



**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Medicina Clínica**

**TESIS DOCTORAL**

**EFFECTIVIDAD DEL DESBRIDAMIENTO QUIRÚRGICO  
CON RETENCIÓN PROTÉSICA PARA LA INFECCIÓN  
AGUDA TRAS PRÓTESIS TOTAL DE RODILLA**

**Santiago González Parreño**

**Elche, 2014**





**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Medicina Clínica**

## **TESIS DOCTORAL**

### **EFFECTIVIDAD DEL DESBRIDAMIENTO QUIRÚRGICO CON RETENCIÓN PROTÉSICA PARA LA INFECCIÓN AGUDA TRAS PRÓTESIS TOTAL DE RODILLA**

Realizada por

**D. Santiago González Parreño**

Directores de la Tesis

**Dr. D. Alejandro Lizaur Utrilla**

Profesor Asociado de Traumatología

Jefe de Servicio de COT del Hospital Universitario de Elda

**Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén**

Profesor Titular de Medicina Clínica

Jefe de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Elda

**Elche, 2014**





**A mis padres,**

**a mi hermano,**

**y a la gente con la que comparto mi vida día a día.**



## **Agradecimientos**

Al Dr. D. Alejandro Lizaur Utrilla, auténtico procursor de esta Tesis Doctoral. Su tiempo, dedicación y dirección han sido fundamentales para darle forma a este trabajo. Muchísimas gracias por su enorme paciencia.

Al Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén, por el gran interés que puso cuando le presenté el proyecto, y por sus constantes recomendaciones y consejos.

A mis Padres y a mi hermano, que me lo dieron todo y gracias a ellos he logrado lo que soy, sin ellos todo hubiera sido mucho más difícil.

A todos los compañeros del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario de Elda que están o han pasado, con los que he compartido experiencias, vivencias y aventuras y desde que inicié esta increíble etapa en mi vida han hecho que en ningún momento me haya arrepentido de mi elección.



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES Y BASES DOCTRINALES .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA ARTICULAR DE LA RODILLA.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2. LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3. LA INFECCIÓN PERIPROTÉSICA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.1. DEFINICIÓN y CLASIFICACIONES DE INFECCIÓN PERIPROTÉSICA .</b>	<b>17</b>
<b>2.3.2. PATOGENIA .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.3. MICROBIOLOGÍA.....</b>	<b>25</b>
<b>2.3.4. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>2.3.5. CLÍNICA Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS .....</b>	<b>28</b>
<b>2.3.6. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS .....</b>	<b>34</b>
<b>2.3.7. PROFILAXIS .....</b>	<b>36</b>
<b>2.3.8. TRATAMIENTO MÉDICO .....</b>	<b>40</b>
<b>2.3.9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....</b>	<b>43</b>
<b>2.3.10. EFECTO SOBRE EL PACIENTE Y COSTE SANITARIO.....</b>	<b>47</b>
<b>III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>49</b>
<b>3.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>50</b>
<b>3.2.1. OBJETIVO PRIMARIO .....</b>	<b>50</b>
<b>3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....</b>	<b>50</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>52</b>
<b>4.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.....</b>	<b>53</b>
<b>4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....</b>	<b>53</b>
<b>4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....</b>	<b>53</b>

4.3. DEFINICIONES EN EL ESTUDIO .....	54
4.4. PROTOCOLO QUIRÚRGICO.....	55
4.4.1. GRUPO DE DESBRIDAMIENTO Y RETENCIÓN PROTÉSICA.....	57
4.4.2. GRUPO DE REVISIÓN EN DOS TIEMPOS .....	58
4.4.3. POSTOPERATORIO EN AMBOS PROCEDIMIENTOS.....	60
4.5. EVALUACIONES .....	61
4.6. VARIABLES DE ESTUDIO .....	62
4.6.1. VARIABLE PRINCIPAL .....	62
4.6.2. VARIABLES SECUNDARIAS .....	62
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	65
4.7.1. POTENCIA DEL ESTUDIO.....	66
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>69</b>
5.1. MUESTRAS DEL ESTUDIO.....	69
5.2. TASA DE FRACASOS.....	76
5.3. RELEVANCIA CLÍNICA .....	77
5.3. REINTERVENCIONES.....	78
5.4. MICROBIOLOGÍA.....	83
5.5. FACTORES DE RIESGO DE FRACASO .....	87
5.6. RESULTADOS FUNCIONALES .....	91
5.7. RESULTADOS RADIOGRÁFICOS .....	92
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>93</b>
6.1. DISCUSIÓN GENERAL .....	93
6.2. LIMITACIONES Y FORTALEZAS .....	102
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>105</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>107</b>

# I. INTRODUCCIÓN

La artroplastia total de rodilla (ATR) es un procedimiento rutinario para el tratamiento de los estadios finales de artrosis y enfermedades inflamatorias de la rodilla, que proporciona excelentes beneficios en términos de dolor, función y calidad de vida. Se estima que en el mundo se realizan más de un millón de procedimientos anuales [Rorabeck 2002].

Sin embargo, esta cirugía no está exenta de complicaciones y por tanto de cirugías de revisión. La causa más frecuente de fracaso es la durabilidad de la prótesis, estimada en unos 10 a 12 años, que conduce a desgaste de los componentes y aflojamiento aséptico. La segunda causa más frecuente de revisión es la infección periprotésica [Garvin 2011], aunque su prevalencia es escasa.

A pesar de los avances tecnológicos y del uso de actuales estrategias de profilaxis, la artroplastia de rodilla primaria se asocia a una tasa de infección del 0,4% al 4% en los primeros dos años [Kurtz 2009; Blom2004; Jamsen2009, Garvin 2008; Pulido 2008], y de hasta el 5% tras la cirugía de revisión [Philips 2006; Willis-Owen 2010], siendo la causa del 25% de las revisiones de la artroplastia [Bozic 2010].

Aún siendo infrecuente, la infección periprotésica es una grave complicación, con frecuente dolor, prolongada estancia hospitalaria y morbilidad por el número de cirugía requeridas y tratamiento antibiótico prolongado. Además, tiene un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente, incluyendo su salud física y emocional, así como en sus relaciones familiares y sociales [Peersman 2001]. A ello debe añadirse el alto coste económico del tratamiento, que al menos duplica el de una ATR sin complicaciones [Hebert 1996].

Actualmente, el tratamiento de la infección periprotésica aguda sigue siendo controvertido. Se han propuesto diversos métodos [Tsukayama 2003; Cuckler 2005], como el tratamiento conservador con supresión antibiótica [Moran 2010; Garvin 2008; Trebse 2005], cirugía de desbridamiento e irrigación con retención de los componentes [Garvin 2008; Marculescu 2006; Deirmengian 2003; Trebse 2005; Hartman 1991; Laffer 2006; Mont 1997], revisión con recambio protésico en un tiempo [Gardner 2011; Silva 2002, Hanssen 1999], en dos tiempos con un tiempo intermedio de espaciador cementado y tratamiento antibiótico [Haddad 2008; Pitto 2005], artrodesis [Ellingsen 1994], y amputación [Isiklar 1994].

De estas opciones, la revisión en dos tiempos utilizando un espaciador de cemento cargado de antibiótico en el tiempo intermedio se considera el patrón de referencia (*gold standard*), asociado a resultados funcionales satisfactorios en cerca del 90% de los casos [Durbhakula 2004; Haddad 2000; Laffer 2006; Leone 2005; Pitto 2005; Zimmerli 2004; Goldman 1996; Windsor 1990]. Sin embargo, la revisión en dos tiempos tiene desventajas, tales como la realización de dos cirugías, movilidad reducida en un intervalo de tiempo prolongado, mayor tiempo de tratamiento y coste más elevado [Garvin 2008; Leone 2005; Pitto 2005]. Además, la retirada de una prótesis bien fijada puede conducir a pérdida de hueso y fractura perioperatoria.

Por ello, el tratamiento con desbridamiento, irrigación y retención de la prótesis se ha mostrado como una atractiva alternativa tanto para el cirujano como para el paciente, especialmente en ancianos [Fisman 2001; Leone 2005]. El desbridamiento, con recambio de solo el inserto de polietileno, requiere una cirugía de menor agresividad y menor coste económico [Deirmengian 2003; Hartman 1991; Laffer 2006; Marculescu 2006].

Así, muchos cirujanos prefieren el desbridamiento para iniciar el tratamiento de la infección periprotésica aguda, que clásicamente se ha definido como la aparecida dentro de las 4 semanas tras la implantación de la prótesis [Tsukayama 1996], aunque el punto de corte de este intervalo de tiempo no ha sido claramente determinado [Hartman 1991; Burger 1991; Marculescu 2006], variando ampliamente de 2 días [Brandt1997] a 6 semanas [Silva 2002].

Sin embargo, un meta-análisis [Silva 2002] mostró una tasa de fracaso del 68% para controlar la infección mediante tratamiento con desbridamiento y retención protésica. La tasa de fracaso (Tablas 1 y 2) publicada con este método varía ampliamente en la literatura, del cero al 100% [Mont 1997; Deirmengian 2003; Brandt 1997; Hartman 1991; Marculescu 2006; Schoifet 1991; Tattevin 1999; Teeny 1990]. Esta diferencia podría deberse en parte a la gran cantidad de variables que potencialmente pueden influir en los resultados.

<b>Tabla 1. Fracasos tras desbridamiento en ATR infectadas agudas</b>		
<b>Estudio</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Nº fracasos</b>
Kuiper et al (2013)	29	7(24%)
Tsukayama et al (1996)	35	10 (29%)
Lora-Tamayo et al (2013) revisión	345	155 (45%)
Azzam et al. (2010)	41	21 (51%)
Marculescu et al (2006)	99	53 (53%)
Gardner et al. (2011)	44	25 (57%)
Hartmann et al (1991)	33	20 (61%)
Fehring et al (2013)	86	54 (63%)
Deirmengian et al (2003)	31	20 (65%)
Siva et al (2002)	530	357 (67%)
Koyonos et al. (2011)	52	36 (69%)
Choi et al (2011)	32	22 (69%)
Odum et al (2011) multicéntrico	150	104 (69%)
Teeny et al (1990)	21	15 (71%)
Rand (1993) revisión	377	267 (71%)
Schoifet et al (1990)	31	24 (77%)
Burger et al (1991)	39	32 (82%)
Bradbury et al (2009)	19	16 (84%)
<b>Total</b>	<b>1961</b>	<b>1238 (63%)</b>

\*Sólo estudios clínicos, de al menos 15 pacientes.

<b>Tabla 2. Fracasos tras revisión en dos tiempos en ATR infectadas</b>		
<b>Estudio</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Nº fracasos</b>
Cabo et al (2011)	25	1 (4%)
Silvestre et al (2013)	45	2 (4%)
Puhto et al (2014) revisión	107	6 (6%)
Fehring et al (2000)	55	4 (7%)
Durbhakula et al (2004)	24	2 (8%)
Castelli et al (2014)	50	4 (8%)
Macheras et al (2011)	31	3 (9%)
Goldman et al (1996)	64	6 (9%)
Haleem et al (2004)	96	9 (9%)
Qiu et al (2010)	10	1 (10%)
Romanó et al (2012) revisión	1241	126 (10%)
Gooding et al (2011)	115	14 (12%)
Kubista et al (2012) revisión	368	58 (16%)
Ocquder et al (2010)	17	3 (18%)
Tigani et al (2013)	38	9 (24%)
Mortazavi et al (2011) revisión	117	33 (28%)
Kurd et al (2010)	102	32 (31%)
Choi et al (2011)	32	13 (41%)
<b>Total</b>	<b>2268</b>	<b>305 (13%)</b>

\*Solo estudios clínicos, de al menos 15 pacientes. La mayoría infecciones crónicas

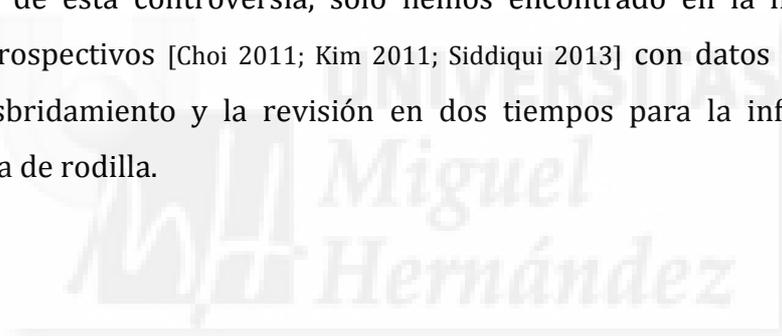
Se han descrito diversos factores de riesgo de fracaso, como el mayor tiempo entre la implantación de la ATR y el diagnóstico de infección [Tsukayama 2003; Brandt 1997; Barberan 2006; Marculescu 2006; Lora-Tamayo 2013], el tipo de artoplastia primaria o de revisión [Bongartz 2008; Byren 2009; Jamsen 2009], la presencia de purulencia intraarticular [Azzam 2010], la retención del inserto de polietileno [Lora-Tamayo 2013], el germen causal siendo de peor pronóstico el *Staphylococcus aureus* [Marculescu 2006; Soriano 2006; Byren 2009; Cobo 2011; Bradbury 2009] y la infección polimicrobiana [Lora-Tamayo 2013], o el régimen de antibiótico postoperatorio [Silva 2002; Bradbury 2009]. El fracaso también se ha achacado a la selección de pacientes, siendo de peor pronóstico la diabetes, obesidad, artritis reumatoide, neoplasia y tratamiento inmunosupresor [Bongartz 2008; Jamsen 2009; Azzam 2010; Lora-Tamayo 2013].

La comparación entre opciones de tratamiento quirúrgico es difícil [Choi 2013], no solo por las numerosas variables de confusión [Deirmengian 2003; Hartman 1991;

Leone 2005; Pulido 2008; Schoifet 1990], sino también por la ausencia de estudios comparativos de alto nivel debido a la baja prevalencia de la infección [Laffer 2006; Tsukayama 1996; Zimmerli 2004]. Además, en estudios previos se han utilizado series heterogéneas de pacientes, diferentes definiciones de infección periprotésica aguda o de fracaso del tratamiento y duración del seguimiento [Gardner 2011; Masters 2013].

Por otro lado, la alternativa al fracaso tras desbridamiento es la revisión en dos tiempos, comprobándose que esta última tras desbridamiento tiene una tasa de fracaso de hasta el 34% [Sherrell 2011], muy superior a la tasa de fallo de la revisión en dos tiempos realizada como tratamiento inicial [Brandt 1997; Goldman 1996; Haleem 2004].

A pesar de esta controversia, sólo hemos encontrado en la literatura tres estudios retrospectivos [Choi 2011; Kim 2011; Siddiqui 2013] con datos comparativos entre el desbridamiento y la revisión en dos tiempos para la infección aguda periprotésica de rodilla.



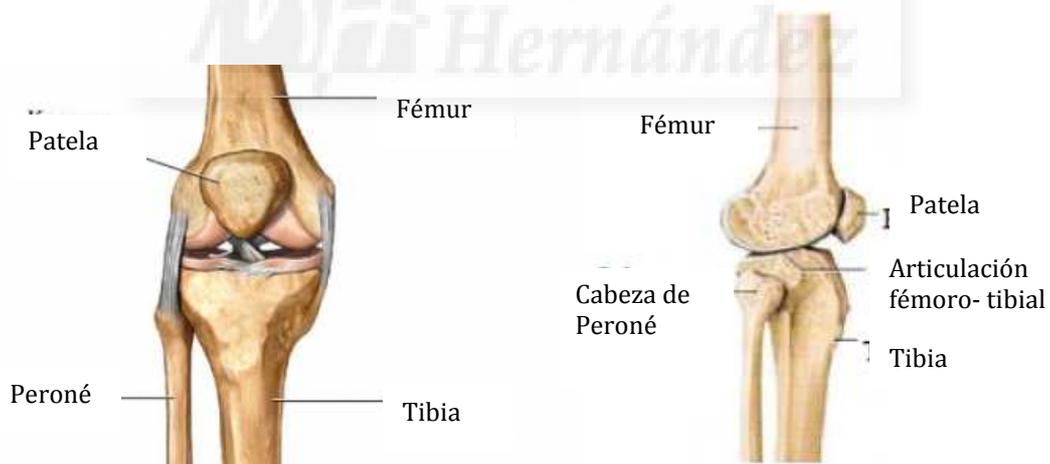


## II. ANTECEDENTES Y BASES DOCTRINALES

### 2.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA ARTICULAR DE LA RODILLA

La rodilla (Fig.1) es una articulación imprescindible para la bipedestación, soportar el peso del cuerpo y poder realizar una marcha normal, lo que es esencial para la mayoría de actividades cotidianas de la vida diaria, laboral, deportiva y social.

Se define como una trocleoartrosis (articulación en bisagra) constituida por tres huesos (fémur, tibia y patela) y dos articulaciones (fémoro-tibial y fémoro-patelar) con una cápsula común.



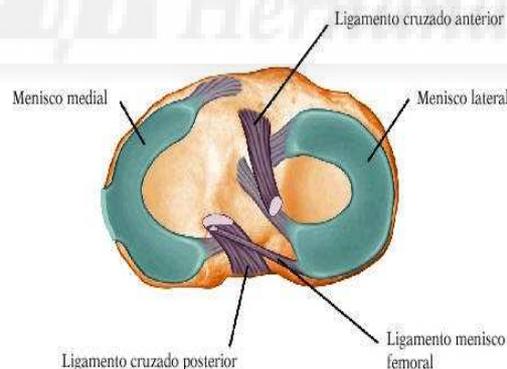
**Fig. 1.** Huesos de la rodilla.

La extremidad distal del fémur está formada por los cóndilos femorales, medial y lateral, separados por la escotadura intercondílea. En su parte anterior presenta una polea, la tróclea femoral. Ambos cóndilos femorales son convexos tanto en sentido antero-posterior como lateral, aunque asimétricos por su tamaño

y diferente radio de curvatura. El cóndilo medial es más voluminoso y desciende más que el lateral. El cóndilo lateral, más pequeño y más ancho tiene un radio de curvatura descendente.

A nivel de la porción proximal de la tibia, en su cara superior presenta dos superficies ligeramente excavadas, los platillos tibiales medial y lateral, destinados a articularse con los cóndilos femorales. El platillo medial algo más largo y excavado que el lateral, el cual es algo convexo en su sección anteroposterior. Ambos platillos están separados por una tuberosidad anterior y otra posterior para la inserción de los ligamentos cruzados.

Entre ambos extremos articulares se encuentran unas estructuras fibrocartilaginosas, los meniscos medial y lateral. El lateral es más pequeño y cerrado, mientras el medial es más grande y abierto (Fig.2). Su función es posibilitar la congruencia entre las superficies femorales y las tibiales, ayudando a la estabilización articular y a su cinemática. Pero, además, desempeñan una importante función de amortiguación y reparto de las cargas mecánicas desde el fémur a la tibia.



**Fig. 2.** Menisco medial y lateral.

La patela es un hueso corto, muy espongiado, en cuya cara posterior presenta sendas superficies cóncavas para articularse con los cóndilos femorales. Su función es similar a la de un hueso sesamoideo, pues en su borde superior se inserta el tendón del músculo cuádriceps, y en el inferior el tendón rotuliano que distalmente se inserta en la tuberosidad tibial anterior. Es por tanto un elemento

esencial en la flexión de la rodilla. Además, lateralmente la rótula es estabilizada por dos expansiones, los alerones rotulianos, que la unen a ambos epicóndilos femorales.

### **Estabilizadores estáticos**

La cápsula articular, insertada en el fémur y la tibia, es un manguito fibroso fundamental en la estabilización intrínseca de la rodilla.

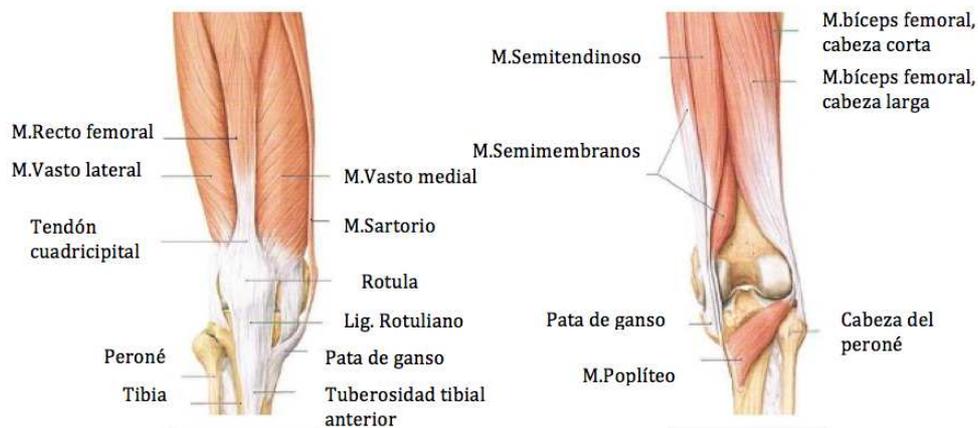
El tendón rotuliano ejerce su efecto estabilizador permitiendo la contracción del músculo cuádriceps en la extensión de rodilla.

Los ligamentos colaterales de la rodilla son los elementos fundamentales en la estabilización medio-lateral de la articulación. El interno se opone a las fuerzas de valguización o abducción. El externo a los de varización o aducción. Para la estabilización antero-posterior, el pivote central está formado por los ligamentos cruzados anterior (LCA) y posterior (LCP). El LCA tiene como función primordial evitar el desplazamiento hacia delante de la tibia respecto al fémur. El LCP evita el desplazamiento hacia atrás de la tibia respecto al fémur.

### **Estabilizadores dinámicos**

Se presentan en 4 compartimentos y están constituidos por los músculos que tienen su acción sobre la rodilla. El compartimento anterior constituido por el cuádriceps, tendón rotuliano y los retináculos laterales. En el compartimento medial, los músculos vasto interno, pata de ganso (sartorio, semitendinoso y recto interno) y semimembranoso. En el compartimento lateral, los músculos bíceps crural y poplíteo, y la cintilla ilio-tibial, y en el compartimento posterior, los gemelos.

La rodilla es cruzada por varios grupos musculares provenientes del muslo y de la pierna, y según su función principal podemos dividirlos en flexores y extensores (Fig. 3).



**Fig. 3.** Músculos de la rodilla

El músculo cuadríceps femoral, de acción extensora, está constituido por los músculos recto anterior, vasto interno, vasto intermedio y vasto externo. Todos ellos convergen en el potente tendón del cuadríceps, que se inserta en el polo superior de la rótula, se prolonga por encima de la misma, y se convierte en el tendón rotuliano para insertarse en la tuberosidad tibial anterior. Su misión es la extensión de la rodilla.

En la cara posterior del muslo se encuentran los músculos con acción principal flexora, aunque también con otras acciones adyuvantes. El bíceps femoral, por su posición lateral realiza también rotación externa tras la flexión. El semitendinoso y el semimembranoso, que por su posición medial también realizan rotación interna de la pierna una vez que ha sido flexionada. El semitendinoso, junto al sartorio y el recto interno (o gracilis), se insertan conjuntamente, por medio de la llamada pata de ganso, en la cara medial de la tibia, algo distal a la tuberosidad tibial anterior. El músculo gastrocnemio (gemelos), también se inserta en la cara posterior del fémur y desciende hasta el talón, insertándose en el calcáneo por medio del tendón de Aquiles.

## **Membrana y Líquido sinovial**

En las articulaciones diartroidales, como la rodilla, los dos extremos óseos se mantienen unidos por la presencia de una cápsula articular, reforzada por ligamentos y tapizada en su parte interna por la membrana sinovial, en cuyo interior se encuentra el líquido sinovial.

La membrana sinovial es de naturaleza conjuntival y está constituida por células sinoviales o sinoviocitos que se hallan sobre una matriz de sustancia fundamental. Reviste toda la articulación, excepto a nivel de los cartílagos articulares. Suele ser lisa y brillante y posee abundantes vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Puede hallarse directamente en contacto con la cápsula fibrosa o estar separada de ella por tejido de tipo areolar o adiposo.

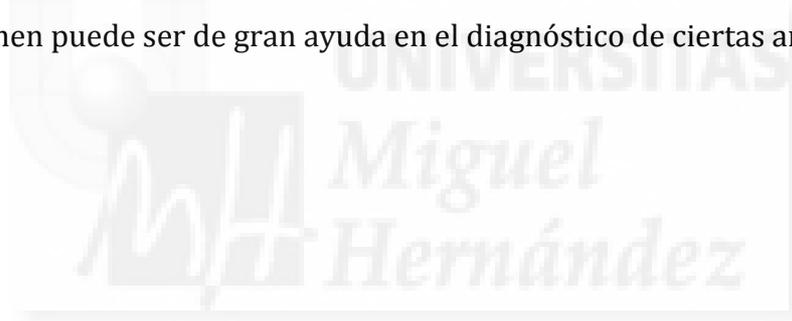
Existen tres tipos distintos de células sinoviales: las tipo A, tienen características de macrófago siendo las más numerosas; las tipo B, se encargan de la síntesis del ácido hialurónico que produce la elevada viscosidad del líquido sinovial; y, las tipo C, que son células de sostén con capacidad para fagocitar complejos inmunes y que parecen ser el origen de las A y B [Barnett 1961]. En consecuencia existen tres tipos de membrana sinovial: el tipo fibroso, que reviste ligamentos, tendones y las zonas donde la cubierta sinovial está sometida a presión; el tipo areolar se halla sobre la cápsula fibrosa de la articulación; y el tipo adiposo presenta células superficiales dispuestas en una hilera que descansa sobre tejido adiposo, siempre incluidas en una delgada capa de fibras colágenas.

El líquido sinovial está constituido por agua, electrolitos (sodio, potasio y cloro), solutos y algunas proteínas de bajo peso molecular, presentando un aspecto viscoso, claro, transparente y de color amarillento. Cumple tres funciones principales: nutrición del cartílago, al carecer de vasos sanguíneos, linfáticos y de terminaciones nerviosas, éste aporta oxígeno y nutrientes, principalmente glucosa, a la vez que elimina los desechos y el dióxido de carbono resultantes del metabolismo de los condrocitos; lubricación de la articulación, logrando formar una delgada película que separa las superficies de ambos cartílagos, reduciendo de

este modo el coeficiente de fricción y por tanto el consumo de energía y el desgaste articular; y amortiguación de impactos, gracias a su elevada viscosidad, pues es la propiedad que tiene un fluido de oponerse a su flujo cuando se le aplica una fuerza.

Fisiológicamente, en la cavidad articular sólo se encuentra una pequeña cantidad de líquido sinovial que en condiciones de normalidad presenta una concentración de glucosa, urato y bilirrubina similar a la plasmática, mientras que la proteica y lipídica es muy inferior en él. En individuos sanos, podemos observar la existencia de leucocitos a bajas concentraciones, de los que aproximadamente un 20-25% son polimorfonucleados y el resto son linfocitos y monocitos [Fuentes 1998].

