically infected TJA due to GPC. We believe that this should clearly impact clinical practice and that we should be aware of the high prevalence of aminoglycoside resistance among GPC. We point as well the concern of developing resistance in cases of infection relapse.

Transparency declarations

All Authors: None to declare.

Acknowledgments

We thank Russ Williams of RoundlyWorded.com for his editorial recommendations. We also want to acknowledge the invaluable help of Dr. Isabel Gasser, MD, staff member of the Department of Microbiology. We further wish to thank Dr. Enric Cáceres, MD, PhD, for all his help and recommendations in preparing this article. We also thank Santiago Pérez-Hoyos, Bc, PhD, for statistical and methodological assistance. We want further to thank Dr. Carles Amat, MD, member of the septic Unit for his efforts in this paper.

References

1. Tunney MM, Ramage G, Patrick S, et al. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(11):3002.
2. Fulkerson E, Valle CJ, Wise B, et al. Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(6):1231.
3. Sharma D, Douglas J, Coulter C, et al. Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric peri-operative antibiotics. *J Orthop Surg* 2008;16(3):339.
4. Nickinson RS, Board TN, Gambhir AK, et al. The microbiology of the infected knee arthroplasty. *Int Orthop* 2010;34(4):505.
5. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, et al. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(4):871.
6. Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, et al. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(10):2730–6.
7. Iarikov D, Demian H, Rubin D, et al. Choice and doses of antibacterial agents for cement spacers in treatment of prosthetic joint infections: review of published studies. *Clin Infect Dis* 2012;55(11):1474.
8. Jacobs C, Christensen CP, Berend ME. Static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the management of prosthetic joint infection. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(6):356.
9. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351(16):1645.
10. Pitto RP, Castelli CC, Ferrari R, et al. Pre-formed articulating knee spacer in two-stage revision for the infected total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2005;29(5):305.
11. Pattyn C, De Geest T, Ackerman P, et al. Preformed gentamicin spacers in two-stage revision hip arthroplasty: functional results and complications. *Int Orthop* 2011;35(10):1471.
12. Romano CL, Romano D, Logoluso N, et al. Long-stem versus short-stem preformed antibiotic-loaded cement spacers for two-stage revision of infected total hip arthroplasty. *Hip Int* 2010;20(1):26.
13. Bertazzoni Minelli E, Della Bora T, Benini A. Different microbial biofilm formation on polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement loaded with gentamicin and vancomycin. *Anaerobe* 2011;17(6):380.
14. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Magnan B, et al. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(2):329.
15. Anguita-Alonso P, Hanssen AD, Osmon DR, et al. High rate of aminoglycoside resistance among staphylococci causing prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res* 2005;439:43.
16. Streuli JC, Exner GU, Reize CL, et al. In vitro inhibition of coagulase-negative staphylococci by vancomycin/aminoglycoside-loaded cement spacers. *Infection* 2006;34(2):81.
17. Campoccia D, Montanaro L, Speziale P, et al. Antibiotic-loaded biomaterials and the risks for the spread of antibiotic resistance following their prophylactic and therapeutic clinical use. *Biomaterials* 2010;31(25):6363.
18. Sanzen L, Walder M. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci in an orthopaedic department. *J Hosp Infect* 1988;12(2):103.
19. Hope PG, Kristinsson KG, Norman P, et al. Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71(5):851.
20. Osmon DR, Barbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):e1.
21. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(Suppl. 1):S75.
22. Corona Perez-Cardona PS, Barro Ojeda V, Rodriguez Pardo D, et al. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with knee and hip periprosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(7):1749.
23. Wan Z, Momaya A, Karim A, et al. Preformed articulating knee spacers in 2-stage total knee revision arthroplasty: minimum 2-year follow-up. *J Arthroplast* 2012;27(8):1469–73.
24. Van Thiel GS, Berend KR, Klein GR, et al. Intraoperative molds to create an articulating spacer for the infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(4):994.
25. Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2003;11(1):38.
26. Corona P, Gil E, Guerra E, et al. Percutaneous interface biopsy in dry-aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. *Int Orthop* 2012;36(6):1281.
27. Thomes B, Murray P, Bouchier-Hayes D. Development of resistant strains of *Staphylococcus epidermidis* on gentamicin-loaded bone cement in vivo. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(5):758.
28. Watanakunakorn C, Tisone JC. Synergism between vancomycin and gentamicin or tobramycin for methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22(5):903.
29. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplast* 1996;11(8):939.
30. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplast* 1998;13(3):331.
31. Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D, et al. Persistence of bacterial growth on antibiotic-loaded beads: is it actually a problem? *Acta Orthop* 2008;79(2):302.
32. Corona PS, Barro V, Mendez M, et al. Industrially prefabricated cement spacers: do vancomycin- and gentamicin-impregnated spacers offer any advantage? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(3):923–32.

Please cite this article as: Corona PS, et al, Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Pati..., *J Arthroplasty* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.029>

Industrially Prefabricated Cement Spacers: Do Vancomycin- and Gentamicin-impregnated Spacers Offer Any Advantage?

Pablo S. Corona MD, Victor Barro MD,
Marye Mendez MD, Enric Cáceres PhD,
Xavier Flores MD

Received: 12 June 2013 / Accepted: 9 October 2013 / Published online: 19 October 2013
© The Association of Bone and Joint Surgeons® 2013

Abstract

Background Industrially preformed antibiotic-loaded cement spacers are useful to facilitate the second stage of two-stage exchange arthroplasty for infected THAs and TKAs. However, whether gentamicin alone or a combination of antibiotics (such as vancomycin and gentamicin) is more effective is not known.

Each author certifies that he or she, or a member of his or her immediate family, has no funding or commercial associations (eg, consultancies, stock ownership, equity interest, patent/licensing arrangements, etc) that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article.

All ICMJE Conflict of Interest Forms for authors and *Clinical Orthopaedics and Related Research* editors and board members are on file with the publication and can be viewed on request.

Clinical Orthopaedics and Related Research neither advocates nor endorses the use of any treatment, drug, or device. Readers are encouraged to always seek additional information, including FDA approval status, of any drug or device prior to clinical use.

Each author certifies that his or her institution approved or waived approval for the human protocol for this investigation and that all investigations were conducted in conformity with ethical principles of research.

P. S. Corona, V. Barro, M. Mendez, E. Cáceres, X. Flores
Department of Orthopaedic Surgery, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

P. S. Corona, X. Flores
Reconstruction and Septic Surgery Division, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

P. S. Corona (✉)
Department of Orthopaedic Surgery, Hospital de Traumatología y Rehabilitación Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
e-mail: pcorona@vhebron.net

Questions/purposes We therefore sought to compare industrially prefabricated spacers containing either gentamicin or gentamicin and vancomycin with respect to (1) infection control, (2) complications, and (3) quality of life, pain, and patient satisfaction.

Methods We performed a review of 51 patients with chronic infections treated at one center using either gentamicin or vancomycin and gentamicin-prefabricated spacers. The former were used exclusively from January 2006 until May 2009, and the latter from June 2009 until July 2011, and there was no overlap. We collected data on demographics, immunologic status (McPherson classification), prosthetic joint infection location, type of prosthesis, microbiologic results, and time between stages. We evaluated the primary outcome of infection control or recurrence after at least 12 months followup. We also recorded complications. Each patient completed a quality-of-life survey, VAS, and a self-administered satisfaction scale.

Results The overall infection control rate was 83% after a mean followup of 35 months (range, 12.4–64.7 months). There were no differences between gentamicin and vancomycin and gentamicin spacers in terms of infection eradication (80 % versus 85 %, respectively; $p = 0.73$), nor in terms of complications, quality of life, pain, or satisfaction scores.

Conclusions Prefabricated, antibiotic-loaded cement spacers has been proven effective for infection control in TKAs and THAs but with the numbers available, we did not find any differences between a gentamicin or vancomycin and gentamicin-prefabricated spacer, and therefore, we are unable to validate the superiority of the combination of vancomycin and gentamicin over gentamicin alone. Because of the higher costs involved with vancomycin and gentamicin spacers, and the potential risks of unselective use of

vancomycin, further comparative studies are necessary to evaluate their role in the treatment of infected THAs or TKAs.

Level of Evidence Level III, therapeutic study. See the Instructions for Authors for a complete description of levels of evidence.

Introduction

Infection is a devastating complication after a TKA or THA, with an incidence of 1% to 2%. [41]. To our knowledge, Wilde and Ruth [40] and Booth and Lotke [7] were the first to use an antibiotic-impregnated spacer block after first-stage débridement and reported infection control rates of 80% and 96%, respectively, with improved function. Subsequently, use of antibiotic-impregnated bone cement spacers during the first stage has been considered the standard of care for patients with a chronic infection at the site of a joint infection [10, 19]. There are numerous types of mobile prosthesis-like spacers available [14, 25, 27, 30, 36, 37], one of which is an industrially preformed antibiotic-loaded cement spacer [25, 27]. These spacers are preformed at the factory and loaded with a fixed type and amount of antibiotic.

The theoretical advantages of using a prefabricated system [27] are: (1) the implant has been proven mechanically safe; (2) pharmacologically, such devices have proven reliably effective (that is, they provide standardized antibiotic release); (3) the improved joint geometry they offer can provide better function and quality of life; and (4) their use can save operative time during the first-stage procedure. In the initial models, the chosen antibiotic was gentamicin [27] owing to its wide spectrum of activity and favorable properties of release from bone cement. With the emergence of gentamicin-resistant bacteria, the addition of two potentially synergistic antibiotics to bone cement has become attractive [5]. Vancomycin and gentamicin often are combined [2] for their potential synergistic effect [33] and improved elution [5] from bone cement. However, whether adding vancomycin to prefabricated antibiotic spacers results in improved infection eradication, less pain, or better function is unknown.