Muchas enfermedades articulares determinan la existencia de cambios en la cantidad y características morfológicas y bioquímicas del líquido sinovial, por lo que su examen puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de ciertas artropatías.



## 2.2. LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA

La artroplastia total de rodilla (ATR) es actualmente un procedimiento quirúrgico de amplia utilización y efectivo para pacientes con artrosis clínicamente dolorosa e incapacitante de rodilla, con unos resultados satisfactorios en la mayoría de los casos [Kim 2011].

En 1973, Insall [Insall 1976] creó la prótesis Total Condylar, inspiradora de todas las prótesis de rodilla actuales, sacrificando los dos ligamentos cruzados y utilizando cemento para la fijación de sus componentes. Hungerford [Hungerford 1982] fue el primero en diseñar una prótesis para fijación no cementada, donde los componentes estaban revestidos de titanio, material que favorecía la osteointegración y la fijación directa del implante.

### Modelos actuales

Las ATR pueden clasificarse según varios criterios, pero todas ellas pueden encuadrarse según el tipo de diseño de la misma o de alguno de sus componentes, o según el tipo de fijación.

En cuanto a la conservación o no del LCP, la tipo CR (*“cruciate retaining”*) conserva el LCP, precisando para su estabilidad la integridad de los ligamentos laterales. La tipo PS (*“posterior stabilized”*) o estabilizada posterior, sacrifica el LCP, presentando el polietileno un tope anterior centrado que se encastra en un cajetín del componente femoral de manera que limita el desplazamiento posterior del componente tibial. Al igual que la CR precisa de ligamentos laterales funcionales.

La ATR más utilizada en la actualidad es la no constreñida con sacrificio del LCA y conservación del LCP [Wünschel 2013], llamada prótesis condilar anatómica (Fig. 4). Caracterizada por la falta de unión entre los componentes femoral y tibial, con una estabilidad mecánica intrínseca proporcionada por el diseño conformado

entre el componente femoral y el inserto, en relación con las estructuras músculo-ligamentosas. El LCP permite el movimiento de rodadura posterior del fémur sobre la tibia durante la flexión de la rodilla.



**Fig. 4.** Componentes de una artroplastia total de rodilla:  
1. Femoral. 2. Platillo tibial.  
3. Inserto tibial de polietileno  
4. Rótula de polietileno.

## **Materiales**

Habitualmente, el platillo tibial es de aleación de titanio (Ti6Al4V), el componente femoral es de «Vitallium®» (65% cobalto, 30% cromo, 5% molibdeno) y el componente rotuliano y el inserto acoplado a la bandeja tibial son de polietileno de ultra alto peso molecular.

Las ventajas de las aleaciones de cromo-cobalto son las de ofrecer una buena resistencia a fractura, fatiga y desgaste y de ser, tras las aleaciones de titanio, las más resistentes a la corrosión.

El titanio posee un módulo de elasticidad más cercano al hueso que las aleaciones de cromo-cobalto y una mayor biocompatibilidad, pero presenta menor resistencia al desgaste por fricción por lo que no se recomienda en las superficies convexas (cóndilos femorales) de rozamiento de las artroplastias.

## **Tipos de fijación**

La utilización de componentes cementados o no cementados en la ATR puede presentar diferentes ventajas e inconvenientes, siendo la mayor parte teórica y relacionada con aspectos de la técnica quirúrgica.

En las cementadas, se utiliza polimetilmetacrilato o cemento óseo, que penetra en las cavidades del hueso esponjoso, constituyendo una interfase resistente y fija el implante al hueso esponjoso y cortical. Sin embargo, se ha observado una relación entre vasodilatación e hipotensión durante la implantación del cemento así como efectos sistémicos que incluyen inhibición de la respiración y daño celular a nivel hepático, pulmonar y renal [DiMaio 2002].

En las no cementadas, las superficies metálicas son porosas: 1) la fijación es biológica, basándose en dos aspectos. La implantación "a presión" (*press-fit*), procura una fijación estable inmediata, imprescindible para que se produzca crecimiento óseo y 2) este crecimiento ocurre en los espacios presentes entre los poros, procurando así una estabilización tardía. El tamaño óptimo de los mismos es de 100-500 micras. La estabilización mecánica se logra con el ajuste a presión, facilitando la osteointegración, basándose en la presunción que el implante está en íntimo contacto con el hueso cruentado, consiguiendo así la fijación biológica, mediante el crecimiento óseo sobre la prótesis.

La artroplastia no cementada presenta la ventaja teórica de evitar los problemas de la caducidad del cemento, preservando, además, mayor cantidad de hueso para futuras cirugías de revisión. Diferentes estudios [Gao 2009; Henricson 2008; Nilsson 2006] han demostrado que la fijación no cementada del componente tibial tiene mayor micromovilidad que los cementados en los primeros 3 meses, estabilizándose a continuación, mientras que la fijación con cemento, presenta menor migración inicial, observándose que dicha micromovilidad va progresando con el tiempo. En la fijación no cementada resulta crucial una estabilización inicial y una fijación rígida al hueso para facilitar la osteointegración del implante. Esto puede conseguirse mediante tornillos habiéndose demostrado que aumentan la

fijación del componente tibial [Sumner 1994], pero, por contra, pueden ser asiento de lesiones osteolíticas [Walker 2004].

Por otro lado, se están desarrollando nuevos materiales, como la hidroxiapatita y el tantalio poroso, metal con prometedora biocompatibilidad y mayores propiedades osteoconductoras [Itala 2007], existiendo escasos estudios que analicen su supervivencia a largo plazo [Núñez 2013; Brown 2013].

En la actualidad se observa una mayor utilización de componentes no cementados frente a cementados [Niemeläinen 2014; Cossetto 2011; Ferrer-Santacreu 2010].



## **2.3. LA INFECCIÓN PERIPROTÉSICA**

### **2.3.1. DEFINICIÓN y CLASIFICACIONES DE INFECCIÓN PERIPROTÉSICA**

La infección postoperatoria periprotésica de rodilla es una infección profunda del sitio quirúrgico, aguda o crónica. De acuerdo al esquema anatómico propuesto por el Centro de Control de Enfermedades norteamericano (*Center for Disease Control - CDC*) [Horan 1992], la infección nosocomial se divide en infección incisional e infección de órgano/espacio. La incisional es la que afecta solo a la piel o tejidos superficiales. La infección de órgano/espacio es profunda, debiendo producirse para ser nosocomial dentro del primer año postoperatorio y estar relacionada con el procedimiento quirúrgico. Esta definición es confusa en el caso de prótesis articular, por lo que se considera profunda cuando la infección progresa más allá de la cápsula articular.

#### **Clasificación anatómica**

Tradicionalmente, dependiendo de la localización se dividen en superficiales y profundas. La superficial afecta a los tejidos desde piel a cápsula articular. La profunda afecta al interior de la articulación, sinovial y a los tejidos periprotésicos.

#### **Clasificación cronológica**

Dependiendo del tiempo de aparición, históricamente se han dividido en agudas y crónicas, entendiendo por agudas las producidas en el postoperatorio inmediato o en un intervalo razonable de tiempo de hasta 3 meses. Con el paso del tiempo parece que era precisa una distinción más concreta, y así actualmente se categorizan en precoces, retrasadas y tardías [Hendrich 2004; Schmalzried 1992]. Estos términos son ampliamente aceptados, pero existe gran discrepancia respecto al tiempo preciso de cada período. Unos consideran infección precoz la ocurrida en las primeras 4 semanas, otros en las primeras 6 semanas, y otros en los primeros 3 meses. Las infecciones precoces se consideran debidas a contaminación

intraoperatoria en el momento de la implantación de la prótesis, y que se manifiestan en alrededor de un mes postoperatorio. Las infecciones retrasadas tienen manifestación de hasta dos años, y se atribuyen también a contaminación intraoperatoria debido a virulencia baja del germen o a infección hematógena diseminada desde otro foco séptico. La infección tardía aparece después de 2 años, generalmente por causa hematógena. La distinción entre estos tipos de infección puede ser difícil y es algo arbitrario [Bauer 2006]. Así, actualmente la nomenclatura más utilizada [Zimmerli 2004] es precoz (primeros 3 meses desde la cirugía), retrasada (de 3 meses a 2 años) y tardía (más de 2 años).

No obstante, se han desarrollado otras clasificaciones que tienden a realizar algoritmos de tratamiento en la infección periprotésica al considerar que la duración de los síntomas era el factor más importante en afectar a los resultados del tratamiento.

#### **Clasificación temporal de Zimmerli**

Zimmerli et al (2004), de manera genérica, clasificaban cronológicamente las infecciones periprotésicas en [Trampuz 2005]:

1. Aguda o precoz: ocurridas en los 3 primeros meses desde la implantación protésica
2. Retrasada: ocurrida entre los 3 y 24 meses
3. Crónica o tardía: ocurrida a partir de los 2 años

#### **Clasificación pronóstica de Tsukayama**

Es ampliamente aceptada, aunque actualmente tiene cierta controversia, se basa en la clasificación original de Coventry (1975) para infecciones profundas periprotésicas, que Tsukayama et al (1996) ampliaron a 4 tipos y modificaron los criterios, de acuerdo al tiempo y forma de presentación.

Tipo I: son pacientes con cultivo intraoperatorio positivo encontrado en el tiempo de la cirugía realizada por presumir una revisión por aflojamiento aséptico.

Tipo II: son infecciones precoces, que se piensan han sido contaminación intraoperatoria en el postoperatorio precoz, ocurridas dentro de las primeras 4 semanas.

Tipo III: infecciones agudas por diseminación hematológica, caracterizada por presentación aguda en una rodilla previamente funcionando y sin aparente complicación, y puede asociarse a bacteriemia documentada o sospechada. Por definición, ocurren en las primeras 4 semanas.

Tipo IV: son infecciones tardías crónicas, aparecidas después de 4 semanas, de forma indolente. Generalmente son debidas a gérmenes de bajo grado de virulencia que se piensan han contaminado durante el período perioperatorio.

<b>Tabla 3. Factores de compromiso para infección periprotésica (McPherson 2002)</b>		
<b>Valoración de riesgo</b>	<b>Factores sistémicos</b>	<b>Factores locales</b>
A) Sin compromiso	Edad > 80 años	Infección activa > 3 meses
B) Compromiso: 1-2 factores sistémicos	Medicación inmunosupresiva Alcoholismo Neoplasia Insuficiencia respiratoria	Múltiples incisiones previas Necrosis cutánea Pérdida tejidos trauma previo
C) Elevado compromiso: > 2 factores sistémicos, Neutropenia, HIV, drogadicción, infección crónica, neoplasia sistema inmune	Catéter permanente Nefropatía con diálisis Malnutrición crónica Artropatía inflamatoria Compromiso sistema inmune Diabetes Insuficiencia hepática	Absceso subcutáneo >8 cm <sup>3</sup> Fístula cutáneo-sinovial Fractura periarticular previa Irradiación local previa Insuficiencia vascular

### **Clasificación de riesgo de McPherson**

McPherson et al (2002) elaboraron una clasificación (Tabla 3) teniendo en cuenta el tiempo de aparición, el estado de salud del paciente y las condiciones locales. Clasifica los pacientes en tres grupos: (A) paciente sin compromiso; (B) comprometido; (C) altamente comprometido. El riesgo B se definía como la presencia de 1-2 factores de riesgo sistémico. El riesgo C, como la presencia de más de 2 factores de riesgo sistémico, o la presencia de uno de los siguientes: (1) conteo absoluto de neutrófilos mayor de 1.000; (2) HIV; (3) abuso de drogas

intravenosas; (4) infección crónica activa en otro sitio; (5) displasia o neoplasia del sistema inmune.

### Clasificación de riesgo de Cierny

La clasificación de Cierny et al (2003) fue inicialmente desarrollada para la osteomielitis y luego dos de sus tipos fueron adaptados a la infección periprotésica de acuerdo a los factores locales o sistémicos que pueden afectar al pronóstico (tabla 4): (A) Tipo II: infección superficial y precoz; (B) Tipo IV: infección profunda y tardía. Basado en esta diferenciación anatómica, se añadieron los factores considerados de mal pronóstico, categorizando los pacientes en 3 grupos: A, pacientes sanos, sin deficiencias de salud; B, comprometidos por uno o más parámetros locales o sistémicos; C, son pacientes en los que la morbilidad del tratamiento es muy superior a la de su enfermedad o sobrepasa su capacidad para soportar un tratamiento curativo, por lo que no son considerados para cirugía agresiva pero sí para tratamiento conservador.

**Tabla 4.** Factores de compromiso para infección periprotésica (Cierny)

Compromiso local, huésped B	Compromiso sistémico, huésped B
Linfedema crónico	Malnutrición
Estasis venoso	Deficiencia inmune
Enfermedad vascular severa	Hipoxia crónica
Arteritis	Neoplasias
Cicatriz extensa	Diabetes mellitus
Fibrosis radiación	Edad mayor 70 años
Cuerpo extraño (incluido sutura)	Fallo órgano mayor

### 2.3.2. PATOGENIA

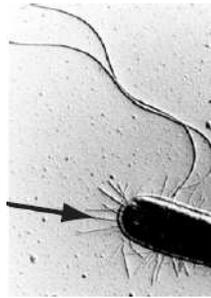
La infección periprotésica es la infección postoperatoria producida en la articulación tras la colocación de un cuerpo extraño, pudiéndose ser ésta desde catéteres a cualquier prótesis interna, como las cardíacas o las articulares. Como tal, la definición más simple es la colonización y multiplicación de gérmenes patógenos que desencadenan la normal reacción inflamatoria de cuerpo humano frente a esa agresión, caracterizándose porque es infrecuente la producción de pus.

Se han descrito unas características específicas en este tipo de infección que justifican su rápida evolución y la dificultad de su erradicación, basadas principalmente en la capacidad de adherencia microbiana sobre los materiales protésicos [Gristina 1985]. Para la proliferación del germen es necesario que éste alcance la articulación y se adhiera a la superficie de la prótesis y sólo los gérmenes con capacidad de adherencia permanecerán en ella a pesar de ser sometida la articulación a lavados (Fig.5).

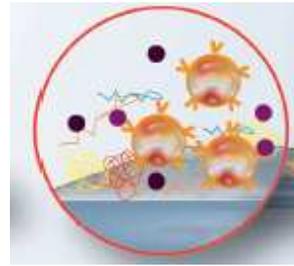


**Fig.5.** Superficie metálica de una prótesis con células sanguíneas, fibrina y un grupo de gérmenes (asterico) adheridos.

El mecanismo de adherencia microbiana se inicia con la capacidad de ciertos gérmenes para desarrollar en la superficie de su membrana externa sustancias adhesivas que son las que inicialmente contactan con la superficie a colonizar. En unos casos, como en los gram-negativos *Eschericia coli* y *Pseudomona aeruginosa*, desarrollan unas estructuras denominadas fimbrias o pilis (Fig.6) que presentan en su extremo una proteína llamada adhesina. En otros, como en los gram-positivos, y específicamente los estafilococos, en lugar de microfibrillas elaboran una sustancia homogénea adhesiva que recubre al germen (Fig.7).



**Fig 6.** Fimbrias de *E. coli*



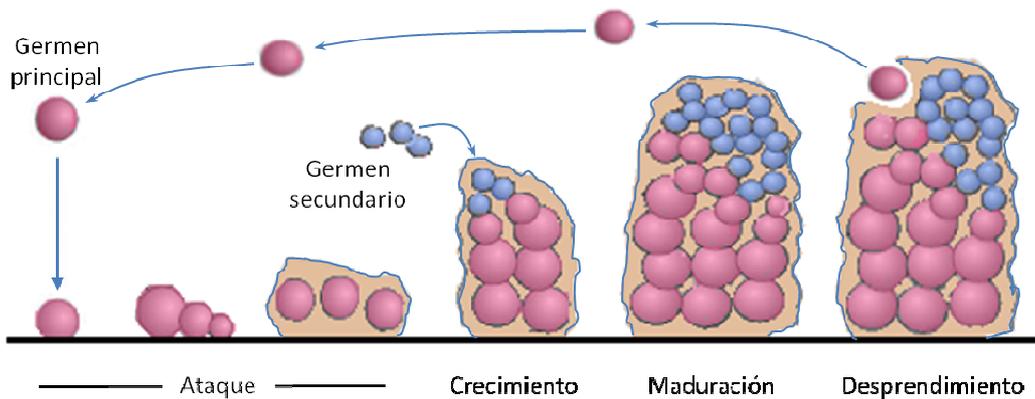
**Fig 7.** Mecanismo adhesivo de los estafilococos

A su vez, la superficie del huésped, tejidos o material extraño, está recubierto por una capa de residuos de hidratos de carbono y glucoproteínas que facilitan la sujeción de las fimbrias o superficie adhesiva del germen. En los materiales inertes, como son las prótesis articulares, su superficie queda rápidamente recubierta por proteínas y glucoproteínas procedentes del mismo huésped [Yu 1994].

Actualmente, se acepta que los estafilococos, especialmente el *S. aureus* y los coagulasa-negativos como el *S. epidermidis*, son los patógenos más propensos a infectar cuerpos extraños por su mayor propensión a la adherencia. Otros gérmenes frecuentes en la infección sobre implantes inertes son otros cocos gram-positivos (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*.), bacilos gram-positivos (*Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes*) y bacilos gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*).

La infección se inicia cuando un pequeño número de bacterias, presentes en el medio ambiente o que colonizan la piel, contaminan la prótesis generalmente durante su implantación. Esto parece derivarse por la infrecuencia de bacteriemia tras una prótesis [Fitzgerald 1992] y por la eficacia demostrada de la aplicación de estrictas medidas de asepsia [Schutzer 1988] y de la profilaxis antibiótica [Song 2011].

El mecanismo de adherencia se realiza en fases sucesivas [Costerton 1984; Phillips 2010] (Fig.8):

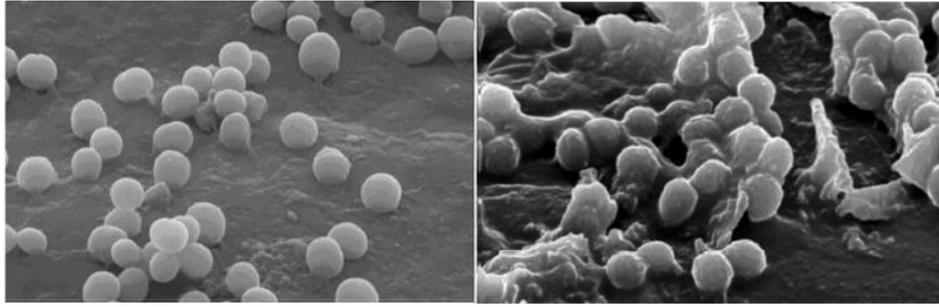


**Fig. 8.** Mecanismo de adherencia y formación del *biofilm*

(1) Las proteínas de superficie del germen se adhieren a la capa glucoproteíca que recubre la superficie de la prótesis, en principio de manera débil por lo que podrían ser eliminadas mediante lavado.

(2) Los gérmenes patógenos producen proteínas que son excretadas al medio extracelular (PAE: proteína de adherencia extracelular) que actúan de puente y refuerzan a las superficies adheridas que recubren a la prótesis y al germen [Costerton 1999].

(3) Esta matriz extracelular adhesiva forma una capa biológica (biocapa) que recubre a toda la colonia bacteriana (Fig.9 y 10) sobre la superficie de la prótesis, estructura cuya denominación aceptada es *biofilm*, cuya misión es facilitar su supervivencia fortaleciendo la adherencia de la colonia y protegiéndola de la acción de los ataques de agentes externos, como los lavados, antisépticos o antibióticos [Phillips 2010, Stewart 2001]. En este momento, puede haber ataque de otras especies bacterianas secundarias que se adhieren al *biofilm*.



**Fig.9.** A) Colonia de *Staphylococcus aureus*. **Fig 10.** B) *Biofilm* envolviendo a *S. aureus*.

(4) En el interior del *biofilm*, los gérmenes pueden reproducirse.

(5) Los gérmenes reproducidos tienen capacidad de desprenderse del *biofilm*, estableciendo nuevas colonizaciones sobre la superficie de la prótesis, que a su vez se recubren de un nuevo *biofilm*, pudiendo así perpetuar la infección [Costerton 1999; Donlan 2002].

(6) La respuesta inmune local contra el *biofilm* lejos de eliminarla conduce a la formación de un tejido fibroso alrededor de la prótesis y a osteólisis del lecho periprotésico [Zimmerli 2004]. Se ha comprobado que el cemento cargado de gentamicina también puede sufrir esta colonización [Hendriks 2005].

Se ha demostrado [Bester 2010; Phillips 2010; Costerton 1984] que la infección ataca a la prótesis a los pocos minutos de su implantación, de ahí la exigencia de inmediatos lavados por arrastre a presión. Forma colonias en 2 a 4 horas, la formación del *biofilm* comienza hacia las 8 horas y culmina hacia las 24-36 horas en las cuales están definitivamente envueltas en *biofilm* [Antonci 2008]. En ese momento, los gérmenes son extremadamente resistentes a la acción de antisépticos, antibióticos o a la acción de las células inflamatorias del sistema inmune [Stewart 2001]. En caso de interrupción del *biofilm*, por realizarse lavado o desbridamiento insuficiente, vuelve a formarse rápidamente en el espacio de 24 horas. La progresión hasta la formación de un *biofilm* maduro y la aparición de manifestaciones clínicas depende del equilibrio entre la virulencia del germen y la

actividad de los sistemas defensivos del huésped (migración leucocitaria y fagocitosis por macrófagos).

### 2.3.3. MICROBIOLOGÍA

Los gérmenes más frecuentes encontrados en infecciones periprotésicas son los cocos gram positivos. El 50% de los mismos son *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* [Hofmann 2005; Zimmerli 2004]. El *S. aureus* usualmente tiene mayor prevalencia en infecciones precoces y los coagulasa negativos, sobre todo el *S. epidermidis*, en las crónicas [Moran 2007]. La mayoría encuentran mayor tasa de *S. aureus* que de epidermidis [Mortavizi 2011; Parvizi 2006], aunque en otros estudios es a la inversa [Deirmengian 2003; Segawa 1999]. La frecuencia del *S. epidermidis* como patógeno es bien aceptada y no debe ser considerado como un mero contaminante de la piel, especialmente si crece en el cultivo en más de una ocasión.

Menos frecuentes [Kuiper 2013; Zimmerli 2004] son otros cocos gram positivos, como los *Streptococcus spp* en el 9%-10%, y los *Enterococcus spp* en el 3%-7%. Los bacilos gran negativos, como el *Escherichia coli* se identifican en el 2%-4% y más raramente la infección por bacterias gram negativas, como *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter spp* o *Proteus spp* o por hongos. La prevalencia de infección polimicrobiana es del 5-39% [Lora-Tamayo 2013; Westberg 2012; Cobo 2011; Azzam 2010] y en el 7%-11% los cultivos son negativos [Berbari 2007].

En épocas más recientes se ha publicado un incremento de la prevalencia de gérmenes antibiótico resistentes, sobre todo del *S. aureus* meticilín resistente (SAMR), que llega a representar el 50% de los *S. aureus* [Salgado 2007]. Pero existe una gran diferencia geográfica, de manera que este aumento de SAMR es más significativo en hospitales norteamericanos, pero no en los europeos [Aggarwal 2014].

La virulencia de los gérmenes, respecto a la respuesta al tratamiento quirúrgico y antibiótico, también es controvertida en la literatura. Para la mayoría de autores los peores resultados se obtienen con el *S. Aureus* [Cobo 2011; Azzam 2010; Byren 2009; Marculescu 2006; Soriano 2006; Deirmengian 2003]. Dentro de las subespecies, unos encuentran peores resultados con el SARM [Kurd 2010; Barberán 2010; Bradbury 2009] mientras otros no encuentran diferencias con los meticilín susceptibles [Fehring 2013; Kubista 2012; Odum 2011; Haleen 2004]. Por el contrario para otros los peores resultados se deben a las infecciones polimicrobianas [Lora-Tamayo 2013; Gardner 2011; Westrich 2010] y para otros a las infecciones con cultivos negativos [Choi 2013].

#### **2.3.4. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN**

Se han descrito muchos factores de riesgo tanto para favorecer la aparición de infección periprotésica como para afectar a los resultados del control de infección tras tratamiento quirúrgico [Lora-Tamayo 2013; Barberan 2006; Marculescu 2006; Tsukayama 2003; Brandt 1997]. Unos factores están relacionados con el paciente y otros con la propia cirugía.

##### **Factores relacionados con el paciente**

En algunos estudios encontraron que en el sexo masculino había mayor prevalencia de infección que en las mujeres [Jamsen 2009; Robertsson 2001; Furnes 2002] pero en la mayoría no encuentran diferencia entre sexos.

Se ha descrito que la artritis reumatoide es un factor de riesgo de infección, frente a la artrosis [Robertsson 2001] sugiriendo que podría deberse tanto a la propia enfermedad como al tratamiento antirreumático o inmunosupresor [Bernatsky 2007; Giles 2006].

La obesidad también es un factor de riesgo de infección controvertido. Mientras unos estudios la encuentran como factor de riesgo, sugiriendo que se debe a intervenciones más prolongadas y frecuente asociación con diabetes [Dowsey 2010; Namba 2005], otros estudios no encuentran una mayor prevalencia de infección tras ATR en los pacientes obesos [Lizaur-Utrilla 2014; Amin 2006].

La malnutrición se ha objetivado en diferentes estudios ser un factor de riesgo de infección debido a que reduce la capacidad quimiotáctica, la fagocitosis y la función bactericida de los neutrófilos, entre otras alteraciones a nivel de la respuesta inmune celular y humoral [Font 2011; Jensen 1982].

La diabetes mellitus mal controlada con unos niveles de glucemia persistentemente elevados [Jansen 2010; Dowsey 2009; Marchant 2009; Wilson 1990] se ha referido como factores de riesgo de infección periprotésica en diversos estudios debido al deterioro en la capacidad oxidativa del leucocito polimorfonuclear, esencial para eliminar los microorganismos, en contraposición con otros estudios que no encuentran incremento de infección periprotésica en la población diabética [Bolognesi 2008].

De gran importancia es la presencia de otros focos infecciosos que pueden dar lugar a diseminación hematógena y colonización del sitio de la prótesis. Así la infección del tracto urinario o la presencia de sonda, enfermedad pulmonar crónica o simple infección respiratoria alta [Moyad 2008; Peersman 2001].

La depresión del sistema inmunológico favorece la aparición de infección, así en pacientes con neoplasia o artritis reumatoide en tratamiento inmunosupresor o corticoides [Berbari 1998; Wilson 1990].