We therefore sought to compare industrially prefabricated mobile cement spacers containing either gentamicin or gentamicin and vancomycin, with respect to (1) infection control, (2) complications, and (3) quality of life, pain, and patient satisfaction.

Patients and Methods

We performed a review of all patients with a chronic THA or TKA infection treated at one center using either

gentamicin or vancomycin and gentamicin prefabricated spacers. Our center is a 900-bed tertiary university hospital which houses a national-reference musculoskeletal infection unit. The study was conducted as part of the routine work of our institution. Institutional review board approval was not required because patients were treated according to local standards of care; all patients signed an informed consent.

Gentamicin spacers were used exclusively from January 2006 until May 2009, and vancomycin and gentamicin spacers were used from June 2009 until July 2011. There was no overlap. A total of 51 patients were treated during the study period, 10 of whom were lost to followup (six from the gentamicin group and four from the vancomycin and gentamicin group), leaving 41 patients available for the study. A total of 46 spacers had been used in these 41 patients. The minimum followup was 12 months (range, 12.4–64.7 months) and the patient group included 20 men and 21 women ranging in age from 34 to 84 years old.

Both spacer types were manufactured by the same supplier (Tecres, Verona, Italy). We collected data on demographics, immunologic status (McPherson classification) [22], location of joint infection, type of prosthesis, microbiologic results, time between stages, adverse events, and clinical outcomes. All patients were classified following the Tsukayama system, which classifies joint infections based on time from prosthesis implantation [34]. Patients were divided into two groups according to the type of spacer used: gentamicin spacers or vancomycin and gentamicin spacers. Twenty spacers were implanted in the group of patients with gentamicin spacers (43.47%) and 26 (56.53%) in the group with vancomycin and gentamicin spacers (Table 1).

Using the systemic host grade of the McPherson classification, 16 patients were categorized as Type A uncompromised (39%), 22 as Type B compromised (54%), and three as Type C significantly compromised (7%). Twenty-one patients sustained TKA infections (51.22%) and 20 had THA infections (48.78%). In all patients, the onset of infectious signs occurred at least 4 weeks after implantation; that is, a late chronic Type IV infection. In 27 cases (66%), the failed septic implant was a primary arthroplasty prosthesis, and in 14 cases (34%), it was revision prosthesis (Table 1).

The final diagnosis of infection was made when a patient met at least one of the following criteria, as recommended by the Infectious Disease Society of America [24]: (1) presence of chronic sinus; (2) presence of purulent fluid in the joint observed during surgery; (3) at least two positive cultures of the same bacteria from intraoperative tissue samples; and (4) positive intraoperative histologic evaluation.

Table 1. Demographic information

| Demographic | Gentamicin | Vancomycin and gentamicin | p value |
|--|------------------------------|---------------------------------|---------|
| Sample size | 20 spacers/19 patients | 26 spacers/22 patients | |
| Age of patients (years) (95% CI) | 68.21 (34.25–81.49) | 64.46 (35.16–84.19) | 0.388 |
| Sex | 9 male (47%)/10 female (53%) | 11 males (50%)/11 females (50%) | 1.000 |
| BMI (kg/m ²) (95% CI) | 29.92 (18–38) | 29.26 (21–39) | 0.574 |
| McPherson Type A | 6 (32%) | 10 (45%) | 0.491 |
| McPherson Type B | 12 (63%) | 10 (45%) | |
| McPherson Type C | 1 (5%) | 2 (10%) | |
| Knee or hip | 11 (57.89%)/8 (42.11%) | 10 (45.45%)/12 (54.55%) | 0.536 |
| Primary or revision surgery | 14 (73.68%)/5 (26.32%) | 13 (59.09%)/9 (40.91%) | 0.510 |
| Time from first to second stage (95% CI) | 97.39 days (34–235 days) | 214.26 days (47–500 days) | 0.010 |

Spacer Descriptions

The gentamicin knee spacer SpacerK[®] (Tecres) is preformed at the factory with an ultracongruent condylar knee prosthesis design (Fig. 1) using gentamicin-impregnated acrylic cement and produced in three sizes. The three sizes contain, respectively, 0.8 g, 1.1 g, and 1.8 g active gentamicin. The vancomycin and gentamicin knee spacer Vancogenx[®] (Tecres) is loaded with a 1:1 concentration of antibiotics, containing a combined total of 0.9 g, 1.3 g, and 1.9 g antibiotics, respectively.

The gentamicin hip spacer (SpacerG[®]) is preformed at the factory and resembles a femoral prosthesis (Fig. 2) made of gentamicin-impregnated acrylic cement. The inner part of the spacer consists of a stainless steel rod, which provides mechanical stability. These spacers are available in six versions: three head sizes (46, 54, and 60 mm), and in short-stem (153–168 mm) and long-stem (275–290 mm) versions. Depending on head size and stem length, the spacers contain from 1.2 g to 3.2 g active gentamicin.

The vancomycin and gentamicin hip spacer (Vancogenx[®]) is loaded with a 1:1 concentration of antibiotics containing a combined total of 1.1 g to 3.2 g antibiotics, respectively.

Operative Technique

The same two-stage protocol was used in all cases. In the first stage we performed thorough débridement. Before administration of antibiotics, at least six specimens were taken for culture. All surgical fields were thoroughly irrigated with a low-pressure system followed by implantation of a prefabricated antibiotic-loaded cement spacer. According to our protocol, the second-stage procedure is done only after a minimum of 12 weeks of oral systemic antibiotic treatment and when C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate levels have returned to



Fig. 1 The radiograph shows an industrially pre-made knee spacer used during the spacer stage of a two-stage revision TKA.

normal. Patients were discharged home and outpatient followup was performed in the office. Patients were assessed for presence of complications related to the spacer, including dislocation, breakage, infection recurrence, spacer-related bone loss, and drug-related complications. At the second stage, intraoperative analysis of frozen sections was used routinely for identification of infection at the time of revision arthroplasty. Feldman's criterion was used, that is, at least five *polymorphonuclear leukocytes* in at least five high-power fields [4]. At least six tissue samples were collected at the time of the second-stage procedure [12]. All patients followed a similar antibiotic protocol after surgery under the guidance of an infectious diseases expert. In general, the antibiotic treatment was



Fig. 2 The radiograph shows an industrially premade hip spacer used during the spacer stage of a two-stage revision THA.

selected according the susceptibility profile of the bacteria. If an oral antibiotic (with high bioavailability) was available, a 12-week-long treatment was selected; if not, a course of intravenous antibiotics for a minimum of 6 weeks was the preferred treatment. With staphylococci infections, a combined treatment including rifampicin is the preferred antibiotic combination; with gram-negative infections fluoroquinolones are the preferred antibiotic.

Intraoperative cultures at the time of the first-stage procedure were available for all study patients. The most common infecting organisms were coagulase-negative staphylococci (Table 2). Operative cultures were negative in five patients; however, each of these patients had definitive evidence of infection [24].

Followup Outpatient Protocol

After the second-stage surgery, all patients were evaluated at least once within the first 6 weeks and then at approximately 3 months, 6 months, 1 year, and yearly thereafter.

We defined treatment failure [9] as the need for subsequent infection-related surgery for persistence or relapse of the infection, the need for prolonged suppressive antibiotic treatment, or the presence of infection symptoms observed at the outpatient followup.

At the final outpatient visit, each patient was asked to fill out three questionnaires. Pain was assessed in all patients with a VAS, which uses a simple numerical score of 0 to 10 [18]. The assessment of health-related quality of life after the procedure was measured used the SF-12 Health Survey version 2 (SF12v2) [31]. Finally, patients responded to a short, self-administered satisfaction scale [20] regarding their personal satisfaction with the surgical procedure. Items are scored on a 4-point Likert scale. The scale score is the unweighted mean of the scores from the individual items, ranging from 25 to 100 per item (with 100 being the most satisfied).

Statistical Analysis

All the recorded data were entered into an Excel[®] database (Microsoft, Redmond, WA, USA) and SPSS (SPSS 20.0, Student Version for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Differences between quantitative variables in the groups studied were analyzed with Student's t-test for the comparison of means, and asymmetric samples were analyzed with the nonparametric Mann-Whitney U test. Comparison of medians was done with the nonparametric Gibbon test, and differences between qualitative variables were analyzed by the chi square test. A p value of 0.05 or less was considered statistically significant. A power analysis was performed with an alpha of 0.05 and the difference detected in our study.

Table 2. Microorganisms isolated during first-stage surgery

| Single organism | Multiple organisms | Culture negative |
|--|---|------------------|
| Coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> (9 methicillin-resistant) 14 | Coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> (sensitive) and <i>Corynebacterium</i> 1 | 5 (10.42%)s |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (none methicillin-resistant) 4 | <i>Staphylococcus hominis</i> and <i>Staphylococcus costellatus</i> 1 | |
| <i>Propionibacterium acnes</i> 7 | Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (sensitive) and <i>Propionibacterium acnes</i> 1 | |
| <i>Pseudomonas stutzeri</i> 1 | <i>Escherichia coli</i> and <i>Proteus mirabilis</i> 2 | |
| <i>Escherichia coli</i> 1 | Coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> (resistant) + <i>Enterococcus faecium</i> 1 | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> 1 | <i>Propionibacterium acnes</i> + <i>Streptococcus viridans</i> 1 | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> 1 | <i>Streptococcus viridans</i> + <i>Staphylococcus capitis</i> 1 | |
| <i>Streptococcus oralis</i> 1 | | |
| <i>Morganella morganii</i> 1 | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> 1 | | |

Results

At final followup, there was no difference in the frequency of infection relapse between the two groups. In the gentamicin and vancomycin and gentamicin groups, at the end of followup after the two-stage replacement revision four of 20 (20%) and four of 26 (15.38%) patients experienced relapse, respectively ($p = 0.73$). We were unable to find any factors that were associated with an increased risk of infection recurrence (Table 1). Overall, relapse occurred in eight of the 46 patients with septic failed arthroplasties who had two-stage revisions using prefabricated articulating spacers, giving an overall infection control rate of 83%. All but three patients (all in the vancomycin and gentamicin spacers group) had reimplantation of prostheses. Two of these three patients who did not have a new prosthesis reimplanted had recurrence of infection with a discharging wound during the period without drugs. Both of these patients underwent another débridement with implantation of a new articulating spacer. At the time of the study, both were still awaiting the second-stage procedure. The other patient who did not have reimplantation of a new prosthesis was not considered suitable for reimplantation owing to her impaired medical status.

In three patients, two in the gentamicin group and one in the vancomycin and gentamicin group, it was necessary to repeat the first-stage surgery because of recurrence of infection before the infection could be considered controlled and the second-stage surgery could be scheduled (Table 3).

There were few complications associated with the spacers, and there were no differences between the groups in terms of complications. In the gentamicin group we observed two spacer dislocations; one involved a knee spacer and the other a hip spacer. In the vancomycin and gentamicin group, only one hip spacer dislocation was recorded. In the gentamicin group, one case of skin necrosis was observed in a patient with a knee spacer. No skin necrosis was observed in patients in the vancomycin and gentamicin group. No spacer breakage or reaction to the cement-on-cement articulation was recorded in either group, and no patients experienced drug-related complications.

There were no differences in quality of life, pain, or patient satisfaction between the two groups (Table 4).

Discussion

Infection is a devastating complication after TKA or THA. The two-stage exchange approach using an antibiotic-loaded cement spacer has become the preferred treatment for any chronically infected TKA or THA [10, 16, 19, 25, 27, 28, 36, 41]. The rationale for the choice of antibiotics to be included

in such local delivery systems must follow several principles [10, 17], but the antimicrobial activity of the antibiotic at the infection site is of paramount importance, since drug selection depends on the microorganism(s) to be targeted. Because aminoglycosides meet all the requirements, they were considered the preferred antibiotics for this treatment approach [6, 10, 25, 27, 28, 41]. *Staphylococcus* species are the principal bacterial family related to TKA or THA infections [13, 23, 29], therefore a possible increase in aminoglycoside resistance in staphylococci causing an infection is a concern, and potentially might impact the utility of classic aminoglycoside-impregnated cement spacers [3, 5, 13, 29, 35]. This suggests that the use of other antibiotics or combinations of antibiotics in bone cement could be more effective for elimination of infection. The potential effectiveness of a combination of vancomycin and gentamicin in cement spacers has been suggested [5, 32, 33]. The vancomycin and gentamicin combination theoretically has a threefold advantage: (1) the potential synergy between vancomycin and gentamicin against gram-positive bacteria [17, 33, 39]; (2) the possibility of improved antibiotic elution from the spacer resulting from such a combination [5, 21, 26]; and (3) the possibility that such an antibiotic combination results in a decreased risk of bacterial growth on the surface of the cement spacer, that is, cement spacer colonization, which could be detrimental to curing the infection [1, 6]. However, to our knowledge, no comparative study has been published addressing this question. We therefore wanted to compare the efficacy of industrially prefabricated spacers containing either gentamicin or gentamicin and vancomycin, with respect to (1) infection control, (2) complications, and (3) quality of life, pain, and satisfaction. To our knowledge, there is no previously reported comparative study examining clinical outcomes using gentamicin and vancomycin and gentamicin industrially prefabricated cement spacers.

There were some limitations to our study. First, the study is a retrospective analysis with the inherent limitations of a retrospective design, specifically the inability to obtain all data that may be helpful. Second, our followup was limited to a minimum of 12 months because we have used these vancomycin and gentamicin spacers only in recent years. Future studies should include longitudinal followup of these patients. Third, there were numerous potential confounding factors, such as the use of varying antibiotic regimes and doses (even among the spacers used, owing to their different sizes), patient comorbidities, and the differences in interval between first and second surgeries among the groups. Fourth, the spacers were used unselectively, regardless of the susceptibility profile of the infecting bacteria. Finally, statistically significant results were not obtained and could be attributable to insufficient sample size and statistical power (Type II error; with the

Table 3. Operative variables

| Patient number | Sex | Procedure | Type of surgery | McPherson host type | Isolated bacteria | Spacer type | Reimplantation surgery | Complications | Interval between the two stages (months) | Followup (months) | Infection control |
|----------------|-----|-----------|-----------------|---------------------|--|-------------|--------------------------------|--------------------|--|-------------------|-------------------|
| 1 | M | TKA | Primary | A | <i>Pseudomonas stutzeri</i> | VG | Cemented hinge revision knee | Hematoma | 6.03 | 18.50 | Yes |
| 2 | F | TKA | Revision | A | <i>Propionibacterium acnes</i> + <i>Streptococcus viridans</i> | VG | Cemented hinge revision knee | None | 8.30 | 24.77 | Yes |
| 3 | F | TKA | Primary | A | <i>Staphylococcus capitis</i> + <i>Streptococcus viridans</i> | VG | Cemented hinge revision knee | None | 3.40 | 20.20 | Yes |
| 4 | M | TKA | Primary | B | <i>Propionibacterium acnes</i> | G | Uncemented revision knee | None | 4.93 | 46.80 | Yes |
| 5 | M | TKA | Primary | C | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | Cemented hinge revision knee | None | 9.20 | 23.20 | Yes |
| 6 | F | TKA | Primary | C | <i>Escherichia coli</i> | G | External fixation knee fusion | Skin necrosis | 0.93 | 21.73 | Yes |
| 7 | M | TKA | Primary | A | <i>Propionibacterium acnes</i> | G | Cemented hinge revision knee | None | 2.83 | 22.57 | Yes |
| 8 | M | TKA | Primary | B | Methicillin-sensitive coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | G | Uncemented hinge revision knee | Hematoma | 7.57 | 64.67 | Yes |
| 9 | M | TKA | Primary | B | Negative cultures | G | Uncemented revision knee | None | 1.30 | 58.80 | Yes |
| 10 | F | TKA | Primary | B | Negative cultures | G | Uncemented hinge revision knee | None | 5.00 | 59.77 | Yes |
| 11 | F | TKA | Primary | A | Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> | G | Uncemented hinge revision knee | Spacer dislocation | 0.70 | 61.73 | No |
| 12 | F | TKA | Revision | A | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | External fixation knee fusion | None | 1.57 | 43.13 | Yes |
| 13 | F | TKA | Primary | A | Methicillin-sensitive coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | G | Uncemented revision knee | None | 4.93 | 47.03 | Yes |
| 14 | M | TKA | Primary | A | Methicillin-sensitive coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Corynebacterium</i> | VG | Cemented hinge revision knee | None | 3.83 | 39.00 | Yes |
| 15 | F | TKA | Primary | A | <i>Propionibacterium acnes</i> | VG | Uncemented revision knee | None | 4.30 | 31.20 | Yes |
| 16 | F | TKA | Primary | A | <i>Propionibacterium acnes</i> + methicillin-sensitive coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | Uncemented revision knee | None | 7.43 | 33.53 | Yes |
| 17 | F | TKA | Primary | A | <i>Propionibacterium acnes</i> | G | Uncemented hinge revision knee | None | 2.07 | 35.63 | Yes |

Table 3. continued

| Patient number | Sex | Procedure | Type of surgery | McPherson host type | Isolated bacteria | Spacer type | Reimplantation surgery | Complications | Interval between the two stages (months) | Followup (months) | Infection control |
|----------------|-----|-----------|-----------------|---------------------|---|-------------|--------------------------------|--------------------|--|-------------------|-------------------|
| 18 | F | TKA | Revision | B | <i>Staphylococcus hominis</i> + <i>Staphylococcus contalittatus</i> | VG | Uncemented hinge revision knee | None | 17.33 | 25.17 | Yes |
| 19 | M | TKA | Primary | B | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | Uncemented hinge revision knee | Skin necrosis | 18.90 | 23.47 | Yes |
| 20 | M | TKA | Primary | A | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | G | Uncemented hinge revision knee | None | 38.97 | 14.17 | Yes |
| 21 | F | TKA | Primary | B | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | G | Cemented hinge revision knee | None | 7.67 | 40.53 | Yes |
| 22 | F | TKA | Revision | B | Methicillin-sensitive coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | VG | Cemented hinge revision knee | None | 0.80 | 25.33 | Yes |
| 23 | M | THA | Revision | B | <i>Propionibacterium acnes</i> | VG | Uncemented revision hip | None | 4.43 | 25.33 | Yes |
| 24 | M | THA | Primary | A | <i>Streptococcus pyogenes</i> | VG | Uncemented revision hip | None | 7.93 | 31.63 | No |
| 25 | M | THA | Primary | A | Methicillin-sensitive coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | Uncemented revision hip | None | 5.20 | 25.60 | Yes |
| 26 | F | THA | Revision | B | Negative cultures | G | Uncemented revision hip | None | 0.70 | 41.23 | Yes |
| 27 | M | THA | Revision | B | <i>Streptococcus agalactiae</i> | VG | Uncemented revision hip | None | 3.57 | 20.70 | Yes |
| 28 | F | THA | Revision | C | <i>Propionibacterium acnes</i> | VG | Total femur arthroplasty | Spacer dislocation | 16.67 | 28.40 | Yes |
| 29 | M | THA | Primary | B | Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | Uncemented revision hip | None | 3.73 | 30.03 | Yes |
| 30 | M | THA | Primary | A | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | Uncemented revision hip | Peroneal palsy | 16.00 | 32.80 | Yes |
| 31 | M | THA | Primary | B | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | G | Uncemented revision hip | None | 6.07 | 48.00 | Yes |
| 32 | F | THA | Revision | A | Negative cultures | G | Uncemented revision hip | None | 0.77 | 50.30 | Yes |
| 33 | M | THA | Arthritis | B | <i>Propionibacterium acnes</i> | G | Uncemented revision hip | Spacer dislocation | 1.90 | 28.60 | Yes |
| 34 | F | THA | Revision | B | Methicillin-sensitive coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | G | Uncemented revision hip | None | 7.73 | 42.83 | No |
| 35 | M | THA | Revision | B | Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> | G | Uncemented revision hip | None | 6.63 | 47.77 | Yes |