### **Factores relacionados con la cirugía**

Se ha sugerido la existencia de mayor riesgo de infección en pacientes con cirugías previas sobre la rodilla (cirugía de revisión) que en pacientes con cirugías primarias de ATR, esto puede ser debido a la mayor agresión y duración del acto

quirúrgico, la mayor cantidad de tejido cicatricial avascular o por haber una infección previa silente que pasaría desapercibida [Jansen 2009; Berbari 1998; Wilson 1990].

### **2.3.5. CLÍNICA Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

Salvo las infecciones periprotésicas crónicas, cuyas manifestaciones clínicas y radiológicas suelen ser evidentes, las agudas suelen presentar signos y síntomas indolentes que hacen difícil su diagnóstico. La *American Academy Of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) [AAOS 2010; Garvin 2011] resumió la secuencia de procedimientos diagnósticos habituales a seguir en caso de sospecha de infección periprotésica: (1) estudio clínico; (2) análisis de los marcadores séricos de inflamación (VSG, PCR); (3) aspiración y estudio celular del líquido sinovial obtenido por artrocentesis; (4) cultivo de dicho líquido preoperatorio; (5) cultivo de fluidos y tejidos periprotésicos intraoperatorios. En fase aguda, las pruebas de imagen suelen ser ineficaces.

#### **Examen clínico**

Típicamente, los pacientes con infección periprotésica (Fig. 11) precoz solo muestran signos inflamatorios con dolor moderado que suele confundirse con los signos propios del postoperatorio inmediato [Morrey 1989]. En ocasiones se observa exudado (Fig. 12) persistente por la herida quirúrgica, pero hay que distinguir entre infección superficial y profunda. En fase algo más tardía la presencia de una fístula productiva (Fig.13) es el primer signo de infección, pero generalmente solo refieren dolor persistente y limitación de la movilidad. La fiebre es un signo sugestivo de infección pero suele estar ausente [Teller 2000].



**Fig.11.** A) rodilla dolorosa con aspecto normal.



**Fig.12.** B) Drenaje persistente.



**Fig.13.** C) Fístula.

### Marcadores séricos

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C-reactiva (PCR) son los más importantes marcadores séricos de inflamación y son útiles para diagnosticar y monitorizar la infección periprotésica. Greidanus et al (2007) identificaron que eran sugestivos de infección una VSG  $>22$  mm/h (normal 30 mm/h) junto a una PCR  $>13$  mg/L (normal 10 mg/L), con una tasa de sensibilidad del 93% y una especificidad del 83%. Sin embargo, estos valores no son indicativos absolutos de infección porque la inflamación debida a la agresión quirúrgica eleva estos marcadores a las 48-72 horas de la intervención y lentamente se normaliza hacia las 3 semanas postoperatorias [Shih 1987] por lo que es importante la monitorización para observar la evolución de dichos marcadores y combinar otros criterios diagnósticos.

Otro importante marcador sérico es la interleucina-6 (IL-6), que probablemente aporta mayor seguridad diagnóstica. Con valores  $> 10$  pg/mL ofrece una sensibilidad del 100%, especificidad del 95%, valor predictivo positivo del 89%, valor predictivo negativo del 100%, y exactitud del 97% [DiCesare 2005]. En el postoperatorio sin infección este marcador se eleva por estímulo de los macrófagos pero vuelve a la normalidad a las 48-72 horas de la intervención. El coste económico de esta prueba no ha sido evaluado.

### **Artrocentesis, contaje celular**

La siguiente prueba de sospecha de infección es el contaje celular en líquido sinovial. Esta prueba es efectiva en el diagnóstico de infección, aunque los falsos negativos no son infrecuentes en pacientes que han recibido antibióticos antes de la aspiración. Por ello se aconseja realizarla tras al menos 10 días de la suspensión de los antibióticos. En condiciones normales, el líquido sinovial contiene pocos leucocitos, <300/mL, aunque en el postoperatorio inmediato pueden estar elevados a pesar de no haber infección. Ghanem et al (2009) encontraron como sugestivo de infección niveles de leucocitos >1100 células/mL con un diferencial de >64% de neutrófilos. Estos niveles ofrecían una sensibilidad del 85%, especificidad del 99%, valor predictivo positivo del 99%, y valor predictivo negativo del 92%. Traumpz et al (2004) consideraban la posibilidad de infección cuando la aspiración mostraba un nivel de leucocitos  $\geq 1700/\text{mm}^3$  o un contaje de neutrófilos >65%.

La concentración de proteínas en el líquido sinovial es muy inferior a la del plasma y solo informa de la permeabilidad de la membrana sinovial que inespecíficamente puede afectarse en procesos inflamatorios o infecciosos.

### **Cultivo del líquido sinovial**

Además del contaje celular, el líquido sinovial aspirado debe ser analizado para cultivo de gérmenes y su posible sensibilidad a los antibióticos. El estudio de gram del líquido tiene poca sensibilidad (27%) y un pobre valor predictivo negativo por lo que no debe ser utilizado rutinariamente [Morgan 2009]. El cultivo de líquido sinovial ha sido considerado tradicionalmente como el patrón oro en el diagnóstico de la infección periprotésica, pero en presencia de infección cerca del 10% de los cultivos son negativos [Bauer 2006]. Se recomienda que la aspiración sea realizada sin antibióticos al menos 7-10 días, así como no iniciar tratamiento antibiótico empírico hasta el resultado del cultivo, si la situación del paciente lo permite (Levine 2001). En caso de que las muestras sean tomadas en el curso de una cirugía abierta, es recomendable obtenerlos con jeringa en lugar de con hisopos,

obteniendo 3-5 muestras de diferentes sitios [Bauer 2006]. El resultado de al menos 2 cultivos positivos para el mismo germen se considera diagnóstico de infección [Zimmerli 2004]. Si el cultivo de la aspiración preoperatoria fuera negativo se recomienda repetir la aspiración en el plazo de 2 semanas, sin tratamiento antibiótico [Bauer 2006].

### **Muestras de fluidos o de tejidos periprotésicos**

Durante el acto quirúrgico deben tomarse muestras de fluido sinovial y tejidos periprotésicos para su cultivo, de distintas zonas y en número de 3 a 5 para minimizar el riesgo de contaminación de la muestra. En caso de positividad, es una prueba muy fidedigna de infección. Sin embargo, puede ser negativo hasta en el 18% de los casos [Berbari 2007]. Un estudio [Ghanem 2007] encontró que la administración de antibioterapia profiláctica perioperatoria no reducía la seguridad del estudio, pero sí lo reducía el tratamiento empírico, por lo que se recomienda no realizar tratamiento antibiótico al menos 2 semanas previas a la cirugía, si el estado del paciente lo permite [Moran 2010]. Otro problema es la ausencia de positividad en el cultivo, y se ha visto que prolongar el tiempo de incubación a 2 semanas puede aumentar los falsos positivos, debido a contaminación por patógenos no estándar [Schäfer 2008]. La contaminación de cultivos con falsos positivos ocurre en el 5%-37% de los casos de infección periprotésica [Parvizi 2012].

### **Muestras de exudado fistuloso**

No tiene validez alguna el resultado de cultivos de exudados de herida o fístula, dada la gran probabilidad de contaminación por gérmenes oportunistas o habituales de la piel [Zimmerli 2004; Bauer 2006].

### **Pruebas moleculares**

El método de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se utiliza para detectar y amplificar la presencia de ADN bacteriano, a fin de detectar gérmenes

que no lo hubieran sido en cultivos convencionales. Se piensa que es un método rápido, ya que no se ve afectada por si el paciente toma o no antibióticos, sin embargo, se ha detectado un alto porcentaje de falsos positivos, aunque estos podrían haber sido causados por cualquier tipo de contaminación. Así, es una técnica que se puede utilizar como un complemento a los anteriores y cuya utilidad puede aumentar en el futuro [Mariani 1996].

### **Histopatología de tejido periprotésico**

Durante un acto operatorio pueden tomarse muestras de tejido periprotésico y sinovial para su estudio histopatológico. El análisis de estos cortes histológicos congelados es una herramienta valiosa para el diagnóstico de la infección [Brandt1997]. Se utiliza con mayor frecuencia para ayudar a la toma de decisiones en los casos en que son equívocos los marcadores séricos y la citología del líquido sinovial, considerándose sugestivo de infección la presencia de >5 neutrófilos por campo en una magnificación de x400 [Mirra 1976]. Su sensibilidad es del 80% y su especificidad son del 90% [Trampuz 2003], aunque no puede identificar el germen causal y puede estar alterado en pacientes con enfermedad articular inflamatoria previa. Esta prueba es complicada y costosa, con una gran variabilidad entre investigadores, por lo que es poco utilizada y no recomendable como rutinaria [Parvizi 2012].

### **Ultrasonificación**

El *biofilm* formado sobre la superficie del implante por el germen puede dificultar el crecimiento e identificación del patógeno. Los ultrasonidos lisan la bacteria, anulando su posibilidad de cultivo para, a continuación, utilizar el método de reacción en cadena de la polimerasa para identificar el patógeno [Bjerkkan 2009].

Así, la ultrasonificación de la prótesis explantada puede utilizarse en los casos de fuerte sospecha clínica de infección pero con cultivos negativos. Trampuz et al (2007) demostraron que los cultivos de las muestras obtenidas de esta forma

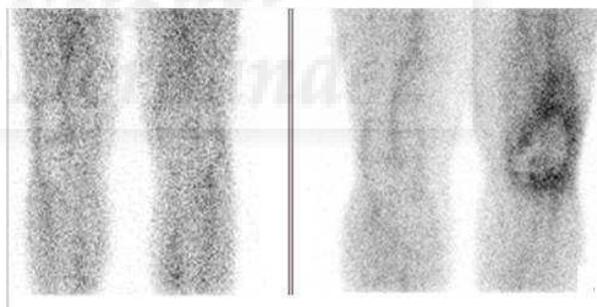
eran más sensibles que los cultivos de tejidos estándar, especialmente en pacientes que habían recibido antibióticos en los 14 días previos a la cirugía.

## Radiología

La radiología simple es necesaria, aunque en la mayoría de las infecciones agudas será normal, pero para instaurar un tratamiento quirúrgico es preciso saber si existe o no aflojamiento del implante, aunque luego se confirmaría durante la intervención. Los signos radiológicos más precoces son imágenes no específicas de reacción periosteal [Tigges 1994]. La consecuencia tardía de la infección es el progresivo aflojamiento de los implantes que se manifiesta en líneas radiolucetas (Fig. 14) en la periferia del implante, las cuales progresan en extensión y anchura, hasta manifestarse como verdaderas lesiones osteolíticas características de la osteomielitis. La tomografía computerizada y la resonancia nuclear magnética no son de utilidad.



**Fig.14.** Radiografía de prótesis infectada, con signos tardíos: radiolucencia tibial



**Fig.15.** Paciente con infección en prótesis izquierda. A) imagen normal con Tc-99; B) hipercaptación con leucocitos marcados con In-111

## Gammagrafía

Es una técnica de alto coste e inespecífica para el diagnóstico precoz de infección periprotésica. La utilización del isótopo tecnecio-99 (Tc-99) (Fig. 15) determina si existe o no actividad osteoblástica. En infecciones tardías, el Tc-99 aporta escasa seguridad diagnóstica [Palestro 1991] al ser indistinguible la reacción

ósea séptica o aséptica. Por otro lado, los cambios de remodelación ósea tras la implantación de una prótesis están normalmente alterados durante los primeros 3 meses postoperatorios [Williamson 1979]. Así la gammagrafía con Tc-99 solo es útil a partir de los 3 meses postoperatorios [Moyad 2008] y solo es utilizada por su valor predictivo negativo para descartar una infección activa.

La exploración con galio-67 (Ga-67) se utiliza combinadamente con la anterior, tras positividad de Tc-99, por su mayor especificidad para detectar cambios inflamatorios, aunque algunos encontraron una sensibilidad de solo el 38% [Kraemer 1993]. Los falsos negativos se deben principalmente a la utilización de antibióticos y por el contrario, los falsos positivos están presentes en caso de mayor actividad de los osteoblastos en enfermedades óseas inflamatorias. Esquemáticamente, la exploración con Ga-67 se interpreta como positiva para la infección si la captación de galio es más extensa o excede la del tecnecio. En contraste, si la absorción de galio es estrictamente concordante o menor que en la gammagrafía ósea con Tc-99 o en ausencia de absorción de galio, se descarta el diagnóstico de infección [Williams 1981].

Con mayor sensibilidad y especificidad para detección de la infección parecen ser los leucocitos marcados con indio-111 (In-111) [Gallo 2008], que alcanza del 64% al 86% en algunos estudios [Teller 2000; Palestro 1991], aunque la utilización de antibióticos puede alterar la sensibilidad de la exploración [Love 2004]. Sin embargo, el procedimiento es largo (más de 3 horas) y complicado. Es importante destacar que la exploración con radioisótopos puede ser positiva hasta un año después de la intervención.

### **2.3.6. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

La definición de infección periprotésica es controvertida. Usualmente, el aislamiento en cultivo de uno o más gérmenes podría considerarse una infección, sin embargo en ocasiones no se aísla un germen, y puede haber cultivos positivos de gérmenes que no representa importancia clínica [Padgett 1995] porque la

muestra ha podido ser contaminada en el momento de la toma, en el transporte o en el mismo laboratorio [Bauer 2006]. Además del cultivo, se disponen de otras pruebas serológicas que ayudan al diagnóstico, pero tienen sus limitaciones respecto a su sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Por ello, el clínico debe valerse de una combinación de pruebas que oriente al diagnóstico

### **Criterios de Ghanem**

Para Ghanem et al (2008), podría definirse la presencia de infección periprotésica si se cumplieran uno de los siguientes tres criterios:

1. Presencia de abscesos o fístula comunicando con el espacio articular
2. Un cultivo positivo de aspirado articular preoperatorio
3. Al menos 2 cultivos positivos intraoperatorios del mismo germen; o un cultivo positivo en presencia de purulencia articular

### **Criterios de la *Musculoskeletal Infection Society***

Un grupo de trabajo en infecciones en ortopedia, encabezado por Parvizi et al (2011) ha aportado uno de los más recientes criterios diagnósticos:

1. Presencia de fístula comunicando con la prótesis, o
2. Cultivo del mismo germen en dos o más muestras de fluido o de tejido, o
3. Cuando se cumplen 4 de los siguientes 6 criterios:
  - a) elevada VSG (> 30 mm/h) y PCR (> 10 mg/L)
  - b) elevado número de leucocitos en líquido sinovial
  - c) elevada proporción de polimorfonucleares en líquido sinovial
  - d) presencia de purulencia alrededor de la prótesis
  - e) aislamiento de un germen en una muestra de fluido o tejido periprotésico, o
  - f) más de 5 neutrófilos por campo en 5 campos observados en análisis histológico de tejido periprotésico, con magnificación de x400.

Los panelistas añaden que podría haber infección aunque no se cumplieran 4 de esos criterios. Así mismo, en presencia de gérmenes de bajo grado (p.e.,

*Propionibacterium acnes*) varios de esos criterios pueden no estar presentes a pesar de haber infección.

### **Criterios de la *Infectious Diseases Society of America***

La Sociedad americana de enfermedades infecciosa, sección de ortopedia [Osmon 2013], diseñó una guía de diagnóstico y tratamiento de las infecciones periprotésicas, considerando criterios diagnósticos:

1. Presencia de fístula comunicando con la prótesis
2. Presencia de inflamación aguda en estudio histopatológico de las muestras de tejido peroprotésico
3. Presencia de purulencia alrededor de la prótesis
4. Dos o más cultivos intraoperatorios positivos, o en la combinación de aspiración preoperatoria y tejido periprotésico intraoperatorio, encontrando el mismo germen. En caso de germen virulento (*S. aureus*) puede ser suficiente un solo cultivo positivo de aspirado preoperatorio o de tejido intraoperatorio.
5. Puede haber infección sin la presencia de los anteriores criterios, debiendo el cirujano hacer uso de su juicio clínico y de otras pruebas y signos clínicos.

### **2.3.7. PROFILAXIS**

#### **Antibiótica**

El objetivo de la profilaxis antimicrobiana es lograr unos niveles séricos y tisulares de antibiótico que excedan la concentración mínima inhibitoria para los patógenos que se puedan encontrar durante la intervención quirúrgica [Bratzle 2004].

El primer estudio publicado sobre la utilización de antibióticos profilácticos en intervenciones protésicas data de 1973 y fue publicado por Ericson et al (1973), estudiaron el efecto profiláctico de la cloxacilina en cirugía protésica de cadera comparándolo con un placebo. En el grupo de tratamiento no hubo infecciones en ochenta y tres pacientes después de seis meses de seguimiento, mientras que

aparecieron doce en el grupo placebo. Un estudio posterior más amplio [Carlsson 1977], con un tiempo de seguimiento mayor de dos años confirmó los resultados anteriores y mostró una menor tasa de infección en el grupo de tratamiento.

La eficacia profiláctica de la primera generación de cefalosporinas se demostró en un estudio multicéntrico realizado en Francia de 1975-1978 [Hill 1981]. En un estudio comparativo para la profilaxis en artroplastia total de cadera [Pollard 1979] en el que la flucloxacilina (beta-lactámico) se administraba por vía intravenosa durante veinticuatro horas, seguido de medicación oral durante dos semanas en un grupo y las cefalosporinas de primera generación en tres dosis intravenosas durante las primeras doce horas postquirúrgicas en otro, los autores no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos pero si recalcan que la simplicidad en la dosificación de las cefalosporinas era una ventaja en el manejo terapéutico.

En la actualidad existe un consenso generalizado por el cual la profilaxis antibiótica no deben exceder de las veinticuatro horas postquirúrgicas, pero cuántas dosis deben administrarse es una cuestión todavía a consensuar. En un estudio multicéntrico [Wymenga 1992] se compararon dos pautas de profilaxis antibiótica en pacientes sometidos a ATR, en una de ellas se administraba una sola dosis de cefuroxima, cefalosporina de segunda generación, en la otra se administraron tres dosis. La tasa de infección en el grupo en el que se administró una sola dosis fue de 0,83% y en el grupo de tres dosis fue 0,45% siendo la diferencia no estadísticamente significativa, aún así los autores recomendaron la administración de tres dosis de antibiótico en vez de en monodosis.

El momento de administración de la profilaxis antibiótica preoperatoria es muy importante, especialmente cuando se utiliza un torniquete para la realización de isquemia del miembro a intervenir. Es necesario alcanzar una concentración de antibiótico muy elevada durante toda la intervención quirúrgica, para ello el mejor momento para administrarlo es de quince a treinta minutos antes de proceder a realizar la incisión quirúrgica y por vía endovenosa [Van Kasteren 2007, Tomita 2007].

### **Tratamiento de infecciones activas**

La presencia de infecciones activas en focos a distancia de la herida quirúrgica se ha relacionado con el desarrollo posterior de infección. Entre las infecciones más comunes destaca la urinaria e infecciones cutáneas leves (foliculitis, abscesos cutáneos).

### **Erradicación del estado de portador nasal de *S. aureus***

Aproximadamente el 30% de la población general es portadora nasal de *S. aureus*, porcentaje que puede alcanzar el 50-60% en pacientes diabéticos insulino-dependientes, adictos a drogas por vía parenteral o con insuficiencia renal crónica, éstos pacientes tienen un riesgo superior de sufrir infección por éste microorganismo que los pacientes no portadores [Kalmeijer 2000]. Bode et al (2010) compararon portadores nasales de *S.aureus* que recibieron mupirocina nasal frente a placebo, observando una reducción significativa en la tasa de infecciones en los pacientes que recibieron mupirocina con respecto a los que no la recibieron.

### **Esterilidad del ambiente quirúrgico**

Es importante mantener el quirófano en condiciones óptimas para la realización de procedimientos quirúrgicos. Diversos estudios demuestran que las mejoras en los flujos de aire, reducen el recuento de unidades formadoras de colonias en el ambiente, al igual que los índices de infecciones quirúrgicas. Un estudio de cohortes de Knobben et al (2006) afirmaron que, comparado con el uso de sistemas de aire convencional, el uso del flujo laminar en quirófano disminuía significativamente el grado de contaminación bacteriana de la herida quirúrgica, los días de drenaje de la herida y la tasa de infección quirúrgica. Hansen et al (2005) demostraron que los quirófanos con flujo laminar están veinte veces menos contaminados que los que no disponen de éste sistema.

## **Higiene de la piel del paciente y de las manos del personal sanitario**

Para esterilizar la piel disponemos de tres antisépticos: clorhexidina, iodo y alcohol. La clorhexidina actúa destruyendo la membrana celular de la bacteria y tiene una prolongada actividad frente a bacterias gram-positivas y gram-negativas. El iodo actúa de forma similar a la clorhexidina pero su actividad es menos prolongada y es inactivado por la sangre y las proteínas del suero y es necesario dejarlo secar para maximizar su acción [Aly 1988]. El alcohol tiene una excelente actividad antimicrobiana, que se amplía frente a hongos y virus, sin embargo, su principal desventaja es que puede irritar la piel. Actualmente, se postula que la clorhexidina es el antiséptico más eficaz ya que se ha demostrado que su uso disminuye los recuentos bacterianos sobre la piel [Ostrander 2005].

## **Técnica quirúrgica**

Reducir la duración de la intervención quirúrgica es un factor relacionado con una disminución paralela del riesgo de contaminación de la herida quirúrgica y de la tasa de infección [Fletcher 2007]. La acción del cirujano es muy importante, aunque de difícil valoración, destaca el cuidado para evitar la formación de hematomas y evitar la creación de áreas de isquemia por el abuso del electrocauterizador [Gardlund 2007]. El uso de lavado pulsátil para la limpieza quirúrgica continua siendo controvertido, es una forma eficaz de arrastrar los detritus, pero algunos autores, han descrito daño muscular, de la estructura ósea y una posible diseminación de las bacterias por la presión del lavado [Fletcher 2007, Kalteis 2005]. En cuanto a la utilización de drenajes no se ha demostrado un claro beneficio en la cirugía protésica. Parker et al (2004) evaluaron su eficacia y no encontraron diferencias significativas respecto a la tasa de infección, frecuencia de hematomas o estancia hospitalaria. Por último reseñar que no hay evidencia científica que sugiera que la utilización de un tipo de material u otro para el cierre de las heridas quirúrgicas disminuya la tasa de infecciones [Fletcher 2007].

### 2.3.8. TRATAMIENTO MÉDICO

#### Antibioterapia

Gran parte de los autores recomiendan el no instaurar tratamiento antibiótico preoperatorio empírico, si el estado de salud del paciente lo permite, para no enmascarar el resultado de los cultivos intraoperatorios [Moran 2010, Bauer 2006, Zimmerli 2004]. Postoperatoriamente, es práctica usual el instaurar tratamiento antibiótico empírico hasta disponer del resultado de los cultivos [Moran 2010, Matthews 2009, Zimmerli 2004]. Determinado el germen causal, surge la decisión de seleccionar el antibiótico apropiado. La mayoría de autores recomiendan prolongar el tratamiento antibiótico postoperatorio al menos 6 semanas y hasta 3 meses tras cirugía [Tsukayama 2003].

La mayoría de los estafilococos son susceptibles a oxacilina, y por tanto a cefalosporinas, con la excepción de las cepas meticilín u oxacilín resistentes. El *Staphylococcus aureus*, en medios europeos, en su gran mayoría es meticilín sensible y por tanto susceptibles a oxacilina y cefalosporinas. Por el contrario, un cuarto de los *Staphylococcus epidermidis* son meticilín resistentes [Tyllianakis 2010]. Son menos frecuentes las especies de *Streptococcus*, *Enterococcus*, bacilos gram-negativos o anaerobios, presentes más en infecciones crónicas. Las infecciones polimicrobianas son infrecuentes, y generalmente debidas a contaminación de la muestra. El tratamiento oral, sobre todo de quinolonas asociadas a rifampicina, ha mostrado muy buenos resultados frente al *S. aureus* [Zimmerli 1999]. Otro tratamiento oral con trimetoprim-sulfametoxazol ha dado prometedores resultados [Stein 1998].

Los estafilococos meticilín sensibles pueden ser tratados eficazmente con penicilinas antiestafilocócicas (como la oxacilina) o con cefalosporinas de primera generación (cefazolina). En España [Ariza 2008] un estudio aconseja tratamiento para el *S. aureus* meticilín-sensible con cloxacilina (2 gr/6h i.v.) asociada a rifampicina (600-900 mg/24h oral) durante 1 semana, seguido de rifampicina oral asociado a levofloxacino (750 mg/24h oral).

La resistencia a meticilina de los estafilococos significa [Tsukayama 2003] resistencia a todos los beta lactámicos, incluyendo penicilinas antiestafilocócicas (nafcilina, oxacilina), cefalosporinas (cefazolin, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima), carbapenem (imipenem, meropenem) y combinación de agentes inhibidores de la beta lactamasa (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam). Los estafilococos resistentes pueden ser tratados en primera línea con vancomicina, y son alternativas el trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas (levofloxacino) y tetraciclinas [Chambers 2001]. El estudio español [Ariza 2008], en caso de estafilococo meticilín resistente o de coagulasa negativo aconseja tratamiento con vancomicina (1gr/12 h i.v.) junto a rifampicina oral durante 2 semanas, seguido de rifampicina oral asociado a clindamicina (600 mg/8h oral). Un problema es cuando también son resistentes a vancomicina y aunque hay evidencias limitadas, se han utilizado con éxito los nuevos antibióticos quinupristin/dalfopristin y linezolid [Lunstrom 2000], aconsejando el estudio español [Ariza 2008] teicoplanina (400 mg/24h i.v.) o linezolid (600 mg/12h oral). En caso de resistencia a rifampicina aconseja vancomicina i.v. durante 6 semanas, seguido de linezolid oral.

Los estafilococos coagulasa negativos son otros gérmenes frecuentes en la infección con prótesis, sobre todo el *S. epidermidis* y con menos frecuencia el *S. haemolyticus*. La mayoría suelen ser resistentes a los antibióticos beta lactámicos, por lo que el de elección suele ser la vancomicina, salvo que también sean resistentes a la misma [García de Viedma 2000]. El estudio español [Ariza 2008] aconseja para los estafilococos coagulasa-negativos similar tratamiento que en *S. aureus* meticilín resistente.

Entre otros gram positivos destacan por frecuencia los *Streptococcus* y *Enterococcus*, sobre todo el *E. faecalis*, que suele ser resistente a muchos antibióticos incluyendo cefalosporinas, nafcilina, oxacilina o ticarcilina, así como a algunos nuevos antibióticos (quinupristin/dalfopristin), pero suele ser susceptible a la penicilinas (penicilina G, ampicilina, piperacilina) y carbapenems. El *Enterococcus faecium* es resistente a todas las penicilinas y carbapenems, y generalmente también a la vancomicina, pero susceptibles a los nuevos

antibióticos (quinupristin/dalfopristin y linezolid) [Lundstrom 2000]. El estudio español [Ariza 2008] aconseja en caso de estreptococos tratamiento con ceftriaxona (2 gr/24h i.v.) durante 4 semanas seguido de amoxicilina (1 gr/8h oral) con o sin asociación a rifampicina. En caso de enterococos, amoxicilina junto a aminoglucósido (2gr/6h i.v., dosis única diaria) durante 2 semanas seguido de amoxicilina (1 gr/8h oral).