Table 3. continued

| Patient number | Sex | Procedure | Type of surgery | McPherson host type | Isolated bacteria | Spacer type | Reimplantation surgery | Complications | Interval between the two stages (months) | Followup (months) | Infection control |
|----------------|-----|-----------|-----------------|---------------------|---|-------------|--------------------------|----------------------|--|-------------------|-------------------|
| 36 | M | THA | Revision | B | <i>Streptococcus oralis</i> | VG | Uncemented revision hip | None | 10.97 | 32.23 | No |
| 37 | M | THA | Revision | B | Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | None | Repeated first stage | 6.90 | 21.37 | No |
| 38 | F | THA | Revision | B | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | Total femur arthroplasty | None | 4.20 | 28.73 | Yes |
| 39 | F | THA | Moore | B | <i>Escherichia coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | G | None | Repeated first stage | 1.87 | 45.87 | No |
| 40 | F | THA | Moore | B | <i>Escherichia coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | G | Uncemented revision hip | None | 11.13 | 57.00 | Yes |
| 41 | M | THA | Primary | A | Negative cultures | VG | Uncemented revision hip | None | 5.77 | 30.60 | Yes |
| 42 | F | THA | Revision | B | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | Uncemented revision hip | None | 5.50 | 16.47 | Yes |
| 43 | F | THA | Moore | B | Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> | VG | None | Not second stage | 0.00 | 25.17 | Yes |
| 44 | M | THA | Primary | B | <i>Morganella morganii</i> | G | None | Repeated first stage | 25.80 | 23.47 | No |
| 45 | M | THA | Primary | B | Methicillin-resistant coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterococcus faecium</i> | VG | Uncemented revision hip | None | 11.07 | 12.40 | Yes |
| 46 | F | THA | Primary | A | <i>Enterococcus faecalis</i> | VG | None | Repeated first stage | 10.47 | 14.17 | No |

G = gentamicin spacer; VG = vancomycin and gentamicin-spacer.

Table 4. Patient satisfaction, pain, and quality of life

| Questionnaires | Gentamicin spacers | Vancomycin-gentamicin spacers | p value |
|--------------------|---------------------|-------------------------------|---------|
| SAPS (95% CI) | 81.67 (25–100) | 70.63 (25–100) | 0.113 |
| SF-12-PSC (95% CI) | 29.75 (17.41–39.71) | 31.75 (19.67–48.21) | 0.722 |
| SF-12-MSC (95% CI) | 39.82 (15.35–18.46) | 52.59 (28.85–68.95) | 0.131 |
| VAS (95% CI) | 2.41 (0.00–8.00) | 2.81 (0.00–8.00) | 0.821 |

SAPS = Self-Administered Patient Satisfaction Scale; SF-12-PSC = SF-12 Physical Summary Component; SF-12-MSC = SF-12 Mental Summary Component.

differences observed in our study only a power of 6% was achieved requiring a sample size of 1080 per group to detect statistically significant differences which is a large sample size that is not realistic for this field). The selected definition of infection could be considered a limitation as well, although we have used a standardized and accepted definition according to the Infectious Diseases Society of America [24].

Regarding the infection control rate, although the combination of gentamicin and vancomycin in the cement spacers makes some intuitive sense, we found no clinical or statistical difference in terms of infection control between use of prefabricated cement spacers impregnated with gentamicin and those with vancomycin and gentamicin. With the data available we are not able to validate the superiority of the combination of vancomycin and gentamicin over gentamicin alone. From a clinical point of view, no obvious difference in infection eradication rates has been observed where antibiotic cement spacers with different antibacterial loads and compositions have been used [15]. Although a high rate of gentamicin resistance in staphylococci causing chronic joint infections could be suspected, one may argue that aminoglycosides alone are still effective because of the high local concentration achieved with the local antibiotic treatment.

The overall control rate (83%) is comparable to rates reported in other studies [11, 25, 27, 38]. An ongoing criticism of the industrially premade spacer concerns the limited selection of antibiotics offered and the use of dosages less than those recommended for treatment of infections [16, 38]. The data from our study support the usefulness of prefabricated, antibiotic-loaded cement spacers for effective infection control of TKAs or THAs. Although the antibiotic dosages in such devices are inferior to those of handmade spacers, antibiotic elution may be superior [27, 32].

There were no differences between the gentamicin-only and vancomycin and gentamicin spacers in terms of complications in our patients. These prefabricated spacers have proven to be mechanically safe [11, 25, 27], with a low number of complications.

Infection after a TKA or THA reduces patient satisfaction and impairs functional health status and health-related quality of life [8]. Our patients expressed a high degree of

satisfaction with the results of their treatment in septic revision cases. The overall satisfaction rate was 76%. We found differences between the two types of spacers. Similarly, in terms of pain and of quality of life as measured with the SF-12 v2, we found no difference between the two spacer types. To our knowledge, information regarding quality of life and patient satisfaction after the use of industrially prefabricated spacers has not been published.

We found no differences in terms of rate of infection control, complications, health-related quality of life, pain, or patient satisfaction between groups treated with either a gentamicin-only spacer or a vancomycin and gentamicin-impregnated spacer. With our data we are not able to validate the superiority of the combination of vancomycin and gentamicin over gentamicin alone, and because of the higher costs involved with vancomycin and gentamicin spacers and the potential risks of unselective use of vancomycin, further comparative studies are necessary to evaluate their role in the treatment of infected THAs or TKAs.

Acknowledgments We thank Russ Williams of RoundlyWord-ed.com for editorial recommendations. We also want to acknowledge the invaluable help of Carles Pigrau MD, PhD and Dolores Rodriguez MD, PhD, staff members of the Department of Infectious Diseases in our hospital. We also thank Santiago Pérez-Hoyos BSc, PhD for statistical and methodologic assistance, and we greatly appreciate the cooperation of Carles Amat MD, a member of our unit.

References

1. Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D, Kohn D, Kelm J. Persistence of bacterial growth on antibiotic-loaded beads: is it actually a problem? *Acta Orthop*. 2008;79:302–307.
2. Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta Orthop*. 2009;80:193–197.
3. Anguita-Alonso P, Hanssen AD, Osmon DR, Trampuz A, Steckelberg JM, Patel R. High rate of aminoglycoside resistance among staphylococci causing prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;439:43–47.
4. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of peri-prosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88:869–882.
5. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Magnan B, Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:329–334.

6. Bertazzoni Minelli E, Della Bora T, Benini A. Different microbial biofilm formation on polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement loaded with gentamicin and vancomycin. *Anaerobe*. 2011;17:380–383.
7. Booth RE Jr, Lotke PA. The results of spacer block technique in revision of infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;248:57–60.
8. Cahill JL, Shadbolt B, Scarsvell JM, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008;16:58–65.
9. Corona Perez-Cardona PS, Barro Ojeda V, Rodriguez Pardo D, Pigrau Serrallach C, Guerra Farfan E, Amat Mateu C, Flores Sanchez X. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with knee and hip periprosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1749–1754.
10. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:871–882.
11. Degen RM, Davey JR, Davey JR, Howard JL, McCalden RW, Naudie DD. Does a prefabricated gentamicin-impregnated, load-bearing spacer control periprosthetic hip infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470:2724–2729.
12. Flores X, Corona PS, Cortina J, Guerra E, Amat C. Temporary cement tectoplasty: a technique to improve prefabricated hip spacer stability in two-stage surgery for infected hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132:719–724.
13. Fulkerson E, Della Valle CJ, Wise B, Walsh M, Preston C, Di Cesare PE. Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88:1231–1237.
14. Haddad FS, Masri BA, Campbell D, McGraw RW, Beauchamp CP, Duncan CP. The PROSTALAC functional spacer in two-stage revision for infected knee replacements: prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement. *J Bone Joint Surg Br*. 2000;82:807–812.
15. Iarikov D, Demian H, Rubin D, Alexander J, Nambiar S. Choice and doses of antibacterial agents for cement spacers in treatment of prosthetic joint infections: review of published studies. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1474–1480.
16. Jacobs C, Christensen CP, Berend ME. Static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the management of prosthetic joint infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17:356–368.
17. Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003;11:38–47.
18. Klinger HM, Spahn G, Schultz W, Baums MH. Arthrodesis of the knee after failed infected total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006;14:447–453.
19. Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470:2730–2736.
20. Mahomed N, Gandhi R, Daltroy L, Katz JN. The self-administered patient satisfaction scale for primary hip and knee arthroplasty. *Arthritis*. 2011;2011:591253.
21. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplasty*. 1998;13:331–338.
22. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;403:8–15.
23. Nickinson RS, Board TN, Gambhir AK, Porter ML, Kay PR. The microbiology of the infected knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2010;34:505–510.
24. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR; 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.
25. Pattyn C, De Geest T, Ackerman P, Audenaert E. Preformed gentamicin spacers in two-stage revision hip arthroplasty: functional results and complications. *Int Orthop*. 2011;35:1471–1476.
26. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty*. 1996;11:939–944.
27. Pitto RP, Castelli CC, Ferrari R, Munro J. Pre-formed articulating knee spacer in two-stage revision for the infected total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2005;29:305–308.
28. Romano CL, Romano D, Logoluso N, Meani E. Long-stem versus short-stem prefomed antibiotic-loaded cement spacers for two-stage revision of infected total hip arthroplasty. *Hip Int*. 2010;20:26–33.
29. Sharma D, Douglas J, Coulter C, Weinrauch P, Crawford R. Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric peri-operative antibiotics. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008;16:339–342.
30. Sherman SL, Cunneen KP, Walcott-Sapp S, Brause B, Westrich GH. Custom total femur spacer and second-stage total femur arthroplasty as a novel approach to infection and periprosthetic fracture. *J Arthroplasty*. 2008;23:781–786.
31. Singh J, Sloan JA, Johanson NA. Challenges with health-related quality of life assessment in arthroplasty patients: problems and solutions. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18:72–82.
32. Soffiatti R. The prefomed spacers: from the idea to the realization of an industrial device. In: Calonego G, Meani E, Romano C, Crosby L, Hofmann G (eds) *Infection and Local Treatment in Orthopedic Surgery*. Heidelberg, Germany: Springer; 2007:112–120.
33. Streuli JC, Exner GU, Reize CL, Merkofer C, Scott CP, Zbinden R. In vitro inhibition of coagulase-negative staphylococci by vancomycin/aminoglycoside-loaded cement spacers. *Infection*. 2006;34:81–86.
34. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85(suppl 1):S75–80.
35. Tunney MM, Ramage G, Patrick S, Nixon JR, Murphy PG, Gorman SP. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:3002–3005.
36. Van Thiel GS, Berend KR, Klein GR, Gordon AC, Lombardi AV, Della Valle CJ. Intraoperative molds to create an articulating spacer for the infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:994–1001.
37. Villanueva-Martinez M, Rios-Luna A, Pereiro J, Fahandez-Saddi H, Villamor A. Hand-made articulating spacers in two-stage revision for infected total knee arthroplasty: good outcome in 30 patients. *Acta Orthop*. 2008;79:674–682.
38. Wan Z, Karim A, Momaya A, Incavo SJ, Mathis KB. Preformed articulating knee spacers in 2-stage total knee revision arthroplasty: minimum 2-year follow-up. *J Arthroplasty*. 2012;27:1469–1473.
39. Watanakunakorn C, Tisone JC. Synergism between vancomycin and gentamicin or tobramycin for methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22:903–905.
40. Wilde AH, Ruth JT. Two-stage reimplantation in infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;236:23–35.
41. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351:1645–1654.