Otros bacilos gran positivos, como el *Propionibacterium acnes* son infrecuentes y de baja virulencia, aconsejándose [Ariza 2008] el tratamiento con ceftriaxona (2 gr/24h i.v.) durante 4 semanas, seguido de amoxicilina (1 gr/8h oral) con o sin rifampicina.

En las bacterias gram negativas, como las enterobacterias (*Enterobacter cloacae*), el estudio español [Ariza 2008] aconseja utilizar ciprofloxacino (750 mg/12h i.v.).

Los bacilos gram-negativos son infrecuentes como *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*. Si bien antes eran difíciles de erradicar, son sensibles a nuevos beta láctamicos de amplio espectro como las cefalosporinas tercera y cuarta generación (ceftriaxona, ceftazidima, cefepima), combinaciones de inhibidores de beta lactamasa, carbapenems, aztreonam y quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino). El tratamiento de primera línea son las quinolonas por su gran biodisponibilidad en tratamiento oral y excelente espectro de actividad frente a gram negativos [Lew 1999]. El estudio español [Ariza 2008] aconseja utilizar frente a *P. aeruginosa* ceftazidima junto a un amonoglucósido (2 g/8h i.v., dosis única diaria) durante 2 semanas segudi de ciprofloxacino (1gr/12h oral).

Para otros anaerobios, se aconseja [Ariza 2008] metronidazol (500 mg/6h i.v. u oral) junto a clindamicina (600 mg/6-8h i.v.) durante 2-4 semanas seguido de clindamicina (600 mg/8 h oral).

## Supresión de antibióticos

La erradicación de la infección sólo con antibióticos es ineficaz debido a la presencia del *biofilm*, por lo que su uso queda restringido a circunstancias especiales en que concurren los tres siguientes criterios [Teeny 1990]: (1) Alto riesgo quirúrgico debido a comorbilidades; (2) Presencia de gérmenes de baja virulencia susceptibles de antibióticos orales tolerados por el pacientes; (3) Prótesis estable mecánicamente.

El tratamiento de supresión antibiótica se utiliza en infecciones crónicas y debe cumplir tres principios básicos: (1) Antibióticos de probada eficacia bactericida (rifampicina, quinolonas fluoradas, cuatrimoxazol, clindamicina, fosfomicina, macrólidos como azitromicina y claritromicina y los nuevos agentes antiestafilocócicos como linezolid y quinupristin-dalfopristin); (2) Deben combinarse los antibióticos, utilizando un mínimo de dos para mejorar la probabilidad de curación; (3) Larga duración, de al menos 6 meses.

Los nuevos antibióticos [Rao 2004], como el linezolid, son de amplio espectro y eficaces frente al estafilococo meticilín-resistente y el enterococo vancomicina-resistente. Su presentación oral es muy conveniente, aportando niveles séricos similares a las presentaciones parenterales. Su inconveniente, aunque reversible, es que produce mielosupresión. La dosis habitual es de 600 mg/día durante 6 semanas.

### 2.3.9. TRATAMIENTO QUIRURGICO

Se han descrito diversos métodos de tratamiento de la infección periprotésica. En unos el objetivo es controlar la infección manteniendo funcional la rodilla: desbridamiento con retención protésica, recambio en un tiempo y revisión en dos tiempos. Otros son métodos de salvamento, como la artrodesis o la amputación supracondílea de la extremidad. Por último, la supresión antibiótica crónica, en los casos en que no es aconsejable el tratamiento quirúrgico.

### **Desbridamiento quirúrgico con retención protésica**

Consiste en la eliminación de todos los detritus y membranas sinoviales inflamadas, recambio el inserto tibial de polietileno (permitiendo un acceso adecuado a la región posterior de la articulación) y lavado abundante de la articulación seguido de un periodo de entre cuatro y seis semanas de tratamiento antibiótico [Tsukayama 2003].

Todavía no está establecida la indicación más apropiada para la utilización del desbridamiento quirúrgico ya que fundamentalmente la probabilidad de erradicar la infección está relacionada con el tiempo que ha tenido el biofilm para establecerse y proliferar, de ahí la importancia, para obtener buenos resultados, que su realización sea temprana. Éste margen temporal todavía no está bien establecido actualmente, algunos estudios abogan por la utilización del desbridamiento cuando la duración de los síntomas es menor cuatro semanas [Segawa 1999; Schoifet 1990], otros lo fijan en dos semanas [Wasielowski 1997; Teeny 1990; Burger 1991; Borden 1987] y también encontramos quien refiere que la realización de un desbridamiento quirúrgico después de pasados dos días del inicio de la infección podría estar asociado a una mayor tasa de fracaso terapéutico [Brandt 1997].

Otros estudios describen la importancia del tratamiento antibiótico coadyudante al desbridamiento quirúrgico, en concreto al uso conjunto con rifampicina, inhibidor de la RNA polimerasa bacteriana, [Berdal 2005; Soriano 2006; Aboltins 2007; Zimmerli 1998], pero sin llegar a un consenso claro sobre cuanto tiempo debe administrarse.

### **Recambio protésico en un tiempo**

El recambio en un solo tiempo implica la retirada del material protésico y la reposición de la prótesis durante el mismo acto quirúrgico seguido de un tratamiento antibiótico prolongado [Garcia 2005]. Las indicaciones para realizar el recambio en un sólo tiempo no están bien definidas, algunos autores [Gardner 2011;

Hanssen 1999; Silva 2002] coinciden que con una infección de menos de dos semanas de evolución, un germen aislado gram-positivo y sensible al tratamiento antibiótico, un estado adecuado de las partes blandas y el estado general del paciente sea bueno, se podría plantear la opción de un tratamiento en un sólo tiempo siendo los resultados muy variables, con porcentajes de éxito que varían del 30% al 80%.

Las principales ventajas de este tipo de procedimiento son la realización de una sola intervención, hospitalización corta y disminución de las contracturas de las partes blandas [Habermann 1999; Poss 1984].

### **Recambio protésico en dos tiempos**

Consiste en: 1) explante protésico y del cemento previos, 2) obtención de cultivos intraoperatorios 3) sinovectomía y desbridamiento amplio, 4) uso de espaciadores de cemento impregnados de antibióticos, 5) cierre primario de la herida, 7) antibioterapia intravenosa, durante un periodo de tiempo aproximado, de cuatro a seis semanas y posteriormente unos tres meses de tratamiento antibiótico vía oral y 8) tras la realización de nuevos cultivos que confirmen la curación de la infección, la colocación del implante definitivo [Keun 2013].

Las principales desventajas de la revisión en dos tiempos suelen ser el intervalo de tiempo existente entre la resección primaria y la reimplantación final, que muchas veces se asocia con dolor, movilidad dificultosa e inestabilidad en la rodilla [Garvin 2008; Leone 2005; Pitto 2005] y que la retirada de una prótesis bien fijada puede conducir a pérdida de hueso y fractura perioperatoria.

Para intentar paliar estos problemas se han desarrollado espaciadores de cemento articulados temporales que mantienen la longitud de la extremidad permitiendo cierta movilidad articular y la carga parcial durante el tiempo de espera entre las cirugías, además de ayudar, mediante la liberación de altas dosis de antibiótico, a la de curación proceso infeccioso [Haddad 2000; Hofmann 1995].

Actualmente es el patrón de referencia en el tratamiento de las prótesis de rodilla infectadas obteniendo resultados funcionales satisfactorios cercanos al 90% de los casos [Durbhakula 2004; Goldman 1996; Haddad 2000; Laffer 2006; Leone 2005; Pitto 2005; Windsor 1990; Zimmerli 2004].

### **Artrodesis**

Generalmente, se considera como una opción terapéutica de salvamento ante infecciones protésicas recalcitrantes cuando han fallado previamente otras técnicas. Siempre se debe realizar un buen curetaje de los extremos óseos para que haya un contacto adecuado y realizar un montaje a compresión, con o sin aporte de injerto. Suele proporcionar una fusión estable y no dolorosa. Sin embargo, la funcionalidad de la rodilla se sacrifica, con las implicaciones que ello supone para las actividades de la vida diaria del individuo.

Las técnicas existentes para su realización son la fijación externa mediante un sistema multiplanar, con agujas o clavos transfixiantes y la fijación interna mediante un clavo intramedular modular donde se interpone un bloque de cemento con antibiótico (Fig. 14), es la técnica que proporciona un mayor porcentaje de éxitos con un menor tiempo de fusión [Mabry 2007]. A diferencia de otros métodos permite una carga precoz y es una buena elección cuando nos encontramos ante una gran pérdida ósea o ante una pésima calidad de hueso, considerando a la infección activa como la única contraindicación absoluta.

### **Amputación de la extremidad**

La amputación supracondílea de la extremidad puede ser la única alternativa terapéutica en caso de infección incontrolable que ponga en riesgo la vida del paciente y defectos óseos o cutáneos masivos importantes. La enfermedad vascular junto a la infección subyacente también puede conducir a la amputación. Los resultados funcionales son malos y conllevan una alta mortalidad [Fedorka 2010].

### 2.3.10. EFECTO SOBRE EL PACIENTE Y COSTE SANITARIO

Existe escasa información disponible en la literatura sobre el impacto que tiene la infección periprotésica de rodilla sobre la calidad de vida del paciente. Algunos estudios, utilizando una escala analógica visual o cuestionarios que valoran la satisfacción del paciente (como WOMAC, SF-36), muestran el grado de insatisfacción predominante en pacientes que presentan infección con respecto a los que no la presentan [Cahill 2008; Robertson 2000]. Barrack et al (2000) compararon un grupo de veintiséis pacientes sometidos a cirugía de revisión séptica de rodilla con noventa y dos casos revisados por aflojamiento aséptico, los resultados obtenidos mediante la evaluación funcional pre y postoperatoria realizada con la escala de la Sociedad Americana de Rodilla (*Knee Society scores* - KSS) [Insall 1989], fueron inferiores en los pacientes infectados.

La infección periprotésica de rodilla se asocia a una gran morbilidad, largas estancias hospitalarias, importante limitación funcional que disminuye la calidad de vida del paciente y un elevado coste económico [Whitehouse 2002]. La mejora en las condiciones de higiene, la profilaxis antibiótica y los protocolos quirúrgicos han reducido la incidencia de infección, que actualmente se sitúa en torno al 2-4% en prótesis primarias [Cavanaugh 2009; Ghanem 2007].

En los Estados Unidos se realizan anualmente quinientas cincuenta mil ATR en pacientes de edades comprendidas entre los cuarenta y cinco y setenta y nueve años, con el envejecimiento de la población, se espera que en los próximos veinte años este número se triplique [Edwards 2009]. Hellmann et al (2010) estudiaron el aumento en los costes relacionados con los pacientes norteamericanos que presentaban una infección de ATR en un periodo de tiempo comprendido entre el año 1997 al 2004, evidenciando un encarecimiento progresivo de los mismos en aproximadamente 98 millones de dólares. En otro estudio estadounidense realizado a partir de la base de datos de pacientes hospitalizados a nivel nacional se objetiva que el coste medio de pacientes sin infección es aproximadamente la mitad que en los pacientes infectados [Kurtz 2008].



## III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El hecho fisiopatológico principal en la infección periprotésica es la formación del *biofilm*, que en esencia consiste en una capa de matriz extracelular compuesta de proteínas y azúcares segregada por los gérmenes que se adhiere fuertemente al implante y envuelve a los gérmenes protegiéndolos de la acción de ataques externos, como los antibióticos [Phillips 2010]. En el interior del *biofilm*, los gérmenes pueden reproducirse [Sherrell 2011] y saliendo del mismo establecer nuevas colonizaciones sobre la superficie del implante que a su vez se recubren de un nuevo *biofilm*, pudiendo así perpetuar la infección [Costerton 1999; Donlan 2002].

Teóricamente [Fehring 2013], el control eficaz de la infección periprotésica podría realizarse: (1) precozmente, antes de la formación del *biofilm*, mediante un adecuado desbridamiento e irrigación reteniendo la prótesis; (2) retirando la prótesis a la cual está adherido el *biofilm* junto a desbridamiento e irrigación de los tejidos periprotésicos. Desafortunadamente, la ventana de actuación, entre colonización y formación del *biofilm*, es muy corta y no siempre el diagnóstico de infección es tan precoz pues hay un intervalo de tiempo para la manifestación de síntomas junto a la confusión del dolor y edema del postoperatorio inmediato.

Se ha comprobado [Phillips 2010; Bester 2010; Costerton 1984] que la infección ataca al implante en pocos minutos, formando colonias en 2 a 4 horas, las cuales están definitivamente envueltas en *biofilm* en 2 a 4 días. En ese momento, los gérmenes son extremadamente resistentes a la acción de antisépticos, antibióticos o a la acción de las células inflamatorias del sistema inmune. En caso de disrupción del

*biofilm* mediante desbridamiento, vuelve a formarse rápidamente en el espacio de 24 horas.

Nosotros hipotizamos que el desbridamiento con retención de la prótesis, salvo con un desbridamiento extremadamente riguroso que no siempre es posible conseguir, no es eficaz para el tratamiento de la infección aguda periprotésica. La forma más radical de eliminar todos los posibles *biofilm* sería retirando la prótesis.

Aunque este último procedimiento puede ser más agresivo para el paciente, con un intervalo de mayor incapacidad hasta la reimplantación de una nueva prótesis, puede ser más eficaz para el control de la infección, reduce la posibilidad de subsiguientes intervenciones quirúrgicas, y mejora el resultado funcional.

## **3.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **3.2.1. OBJETIVO PRIMARIO**

El objetivo principal de este estudio era comparar la efectividad en el control de la infección aguda periprotésica entre la revisión protésica inmediata en dos tiempos y el tratamiento clásico mediante desbridamiento con retención de la prótesis.

### **3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Además el estudio fue diseñado para otros dos objetivos secundarios:

1. Examinar los factores que pueden influir en el fracaso del tratamiento.
2. Evaluar los resultados funcionales tras cada uno de los dos tratamientos.

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

La base de datos de artroplastias de nuestro Servicio recoge prospectivamente los datos y resultados, de manera rutinaria y sistemática, de todos los pacientes intervenidos con artroplastias. Las evaluaciones clínicas y radiográficas pre y postoperatorias están estandarizadas mediante formularios informatizados, así como las pautas de seguimiento a 1, 3, 6, 12 meses, y luego anualmente.

Además, y como parte de un control de calidad, desde el año 2000 todas las infecciones periprotésicas tratadas en nuestro centro fueron prospectivamente registradas en una base de datos específica, con sus correspondientes formularios de recogida de datos.

El tratamiento de la infección periprotésica está estandarizado en nuestro Servicio. De acuerdo a las evidencias disponibles en el momento [Tsukayama 1996], entre 2000 y 2006 en las infecciones periprotésicas precoces (aparición en menos de 1 mes), se utilizaba el método de desbridamiento e irrigación con retención de prótesis como primer tratamiento inicial, excluyendo a los pacientes con evidencia radiográfica de aflojamiento séptico u osteítis. En los pacientes con diagnóstico de infección posterior al primer mes o con evidencia de aflojamiento de componentes u osteítis se utilizaba el recambio en dos tiempos.

Dada la controversia en la literatura y las más recientes publicaciones que sugerían una alta tasa de fracasos para controlar la infección en los pacientes tratados con desbridamiento y retención protésica, nosotros realizamos una evaluación inicial de estos casos encontrando también una significativa tasa de fracasos. Por ello desde Mayo de 2007 nosotros decidimos un cambio de estrategia,

realizando el método de revisión en dos tiempos en todos los casos de infección aguda (dentro de los 3 meses tras la artroplastia) [Zimmerli 2003]. El desbridamiento con retención protésica quedaba reservado para pacientes con mal estado de salud o mayor riesgo quirúrgico.

#### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Dada la baja tasa de incidencia de infección periprotésica, se consideró ineficiente el realizar un estudio prospectivo comparando ambos métodos de tratamientos, porque era previsible que el tamaño de cada muestra no fuera representativo salvo en un plazo de tiempo excesivamente largo. Así, el diseño de este estudio era retrospectivo comparativo de casos-contróles con pacientes prospectivamente evaluados pertenecientes a dos grupos de tratamiento cronológicamente secuenciales. El protocolo de tratamiento y recolección de datos fue aprobado por el Comité Ético institucional (CEIC), siendo necesario consentimiento informado.

Como población de estudio, se seleccionaron todos los pacientes consecutivos tratados en nuestro centro entre 2000 y 2011 por infección periprotésica de rodilla profunda y aguda, entendiéndose por tal la diagnosticada dentro de los 3 meses siguientes a la implantación de la prótesis en la que se produjo la infección (ATR inicial). Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos secuenciales de comparación:

\* Grupo de desbridamiento: intervenidos mediante tratamiento inicial con desbridamiento y retención de artroplastia, irrigación y tratamiento antibiótico.

\* Grupo de revisión: intervenidos mediante tratamiento inicial con recambio en dos tiempos, consistente en un primer tiempo de explante de la prótesis, desbridamiento, irrigación y tratamiento antibiótico; y un segundo tiempo (tras aparente curación de la infección) de reimplantación de una nueva prótesis.

## 4.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

### 4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Seleccionamos los pacientes consecutivos de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión (Fig. 16):

- \* Pacientes tratados entre Marzo 2000 y Mayo 2011 por infección periprotésica de rodilla.
- \* Infección aguda: diagnosticados y tratados dentro de los primeros 3 meses [Zimmerli 2003; Trampuz 2005; Fehring 2013] tras la artroplastia inicial
- \* Infección profunda que requería tratamiento quirúrgico
- \* Artroplastia primaria o de revisión por causa aséptica
- \* Se requería un seguimiento prospectivo mínimo de 3 años desde la implantación de la ATR inicial, responsable de la infección.

### 4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- \* Pacientes en que el diagnóstico de infección o el tratamiento inicial de la misma hubieran sido realizados en otro centro.
- \* Como exclusión formal, antecedente de infección osteoarticular. Solo se contempló este criterio, a fin de evitar la pérdida de potenciales factores de riesgo de infección y de fracaso del tratamiento.

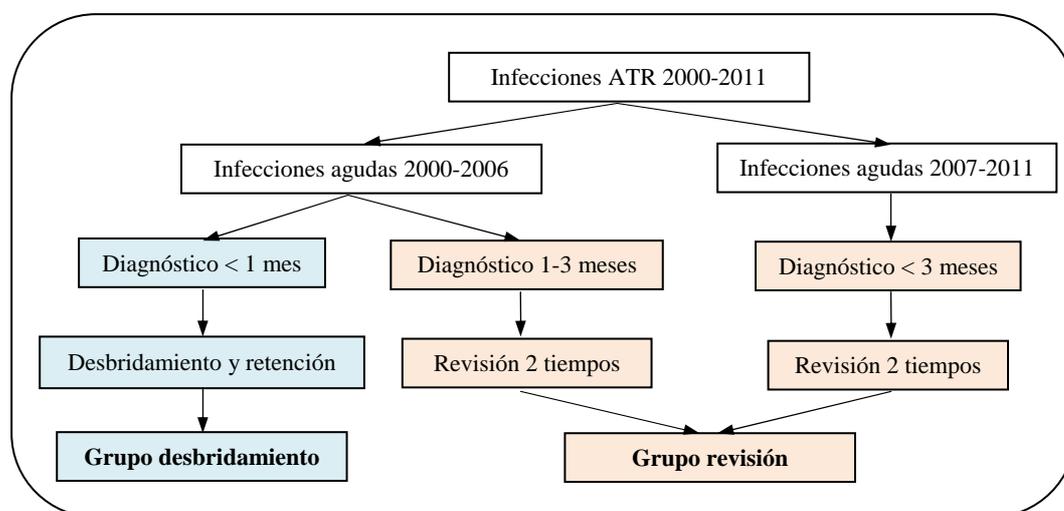


Fig.16. Selección y distribución de pacientes

### 4.3. DEFINICIONES EN EL ESTUDIO

#### Infeción periprotésica

Las pruebas complementarias de diagnóstico, como radiografía y gammagrafía, no son útiles para detectar infecciones precoces [Bauer 2006], por ello el diagnóstico es eminentemente clínico, aunque no existe un consenso de los criterios de diagnóstico de infección periprotésica.

El diagnóstico clínicamente se basó [Parvizi 2011; Choi 2011] en la presencia de alguno de los siguientes parámetros:

- (1) Presencia de fístula cutánea comunicando con la prótesis.
- (2) Obtención de al menos 2 cultivos positivos del mismo organismo en aspiración articular o en tejidos periprotésicos.
- (3) Presencia de purulencia alrededor de la prótesis durante la cirugía.
- (4) Aún en ausencia de identificación de germen, la conjunción de varios de los siguientes:
  - (a) Aislamiento de un germen en solo un cultivo de fluido o tejido periprotésico.
  - (b) Síntomas y signo clínicos (como dolor, eritema, edema, drenaje persistente de la herida, fiebre) [Azzam 2010].
  - (c) Elevación de marcadores séricos: velocidad de sedimentación globular (VSG) mayor de 30 mm/h, y Proteína C-Reactiva (PCR) mayor de 10 mg/L, aunque pueden estar normalmente elevados en el primer mes postoperatorio [Trampuz 2004].
  - (d) Contaje de leucocitos en líquido sinovial aspirado preoperatoriamente mayor de 2.000/microL, con un porcentaje de neutrofilos mayor de 65 % [Parvizi 2006].

Para el diagnóstico microbiológico, todas las tomas de muestras para análisis o cultivos se obtuvieron de fluidos articulares o de tejidos periprotésicos. No se realizaron tomas de muestras de exudado cutáneo. El aislamiento de gérmenes de baja virulencia, como *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Propionibacterium acnes*,

o *Corynebacterium*, en ausencia de otros criterios no representaba una infección definitiva [Parvizi 2011].

### **Infección profunda**

Cuando la infección se extendía más allá del tejido celular subcutáneo, afectando a los tejidos articulares y periprotésicos, o cuando había presencia de fístula cutáneo-articular.

### **Tipo de infección**

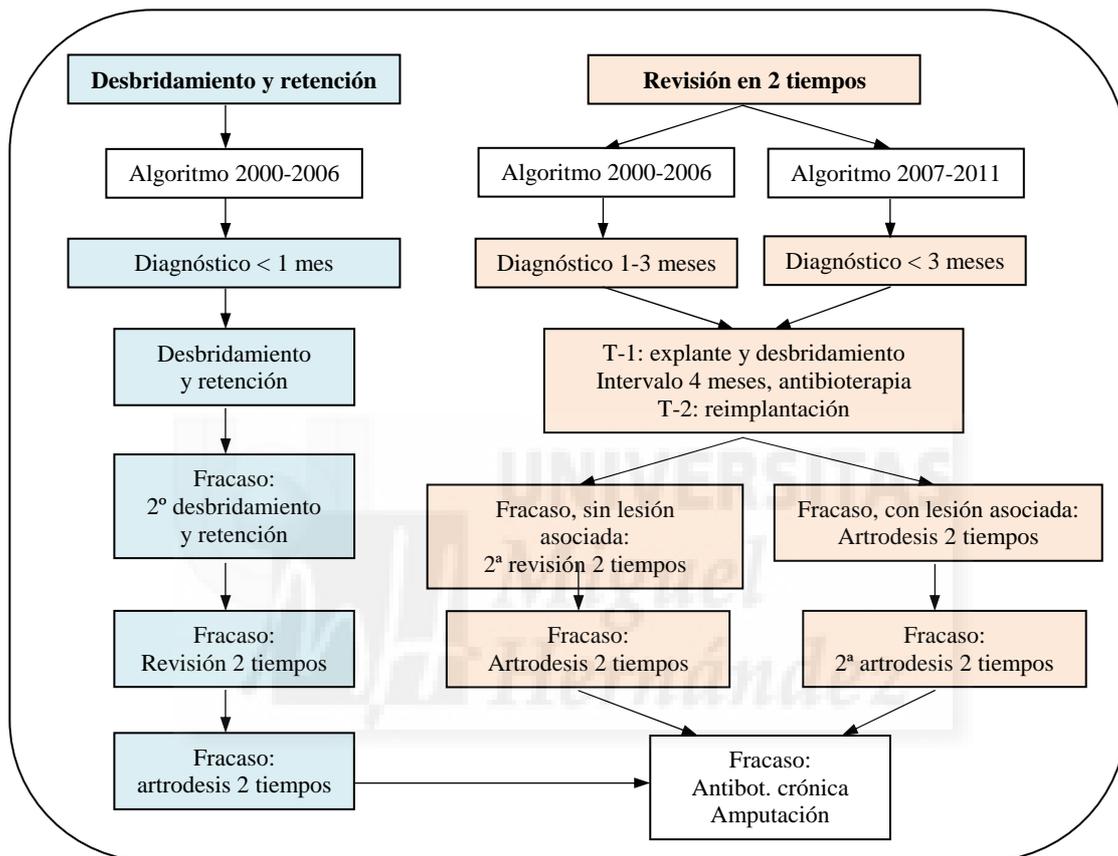
Las infecciones pueden clasificarse [Zimmerli 2003, 2004; Trampuz 2005], de acuerdo al tiempo de aparición de los primeros síntomas y signos de infección, como: (1) agudas o precoces, de aparición en los primeros 3 meses desde la implantación de la prótesis inicial; (2) retardadas o de bajo grado, de aparición en 3- 24 meses y (3) crónicas o tardías, de aparición en más de 24 meses desde la prótesis.

A efectos de comparación con otros estudios, también se clasificaron de acuerdo a Tsukayama et al [1996]: (1) infección precoz, presencia de infección dentro del primer mes desde la prótesis inicial; (2) infección hematógena, caracterizada por presentación aguda en una prótesis previamente sin complicación; (3) infección crónica, de curso insidioso con inicio de los síntomas a partir del primer mes postimplantación.

## **4.4. PROTOCOLO QUIRÚRGICO**

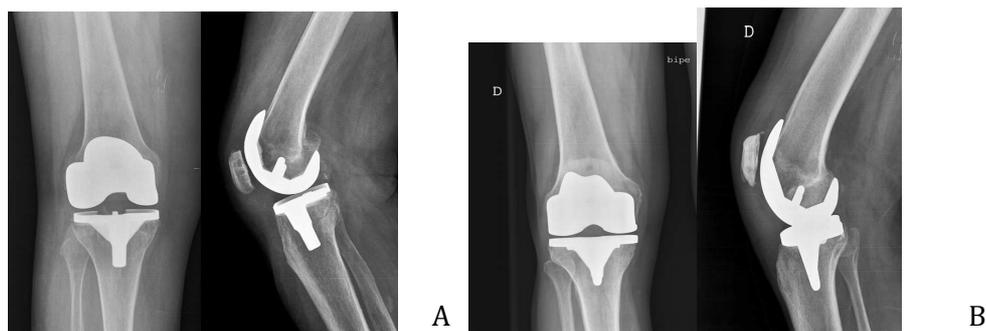
Todas las cirugías, tanto iniciales como las de control de la infección, fueron realizadas en sala de flujo laminar, bajo anestesia raquídea. Todas las rodillas fueron expuestas a través de las incisiones previas.

Los procedimientos quirúrgicos para control de la infección se realizaban mediante un algoritmo estandarizado (Fig. 17). Las técnicas quirúrgicas eran estándar e implementadas para el procedimiento de desbridamiento con retención protésica y el de revisión en dos tiempos, con uniformes postoperatorios y régimen de tratamiento antibiótico.



**Fig. 17.** Algoritmos de tratamiento empleados para la infección periprotésica aguda (< 3 meses)

Todas las artroplastias inicialmente implantadas fueron con conservación del ligamento cruzado posterior (Sistema Trekking, Samo, Bolonia, Italia; y Sistema Multigen, Lima, Udine, Italia) (Fig.18). En todos los casos la fijación fue híbrida, con el componente femoral no cementado y el tibial mediante cemento cargado de gentamicina (Cerafixgenta, Ceraver, Francia). Todas las reimplantaciones fueron realizadas con artroplastias de tipo estabilizada posterior, de los sistemas antes citados, con ambos componentes fijados con cemento cargado de antibiótico.

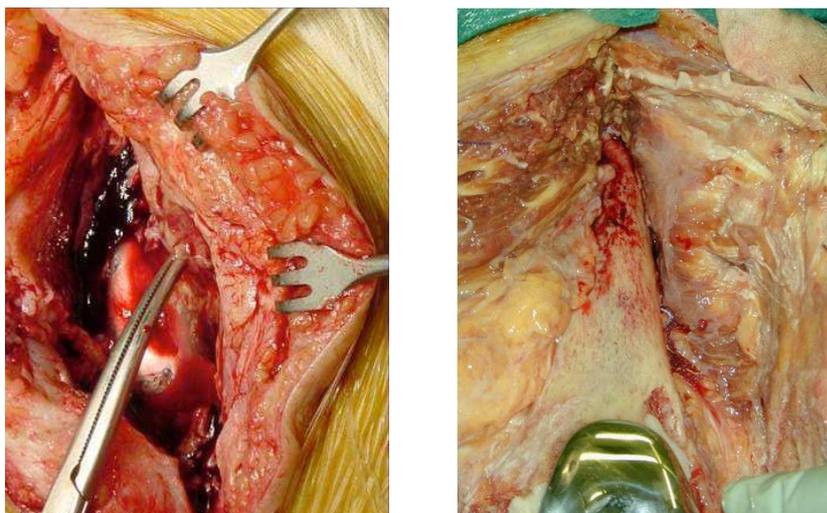


**Fig.18.** Prótesis utilizadas: A) Multigen (Lima); B) Trekking (Samo)

#### 4.4.1. GRUPO DE DESBRIDAMIENTO Y RETENCIÓN PROTÉSICA

En este grupo, el algoritmo de tratamiento fue aplicado en infección periprotésica profunda, mediante los criterios diagnósticos antes descritos, con aparición de síntomas en el primer mes tras la ATR inicial y sin signos radiográficos de aflojamiento. Si fracasaba el control de la infección, por no mejoría de los síntomas clínicos y signos de laboratorio, se repetía un nuevo desbridamiento hacia las 2 semanas. Si fracasaba también este segundo desbridamiento, se procedía a revisión en dos tiempos. Si fracasaba también la revisión en dos tiempos, se procedía a artrodesis en dos tiempos. Si esto fracasaba, supresión antibiótica crónica o valoración de amputación. Si la primera recurrencia tras el desbridamiento aparecía pasado un mes desde la ATR inicial, se realizaba revisión en dos tiempos.

El procedimiento estándar consistía en (1) artrotomía abierta; (2) toma de 5 muestras de cultivo de líquido sinovial y tejidos de cápsula, sinovial y periprotésica; (3) comprobación de sólida fijación de la prótesis); (4) desbridamiento de tejidos infectados, incluyendo amplia sinovectomía; (5) lavado pulsátil de alta presión con al menos 4 litros de suero salino; (6) intercambio del inserto tibial de polietileno, con retención de los componentes protésicos principales; (7) drenaje intraarticular aspirativo; (8) resección de bordes de piel si había exudado persistente, o de fístula; (9) cierre primario de la herida (Fig 19).



**Fig.19.** Desbridamiento con retención protésica.

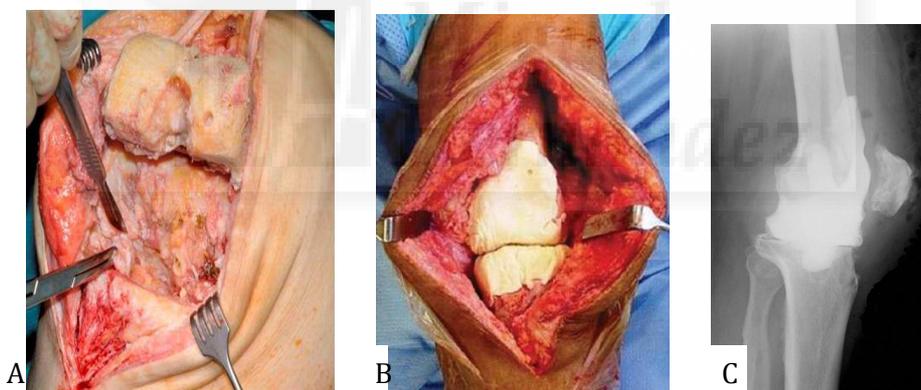
#### **4.4.2. GRUPO DE REVISIÓN EN DOS TIEMPOS**

La decisión de retirar la prótesis era tomada tras consulta con el paciente, con información de las alternativas de tratamiento. Ningún paciente rechazó el tratamiento propuesto. En este grupo, el algoritmo de tratamiento era aplicado en infección periprotésica profunda, mediante los criterios diagnósticos antes descritos. En 2000-2006 se aplicaba a las infecciones diagnosticadas después de 1 mes de la ATR inicial y en 2007-2011 a las diagnosticadas en los 3 primeros meses desde la ATR inicial.

Se realiza el primer tiempo de explante y tras confirmación de control de la infección se procedía al segundo tiempo de reimplantación protésica con intervalo mínimo de 4 meses. Si en el intervalo de tiempos no se controlaba la infección, se procedía a desbridamiento e irrigación. Si después del segundo tiempo de reimplantación recurría la infección, se contemplaban dos opciones: (1) nueva revisión en dos tiempos, si las características del paciente lo aconsejaban y si esto volvía a fracasar se procedía a la artodesis en dos tiempos; (2) artrodesis en dos tiempos con clavo intramedular cementado (Endo-Model Link; Waldermar Link, Hamburgo, Alemania), si había lesiones asociadas de riesgo (como defectos de cobertura cutánea, insuficiencia del aparato extensor, o inestabilidad severa). Si

fracasaba el control de infección tras artrodesis, se procedía a nueva artrodesis en 2 tiempos, y si esta fracasa supresión antibiótica crónica o valoración de amputación.

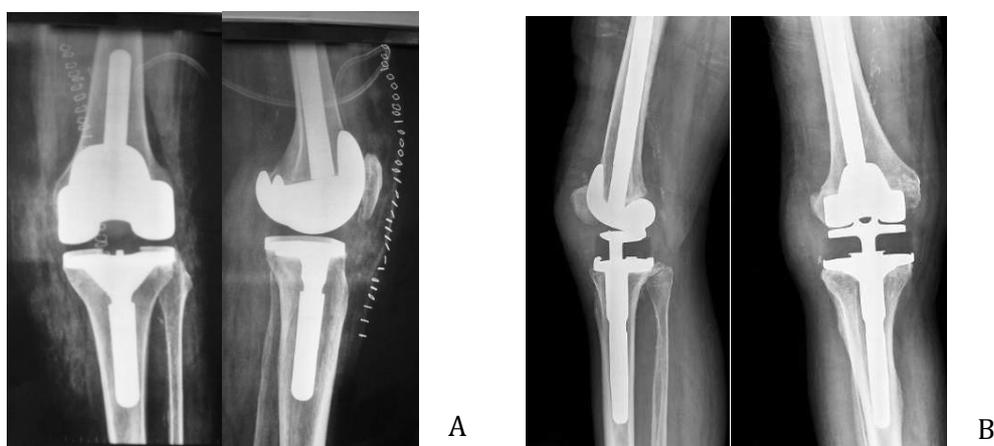
El procedimiento estándar del primer tiempo de explantación (Fig. 20) consistía en (1) artrotomía abierta; (2) toma de 5 muestras de cultivo de líquido sinovial y tejidos de cápsula, sinovial y petriprotésica; (3) explantación de todos los componentes prótesicos y del cemento; (4) desbridamiento de tejidos infectados, incluyendo amplia sinovectomía; (5) lavado pulsátil de alta presión con al menos 4 litros de suero salino; (6) colocación de un espaciador de cemento cargado de gentamicina (1 gr gentamicina / 40 gr de cemento), manualmente confeccionado en dos partes (femoral y tibial) con la apropiada conformidad y distancia entre ellos para facilitar la congruencia y relativa movilidad articular; (7) drenaje intraarticular aspirativo; (8) resección de bordes de piel si había exudado persistente, o de fístula; (9) cierre primario de la herida.



**Fig.20.** Revisión en dos tiempos: A) desbridamiento con explante de la prótesis; B) espaciador de cemento con gentamicina; C) visión radiográfica

En el intervalo entre tiempos, se realizaba tratamiento con antibioterapia (que se describe en el postoperatorio). La reimplantación (Fig.21) se realizaba en un intervalo mínimo de 4 meses, y cuando la infección había sido controlada basada en los síntomas clínicos, aspiración articular con cultivo negativo y normalización de los marcadores inflamatorios, con los mismos criterios que en el diagnóstico de infección previamente descrito. La normalización debía estar presente en dos

controles consecutivos y el cultivo de líquido aspirado se realizaba tras al menos 2 semanas de finalización del tratamiento antibiótico.



**Fig.21.** Segundo paso del recambio en dos tiempos: A) nueva prótesis convencional Multigen cementada; B) prótesis constreñida Link en caso de fracaso

El procedimiento del segundo tiempo de reimplantación consistía en: (1) artrotomía abierta; (2) toma de 5 muestras de cultivo de líquido sinovial y tejidos de cápsula, sinovial y petriprotésica; (3) retirada del espacidor de cemento; (4) nuevo desbridamiento de tejidos infectados, incluyendo amplia sinovectomía; (5) lavado pulsátil de alta presión con al menos 4 litros de suero salino; (6) reimplantación de una nueva prótesis estabilizada posterior con ambos componentes fijados con cemento cargado de gentamicina; (7) drenaje intraarticular aspirativo; (8) cierre primario de la herida.

#### 4.4.3. POSTOPERATORIO EN AMBOS PROCEDIMIENTOS

Tras la cirugía, se realizaba tratamiento intravenoso con antibiótico de amplio espectro si no se disponía de cultivos positivos. Una vez disponible la susceptibilidad antimicrobiana, se ajustaba el antibiótico sensible intravenoso, en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas o un médico microbiólogo. Si los cultivos eran negativos, se mantenía el antibiótico empírico intravenoso. El antibiótico intravenoso se administraba durante 4 semanas y luego oral durante 3 meses si era posible.

En todos los procedimientos se administró profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular desde el postoperatorio inmediato hasta un mes postoperatorio.

Se autorizaba la carga con andador a partir del segundo día postoperatorio si el dolor lo permitía, y luego con dos bastones, permanentes en el caso de revisión en dos tiempos, y por 6 semanas en el caso de desbridamiento con retención protésica.

#### **4.5. EVALUACIONES**

Todos los pacientes fueron evaluados prospectivamente clínica y radiológicamente, en el preoperatorio y a los 1, 2, 3, 6, 12 meses postoperatorios, y luego anualmente hasta un mínimo de 3 años tras la infección inicial. Para este estudio, los pacientes incluidos fueron también llamados telefónicamente.

En cada visita postoperatoria, los pacientes fueron evaluados clínicamente y con pruebas de laboratorio que incluían VSG y PCR. Las aspiración articular se realizaba si había dudas o sospecha de infección recurrente. En el caso de revisión en dos tiempos, también se realizaban dos aspiraciones articulares con intervalo de 3 semanas, previamente a la realización del segundo tiempo de reimplantación protésica. Para la valoración funcional se empleó la escala de la Sociedad Americana de Rodilla (*Knee Society scores - KSS*) (Insall 1989) y para la radiológica los criterios de valoración de la KS [Ewald 1989], como se describen a continuación.

## **4.6. VARIABLES DE ESTUDIO**

### **4.6.1. VARIABLE PRINCIPAL**

La variable principal de resultados era la tasa de control de infección.

El resultado con éxito se definía [Azzam 2010] como la no necesidad de cirugía subsecuente para controlar la infección, con aparente resolución de la misma basada en la ausencia de síntomas y signos clínicos y de signos radiográficos de infección o aflojamiento séptico en el último seguimiento.

El fracaso de tratamiento se definía [Aboltins 2007; Azzam 2010; Bradbury 2009] como la muerte por causa relacionada con la infección, el requerimiento de al menos otra cirugía tras la inicial para controlar la infección, la persistencia o recurrencia de la misma, o el aislamiento del mismo o distinto germen en aspiración o subsiguientes cirugías. La repetición de desbridamientos se consideraba fallo del tratamiento.

### **4.6.2. VARIABLES SECUNDARIAS**

#### **Evaluación funcional**

La evaluación funcional pre y postoperatoria se realizaba mediante la escala de la Sociedad Americana de Rodilla (*Knee Society scores - KSS*) [Insall 1989]. Esta escala es la más ampliamente utilizada en la literatura sobre cirugía de rodilla. Consta de dos grandes áreas de valoración independientes. Una es el “Estado de la Rodilla”, que valora el dolor (andando, en reposo, al subir/bajar escaleras), inestabilidades (anteroposterior y mediolateral), arco de movilidad (rango de extensión a flexión activas máximas), déficit de extensión (activa y pasiva) y alineación del miembro (ángulo femorotibial, referido a los ejes anatómicos). La otra es la “Función de la Rodilla”, que valora parámetros subjetivos, distancia recorrida, capacidad de subir/bajar escaleras, y necesidad de ayudas para la deambulación. Ambas tienen un rango de puntuación de 0 a 100, debiéndose aportar las puntuaciones por

separado. En el caso de artrodesis, se dio un valor cero a las valoraciones de movilidad.

### **Evaluación radiológica**

La evaluación radiográfica pre y postoperatoria se realizaba mediante proyecciones estándar anteroposterior en carga, lateral y axial cuando era posible, siguiendo los criterios de valoración de la KS [Ewald 1989]. El aflojamiento protésico se definió por presencia de líneas radiolucientes continuas o progresivas de más de 2 mm de anchura, migración de algún componente, o evidencia de osteitis (osteolisis o crecimiento perióístico o subperióístico alrededor del implante).

### **Predictores potenciales de riesgo**

Para evaluación de los factores que pudieran influir en los resultados del tratamiento se utilizaron diversas variables clínicas y quirúrgicas descritas en la literatura como posibles predictores de resultados.

\* Variables demográficas y preoperatorias:

- Edad, continua y categorizada en mayores o menores de 70 años.
- Sexo

- Índice de masa corporal (IMC), continua y categorizada de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la salud (OMS) en no obesos u obesos, según índice menor o mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.

\* Variables clínicas:

- Tiempo de inicio: presentación de los síntomas de infección desde la fecha de implantación de la ATR inicial, categorizada en  $\leq 1$  mes ó  $> 1$  mes.

- Comorbilidad según la escala de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), categorizada como I-II y III-IV

- Comorbilidad según el Índice de Charlson [Charlson 1987], categorizado en 3 grupos, como (1) índice bajo (pacientes sin enfermedades previas); (2) índice medio (pacientes con una o dos enfermedades concomitantes); (3) índice alto (pacientes con más de dos enfermedades).

- Atención específica a diabetes, anemia, infección urinaria, cardiopatía congestiva, nefropatía (nivel de creatinina), artritis reumatoide, neoplasia, o tratamiento con esteroides o inmunosupresores.

- Características de riesgo de infección del anfitrión, según los criterios de la *Musculoskeletal Infection Society* descritos por McPherson et al (Tabla 5), clasificados en. (A) paciente sin compromiso; (B) comprometido; (C) altamente comprometido. El riesgo B se definía como la presencia de 1-2 factores de riesgo sistémico. El riesgo C, como la presencia de más de 2 factores de riesgo sistémico, o la presencia de uno de los siguientes: (1) conteo absoluto de neutrófilos mayor de 1.000; (2) HIV; (3) abuso de drogas intravenosas; (4) infección crónica activa en otro sitio; (5) displasia o neoplasia del sistema inmune.

\* Variables quirúrgicas:

- Tipo de ATR inicial, primaria o de revisión aséptica
- Demora de tratamiento, tiempo desde la ATR inicial al primer tratamiento quirúrgico para control de la infección, categorizada en  $\leq 1$  mes y  $>1$  mes.
- Necesidad de transfusión sanguínea perioperatoria, acumuladas en las diversas cirugías
- Número de cirugías para tratamiento de la infección, considerando en su caso los procedimientos en dos tiempos (revisión o artrodesis) como dos cirugías.

<b>Tabla.5. Factores de compromiso para infección periprotésica (McPherson)</b>		
<b>Valoración de riesgo</b>	<b>Factores sistémicos</b>	<b>Factores locales</b>
A) Sin compromiso	Edad > 80 años Medicación inmunosupresiva	Infección activa > 3 meses Múltiples incisiones previas
B) Compromiso: 1-2 factores sistémicos	Alcoholismo Neoplasia Insuficiencia respiratoria	Necrosis cutánea Pérdida tejidos trauma previo
C) Elevado compromiso: > 2 factores sistémicos Neutropenia, HIV, drogadicción, infección crónica, neoplasia sistema inmune	Catéter permanente Nefropatía con diálisis Malnutrición crónica Artropatía inflamatoria Compromiso sistema inmune Diabetes Insuficiencia hepática	Absceso subcutáneo >8 cm <sup>3</sup> Fístula cutáneo-sinovial Fractura periarticular previa Irradiación local previa Insuficiencia vascular

\* Variables microbiológicas:

- Germen causal, responsable de la infección definido [Choi 2011] como el encontrado en al menos dos muestra de cultivo preoperatorio por aspiración de líquido articular, o intraoperatorio de muestras con hisopo o biopsias

- Categorización de los gérmenes, realizada debido a la gran diversidad, en:

(1) *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*

(2) Otros gram-positivos, como *Staph. haemolyticus*, *Staph. capitis*, *Staph. lugdunensis*, *Streptococcus spp.* (*Strep. viridans*, *Strep. salivarius*, *Strep. beta-haemolyticus*, *Strep. milleri*), *Enterococcus spp.* (*Entero. faecalis*, *Entero. casseliflavus*), *Propionibacterium acnes*, *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Anaerococcus spp.*

(3) Gram-negativos, como *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*.

(4) Infección polimicrobiana

#### 4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS, v. 19.0 (SPSS Inc, Chicago, USA), considerando significativos los valores de p menores de 0,05. La distribución normal de las variables se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff.

El análisis descriptivo se realizó mediante las medias, rango y desviaciones estándar en variable continuas, y las proporciones para las variables categóricas.

Como análisis univariantes, para comparar proporciones entre los grupos de estudio se utilizó la prueba chí cuadrado o la exacta de Fisher (paramétricas) o la de Mantel-Haenszel (no paramétrica). Para comparar medias entre los grupos se utilizó la prueba t-Student (paramétrica) o la U de Mann-Whitney (no paramétrica). En la comparación de medias intragrupos (datos pre y

postoperatorios) se utilizó la prueba t-Student pareada (paramétrica) o de rango con signo de Wilcoxon (no paramétrica).

Esos análisis no ajustados se utilizaron para valorar las diferencias entre los dos tipos de tratamiento respecto a las variables demográficas, clínicas, quirúrgicas y microbiológicas; así como dentro de cada grupo para analizar diferencias entre pacientes con resultados fallidos o con éxito.

El análisis multivariante de regresión logística (selección *backward*) se utilizó para valorar el efecto ajustado de las covariables sobre la presencia de fracaso de tratamiento (variable dependiente). Se introdujeron todas las covariables para no perder alguna posible interacción que no se hubiera identificado en los análisis univariantes. El riesgo de fracaso de las covariables se calculó mediante el *Odds ratio* (OR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95% (95% IC).

Se calculó la función de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier para determinar la probabilidad de tiempo libre de infección en cada tratamiento, considerando fracaso la necesidad de cualquier cirugía subsiguiente al tratamiento inicial, y el tiempo de fracaso el intervalo entre la primera cirugía para tratamiento de la infección y la realización de una cirugía subsiguiente. La supervivencia se muestra acompañada de su intervalo de confianza al 95%. Para comparar las curvas de supervivencia entre ambos tratamientos se utilizó el método de log-rank.

#### 4.7.1. POTENCIA DEL ESTUDIO

El cálculo se basó en la fórmula siguiente [Cohen 1988]:

$$Z_{1-\beta} = \frac{|p_1 - p_2| \sqrt{n \cdot c} - Z_{1-\alpha} \sqrt{2p(1-p)}}{\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}$$

donde:  $p_1$ = proporción resultado en grupo control;  $p_2$ = proporción resultado en grupo estudio;  $p$ = media de las proporciones;  $n$ = tamaño grupo estudio;  $c$ = proporción de controles;  $Z_{1-\alpha}$ = 1,96 (bilateral, para alfa 0,05).

Fijando un nivel de riesgo alfa de 0,05 y considerando el tamaño de la muestra de estudio  $n=25$ , y la proporción de controles  $39/25= 1,5$ , se obtuvo una  $Z_{1-\beta}=2,21$ , que correspondía a una potencia bilateral del 96%.



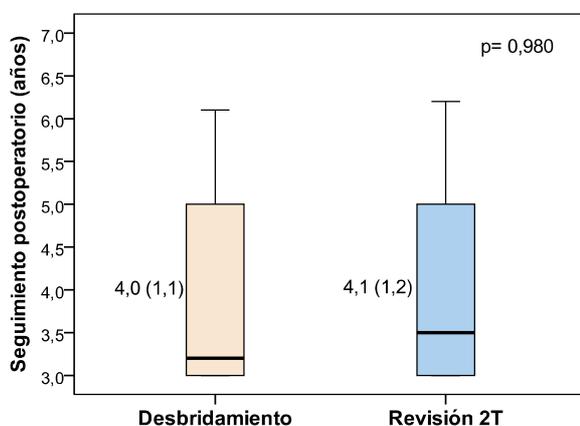


## V. RESULTADOS

### 5.1. MUESTRAS DEL ESTUDIO

La muestra global consistía de 64 pacientes, distribuidos en 39 en el grupo de desbridamiento, y 25 en el grupo de revisión. Todos los pacientes completaron el seguimiento prospectivo postoperatorio mínimo de 3 años. En el grupo de desbridamiento, 4 pacientes murieron a los 5-8 años del diagnóstico inicial de infección, y en el grupo de revisión 3 pacientes a los 6-10 años, todos ellos por causas no relacionadas con la infección. Todos ellos habían tenido un seguimiento prospectivo de al menos 4 años, por lo que no fueron excluidos del estudio. No hubo otras pérdidas de seguimiento.

El seguimiento postoperatorio medio, desde la implantación de la ATR inicial al último seguimiento, fue de 4,0 años (rango, 3-6,2; de, 1,1) en el grupo de desbridamiento, y de 4,1 años (rango, 3-6,1; de, 1,2) en el de revisión ( $p= 0,980$ ) (Fig. 22).



**Fig. 22.** Tiempo de seguimiento en ambos grupos (media y d.e.)

Las características demográficas y preoperatorias de ambos grupos se muestran en la Tabla 6.

<b>Tabla.6.</b> Características demográficas y preoperatorias de ambos grupos			
	<b>Desbridamiento</b>	<b>Revisión 2T</b>	<b>p</b>
Nº	39	25	
Mujer/Hombre [n]	24/15	19/6	0,177
Edad* [años]	71,8 (51-82)	73,8 (65-82)	0,274
<70/ ≥ 70 años [n]	12/27	5/20	0,256
IMC* [Kg/m <sup>2</sup> ]	27,2 (24,0-31,5)	27,7 (24,6-34,7)	0,383
no obesos/obesos [n]	35/4	22/3	0,566
ASA I-II / III-IV [n]	29/10	18/7	0,284
Nº comorbilidades* [n]	1,1 (0-4)	1,7 (0-4)	0,056
Charlson 0/I-II/>II [n]	11/25/3	5/13/7	0,090
McPherson A/B/C [n]	24/15/0	10/15/0	0,061
ATR prim/revisión [n]	33/6	19/6	0,294
VSG* [mm/h]	68,4 (15-120)	59,4 (12-102)	0,223
PCR* [mg/dL]	32,1 (10-95)	22,9 (5-49)	0,015
Leucocitos* [n/μL]	7738 (3200-12000)	6840 (1100-9000)	0,053
Neutrofilos* [%]	69,9 (35-89)	67,8 (45-80)	0,434

\* Variables continuas: media (rango)

En el grupo de desbridamiento había 24 (61,5 %) mujeres y 15 (38,5 %) hombres con una edad media (Fig.24 y 25) en el tiempo de la ATR inicial de 71,8 años (rango, 51-82), y en el grupo de revisión 19 mujeres (76,0 %) y 6 (24,0 %) hombres, con edad media de 73,8 años (rango, 65-82). No había diferencias estadísticamente significativas respecto a la proporción de sexos  $p= 0,177$ ) (Fig. 23), edad media ( $p=0,274$ ) (Fig.24) o categoría de edades ( $p= 0,256$ ) (Fig.26).