12. BIBLIOGRAFÍA:

1. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2010;18:760-70.
2. Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections. *International journal of medical sciences* 2009;6:234-40.
3. Bjerke-Kroll BT, Christ AB, McLawhorn AS, Sculco PK, Jules-Elysee KM, Sculco TP. Periprosthetic joint infections treated with two-stage revision over 14 years: an evolving microbiology profile. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:877-82.
4. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clinical microbiology reviews* 2014;27:302-45.
5. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clinical orthopaedics and related research* 2010;468:45-51.
6. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2009;91:128-33.
7. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *The Journal of arthroplasty* 2008;23:984-91.
8. Sendi P, Zimmerli W. Challenges in periprosthetic knee-joint infection. *The International journal of artificial organs* 2011;34:947-56.
9. Helwig P, Morlock J, Oberst M, et al. Periprosthetic joint infection-effect on quality of life. *International orthopaedics* 2014;38:1077-81.
10. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2003;85-A Suppl 1:S75-80.
11. Costerton JW. Biofilm theory can guide the treatment of device-related orthopaedic infections. *Clinical orthopaedics and related research* 2005:7-11.
12. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1985;67:264-73.
13. Geesey GG, Richardson WT, Yeomans HG, Irvin RT, Costerton JW. Microscopic examination of natural sessile bacterial populations from an alpine stream. *Canadian journal of microbiology* 1977;23:1733-6.
14. Stoodley P, Ehrlich GD, Sedghizadeh PP, et al. Orthopaedic biofilm infections. *Current orthopaedic practice* 2011;22:558-63.
15. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *The New England journal of medicine* 2004;351:1645-54.
16. Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Jung KA. Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clinical orthopaedics and related research* 2011;469:3022-30.

17. Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2006;88 Suppl 4:138-47.
18. Rasouli MR, Harandi AA, Adeli B, Purtill JJ, Parvizi J. Revision total knee arthroplasty: infection should be ruled out in all cases. *The Journal of arthroplasty* 2012;27:1239-43 e1-2.
19. Portillo ME, Salvado M, Alier A, et al. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clinical orthopaedics and related research* 2013;471:3672-8.
20. Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, Johnson JW, Smeltzer MS. Is aseptic loosening truly aseptic? *Clinical orthopaedics and related research* 2005:25-30.
21. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clinical orthopaedics and related research* 2011;469:2992-4.
22. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56:e1-e25.
23. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, et al. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2006;21:221-6.
24. Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2012;94:e104.
25. Stoodley P, Kathju S, Hu FZ, et al. Molecular and imaging techniques for bacterial biofilms in joint arthroplasty infections. *Clinical orthopaedics and related research* 2005:31-40.
26. Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW. Assessing the Gold Standard: A Review of 253 Two-Stage Revisions for Infected TKA. *Clinical orthopaedics and related research* 2012.
27. Kuzyk PR, Dhotar HS, Sternheim A, Gross AE, Safir O, Backstein D. Two-stage Revision Arthroplasty for Management of Chronic Periprosthetic Hip and Knee Infection: Techniques, Controversies, and Outcomes. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2014;22:153-64.
28. Iarikov D, Demian H, Rubin D, Alexander J, Nambiar S. Choice and doses of antibacterial agents for cement spacers in treatment of prosthetic joint infections: review of published studies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55:1474-80.
29. Citak M, Argenson JN, Masri B, et al. Spacers. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:93-9.
30. Anguita-Alonso P, Hanssen AD, Osmon DR, Trampuz A, Steckelberg JM, Patel R. High rate of aminoglycoside resistance among staphylococci causing prosthetic joint infection. *Clinical orthopaedics and related research* 2005;439:43-7.
31. Fulkerson E, Valle CJ, Wise B, Walsh M, Preston C, Di Cesare PE. Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2006;88:1231-7.

32. Nickinson RS, Board TN, Gambhir AK, Porter ML, Kay PR. The microbiology of the infected knee arthroplasty. *International orthopaedics* 2010;34:505-10.
33. Campoccia D, Montanaro L, Speziale P, Arciola CR. Antibiotic-loaded biomaterials and the risks for the spread of antibiotic resistance following their prophylactic and therapeutic clinical use. *Biomaterials* 2010;31:6363-77.
34. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Magnan B, Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004;53:329-34.
35. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *The Journal of arthroplasty* 2012;27:61-5 e1.
36. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clinical orthopaedics and related research* 2010;468:52-6.
37. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *The Journal of arthroplasty* 2009;24:105-9.
38. Adeli B, Parvizi J. Strategies for the prevention of periprosthetic joint infection. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2012;94:42-6.
39. 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. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2007;89:780-5.
40. Garrido-Gomez J, Arrabal-Polo MA, Giron-Prieto MS, Cabello-Salas J, Torres-Barroso J, Parra-Ruiz J. Descriptive analysis of the economic costs of periprosthetic joint infection of the knee for the public health system of Andalusia. *The Journal of arthroplasty* 2013;28:1057-60.
41. Joint replacement. *Lancet* 1970;1:506-8.
42. Charnley J. Arthroplasty of the hip. A new operation. *Lancet* 1961;1:1129-32.
43. McKee GK, Watson-Farrar J. Replacement of arthritic hips by the McKee-Farrar prosthesis. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1966;48:245-59.
44. Shiers LG. Arthroplasty of the knee; preliminary report of new method. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1954;36-B:553-60.
45. Gunston FH. Polycentric knee arthroplasty. Prosthetic simulation of normal knee movement. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1971;53:272-7.
46. Scuderi GR, Scott WN, Tchejeyan GH. The Insall legacy in total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 2001:3-14.
47. Insall J, Ranawat CS, Scott WN, Walker P. Total condylar knee replacement: preliminary report. *Clinical orthopaedics and related research* 1976:149-54.

48. Johnson CM, Yeo CJ, Maxwell PJ. The Gross clinic, the Agnew clinic, and the Listerian revolution. *The American surgeon* 2011;77:E229-31.
49. Barnett CF, Jr. Joseph, Lord Lister--Father of Antisepsis. *The New physician* 1963;12:A76-A7.
50. Charnley J, Eftekhari N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *The British journal of surgery* 1969;56:641-9.
51. Roles NC. Infection in total prosthetic replacement of the hip and knee joints. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1971;64:636-8.
52. Westrich GH, Bornstein L, Brause BD, Salvati E. Historical perspective on two-stage reimplantation for infection after total hip arthroplasty at Hospital for Special Surgery, New York City. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2011;40:E236-40.
53. Fogelberg EV, Zitzmann EK, Stinchfield FE. Prophylactic penicillin in orthopaedic surgery. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1970;52:95-8.
54. Petty W, Bryan RS, Coventry MB, Peterson LF. Infection after total knee arthroplasty. *The Orthopedic clinics of North America* 1975;6:1005-14.
55. Wilson PD, Jr., Salvati EA, Blumenfeld EL. The problem of infection in total prosthetic arthroplasty of the hip. *The Surgical clinics of North America* 1975;55:1431-7.
56. Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1983;65:1087-98.
57. Bittar ES, Petty W. Girdlestone arthroplasty for infected total hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 1982:83-7.
58. Dandy DJ, Theodorou BC. The management of local complications of total hip replacement by the McKee-Farrar technique. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1975;57:30-5.
59. Mallory TH. Excision arthroplasty with delayed wound closure for the infected total hip replacement. *Clinical orthopaedics and related research* 1978:106-11.
60. Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkamper H, Rottger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1981;63-B:342-53.
61. Clegg J. The results of the pseudarthrosis after removal of an infected total hip prosthesis. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1977;59:298-301.
62. Hagemann WF, Woods GW, Tullos HS. Arthrodesis in failed total knee replacement. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1978;60:790-4.
63. Wade PJ, Denham RA. Arthrodesis of the knee after failed knee replacement. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1984;66:362-6.