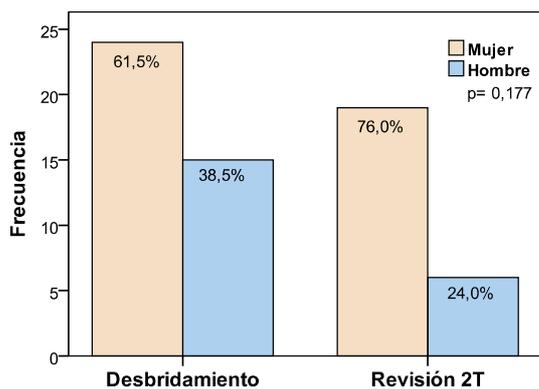


Fig.23. Sexos en ambos grupos

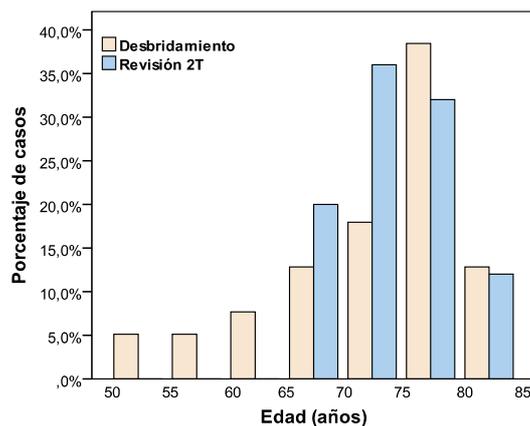


Fig.24. Edades en ambos grupos

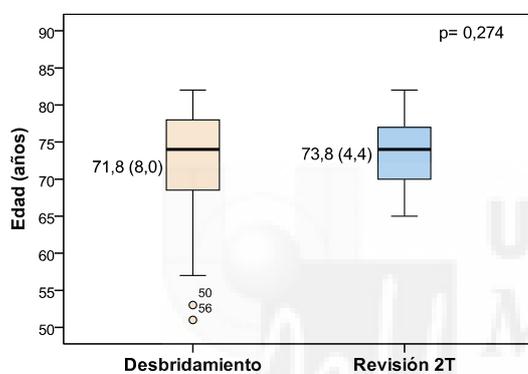


Fig. 25. Edades medias (d.e.) en ambos grupos.

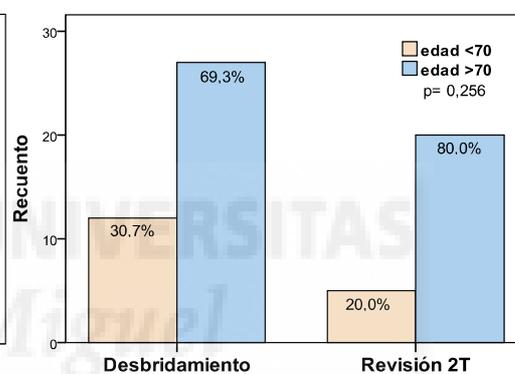


Fig.26. Categoría de edades en ambos grupos.

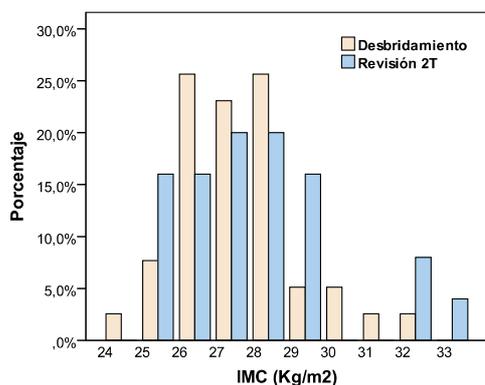


Fig.27. Índice masa corporal (IMC) en ambos grupos.

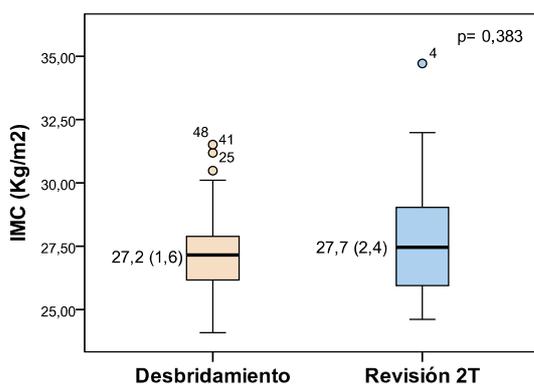


Fig.28. IMC media (d.e.) en ambos grupos.

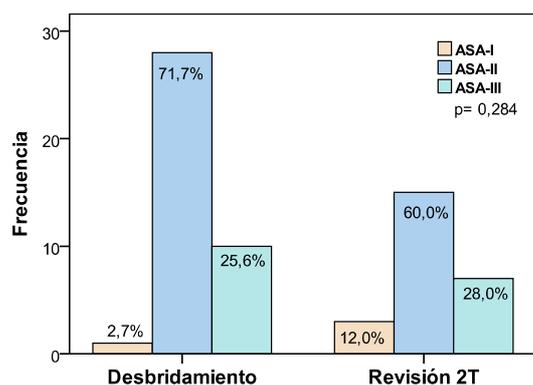


Fig.29. ASA en ambos grupos.

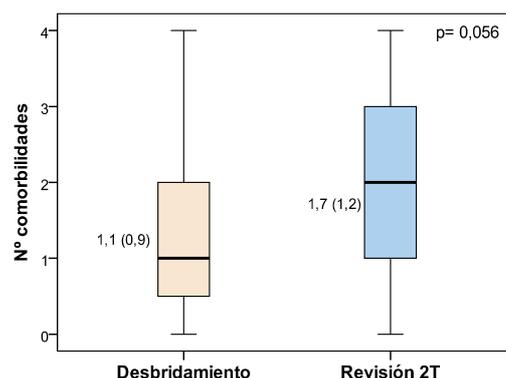


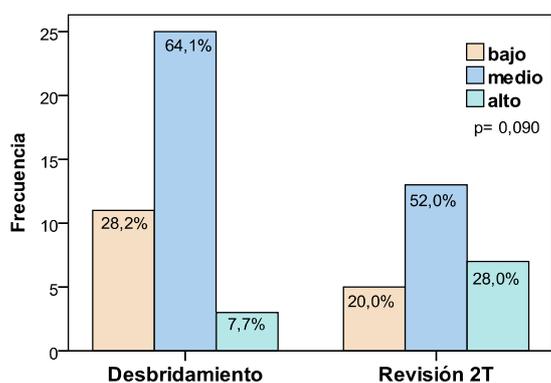
Fig.30. Comorbilidades medias (d.e.)

Respecto a las comorbilidades (Tabla 7) descritas como favorecedoras de infección, en el grupo de desbridamiento había 3 pacientes con diabetes, 2 con insuficiencia respiratoria, 2 con antecedentes de neoplasia sin tratamiento médico y 4 obesos no mórbidos, y en el grupo de revisión había 11 pacientes con diabetes, 4 con insuficiencia respiratoria, 1 con artritis reumatoide y 2 obesos no mórbidos. Sin embargo, no había diferencias significativas en el índice de Charlson ( $p= 0,090$ ) (Fig.31) o el de McPherson ( $p= 0,061$ ) (Fig.32). En ningún grupo hubo pacientes con catéter vesical o infección urinaria. La tasa de ATR primarias y de revisión eran similares en ambos grupos ( $p= 0,294$ ).

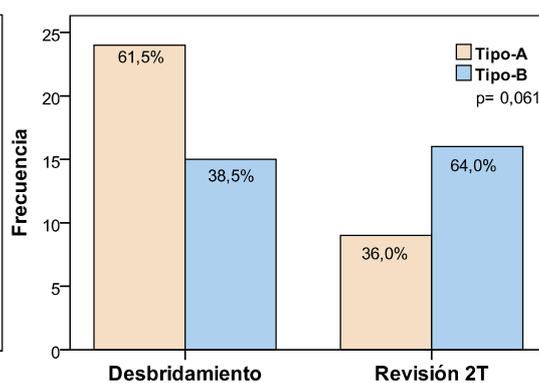
Tabla.7. Comorbilidades*		
	Desbridamiento	Revisión 2T
No	13	4
Diabetes	3	11
Insuf. respiratoria	2	4
Neoplasia	2	0
Obesidad	4	2
Art. reumatoide	0	1
Cardiopatía	4	3
HTA	21	15
Nefropatía	0	1
ACVA	1	3
Total	37	44

\* Más de una comorbilidad por paciente

Ningún paciente presentaba fístula cutáneo-sinovial al diagnóstico de la infección. Ningún paciente presentaba al tiempo del inicio del tratamiento de la infección evidencias radiográficas de aflojamiento u osteitis radiográfica o intraoperatoriamente.

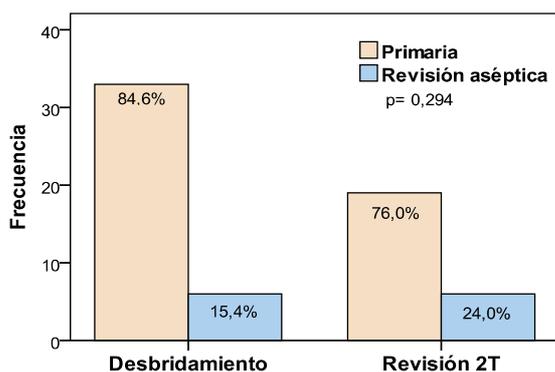


**Fig.31.** Índice de Charlson en ambos grupos.



**Fig.32.** Tipos de McPherson en ambos grupos.

Respecto a otro importante factor descrito como de riesgo, el tipo de prótesis (primaria o de revisión) no había diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,294$ ) (Fig.33).



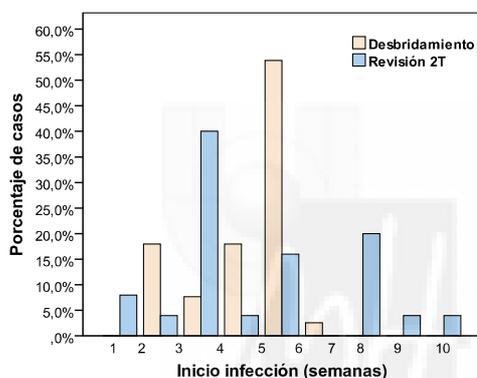
**Fig.33.** Tipos de prótesis en ambos grupos.

Respecto a las características perioperatorias (Tabla 8), el tiempo medio de inicio de infección (intervalo desde implantación de la ATR inicial hasta el inicio de los síntomas de infección) en el grupo de desbridamiento fue 23,9 días (rango, 7-35), y en el grupo de revisión fue 30,5 días (rango, 4-65), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,305$ ) (Fig.35). Sin embargo, como era de

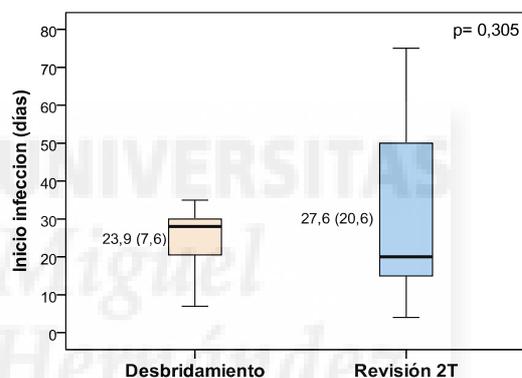
esperar, la tasa de pacientes con inicio en el primer mes era significativamente más elevada en el grupo de desbridamiento ( $p= 0,001$ ) (Fig.36).

<b>Tabla.8. Características perioperatorias de ambos grupos</b>			
	<b>Desbridamiento</b>	<b>Revisión 2T</b>	<b>p</b>
Tiempo inicio* [días]	23,9 (7-35)	27,6 (4-65)	0,305
≤ 1 / >1 mes [n]	39/0	18/7	0,001
Demora tratamiento* [días]	25,0 (7-35)	29,4 (8-77)	0,228
≤ / > 1 mes [n]	24/15	18/7	0,279

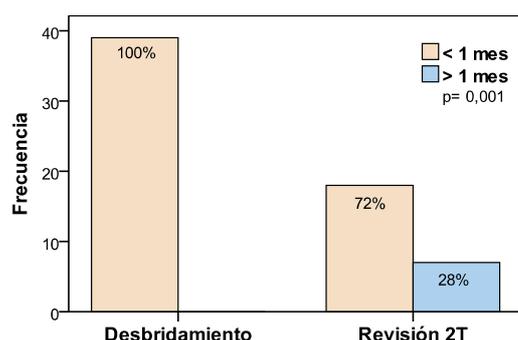
\* Datos como media (rango)



**Fig.34.** Inicio infección en ambos grupos



**Fig.35.** Tiempo medio (d.e.) de inicio de la infección

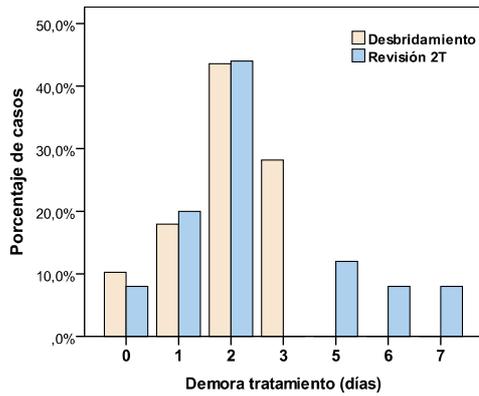


**Fig.36.** Categorías de tiempo de inicio de la infección

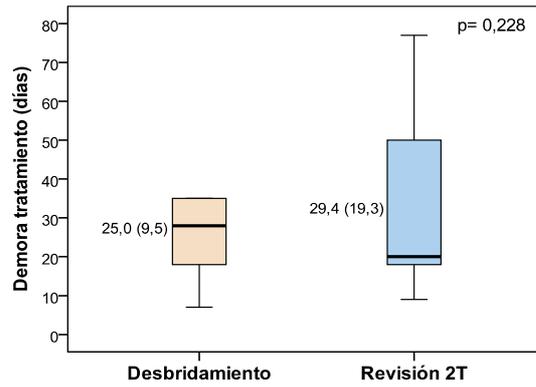
La demora quirúrgica media (intervalo entre la implantación de la ATR inicial y el primer procedimiento para control de la infección) en el grupo de desbridamiento fue 25,0 días (rango, 7-35), y en el grupo de revisión fue 29,4 días (rango, 8-77), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,228$ )

(Fig.38), así como en la tasa de operados antes o después de un mes ( $p= 0,279$ ) (Fig.39)

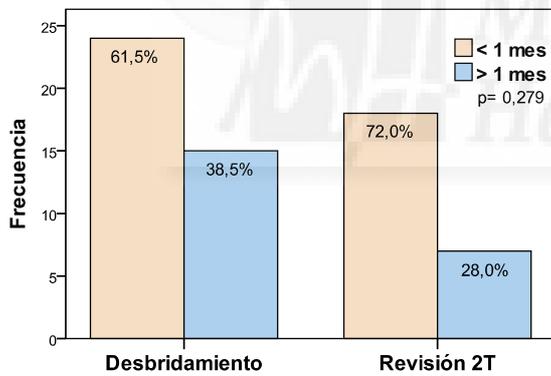
En el grupo de revisión, el intervalo medio de tiempo entre la explantación y la reimplantación de la prótesis fue de 5,3 meses (rango 4-6).



**Fig.37.** Demora de tratamiento en ambos grupos



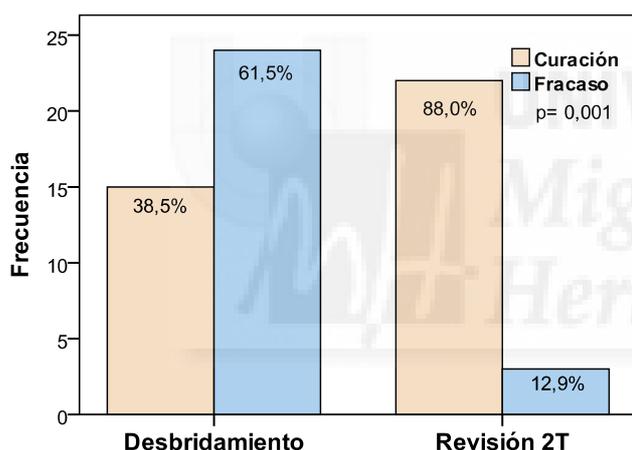
**Fig.38.** Demora media (d.e.) de tratamiento



**Fig.39.** Categorías de demora de tratamiento

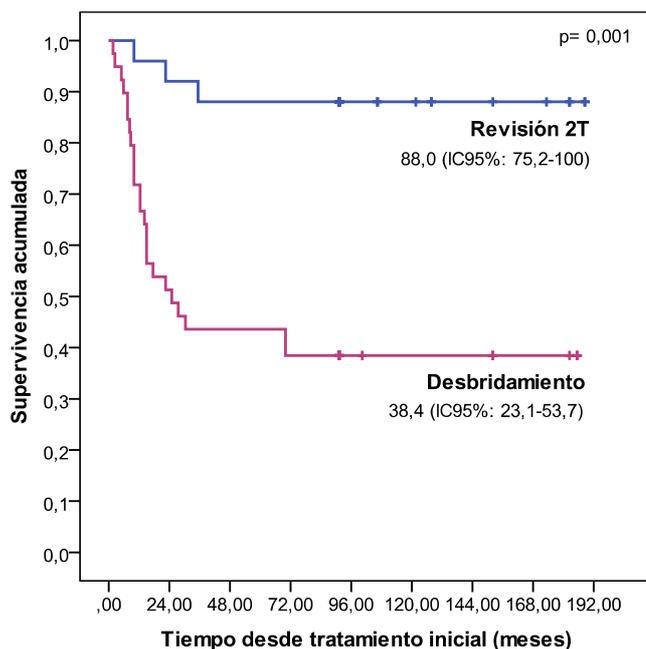
## 5.2. TASA DE FRACASOS

Valorando la variable principal de este estudio, en el grupo de desbridamiento tuvo éxito el procedimiento inicial en 15 pacientes (38,5%) y fracasó en 24 pacientes (61,5%), mientras que en el grupo de revisión inicial tuvo éxito en 22 pacientes (88,0%) y fracasó en 3 pacientes (12,0%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,001$ ) (Fig.39). Comparando el riesgo de fracaso, en el grupo de desbridamiento era  $OR= 2,2$  (IC95%, 1,4-3,3), mientras que en el grupo de revisión era  $OR=0,2$  (IC 95%, 0,01-0,5). No obstante, al final del seguimiento la infección estaba controlada en todos los pacientes, excepto en uno de cada grupo.



**Fig.40.** Porcentaje comparativo de éxitos y fracasos.

La supervivencia a partir de los 6 años, definida como tiempo libre de infección tras el tratamiento inicial, fue en el grupo de revisión del 88,0% (IC 95%: 75,2%-100%), y en el grupo de desbridamiento del 38,4 (IC 95%: 23,1%-53%), mostrando el análisis log-rank que esa diferencia era estadísticamente significativa ( $p= 0,001$ ) (Fig.41).



**Fig.41.** Función de supervivencia de Kaplan-Meier.

### 5.3. RELEVANCIA CLÍNICA

Para cuantificar la relevancia clínica se calculó la reducción de riesgo absoluto (RRA) o diferencia de las incidencias de fracasos entre el grupo de revisión y el de desbridamiento; la reducción de riesgo relativo (RRR= 1-RR) o cociente entre el RRA y la incidencia entre los fracasos del grupo control y el número necesario de pacientes (NNT = 1/RRA) a tratar con revisión en dos tiempos para evitar fracasos con el desbridamiento y retención protésica. Como medidas de asociación se calculó el riesgo relativo (RR) o cociente entre las incidencias de fracaso en el de revisión y el de desbridamiento. En todos los cálculos se cuantificaron los límites de confianza (IC) al 95%.

Como medida de asociación epidemiológica se obtuvo un RR= 0,20 (IC 95%: 0,07-0,58), cuyo valor menor de 1 indicaba que el tratamiento de revisión era protector frente al riesgo de fracaso.

Las medidas de relevancia clínica fueron RRA= 50% (IC 95%: 30%-69%), indicando que por cada 100 pacientes que se tratasen con revisión se evitarían 50 fracasos si hubieran sido tratados con desbridamiento; RRR= 81% (IC 95%: 42%-93%), lo que se interpreta como que el tratamiento de revisión redujo el riesgo de fracaso en un 81% respecto a los tratados con desbridamiento; y NNT= 3 (IC 95%: 2-4), indicando que para evitar un caso de fracaso se precisaría tratar a sólo 2 pacientes con revisión en lugar de desbridamiento. Todos los IC presentaban rangos con significación de  $p < 0,05$ .

### 5.3. REINTERVENCIONES

En el grupo de desbridamiento, tras el fallo del tratamiento en 24 pacientes todos precisaron de un segundo desbridamiento con retención, siendo ineficaz en todos ellos. A continuación, 3 de ellos fueron reintervenidos (Fig.42 y 43), mediante artrodesis en dos tiempos, debido al mal estado de salud, defecto cutáneo o insuficiencia del aparato extensor, controlándose la infección. En los otros 21 pacientes se realizó una revisión en dos tiempos, tras la que en 13 se controló la infección. En los otros 8 pacientes se realizó una segunda reintervención con artrodesis en dos tiempos, controlándose la infección en 7 y resultando el otro con infección crónica que fue tratada con antibioterapia crónica discontinua.



**Fig.42.** Reintervenciones: A) prótesis convencional Multigen con suplemento tibial; B) prótesis constreñida Link; C) artrodesis con clavo Link.

De los 3 pacientes con fracaso del grupo de revisión, en 2 se realizó una segunda revisión en dos tiempos controlándose la infección, y en el otro se realizó una artrodesis en dos tiempos (por rotura tendón rotuliano) que resultó con infección crónica tratada con antibioterapia crónica discontinua. No había relación significativa entre el intervalo de tiempo entre explante y reimplante y la tasa de fracasos ( $p= 0,325$ ).

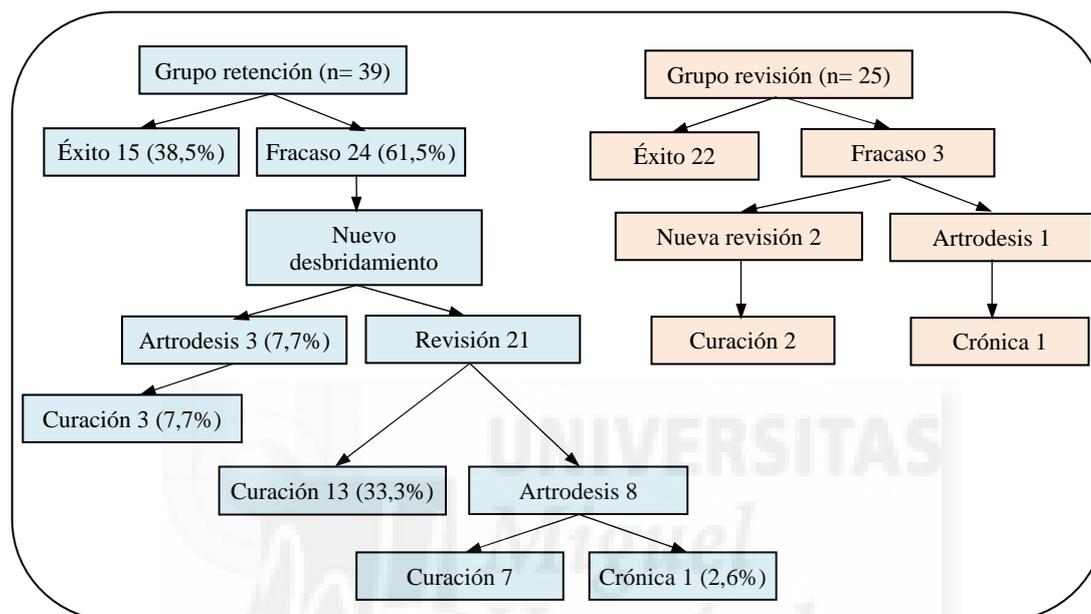


Fig.43. Reintervenciones tras los tratamientos iniciales.

Así, en el grupo de desbridamiento, 15 pacientes sufrieron una sola cirugía (desbridamiento con control de la infección), 16 cuatro cirugías (2 desbridamientos más una revisión en dos tiempos) y 8 seis cirugías (2 desbridamientos más 2 revisiones en dos tiempos), con una media de 3,2 cirugías (mediana 4,0; desviación estándar 1,9). En el grupo de revisión, 22 pacientes sufrieron 2 cirugías (una revisión en dos tiempos) y 3 pacientes 4 cirugías (2 revisiones en dos tiempos), con una media de 2,2 cirugías (mediana 2, d.e. 0,6), siendo significativa la diferencia entre grupos ( $p= 0,015$ ) (Fig. 44 y 45).

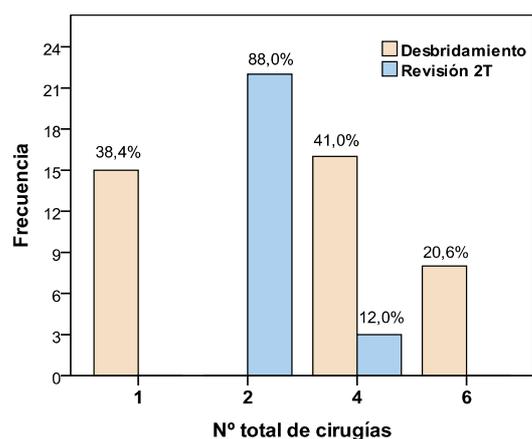


Fig.44. Cirugías acumuladas.

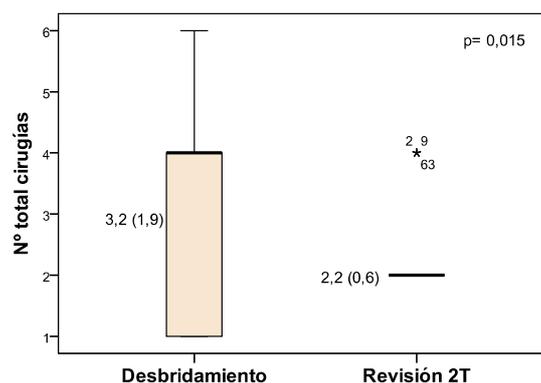


Fig.45. Cirugías medias (d.e.).

Tabla.9. Resultados perioperatorios de ambos grupos.

	Desbridamiento	Revisión 2T	p
Nº cirugías* [n]	3,2 (1-6)	2,2 (2-4)	0,015
Transfusiones acumuladas* [n]	0,9 (0-4)	1,5 (0-6)	0,119
Estancias acumuladas* [días]	54,2 (10-119)	41,3 (21-80)	0,039
Duración tratamiento* [días]	241 (5-900)	163 (120-305)	0,045

\* Datos como media (rango)

Además, la revisión en dos tiempos realizada tras desbridamiento inicial fracasó en el 33,3% (8/24), significativamente superior ( $p= 0,010$ ) a la tasa de fracaso de 12% (3/25) en la revisión en dos tiempos realizada inicialmente.

Respecto a la cantidad media de transfusiones acumuladas en todas las intervenciones, no había diferencia significativa entre los grupos ( $p= 0,119$ ) (Fig.46).

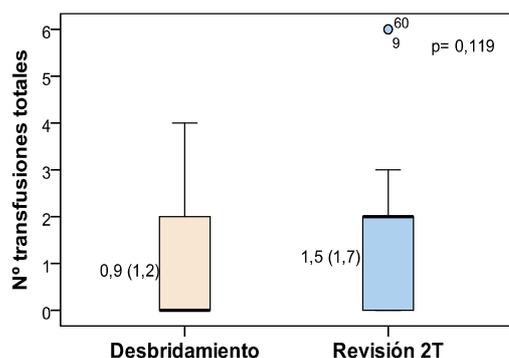


Fig.46. Transfusiones acumuladas medias.

La estancia media acumulada (Fig.47), definida como la suma de todas las admisiones hospitalarias para tratamiento de la infección, en el grupo de desbridamiento fue 54,2 días (rango, 10-119) con mediana de 52,0 días (desviación estándar, 34,4), y en el de revisión de 41,3 días (rango, 21-80) con mediana de 38,5 (d.e., 13,0), siendo estadísticamente significativa la diferencia ( $p=0,039$ ) (Fig. 48).

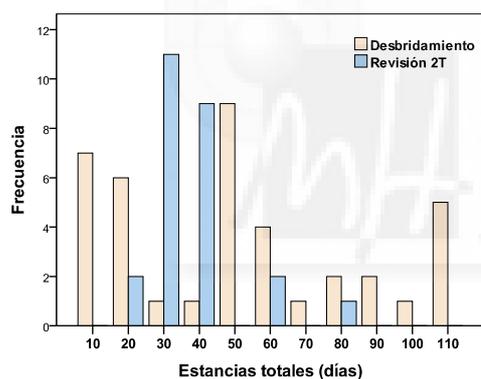


Fig.47. Estancias acumuladas

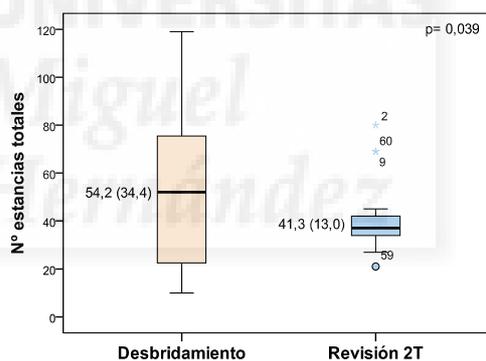
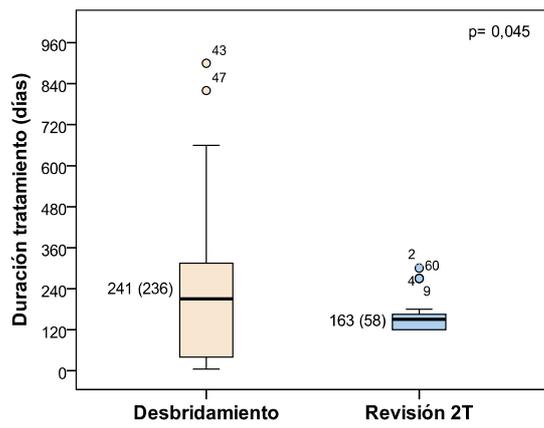


Fig.48. Estancias acumuladas medias (d.e.)

La duración media de tratamiento (Fig.48), definida desde la fecha de la ATR inicial a la última intervención realizada para controlar la infección (Fig.49), en el grupo de desbridamiento fue de 241 días (rango, 5-900) con mediana de 210 días (d.e., 236), y en el de revisión la media fue de 163 días (rango, 120-305) con mediana de 150 días (d.e., 57), siendo estadísticamente significativa la diferencia ( $p=0,045$ ).



**Fig.49.** Duración de tratamiento acumulado medio (d.e.).



## 5.4. MICROBIOLOGÍA

Los gérmenes identificados en el conjunto de ambas muestras, se muestran en la Tabla 10.

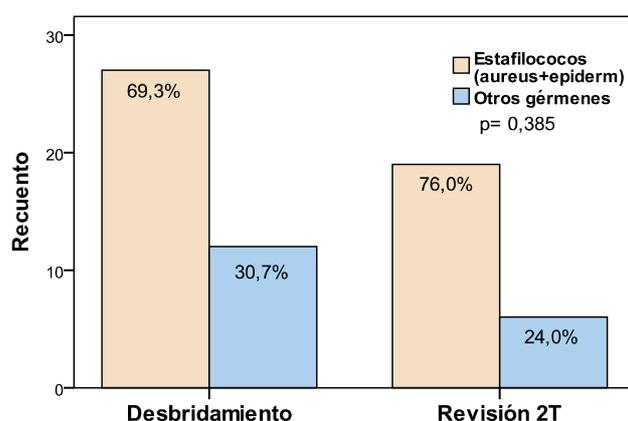
<b>Tabla.10. Gérmenes identificados en ambas muestras</b>				
	<b>Revisión 2T</b>		<b>Desbridamiento</b>	
	Éxito	Fracaso	Éxito	Fracaso
<b>Monobacterianas:</b>				
Staphylococcus aureus MR	5		1	
Staphylococcus aureus MS	5	1		10
Staphylococcus epidermidis MR	1	1		3
Staphylococcus epidermidis MS	3		2	3
Staphylococcus lugdunensis	1			
Staphylococcus salivarius			1	
Anaerococcus	1			
Streptococcus spp.	1		2	
Enterococcus faecalis	2			1
Corynebacterium striatum				1
Escherichia coli			1	1
Enterobacter cloacae			2	
<b>Polibacterianas:</b>				
S. aureus MR + S. epidermidis MR				1
S. aureus MR + E. faecalis				1
S. aureus MS + S. epidermidis MS			2	
S. aureus MS + Strep. haemolyticus	1			
S. aureus MS + Corynebacterium				1
S. epidermidis MR + E. cloacae		1		
S. epidermidis MR + Staph. capitis				1
S. epidermidis MR + Strept. salivarius			1	
S. epidermidis MS + Strept. viridans			1	
S. epidermidis MS + Propiano. acnes	1			
P. aeruginosa + S. haemolyticus				1
No identificado	1		2	
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	<b>24</b>

MR: meticilín-resistente, MS: meticilín-sensible. Staph: Staphylococcus. Strep: Streptococcus. Propiano: Propianobacterium. P: Pseudomona

En el conjunto de ambas muestras (Tabla 11), los gérmenes más frecuentes fueron el *Staphylococcus aureus* en 28 ocasiones (43,7%) y el *Staphylococcus epidermidis* en 18 ocasiones (28,1%). Considerando como una categoría la combinación de *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, no había diferencias significativas entre la frecuencia de esa categoría y la de los restantes gérmenes entre ambas muestras ( $p= 0,385$ ) (Fig.50).

<b>Tabla.11. Gérmenes en el conjunto de las dos muestras*</b>			
	<b>Éxitos</b>	<b>Fracasos</b>	<b>p</b>
<i>Staph. aureus</i> MR	6	2	0,255
<i>Staph. aureus</i> MS	8	12	0,047
<i>Staph. epidermidis</i> MR	2	6	0,083
<i>Staph. epidermidis</i> MS	7	3	0,356
Otros <i>Staph. coagulasa-negativos</i>	2	0	0,330
Otros gram-positivos	6	2	0,255
Gram-negativos	3	2	0,648
No identificados	3	0	0,186
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>27</b>	

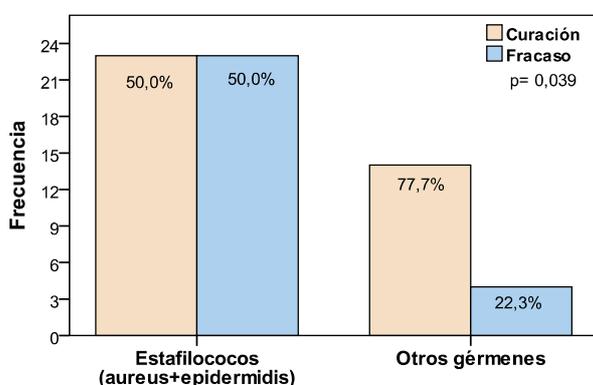
\* Considerando el germen de mayor posibilidad en los polibacterianos. Staph: Staphylococcus. MR: metilín-resistente. MS: metilín-sensible. Otros Staph coagulasa-negativos (*lugdunensis*, *salivarius*, *haemoliticus*). Otros Gram-positivos (*Anaerococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*). Gram-negativos (*Eschericia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomona aeruginosa*)



**Fig.50.** Tipos de gérmenes por grupo.

En el conjunto de ambas muestras (Tabla 11), los *S. aureus* o *epidermidis* fueron responsables del 85,1% de los fracasos, mientras el resto de gérmenes lo

fueron del 14,9%, siendo la diferencia significativa ( $p= 0,039$ ) (Fig.51), con un riesgo de fracaso atribuido a esos dos estafilococos de  $OR= 3,5$  (IC 95%, 1,0-12,4).

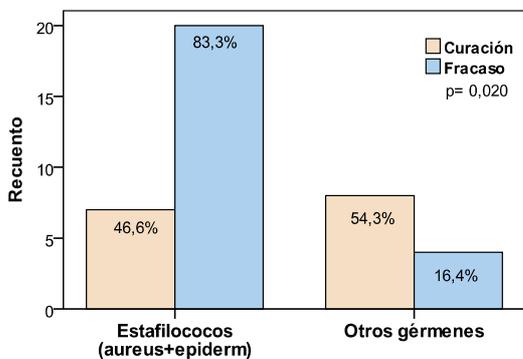


**Fig.51.** Gérmenes responsables de los fracasos.

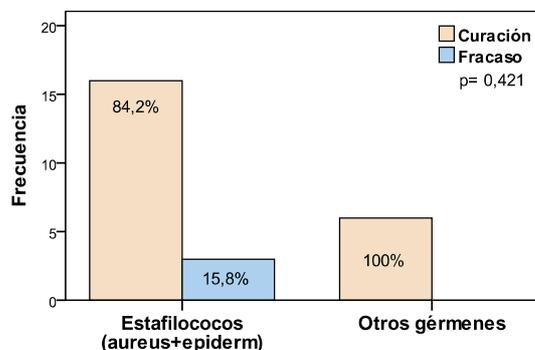
En el grupo de desbridamiento, en 28 rodillas (71,7%) se identificó un germen, 9 (23,0%) tenían infección polibacteriana, y en 2 (5,3%) los cultivos fueron negativos. El germen (Fig.52) más frecuente en las infecciones monobacterianas fueron el *Staphylococcus aureus* en 16 ocasiones (41,0%), de los que 3 (7,7%) eran meticilín resistentes, seguido del *Staphylococcus epidermidis* en 9 ocasiones (23,0%), de los que 4 (10,2%) era meticilín resistentes. En las 9 infecciones polibacterianas, en 8 se identificaron especies estafilocócicas junto a otro germen. Considerando en las polibacterianas como germen causal al estafilococo, los *Staphylococcus aureus* o *epidermidis* fueron responsables del 83,3% de los fracasos (20/24), mientras el resto de gérmenes lo fueron del 16,7% (4/24). De las 25 infecciones por esos dos estafilococos, en 20 (80%) fracasó el desbridamiento. En esas 20 infecciones estafilocócicas fracasadas se identificaron 6 (30,0%) gérmenes meticilín resistentes (2 *S. aureus* y 4 *S. epidermidis*) y 14 (70,0%) meticilín sensibles (11 *S. aureus* y 3 *S. epidermidis*).

En el grupo de revisión en dos tiempos, en 21 rodillas (84,0%) se identificó un germen, 3 (12,0%) tenían infección polibacteriana, y en 1 (4,0%) los cultivos fueron negativos. El germen más frecuente en las monobacterianas fue el *Staphylococcus aureus* en 12 ocasiones (57,1%), de los que 5 (23,8%) eran meticilín-resistentes, seguido del *Staphylococcus epidermidis* en 7 ocasiones (33,3), de los que 1 (4,7%) era meticilín-resistente. Las 3 infecciones polibacterianas presentaban una especie estafilocócica junto a otro germen. Considerando en las

polibacterianas como germen causal al estafilococo, los *Staphylococcus aureus* o *epidermidis* fueron responsables de los 3 fracasos de este grupo ( $p= 0,421$ ) (Fig.53). De las 19 infecciones por esos dos estafilococos, en 3 (15,7%) fracasó el tratamiento de revisión en dos tiempos.



**Fig.52.** Fracasos según tipo de gérmenes, en el grupo desbridamiento.



**Fig.53.** Fracasos según tipo de gérmenes, en el grupo revisión.



## 5.5. FACTORES DE RIESGO DE FRACASO

En el grupo de desbridamiento (Tabla 12), los análisis univariantes mostraban que sólo era predictor potencial de riesgo de fracaso de tratamiento la categoría de estafilococo aureus+epidermidis frente al resto de gérmenes ( $p= 0,020$ ), con  $OR= 5,7$  (IC 95%, 1,3-12,4). No había diferencia significativa entre *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* ( $p= 0,496$ ). Así mismo, no era predictor de fracaso el tiempo de inicio diagnóstico ( $p= 0,861$ ), el tipo de artroplastia ( $p= 0,376$ ) o las restantes variables preoperatorias. Aunque la demora en iniciar el tratamiento como variable continua no era significativa ( $p= 0,132$ ), sí lo era categorizada ( $p= 0,012$ ), con mayor tasa de fracasos en demora mayor de un mes. Por el contrario, en el análisis multivariante ajustado el único factor de riesgo fue el tipo estafilococo aureus más epidermidis, con  $OR= 2,0$  (IC 95%: 1,1-7,4;  $p= 0,043$ ).

<b>Tabla.12.</b> Predictores de fracaso en el grupo de desbridamiento					
	<b>Pacientes (n= 39)</b>	<b>Fracasos (n= 24)</b>	<b>Valor p univariante</b>	<b>OR ajustado (IC 95%)</b>	<b>Valor p ajustado</b>
<b>Sexo</b>					
hombre	15	9		1 (ref)	
mujer	24	15	0,570	1,4 (0,1-20,5)	0,775
<b>Edad total*</b>					
edad < 70 años	12	6		1 (ref)	
edad ≥ 70 años	27	18	0,262	0,9 (0,02-40,5)	0,984
<b>IMC total*</b>					
no obeso	35	22		1 (ref)	
obeso	4	2	0,502	5,1 (0,04-58,3)	0,106
<b>ASA</b>					
I-II	29	16		1 (ref)	
III-IV	10	8	0,155	0,3 (0,08-13,1)	0,553
<b>Charlson</b>					
bajo	11	5		1 (ref)	
medio/alto	28	19	0,176	0,1 (0,01-11,0,5)	0,346
<b>McPherson</b>					
A	24	13		1 (ref)	
B	15	11	0,196	0,04 (0,01-11,5)	0,274
<b>Tipo ATR</b>					

primaria	33	19		1 (ref)	
revisión	6	5	0,237	1,2 (0,02-78,1)	0,909
<b>Tiempo inicio*</b>	24,2 (7,3)	23,7 (7,9)	0,861	0,7 (0,5-1,0)	0,129
≤ 1 mes	39	24			
> 1 mes	0	0			NA
<b>Demora tratamiento*</b>	22,1 (9,9)	26,8 (8,9)	0,132	1,0 (0,8-1,3)	0,720
≤ 1 mes	24	11		1(ref)	
> 1mes	15	13	0,012	0,06 (0,01-0,7)	0,337
<b>Germen</b>					
otro	12	4		1 (ref)	
estafilococo a+e	27	20	0,020	2,0 (1,1-7,4)	0,043

\*Variables continuas: media (desviación estándar). NA: no aplicable. Ref: categoría de referencia. Germen estafilococo a+e (S. aureus+epidermidis)

En el grupo de revisión (Tabla 13), los análisis univariantes fallaron en mostrar algún predictor potencial de riesgo de fracaso de tratamiento. El análisis multivariante mostraba que no había dependencia respecto al tipo de germen ( $p=0,125$ ) debido a que la mayoría (96%) eran estafilococos, ni al tiempo de diagnóstico de infección ( $p=0,930$ ) o a la demora en el tratamiento inicial ( $p=0,873$ ).

**Tabla.13.** Predictores de fracaso en el grupo de revisión

	Pacientes (n= 25)	Fracasos (n= 3)	Valor p univariante	OR ajustado (IC 95%)	Valor p ajustado
<b>Sexo</b>					
hombre	6	0		1 (ref)	
mujer	19	3	0,421	0,6 (0,05-6,5)	0,686
<b>Edad total*</b>	73,3 (4,5)	77,0 (1,0)	0,189	0,9 (0,7-1,2)	0,967
edad < 70 años	5	0		1 (ref)	
edad ≥ 70 años	20	3	0,496	0,1 (0,01-7,4)	0,343
<b>IMC total*</b>	27,9 (2,4)	25,7 (0,9)	0,138	1,0 (0,5-2,3)	0,853
no obeso	22	3		1 (ref)	
obeso	3	0	0,670	3,5 (0,03-34,5)	0,592
<b>ASA</b>					
I-II	18	1		1 (ref)	
III-IV	7	2	0,180	0,1 (0,01-1,7)	0,130
<b>Charlson</b>					
bajo	5	0		1 (ref)	
medio/ alto	20	3	0,496	0,6 (0,01-35,7)	0,840
<b>McPherson</b>					
A	9	0		1 (ref)	

B	16	3	0,243	0,4 (0,05-3,4)	0,385
<b>Tipo ATR</b>					
primaria	19	2		1 (ref)	
revisión	6	1	0,579	0,6 (0,06-7,3)	0,751
<b>Tiempo inicio*</b>					
≤ 1 mes	29,6 (21,1)	13,0 (8,1) 3	0,196	0,9 (0,7-1,2) 1 (ref)	0,930
> 1 mes	18 7	0	0,355	0,7 (0,01-22,3)	0,998
<b>Demora tratamiento*</b>					
≤ 1 mes	40,7 (19,2)	24,3 (9,2) 3	0,164	0,9 (0,7-1,2) 1 (ref)	0,873
> 1mes	18 7	0	0,355	0,01 (0,06-1,2)	0,412
<b>Germen</b>					
otro	6	0		1 (ref)	
estafilococo a+e	19	3	0,421	0,2 (0,01-2,5)	0,125

\*Variables continuas: media (desviación estándar). Ref: categoría de referencia. Germen estafilococo a+e (S. aureus+epidermidis)

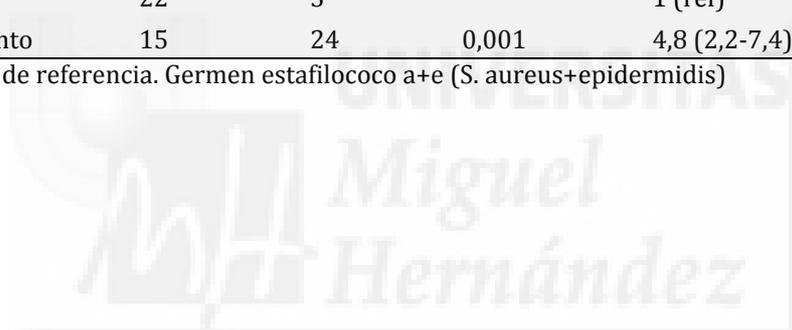
Combinando ambos grupos, el análisis multivariante de regresión logística (Tabla 14) identificó como predictores de fracaso la infección por estafilococo con OR= 3,1 (IC 95%: 1,1-5,4; p= 0,012) y el tratamiento con desbridamiento con OR= 4,8 IC 95%: 2,2-7,4; p= 0,014).

**Tabla.14.** Factores predictores de fracaso en ambos grupos combinados

	Pacientes (n= 64)	Fracasos (n= 27)	Valor p univariante	OR ajustado (IC 95%)	Valor p ajustado
<b>Sexo</b>					
hombre	12	9		1 (ref)	
mujer	25	18	0,575	0,6 (0,07-5,1)	0,643
<b>Edad</b>					
< 70 años	11	6		1 (ref)	
≥ 70 años	26	21	0,353	0,2 (0,01-5,7)	0,411
<b>IMC</b>					
< 30	32	25		1 (ref)	
≥ 30	5	2	0,364	2,2 (0,4-8-5)	0,245
<b>ASA</b>					
I-II	30	17		1 (ref)	
III-IV	7	10	0,092	0,1 (0,07-1,6)	0,109
<b>Charlson</b>					
bajo	11	5		1 (ref)	
medio/alto	26	2	0,234	0,8 (0,06-11,2)	0,881

<b>McPherson</b>						
A	20	13		1 (ref)		
B	17	14	0,415	0,02 (0,01-1,1)	0,056	
<b>Tipo ATR</b>						
primaria	31	21		1 (ref)		
revisión	6	6	0,385	0,7 (0,05-122,1)	0,868	
<b>Tiempo inicio</b>						
≤ 1 mes	30	27		1 (ref)		
> 1 mes	7	0	0,017	0,1 (0,06-12,4)	0,989	
<b>Demora tratamiento</b>						
≤ 1 mes	28	14		1 (ref)		
> 1mes	9	13	0,043	0,03 (0,02-0,6)	0,323	
<b>Germen</b>						
otro	14	4		1 (ref)		
estafilococo a+e	23	23	0,038	3,1 (1,1-5,4)	0,012	
<b>Tratamiento</b>						
revisión	22	3		1 (ref)		
desbridamiento	15	24	0,001	4,8 (2,2-7,4)	0,014	

Ref: categoría de referencia. Germen estafilococo a+e (S. aureus+epidermidis)



## 5.6. RESULTADOS FUNCIONALES

Preoperatoriamente, el estado y función la rodilla mediante las escalas KSS, eran similares en ambos grupos (Tabla 15). En el grupo de desbridamiento, mejoró significativamente en la última evaluación el estado ( $p= 0,002$ ) y la función de la rodilla ( $p= 0,012$ ), así como en el grupo de revisión con  $p= 0,018$  y  $p= 0,015$ , respectivamente.

Comparando los resultados en el último seguimiento (Tabla 15), en el grupo de revisión fueron mejores significativamente el estado ( $p= 0,014$ ) y función ( $p= 0,001$ ) de la rodilla.

<b>Tabla.15.</b> Resultados funcionales de ambos grupos			
	<b>Desbridamiento</b>	<b>Revisión 2T</b>	<b>p</b>
<b>KSS rodilla*</b>			
preoperatorio	42,2 (13,3)	44,6 (11,1)	0,351
postoperatorio	65,0 (14,5)	73,5 (10,5)	0,014
<b>KSS función*</b>			
preoperatorio	28,5 (16,1)	31,1 (16,8)	0,484
postoperatorio	45,3 (24,6)	63,6 (14,3)	0,001
<b>Rango de movilidad*</b>			
preoperatorio	91,8 (8,6)	93,2 (6,2)	0,502
postoperatorio†	96,2 (12,9)	93,3 (6,7)	0,305
<b>Función rodilla</b>			
funcionante	28	19	
artrodesis	11	1	0,014

\* Variables continuas: media (desviación estándar). KSS: escalas de la *Knee Society*. †Rodillas no artrodesadas.

Respecto a las ayudas para la deambulación (Tabla 16) en el grupo de desbridamiento 10 pacientes no las precisaban, 15 pacientes precisaban un bastón, 3 dos bastones, 9 un andador y 2 no podían deambular. En el grupo de revisión, 4 no precisaban de ayudas, 18 un bastón y 3 un andador, pudiendo todos deambular.

Categorizando esta variable en movilidad independiente (no bastón o uso de un bastón) y movilidad restringida (2 bastones, andador o no anda), la movilidad independiente tenía una tasa del 64,1% (25/39) en el grupo desbridamiento y del 88,0% (22/25) en el de revisión, siendo estadísticamente significativa la diferencia ( $p= 0,031$ ).

<b>Tabla.16.</b> Ayudas a la deambulaci3n en ambos grupos		
	<b>Desbridamiento</b>	<b>Revisi3n 2T</b>
No precisa	10	4
Un bast3n	15	18
Dos bastones	3	0
Andador	9	3
No anda	2	0
TOTAL	39	25

## 5.7. RESULTADOS RADIOGRÁFICOS

En la última evaluaci3n radiogrÁfica, se observ3 una alineaci3n femorotibial media de 4,9º de valgo (rango, 3º-9º). Un paciente del grupo revisi3n y 3 del grupo desbridamiento presentaron radiolucencias a nivel del componente tibial, menores de 2 mm, no progresivas y asintomÁticas. Los dos pacientes, uno de cada grupo, con infecci3n cr3nica presentaban signos radiogrÁficos de aflojamiento s3ptico, confirmados mediante gammagrafía con galio.

## VI. DISCUSIÓN

### 6.1. DISCUSIÓN GENERAL

La infección periprotésica, aunque con baja prevalencia, es una complicación seria y de difícil tratamiento, y a pesar de controlarse la infección puede conducir en muchos de los casos a resultados funcionales pobres [Zimmerli 2004]. Actualmente, existe una gran controversia en la literatura respecto al mejor tratamiento de la infección periprotésica, comparando los resultados entre el desbridamiento con retención de la prótesis y la inmediata retirada de la prótesis con recambio en un segundo tiempo [Garvin 2008].

La revisión en dos tiempos, con espaciador de cemento cargado de antibiótico de manera temporal, fue originalmente descrita por Insall et al (1983) y hoy en día es considerado el patrón oro para el tratamiento de la infección periprotésica, con resultados satisfactorios para controlar la infección del 80% al 95% [Insall 1983; Borden 1987; Rosenberg 1988; Windsor 1990]. Sin embargo, este procedimiento representa una compleja cirugía, que puede conllevar pérdida de hueso en la explantación, y larga estancia hospitalaria, prolongado uso de antibióticos, largo período de rehabilitación, y elevados costes sociales.

Por esto ha existido cierta tendencia entre los cirujanos en utilizar como primera medida el desbridamiento con retención de la prótesis. Puede haber diversos factores que han influido en esa tendencia. Por un lado, es una intervención menos agresiva que la revisión y generalmente bien aceptada por el paciente. Además, el realizar un intento de salvar la prótesis se muestra como un

método atractivo tanto para el cirujano como para el paciente. Aunque se han publicado buenos resultados con el desbridamiento [Aboltins 2007, Mont 1997], los estudios más recientes han aportado una alta tasa de fracasos que ponen en duda la efectividad del procedimiento [Deirmengian 2003].

Si bien el resultado para controlar la infección con la revisión en dos tiempos es muy satisfactorio en todos los estudios, con una casi unánime tasa de éxito entre 85% y 95% [Fehring 2013]. Los resultados satisfactorios tras el desbridamiento con retención protésica varían ampliamente, tanto como desde el 14% [Crockarell 1998] al 100% [Zimmerli 1998], pero en la única revisión sistemática encontrada sobre desbridamiento [Silva 2002] refieren una tasa de éxito del 33%, y en uno de los más amplios estudios publicados [Odum 2011] del 31%.