64. Falahee MH, Matthews LS, Kaufer H. Resection arthroplasty as a salvage procedure for a knee with infection after a total arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1987;69:1013-21.
65. Wongworawat MD. Clinical faceoff: One- versus two-stage exchange arthroplasty for prosthetic joint infections. *Clinical orthopaedics and related research* 2013;471:1750-3.
66. Wroblewski BM. One-stage revision of infected cemented total hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 1986:103-7.
67. Carlsson AS, Josefsson G, Lindberg L. Revision with gentamicin-impregnated cement for deep infections in total hip arthroplasties. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1978;60:1059-64.
68. Freeman MA, Sudlow RA, Casewell MW, Radcliff SS. The management of infected total knee replacements. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1985;67:764-8.
69. Booth RE, Jr., Lotke PA. The results of spacer block technique in revision of infected total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 1989:57-60.
70. Wilde AH, Ruth JT. Two-stage reimplantation in infected total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 1988:23-35.
71. Scott IR, Stockley I, Getty CJ. Exchange arthroplasty for infected knee replacements. A new two-stage method. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1993;75:28-31.
72. Cohen JC, Hozack WJ, Cuckler JM, Booth RE, Jr. Two-stage reimplantation of septic total knee arthroplasty. Report of three cases using an antibiotic-PMMA spacer block. *The Journal of arthroplasty* 1988;3:369-77.
73. Borden LS, Gearen PF. Infected total knee arthroplasty. A protocol for management. *The Journal of arthroplasty* 1987;2:27-36.
74. Jacobs C, Christensen CP, Berend ME. Static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the management of prosthetic joint infection. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2009;17:356-68.
75. Costerton JW, Geesey GG, Cheng KJ. How bacteria stick. *Scientific American* 1978;238:86-95.
76. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging infectious diseases* 2002;8:881-90.
77. Wimpenny J, Manz W, Szewzyk U. Heterogeneity in biofilms. *FEMS microbiology reviews* 2000;24:661-71.
78. Costerton JW. The etiology and persistence of cryptic bacterial infections: a hypothesis. *Reviews of infectious diseases* 1984;6 Suppl 3:S608-16.
79. Costerton JW. Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection. *Trends in microbiology* 2001;9:50-2.
80. Ehrlich GD, Arciola CR. From Koch's postulates to biofilm theory. The lesson of Bill Costerton. *The International journal of artificial organs* 2012;35:695-9.

81. Resch A, Rosenstein R, Nerz C, Gotz F. Differential gene expression profiling of *Staphylococcus aureus* cultivated under biofilm and planktonic conditions. *Applied and environmental microbiology* 2005;71:2663-76.
82. Arnold WV, Shirtliff ME, Stoodley P. Bacterial biofilms and periprosthetic infections. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2013;95:2223-9.
83. Post JC, Hiller NL, Nistico L, Stoodley P, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2007;15:347-51.
84. Brady RA, Leid JG, Camper AK, Costerton JW, Shirtliff ME. Identification of *Staphylococcus aureus* proteins recognized by the antibody-mediated immune response to a biofilm infection. *Infection and immunity* 2006;74:3415-26.
85. Mann EE, Rice KC, Boles BR, et al. Modulation of eDNA release and degradation affects *Staphylococcus aureus* biofilm maturation. *PloS one* 2009;4:e5822.
86. de Beer D, Stoodley P, Roe F, Lewandowski Z. Effects of biofilm structures on oxygen distribution and mass transport. *Biotechnology and bioengineering* 1994;43:1131-8.
87. Darouiche RO. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001;33:1567-72.
88. von Eiff C, Becker K. Small-colony variants (SCVs) of staphylococci: a role in foreign body-associated infections. *The International journal of artificial organs* 2007;30:778-85.
89. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001;358:135-8.
90. Reiter KC, Sambrano GE, Villa B, Paim TG, de Oliveira CF, d'Azevedo PA. Rifampicin fails to eradicate mature biofilm formed by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2012;45:471-4.
91. Furustrand Tabin U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:1885-91.
92. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *Journal of internal medicine* 2014.
93. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56:182-94.
94. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998;279:1537-41.
95. Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, et al. Gram-negative Prosthetic Joint Infection: Outcome of a Debridement, Antibiotics, and Implant Retention Approach. A Large Multicenter Study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2014.

96. Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011;17:862-7.
97. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection. *The Orthopedic clinics of North America* 1984;15:517-35.
98. Khoury AE, Lam K, Ellis B, Costerton JW. Prevention and control of bacterial infections associated with medical devices. *ASAIO J* 1992;38:M174-8.
99. Nickel JC, Ruseska I, Wright JB, Costerton JW. Tobramycin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* cells growing as a biofilm on urinary catheter material. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1985;27:619-24.
100. Koch R. An Address on Cholera and its Bacillus. *British medical journal* 1884;2:403-7.
101. Inglis TJ. Principia aetiologica: taking causality beyond Koch's postulates. *Journal of medical microbiology* 2007;56:1419-22.
102. Post JC, Preston RA, Aul JJ, et al. Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1995;273:1598-604.
103. Uhari M, Hietala J, Tuokko H. Risk of acute otitis media in relation to the viral etiology of infections in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1995;20:521-4.
104. Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A, et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;296:202-11.
105. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2006;88:869-82.
106. Parvizi J, Cavanaugh PK, Diaz-Ledezma C. Periprosthetic Knee Infection: Ten Strategies That Work. *Knee surgery & related research* 2013;25:155-64.
107. Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection S. New definition for periprosthetic joint infection. *The Journal of arthroplasty* 2011;26:1136-8.
108. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *The bone & joint journal* 2013;95-B:1450-2.
109. Parvizi J, Gehrke T. International consensus on periprosthetic joint infection: let cumulative wisdom be a guide. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2014;96:441.
110. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:77-83.
111. Costerton JW, Post JC, Ehrlich GD, et al. New methods for the detection of orthopedic and other biofilm infections. *FEMS immunology and medical microbiology* 2011;61:133-40.

112. Jacovides CL, Kreft R, Adeli B, Hozack B, Ehrlich GD, Parvizi J. Successful identification of pathogens by polymerase chain reaction (PCR)-based electron spray ionization time-of-flight mass spectrometry (ESI-TOF-MS) in culture-negative periprosthetic joint infection. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2012;94:2247-54.
113. Hugenholtz P, Goebel BM, Pace NR. Impact of culture-independent studies on the emerging phylogenetic view of bacterial diversity. *Journal of bacteriology* 1998;180:4765-74.
114. Cloud JL, Carroll KC, Pixton P, Erali M, Hillyard DR. Detection of Legionella species in respiratory specimens using PCR with sequencing confirmation. *Journal of clinical microbiology* 2000;38:1709-12.
115. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *The New England journal of medicine* 2007;357:654-63.
116. Wolcott RD, Rumbaugh KP, James G, et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time- dependent therapeutic window. *Journal of wound care* 2010;19:320-8.
117. Cierny G, 3rd, Mader JT. Approach to adult osteomyelitis. *Orthopaedic review* 1987;16:259-70.
118. Uckay I, Lubbeke A, Emonet S, et al. Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *The Journal of infection* 2009;59:337-45.
119. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG, Jr., et al. Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001;32:647-9.
120. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following Staphylococcus aureus bacteremia. *The Journal of infection* 2011;63:17-22.
121. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1996;78:512-23.
122. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1999;81:1434-45.
123. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clinical orthopaedics and related research* 2002:8-15.
124. McPherson EJ, Tontz W, Jr., Patzakis M, et al. Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1999;28:161-5.
125. Parvizi J, Ghanem E, Azzam K, Davis E, Jaber F, Hozack W. Periprosthetic infection: are current treatment strategies adequate? *Acta orthopaedica Belgica* 2008;74:793-800.
126. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *The International journal of artificial organs* 2012;35:923-34.
127. Borens O, Corvec S, Trampuz A. Diagnosis of periprosthetic joint infections. *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy* 2012;22 Suppl 8:S9-14.

128. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *The Journal of bone and joint surgery American* volume 2011;93:2242-8.
129. Chen A, Fei J, Deirmegian C. Diagnosis of Periprosthetic Infection: Novel Developments. *The journal of knee surgery* 2014.
130. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: Has the Era of the Biomarker Arrived? *Clinical orthopaedics and related research* 2014.
131. Charosky CB, Bullough PG, Wilson PD, Jr. Total hip replacement failures. A histological evaluation. *The Journal of bone and joint surgery American* volume 1973;55:49-58.
132. Mirra JM, Amstutz HC, Matos M, Gold R. The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. *Clinical orthopaedics and related research* 1976:221-40.
133. Rosenberg AE, Nielsen GP, Reith J. Surgical pathology of joint prostheses. *Seminars in diagnostic pathology* 2011;28:65-72.
134. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American* volume 1995;77:1807-13.
135. Athanasou NA, Pandey R, de Steiger R, McLardy Smith P. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American* volume 1997;79:1433-4.
136. Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, et al. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of bone and joint surgery American* volume 2012;94:1700-11.
137. Bori G, Soriano A, Garcia S, Gallart X, Mallofre C, Mensa J. Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2009;129:591-5.
138. Bori G, Munoz-Mahamud E, Garcia S, et al. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011;24:579-84.
139. Stroh DA, Johnson AJ, Naziri Q, Mont MA. Discrepancies between frozen and paraffin tissue sections have little effect on outcome of staged total knee arthroplasty revision for infection. *The Journal of bone and joint surgery American* volume 2012;94:1662-7.
140. Melendez D OD, Greenwood-Quaintance K, Hanssen AD, Patel R. Comparison of the Musculoskeletal Infection Society and Infectious Diseases Society of America Diagnostic Criteria for Prosthetic Joint Infection. *IDWeek. San Francisco, CA*2013.
141. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:2386-91.
142. Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guidelines Writers W, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;38:1706-15.

143. Fry DE, Fry RV. Surgical site infection: the host factor. *AORN journal* 2007;86:801-10; quiz 11-4.
144. Bernthal NM, Stavrakis AI, Billi F, et al. A mouse model of post-arthroplasty *Staphylococcus aureus* joint infection to evaluate in vivo the efficacy of antimicrobial implant coatings. *PloS one* 2010;5:e12580.
145. Tunney MM, Ramage G, Patrick S, Nixon JR, Murphy PG, Gorman SP. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1998;42:3002-5.
146. Sharma D, Douglas J, Coulter C, Weinrauch P, Crawford R. Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric peri-operative antibiotics. *Journal of orthopaedic surgery* 2008;16:339-42.
147. Stefansdottir A, Johansson D, Knutson K, Lidgren L, Robertsson O. Microbiology of the infected knee arthroplasty: report from the Swedish Knee Arthroplasty Register on 426 surgically revised cases. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2009;41:831-40.
148. Rafiq I, Gambhir AK, Wroblewski BM, Kay PR. The microbiology of infected hip arthroplasty. *International orthopaedics* 2006;30:532-5.
149. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *The Journal of infection* 2007;55:1-7.
150. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism Profile in Periprosthetic Joint Infection: Pathogens Differ at Two Arthroplasty Infection Referral Centers in Europe and in the United States. *The journal of knee surgery* 2014.
151. Skaar DD, O'Connor H, Hodges JS, Michalowicz BS. Dental procedures and subsequent prosthetic joint infections: findings from the Medicare Current Beneficiary Survey. *Journal of the American Dental Association* 2011;142:1343-51.
152. Benitez-Paez A, Alvarez M, Belda-Ferre P, Rubido S, Mira A, Tomas I. Detection of transient bacteraemia following dental extractions by 16S rDNA pyrosequencing: a pilot study. *PloS one* 2013;8:e57782.
153. Young H, Hirsh J, Hammerberg EM, Price CS. Dental disease and periprosthetic joint infection. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2014;96:162-8.
154. Rasouli MR, Tripathi MS, Kenyon R, Wetters N, Della Valle CJ, Parvizi J. Low rate of infection control in enterococcal periprosthetic joint infections. *Clinical orthopaedics and related research* 2012;470:2708-16.
155. El Helou OC, Berbari EF, Marculescu CE, et al. Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47:903-9.
156. Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;49:1036-43.
157. Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *The Journal of arthroplasty* 2011;26:104-8.

158. Zappe B, Graf S, Ochsner PE, Zimmerli W, Sendi P. Propionibacterium spp. in prosthetic joint infections: a diagnostic challenge. Archives of orthopaedic and trauma surgery 2008;128:1039-46.
159. Wang B, Toye B, Desjardins M, Lapner P, Lee C. A 7-year retrospective review from 2005 to 2011 of Propionibacterium acnes shoulder infections in Ottawa, Ontario, Canada. Diagnostic microbiology and infectious disease 2013;75:195-9.
160. Pottinger P, Butler-Wu S, Neradilek MB, et al. Prognostic factors for bacterial cultures positive for Propionibacterium acnes and other organisms in a large series of revision shoulder arthroplasties performed for stiffness, pain, or loosening. The Journal of bone and joint surgery American volume 2012;94:2075-83.
161. Singh JA, Sperling JW, Schleck C, Harmsen WS, Cofield RH. Periprosthetic infections after total shoulder arthroplasty: a 33-year perspective. Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons [et al] 2012;21:1534-41.
162. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. Propionibacterium acnes: an agent of prosthetic joint infection and colonization. The Journal of infection 2007;55:119-24.
163. Dramis A, Aldlyami E, Grimer RJ, Dunlop DJ, O'Connell N, Elliott T. What is the significance of a positive Propionibacterium acnes culture around a joint replacement? International orthopaedics 2009;33:829-33.
164. Schafer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008;47:1403-9.
165. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, et al. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of Propionibacterium acnes prosthetic joint infection. Journal of clinical microbiology 2011;49:2490-5.
166. Ueng SW, Lee CY, Hu CC, Hsieh PH, Chang Y. What is the success of treatment of hip and knee candidal periprosthetic joint infection? Clinical orthopaedics and related research 2013;471:3002-9.
167. Anagnostakos K, Kelm J, Schmitt E, Jung J. Fungal periprosthetic hip and knee joint infections clinical experience with a 2-stage treatment protocol. The Journal of arthroplasty 2012;27:293-8.
168. Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, et al. Fungal peri-prosthetic joint infection after primary total knee replacement. The Journal of bone and joint surgery British volume 2012;94:656-9.
169. Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. The Journal of bone and joint surgery American volume 2014;96:430-6.
170. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2007;45:1113-9.
171. Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H. Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. The Journal of arthroplasty 2013;28:899-903.
172. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of meticillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. Lancet 2006;368:874-85.

173. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2007;89:871-82.
174. Sherrell JC, Fehring TK, Odum S, et al. The Chitranjan Ranawat Award: fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and debridement for periprosthetic knee infection. *Clinical orthopaedics and related research* 2011;469:18-25.
175. Haasper C, Buttaro M, Hozack W, et al. Irrigation and debridement. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:100-3.
176. Haasper C, Buttaro M, Hozack W, et al. Irrigation and debridement. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 2014;32 Suppl 1:S130-5.
177. Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *The Journal of arthroplasty* 2010;25:1022-7.
178. Wolf M, Clar H, Friesenbichler J, et al. Prosthetic joint infection following total hip replacement: results of one-stage versus two-stage exchange. *International orthopaedics* 2014;38:1363-8.
179. Lichstein P, Gehrke T, Lombardi A, et al. One-stage vs two-stage exchange. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:108-11.
180. Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, et al. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2014;96:e1.
181. Gehrke T, Zahar A, Kendoff D. One-stage exchange: it all began here. *The bone & joint journal* 2013;95-B:77-83.
182. Winkler H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. *International journal of medical sciences* 2009;6:247-52.
183. Hansen E, Tetreault M, Zmistowski B, et al. Outcome of one-stage cementless exchange for acute postoperative periprosthetic hip infection. *Clinical orthopaedics and related research* 2013;471:3214-22.
184. Degen RM, Davey JR, Davey JR, Howard JL, McCalden RW, Naudie DD. Does a prefabricated gentamicin-impregnated, load-bearing spacer control periprosthetic hip infection? *Clinical orthopaedics and related research* 2012;470:2724-9.
185. Leung F, Richards CJ, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage total hip arthroplasty: how often does it control methicillin-resistant infection? *Clinical orthopaedics and related research* 2011;469:1009-15.
186. Pattyn C, De Geest T, Ackerman P, Audenaert E. Prefomed gentamicin spacers in two-stage revision hip arthroplasty: functional results and complications. *International orthopaedics* 2011;35:1471-6.
187. Pitto RP, Castelli CC, Ferrari R, Munro J. Pre-formed articulating knee spacer in two-stage revision for the infected total knee arthroplasty. *International orthopaedics* 2005;29:305-8.

188. Wan Z, Momaya A, Karim A, Incavo SJ, Mathis KB. Preformed Articulating Knee Spacers in 2-Stage Total Knee Revision Arthroplasty: Minimum 2-Year Follow-Up. *The Journal of arthroplasty* 2012;27:1469-73.
189. Lange J, Troelsen A, Thomsen RW, Soballe K. Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis. *Clinical epidemiology* 2012;4:57-73.
190. Restrepo C, Schmitt S, Backstein D, et al. Antibiotic treatment and timing of reimplantation. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:104-7.
191. Haddad FS, Masri BA, Campbell D, McGraw RW, Beauchamp CP, Duncan CP. The PROSTALAC functional spacer in two-stage revision for infected knee replacements. Prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2000;82:807-12.
192. Sherman SL, Cunneen KP, Walcott-Sapp S, Brause B, Westrich GH. Custom total femur spacer and second-stage total femur arthroplasty as a novel approach to infection and periprosthetic fracture. *The Journal of arthroplasty* 2008;23:781-6.
193. Van Thiel GS, Berend KR, Klein GR, Gordon AC, Lombardi AV, Della Valle CJ. Intraoperative molds to create an articulating spacer for the infected knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research* 2011;469:994-1001.
194. Villanueva-Martinez M, Rios-Luna A, Pereiro J, Fahandez-Saddi H, Villamor A. Hand-made articulating spacers in two-stage revision for infected total knee arthroplasty: good outcome in 30 patients. *Acta orthopaedica* 2008;79:674-82.
195. Flores X, Corona PS, Cortina J, Guerra E, Amat C. Temporary cement tectoplasty: a technique to improve prefabricated hip spacer stability in two-stage surgery for infected hip arthroplasty. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2012;132:719-24.
196. Corona Perez-Cardona PS, Barro Ojeda V, Rodriguez Pardo D, et al. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with knee and hip periprosthetic joint infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67:1749-54.
197. Romano CL, Romano D, Logoluso N, Meani E. Long-stem versus short-stem preformed antibiotic-loaded cement spacers for two-stage revision of infected total hip arthroplasty. *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy* 2010;20:26-33.
198. R S. *The Preformed Spacers: From the Idea to the Realization of an Industrial Device*. In: Springer, ed. *Infection and Local Treatment in Orthopedic Surgery* First edition ed2007.
199. Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta orthopaedica* 2009;80:193-7.
200. Streuli JC, Exner GU, Reize CL, Merkofer C, Scott CP, Zbinden R. In vitro inhibition of coagulase-negative staphylococci by vancomycin/aminoglycoside-loaded cement spacers. *Infection* 2006;34:81-6.
201. Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2003;11:38-47.

202. Cabo J, Euba G, Saborido A, et al. Clinical outcome and microbiological findings using antibiotic-loaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. *The Journal of infection* 2011;63:23-31.
203. Sorli L, Puig L, Torres-Claramunt R, et al. The relationship between microbiology results in the second of a two-stage exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection: the use of sonication to aid bacteriological analysis. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2012;94:249-53.
204. Mariconda M, Ascione T, Balato G, et al. Sonication of antibiotic-loaded cement spacers in a two-stage revision protocol for infected joint arthroplasty. *BMC musculoskeletal disorders* 2013;14:193.
205. Schmolders J, Hischebeth GT, Friedrich MJ, et al. Evidence of MRSE on a gentamicin and vancomycin impregnated polymethyl-methacrylate (PMMA) bone cement spacer after two-stage exchange arthroplasty due to periprosthetic joint infection of the knee. *BMC infectious diseases* 2014;14:144.
206. Harvey D, Townsend R, Kerry R, Stockley I. Prosthetic joint infection. Treatment without long courses of systemic antibiotics. *Bmj* 2009;339:b3052.
207. Stockley I, Mockford BJ, Hoad-Reddick A, Norman P. The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2008;90:145-8.
208. Hart WJ, Jones RS. Two-stage revision of infected total knee replacements using articulating cement spacers and short-term antibiotic therapy. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2006;88:1011-5.
209. Whittaker JP, Warren RE, Jones RS, Gregson PA. Is prolonged systemic antibiotic treatment essential in two-stage revision hip replacement for chronic Gram-positive infection? *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2009;91:44-51.
210. Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D, Kohn D, Kelm J. Persistence of bacterial growth on antibiotic-loaded beads: is it actually a problem? *Acta orthopaedica* 2008;79:302-7.
211. Bertazzoni Minelli E, Della Bora T, Benini A. Different microbial biofilm formation on polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement loaded with gentamicin and vancomycin. *Anaerobe* 2011;17:380-3.
212. Barrack RL, Harris WH. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1993;75:66-76.
213. Fehring TK, Cohen B. Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 1996;11:543-7.
214. Van den Bekerom MP, Stuyck J. The value of pre-operative aspiration in the diagnosis of an infected prosthetic knee: a retrospective study and review of literature. *Acta orthopaedica Belgica* 2006;72:441-7.
215. Klinger HM, Spahn G, Schultz W, Baums MH. Arthrodesis of the knee after failed infected total knee arthroplasty. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2006;14:447-53.
216. Singh J, Sloan JA, Johanson NA. Challenges with health-related quality of life assessment in arthroplasty patients: problems and solutions. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2010;18:72-82.

217. Mahomed N, Gandhi R, Daltroy L, Katz JN. The self-administered patient satisfaction scale for primary hip and knee arthroplasty. *Arthritis* 2011;2011:591253.
218. Squire MW, Della Valle CJ, Parvizi J. Preoperative diagnosis of periprosthetic joint infection: role of aspiration. *AJR American journal of roentgenology* 2011;196:875-9.
219. Gallo J, Kolar M, Dendis M, et al. Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. *The new microbiologica* 2008;31:97-104.
220. Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, Hozack WJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection diagnosis: a complete understanding of white blood cell count and differential. *The Journal of arthroplasty* 2012;27:1589-93.
221. Bernard L, Lubbeke A, Stern R, et al. Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2004;36:410-6.
222. Meermans G, Haddad FS. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clinical orthopaedics and related research* 2010;468:1410-7.
223. Cross MC, Kransdorf MJ, Chivers FS, et al. Utility of percutaneous joint aspiration and synovial biopsy in identifying culture-positive infected hip arthroplasty. *Skeletal radiology* 2014;43:165-8.
224. Fink B, Gebhard A, Fuerst M, Berger I, Schafer P. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clinical orthopaedics and related research* 2013;471:956-64.
225. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schafer P, Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2008;90:874-8.
226. Malhotra R, Morgan DA. Role of core biopsy in diagnosing infection before revision hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2004;19:78-87.
227. Williams JL, Norman P, Stockley I. The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery. *The Journal of arthroplasty* 2004;19:582-6.
228. Morawietz L, Classen RA, Schroder JH, et al. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *Journal of clinical pathology* 2006;59:591-7.
229. Sanzen L, Walder M. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci in an orthopaedic department. *The Journal of hospital infection* 1988;12:103-8.
230. Hope PG, Kristinsson KG, Norman P, Elson RA. Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1989;71:851-5.
231. Thomes B, Murray P, Bouchier-Hayes D. Development of resistant strains of *Staphylococcus epidermidis* on gentamicin-loaded bone cement in vivo. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2002;84:758-60.

232. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:1123-7.
233. Watanakunakorn C, Tisone JC. Synergism between vancomycin and gentamicin or tobramycin for methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1982;22:903-5.
234. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Samaila E, Bondi M, Magnan B. Antimicrobial activity of gentamicin and vancomycin combination in joint fluids after antibiotic-loaded cement spacer implantation in two-stage revision surgery. *Journal of chemotherapy* 2014:1973947813Y0000000157.
235. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *The Journal of arthroplasty* 1996;11:939-44.
236. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *The Journal of arthroplasty* 1998;13:331-8.
237. Davison HC, Low JC, Woolhouse ME. What is antibiotic resistance and how can we measure it? *Trends in microbiology* 2000;8:554-9.
238. Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clinical microbiology reviews* 2007;20:391-408, table of contents.
239. Galvez-Lopez R, Pena-Monje A, Antelo-Lorenzo R, et al. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2014;78:70-4.
240. Regis D, Sandri A, Samaila E, Benini A, Bondi M, Magnan B. Release of gentamicin and vancomycin from preformed spacers in infected total hip arthroplasties: measurement of concentrations and inhibitory activity in patients' drainage fluids and serum. *TheScientificWorldJournal* 2013;2013:752184.
241. Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *Journal of orthopaedic surgery* 2008;16:58-65.

13. APÉNDICES:

1. CUESTIONARIO SF-12V2 SOBRE LA CALIDAD DE VIDA BASADA EN LA SALUD.

CUESTIONARIO "SF-12v2" SOBRE EL ESTADO DE SALUD

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

| | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Excelente | Muy buena | Buena | Regular | Mala |

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

| | | | |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| | Sí, me limita mucho | Sí, Me limita un poco | No, no me limita nada |
| 2. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Subir varios pisos por la escalera | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

| | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Siempre | Casi siempre | Muchas veces | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
| 4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo en sus actividades cotidianas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

| | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Siempre | Casi siempre | Muchas veces | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
| 6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

| | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Siempre | Casi siempre | Muchas veces | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
| 9. se sintió calmado y tranquilo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. tuvo mucha energía? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. se sintió desanimado y triste? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

| | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |

2. ESCALA DE SATISFACCIÓN AUTOADMINISTRADA POR EL PACIENTE (SAPSS).

Escala de satisfacción: 4-point Likert scale satisfaction questionnaire The self-administered patient satisfaction scale for primary hip and knee arthroplasty. *Arthritis* 2011;2011:591253.

a) Que grado de satisfacción siente con el procedimiento quirúrgico?

- Muy satisfecho (100 p.)
- Algo satisfecho (75 p.)
- Algo insatisfecho (50 p.)
- Muy insatisfecho (25 p.)

b) Que grado de satisfacción siente con la cirugía en relación a la mejoría del dolor?

- Muy satisfecho (100 p.)
- Algo satisfecho (75 p.)
- Algo insatisfecho (50 p.)
- Muy insatisfecho (25 p.)

c) Que grado de satisfacción siente con el resultado de la cirugía en relación a su capacidad para desempeñar las labores de casa y sus actividades habituales?

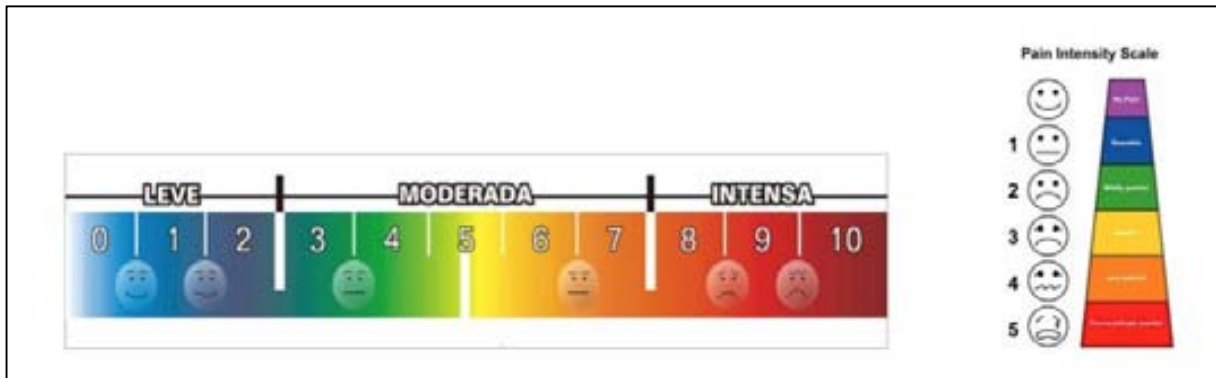
- Muy satisfecho (100 p.)
- Algo satisfecho (75 p.)
- Algo insatisfecho (50 p.)
- Muy insatisfecho (25 p.)

d) Que grado de satisfacción siente con el resultado de la cirugía en relación a su capacidad para desempeñar sus actividades de recreo?

- Muy satisfecho (100 p.)
- Algo satisfecho (75 p.)
- Algo insatisfecho (50 p.)
- Muy insatisfecho (25 p.)

3. ESCALA VISUAL ANALÓGICA:

Para el trabajo nº 3 se utilizó una regla especialmente diseñada para que el paciente pudiera expresar el grado de dolor percibido.



DEDICADO A:

A mis padres, a quien le debo todo y que desde “allende los mares” me han apoyado cada día.

A mis hermanos, Vero, Fermín, Silvia y Raquel...de los que me siento muy orgulloso.

A Tío Salvi, Tío Quique, y Tía Luci... en muchas cosas son un ejemplo para mi.

A Istria, quien verdaderamente ha sufrido la concepción de estas tesis...muchas gracias.

y también a José Luis y a Pilar...mi familia de acogida en la distancia.

Barcelona, Enero 2015