Esto ha llevado a que el "Consortio de Infección Periprotésica" [Odum 2011], compuesto por reconocidos expertos norteamericanos en cirugía protésica, vean anecdótico que los partidarios del desbridamiento consideren que cerca de un 30% de probabilidad de éxito puede ser aún atractivo si con ello se minimiza el riesgo y la carga de un procedimiento quirúrgico en dos etapas. Algunos defensores del método [Lora-Tamayo 2013; Mont 1997; Barberan 2006] aducen que los malos resultados pueden ser debidos a una inadecuada selección de pacientes, respecto al estado de salud y comorbilidades, tipo de germen infectante y una gran heterogeneidad de otros factores que podrían influir en el resultado de controlar la infección [Azzam 2010; Silva 2002] pero principalmente en relación a la duración de los síntomas [Tsukayama 1996].

A pesar de la controversia existente, son escasas las evidencias publicadas de moderado o alto nivel. Se han publicado muchas series de casos, todos retrospectivos y la mayoría con insuficiente tamaño o longitud de seguimiento para poder analizar adecuadamente los resultados. Además, la mayoría de estudios sobre el desbridamiento están focalizados en el intervalo de duración de los síntomas tras el cual los resultados son malos, en lugar de sobre el tratamiento con retención como tal [Gooding 2012].

Por otro lado, es difícil comparar los estudios de la literatura dado la heterogeneidad de las muestras, la diversidad de definiciones de fracaso y los diferentes plazos para considerar la infección como aguda [Fehring 2013; Zimmerli 1998; Tsukayama 1996]. Solo hemos encontrado una revisión sistemática de la literatura sobre el procedimiento de desbridamiento [Silva 2002] y otras dos sobre la revisión en dos tiempos [Masters 2013; Jansen 2007]. Se han publicado algunos estudios, como el nuestro, en que si bien no eran estrictamente prospectivos se trataban de estudios retrospectivos con pacientes seguidos prospectivamente [Geurts 2013; Gardner 2011; Mortazavi 2011; Azzam 2010]. Por otro lado, sólo hemos encontrado tres estudios [Siddiqui 2013; Choi 2011; Kim 2011] que aportan datos comparativos entre ambos procedimientos.

El más importante hallazgo en nuestro estudio fue que la eficacia para controlar la infección mediante desbridamiento con retención protésica era significativamente menor que con la revisión en dos tiempos (tasa de fracasos de 61,5 % versus 12%) y que el riesgo de fracaso no dependía del tiempo de inicio de los síntomas, fuera este de menos o más de 4 semanas desde la implantación de la prótesis. Así mismo, el principal causante de fracasos fue el *Staphylococcus aureus*. Si bien la tasa de control de infección fue similar en el último seguimiento, el tratamiento con desbridamiento precisó de mayor número de cirugías adicionales, más estancias hospitalarias, mayor duración del tratamiento total, y mayor tasa de artrodesis. Además, el resultado funcional era mejor con revisión.

Por el contrario, Choi et al (2011) referían un 69% de fracaso con desbridamiento y retención frente al 41% con revisión en dos tiempos, pero no encontraron diferencias en el número de cirugías adicionales y longitud de estancias, pero si un más corto duración tratamiento con desbridamiento. No obstante, estos autores realizaron una revisión de pacientes y como ellos informaban no había un tratamiento quirúrgico sistematizado. En otro estudio comparativo, con seguimiento prospectivo de pacientes [Kim 2011] encontraron un 16% de fracasos (5/32) tras desbridamiento y del 21% (10/48) tras revisión en dos tiempos. Los 5 fracasos con desbridamiento precisaron 2-3 desbridamientos

siguientes, y de ellos 2 artrodesis, mientras que los 10 fracasos con revisión precisaron una nueva revisión en dos tiempos, y luego 3 de ellos artrodesis.

### **Tasa de fracasos**

La elevada tasa de fracasos tras el desbridamiento con retención protésica es consistente con otras recientemente publicadas [Fehring 2013; Gardner 2011; Koyonos 2011; Azzam 2010; Bradbury 2009].

Odum et al (2011) en un estudio multicéntrico sobre 150 prótesis infectadas tratadas con desbridamiento y retención encontraron una tasa de fracaso del 69%, definiendo fracaso como requerimiento de cirugías subsiguientes a la inicial. Otros han referido como éxito la obtención de una tasa de fracaso del 30% al 45% en pacientes seleccionados con factores favorables, como duración de síntomas de menos de 4 semanas [Osmon 2013; Lora-Tamayo 2013; Sukeik 2012; Vilchez 2011; Byren 2009; Soriano 2006; Barberan 2006]. Mont et al (1997) referían un 16% de fracasos (4/24) tras desbridamiento, y Kuiper et al (2013) del 19% en las rodillas (7/22) pero ambos estudios no consideraban fracaso el realizar múltiples desbridamientos para controlar la infección. Así, estas series reportarían una tasa de fracaso del 41% si los autores hubieran limitado el éxito a solo un desbridamiento. Geurts et al (2013), en un estudio de 20 rodillas, refería 3 fracasos (15%), pero solo 13 pacientes habían precisado un solo desbridamiento, por lo que la tasa de fracaso según nuestro criterio hubiera sido del 65%. Por el contrario, otros autores, como Schoifet y Morrey (1990), a pesar de realizar 2 a 3 desbridamientos adicionales reportaban control de infección en solo el 23%. La tasa de fracaso con desbridamiento es muy variada en la literatura, que puede llegar del 60% a 80% tras realizar un solo intento de desbridamiento [Tattevin 1999; Brandt 1997; Hartman 1991; Burger 1991; Teeny 1990].

Con respecto a los fracasos tras realizar revisión en dos tiempos como primera medida, Sherrell et al (2011) encontró una tasa media del 11% tras analizar 14 estudios con 477 pacientes, lo que es similar a la de nuestro estudio. Silvestre et al (2013) refieren resultado satisfactorio en el 95% de 45 ATR tratadas con revisión en dos tiempos y espaciador con un seguimiento mínimo de 5 años, pero 4

requirieron un desbridamiento después del primer tiempo y otros 2 una nueva revisión en dos tiempos para artrodesis, así la tasa de fracasos según nuestro criterio fue del 13% (6/45). Con las modernas técnicas de revisión y espaciador con cemento, la mayoría de las series refieren tasas de fracaso del 5% al 20% [Hofmann 2005; Haleem 2004; Durbhakula 2004; Meek 2003; Fehring 2000; Hanssen 1999]. Considerando aquellos estudios con más de 100 pacientes [Kubista 2012; Mortazavi 2011; Gooding 2011; Kurd 2010], las tasas de fracaso eran del 12% al 28%. En una revisión sistemática reciente [Jansen 2009], que incluyó 33 estudios con 926 ATR tratadas con revisión en dos tiempos, la tasa media de fracasos fue del 5% (rango, 0% a 18%). Otra revisión sistemática [Masters 2013], incluyendo 58 estudios de revisión en dos tiempos, encontraba una tasa media de fracasos del 12% (rango, 0% al 25%).

### **Duración de los síntomas**

Aunque se ha descrito que la menor duración de los síntomas (definido como tiempo del inicio de los mismos respecto a la ATR inicial) está correlacionada con resultados más satisfactorios tras desbridamiento y retención protésica [Tsukuyama 1996; Brandt 1997; Burger 1991; Tattevin 1997], nosotros no encontramos una diferencia estadísticamente significativa.

La influencia de la duración de los síntomas sobre el resultado del desbridamiento con retención protésica es controvertida. Muchos autores definen la infección periprotésica aguda como la ocurrida dentro de las primeras 4 semanas de la ATR inicial [Tsukayama 2003; Marculescu 2006; Barberan 2006; Crockarell 1998], principalmente en relación a la eficacia de la retención protésica para el tratamiento de la infección [Barberan 2006; Marculescu 2006; Lora-Tamayo 2013]. Pero otros consideran este intervalo de efectividad en 2 días [Brandt 1997], 5 días [Tattevin 1999], 2 semanas [Burger 1991], 3 semanas [Zimmerli 2004], 6 semanas [Deirmengian 2003] o tan largo como 3 meses [Galat 2009]. Barberan et al (2006), en infecciones estafilocócicas de ATR encontró fallos del 71,4% tras desbridamientos realizados con inicio de síntomas de más de 6 meses, frente al 18% de los realizados en menos de un mes de duración de los síntomas.

A pesar de esos estudios, otros tampoco encuentran dependencia significativa entre efectividad o fracaso del desbridamiento con la duración de los síntomas [Kuiper 2013; Azzam 2010; Deirmengian 2003; Hartman 1991]. Fehring et al (2013) encontró fallo con desbridamiento en 54 de 86 pacientes (63%), pero no encontró una diferencia significativa respecto al tiempo de la intervención, pues 8/10 (80%) fracasaron dentro de los primeros 10 días, 32/57 (56%) dentro de las 4 semanas, y 22/29 (76%) entre 31 y 90 días postoperatorios. Aún cuando se considerando un plazo seguro para el desbridamiento como de 2 semanas, las tasas de resultados satisfactorios varían del 8% al 83% [Deirmengian 2003; Borden 1987]. Gardner et al (2011), en 44 pacientes con desbridamientos seguidos prospectivamente, encontró un 50% de fracasos si la duración de síntomas era menor de 4 semanas, frente a 58% si era después de 4 semanas. Bradbury et al (2009), con una duración media de síntomas de 5,6 días, refería una tasa de fallos del 84%.

### **Demora de la intervención**

Se entiende por dicha demora el tiempo transcurrido desde la ATR inicial y el primer procedimiento quirúrgico para control de la infección. En nuestro estudio, no había dependencia significativa entre demora y resultado en ambos grupos de tratamiento. Hartman et al (1991), evaluando 33 ATR tratadas con desbridamiento encontraron que los fracasos aumentaban cuando la demora era mayor de 4 semanas. Por el contrario, Gardner et al (2011) en un estudio de 44 ATR, de las que el 77% (34/44) habían sido operadas con desbridamiento después de 4 semanas, no encontraron diferencia significativa en la tasa de fracasos.

En lo que respecta al intervalo entre las dos etapas del procedimiento de revisión, en nuestro estudio era un mínimo de 4 meses, lo cual aunque prolongado resultó con una duración media de tratamiento total menor que en el tratamiento con desbridamiento. Aunque hay relativa divergencia en la literatura, la mayoría de estudios refieren un intervalo de 4 a 5 meses. En los estudios con intervalo de 1,5 a 3 meses [Kim 2013; Carulli 2013; Kubista 2012; Goldman 1996] la tasa de fracasos mediaba 9% (rango, 0% a 16%), y en aquellos con intervalo de 4 a 4,5 meses

[Silvestre 2013; Gooding 2011; Choi 2011; Kurd 2010; Hart 2006] la tasa media era 20% (rango, 12% a 40%).

Carulli et al (2013) sugería que el espaciador de cemento era un cuerpo extraño en la articulación, pero que al no ser metálico podía tener un menor riesgo de adherencia del *biofilm* que los cuerpos metálicos. Kendall et al (1990) estudiaron 23 espaciadores con antibiótico tras su retirada en el segundo tiempo de la revisión, no encontrando adherencia bacteriana en los mismos. Pero esos mismos autores en un estudio posterior in vitro [Kendall 1996] encontraron que el espaciador de cemento, aún con antibiótico, era un sustrato apropiado para la adherencia de *S. aureus* y *S. epidermidis* tras una incubación de 96 horas.

### **Gérmenes aúales**

En nuestro estudio, el 71,8% de las infecciones se debían a la presencia de *S. aureus* o *S. epidermidis*, bien como agente único o asociado con otro germen. Además, la presencia de esos gérmenes era el único factor ajustado de riesgo de fracaso, representando el 85,1% de los mismos. Los estafilococos metilín-resistentes (*S. aureus* y *epidermidis*) eran responsables del 29,6% de los fracasos y los metilín-sensibles del 70,3%.

En la literatura se refieren numerosos organismos causales de infección periprotésica, pero la mayoría de autores [Kuiper 2013] encuentran una mayor incidencia de *S. aureus* (12%-47%), seguido de *S. epidermidis* u otros coagulasa-negativos (30-41%), *Streptococcus* spp., y *Enterococcus* spp. en menos del 10%, y los gram-negativos como el *Escherichiacoli* en menos del 5%. La prevalencia de infección polimicrobiana es del 5-39% [Lora-Tamayo 2013; Westberg 2012; Cobo 2011; Azzam 2010; Moran 2000].

En nuestro estudio, la infección por especies estafilocócicas se asociaba a peores resultados tanto tras desbridamiento como tras revisión en dos tiempos. El tipo y virulencia del germen causal se ha contemplado como un factor de riesgo para controlar la infección periprotésica. Como sugiere Fehring et al (2013), la

mayor tasa de fracasos con el tratamiento con desbridamiento y retención protésica pueden ser debidos a la ineficacia en retirar el *biofilm* adherido a los componentes protésicos, por cuanto el 80,0% de la infecciones estafilococos tratadas con desbridamiento fracasaron, mientras que el 84,3% de las tratadas con revisión curaron.

La mayoría de autores encuentran peor resultados desbridamiento con *Staphylococcus aureus* [Azzam 2010; Marculescu 2006; Soriano 2006; Byren 2009; Cobo 2011; Gardner 2011], reportando fallos del 64% al 92% [Brandt 1997; Deirmengian 2003], aunque otros lo encuentran con estafilococos coagulasa-negativos [Kuiper 2013], con polimicrobianas [Gardner 2011; Westberg 2012; Lora-Tamyo 2013], e incluso en los casos de cultivo negativo [Choi 2013]. Deirmengian et al (2003) encontraron fracasos del 92% con *S. aureus* comparado con 44% para otros gérmenes Gram-positivos. Gardner et al (2011) del 71% con *S. aureus* frente al 29% of *S. epidermidis*.

Al igual que en nuestro estudio, otros encuentran que los estafilococos meticilín resistentes no se asocian a mayor tasa de fracaso tras revisión en dos tiempos [Haleem 2004; Kubista 2012] o tras desbridamiento [Azzam 2010; Odum 2011], aunque en otros estudios encontraban peor resultados con gérmenes meticilín-resistentes tras desbridamiento [Kurd 2010; Bradbury 2009; Barberan 2006; Siddiqui 2013], o tras revisión en dos tiempos [Mortavizi 2011; Parvizi 2006].

### **Otros factores de riesgo**

Se han descrito numerosos factores de riesgos como artritis reumatoide, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad neoplásica o medicación inmunosupresora [Bongartz 2008; Jamsen 2009; Lora-Tamayo 2013]. Pulido et al. (2008) encontró mayor tasa de infección periprotésica asociada a elevado ASA, obesidad mórbida, transfusión sanguínea, fibrilación auricular postoperatoria, infección del tracto urinario, y mayor estancia hospitalaria. En el estudio de Kurd et al (2010), los factores de riesgo de fracaso fueron la edad avanzada, obesidad e historia de

enfermedad tiroidea. Otros encontraban como factor de fracaso la cirugía de revisión [Bongartz 2008; Byren 2009; Jamsen 2009].

Al igual que nosotros, otros estudios no encontraron asociación de factores relativos al paciente o a la cirugía con el fracaso del tratamiento tras desbridamiento [Fehring 2013; Gardner 2011] o tras revisión en dos tiempos [Gooding 2011; Sherrell 2011].

### **Revisión tras fracaso de desbridamiento**

La alternativa al fracaso del desbridamiento es la revisión en dos tiempos. Sherrell et al (2011), en un estudio multicéntrico, demostraron que la revisión realizada tras fallidos desbridamientos tenía una significativamente mayor tasa de fracasos en controlar la infección que la revisión realizada como primera medida. Esto parece indicar que la realización de desbridamiento como tratamiento inicial pudo comprometer el resultado de la subsiguiente reimplantación en dos tiempos. Ellos hipotizaron que en los pacientes con desbridamiento fallido los gérmenes, protegidos por su *biofilm*, podían haber sido incompletamente limpiados y así la infección continuaría hasta la extracción de la prótesis. Tras la explantación, los gérmenes podían estar atrincherados en osteomielitis comprometiendo el resultado de la subsiguiente reimplantación protésica.

Pero otros autores no encuentran que empeore el resultado de control de infección con revisión si esta se realiza después de un desbridamiento [Kubista 2012; Azzam 2009; Backe 1996; Leone 2005].

### **Resultados funcionales**

En nuestro estudio, el grupo tratado inicialmente con revisión en dos tiempos tenía una menor tasa de artrodesis y significativamente mejores resultados funcionales.

Este tipo de resultados frecuentemente está ausente en la literatura, por lo que es difícil la comparación. Gardner et al (2011), encontraban que el resultado y la

función estaban comprometidos en el caso de revisión en dos tiempos realizada después de desbridamientos. Silvestre et al (2013), en 45 pacientes tratados con revisión en dos tiempos, encontró dos con artrodesis. En el resto de pacientes, el rango de movilidad de rodilla aumento significativamente una media de 62° preoperatorios a 92° en la última evaluación. Mediante las escalas KSS, el estado de rodilla aumentó de 33 puntos a 83 puntos, y la función de 10 a 65 puntos. Gooding et al (2011), tras revisión en dos tiempos, encontraron que la función (escala UCLA) y la calidad de vida (escalas Womac y SF-12) mejoraban desde el pre al postoperatorio, aunque era inferior a los pacientes con ATR no infectada. La deformidad en flexión de rodilla mejoró de una media de 7° a 4°, sin embargo la flexión era similar significativamente (86° versus 93). Carulli et al (2013), tras revisión en dos tiempos, observó una mejoría significativa del rango de movimiento de rodilla de una media de 105° a 110°. La escala KSS mejoró de 27 puntos a 86 puntos, y la escala Womac mostraba satisfacción en la mayoría de los pacientes.

## 6.2. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este estudio tenía cierto número de limitaciones. Principalmente que no era un estudio comparativo estrictamente prospectivo, aunque todos los pacientes fueron consecutivos y seguidos prospectivamente. Otra limitación relativa era el tamaño de las muestras, debido a la escasa prevalencia de la infección periprotésica, pero era mayor que la mayoría de los previamente publicados y se obtuvo una potencia adecuada para evidenciar diferencias entre ambos tratamientos. Otro era la duración del seguimiento pues la recidiva de infección puede aparecer muy tardíamente, pero pensamos que un seguimiento mínimo de 3 años es suficiente para la mayoría de los pacientes, pues las recidivas suelen ocurrir en los primeros dos años y las más tardías son muy infrecuentes.

Nuestras fortalezas son el seguimiento prospectivo de los pacientes, que ambos tratamientos quirúrgicos y el régimen de antibioterapia estaban estandarizados, y que no hubo pérdidas de seguimiento. Ello, junto a la potencia

estadística calculada, hace que las diferencias encontradas tengan un riesgo de error aceptable.





## VII. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con desbridamiento y retención de la prótesis es ineficaz para controlar la infección, con una tasa de fracasos significativamente mayor que con el tratamiento de revisión en dos tiempos.

2. Aunque inicialmente menos agresiva quirúrgicamente, el desbridamiento y retención protésica conlleva, para controlar la infección, una mayor frecuencia de cirugías, mayor estancias hospitalarias, y mayor duración total de tratamiento.

3. El intervalo en diagnosticar la infección o el inicio del tratamiento, sean estos de menos de 4 semanas o más, no eran factores asociados a los resultados de control de la infección.

4. Los gérmenes más frecuente encontrados fueron el *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, los cuales eran factor de riesgo de fracaso del tratamiento con desbridamiento, pero no con revisión en dos tiempos.

5. Los gérmenes meticilín-sensibles presentaban mayor tasa de fracasos en control de infección que los meticilín-resistentes.

6. En ambos tratamientos, los factores relativos al paciente, como edad, sexo, índice de masa corporal y comorbilidades, no eran factores de riesgo de resultados de control de la infección.

7. El desbridamiento previo compromete el resultado de control de la infección si es necesario realizar subsiguientemente una revisión en dos tiempos.

8. El resultado funcional tras la revisión en dos tiempos es mejor que tras el desbridamiento, respecto al estado y función de la rodilla.

9. Aconsejamos realizar como primera medida para control de la infección periprotésica de rodilla la revisión en dos tiempos, reservando el desbridamiento con retención protésica a los pacientes que rehúsen la revisión o aquellos que por su estado de salud no hagan aconsejable una cirugía de gran envergadura como es la revisión en dos tiempos.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. **Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AW, Daffy JR, Choong PF, Stanley PA.** Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:586-91.
2. **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. *J Knee Surg.* 2014. DOI: 10.1055/s-0033-1364102.
3. **Aly R, Maibach HI.** Comparative antibacterial efficacy of a 2-minute surgical scrub with chlorhexidine gluconate, povidone-iodine, and chloroxylonol spongebrushes. *Am J Infect Control.* 1988. Aug;16(4):173-7.
4. **American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS).** The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. Guideline and evidence report. 2010 [online, visitado Junio 2014]. Disponible en: <http://www.aaos.org/Research/guidelines/PJIguideline.pdf>.
5. **American Society of Anesthesiologists.** Relative value guide 2008 [online]. [consultado 10 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.asahq.org>.
6. **Amin A K, Patton JT, Cook RE, Brenkel IJ.** Does obesity influence the clinical outcome at five years following total knee replacement for osteoarthritis? *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88-B:335-40.
7. **Antoci V Jr, Adams CS, Parvizi J, Davidson HM, Composto RJ, Freeman TA, Wickstrom E, Ducheyne P, Jungkind D, Shapiro IM, Hickok NJ.** The inhibition of staphylococcus epidermidis biofilm formation by vancomycin-modified titanium alloy and implications for the treatment of periprosthetic infection. *Biomaterials.* 2008;29:4684-90.
8. **Ariza J, Euba G, Murillo O.** Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:380-90.
9. **Azzam K A, Seeley M, Ghanem E, Austin M S, Purtill J J, Parvizi J.** Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty.* 2010; 25:1022-7.
10. **Azzam K, McHale K, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J.** Outcome of a second two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:1706-14.
11. **Backe HA Jr, Wolff DA, Windsor RE.** Total knee replacement infection after 2-stage reimplantation: results of subsequent 2-stage reimplantation. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;331:125-31.

12. **Barberan J, Aguilar L, Carroquino G, Gimenez M J, Sanchez B, Martinez D, Prieto J.** Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med.* 2006;119:993-1010.
13. **Barnett CH, Davies DV, McConaill MA.** *Synovial Joints: Their Structure and Mechanics.* London: Longmans.1961
14. **Barrack RL, Engh G, Rorabeck C, Sawhney J, Woolfrey M.** Patient satisfaction and outcome after septic versus aseptic revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2000; 15(8): 990-3.
15. **Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V.** Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:869-82.
16. **Berberi E, Hanssen A, Duffy M, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR.** Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1247-54.
17. **Berberi EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, Gullerud R, Osmon DR.** Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1113-9.
18. **Berdal JE, Skramm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjornholt JV.** Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect.*2005; 11(10): 843-5.
19. **Bernard L, Legout L, Zurcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, Assal M, Lew D, Hoffmeyer P, Uckay I.** Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect.* 2010;61:125-32.
20. **Bernatsky S, Hudson M, Suissa S.** Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1157-60.
21. **Bester E, Kroukamp O, Wolfaardt GM, Boonzaaier L, Liss SN.** Metabolic differentiation in biofilms as indicated by carbon dioxide production rates. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76:1189-97.
22. **Bjerkan G, Witsø E, Bergh K.** Sonication is superior to scraping for retrieval of bacteria in biofilm on titanium and steel surfaces in vitro. *Acta Orthop.* 2009;80:245-50.
23. **Blom AW, Brown J, Taylor AH, Pattison G, Whitehouse S, Bannister GC.** Infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86-B:688-91.
24. **Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke- Grauls CM, Roosendaal R, Troelstra A, Box AT, Voss A, van der Tweel I, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC.** Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.*2010; 362(1): 9-17.
25. **Bolognesi MP, Marchant MH Jr, Viens NA, Cook C, Pietrobon R, Vail TP.** The impact of diabetes on perioperative patient outcomes after total hip and total knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* 2008;23(6 Suppl 1):92-8.
26. **Bongartz T, Halligan C S, Osmon D R, Reinalda M S, Bamlet W R, Crowson C S, Hanssen A D, Matteson E L.** Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1713-20.
27. **Borden LS, Gearen PF.** Infected total knee arthroplasty. A protocol for management. *J Arthroplasty.*1987; 2(1): 27-36.

28. **Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ.** The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:45-51.
29. **Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, Hanssen A, Azzam K, Parvizi J, Odum SM.** The fate of acute methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty.* 2009;24(6 suppl):101-4.
30. **Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Osmon DR.** *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:914-9.
31. **Bratzler DW, Houck PM.** Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(12): 1706-15.
32. **Brown TE, Harper BL, Bjorgul K.** Comparison of cemented and uncemented fixation in total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2013. 36 (5): 380-7.
33. **Burger RR, Basch T, Hopson CN.** Implant salvage in infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop.* 1991; (273): 105-12.
34. **Burger RR, Basch T, Hopson CN.** Implant salvage in infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;273:105-12.
35. **Byren I, Bejon P, Atkins B L, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, Gundle R, Berendt A.** One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1264-71.
36. **Cabo J, Euba G, Saborido A, González-Panisello M, Domínguez MA, Agulló JL, Murillo O, Verdaguer R, Ariza J.** Clinical outcome and microbiological findings using antibiotic-loaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. *J Infect.* 2011;63:23-31.
37. **Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN .** Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg* 2008 (Hong Kong); 16(1): 58-65.
38. **Carlsson AK, Lidgren L, Lindberg L.** Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements. *Acta Orthop Scand.* 1977; 48(4): 405-10.
39. **Castelli CC, Gotti V, Ferrari R.** Two-stage treatment of infected total knee arthroplasty: two to thirteen year experience using an articulating preformed spacer. *Int Orthop.* 2014;38:405-12.
40. **Cavanaugh DL, Berry J, Yarboro SR, Dahners LE .** Better prophylaxis against surgical site infection with local as well as systemic antibiotics. An in vivo study. *J Bone Joint Surg Am* 2009 Aug;91(8):1907-12.
41. **Chambers HF.** The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*?. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:178-82.
42. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
43. **Choi H R, Knoch F, Zurakowski D, Nelson SB, Malchau H.** Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:961-9.

44. **Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H.** Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. *J Arthroplasty.* 2013;28:899-903.
45. **Cierny G3rd, Mader JT, Penninck JJ.** A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;414:7-24.
46. **Cobo J, Miguel L G, Euba G, Rodriguez D, Garcia-Lechuz J M, Riera M, Falgueras L, Palomino J, Benito N, del Toro M D, Pigrau C, Ariza J.** Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1632-7.
47. **Cohen J.** Statistical power analysis for the behavioral sciences (2<sup>a</sup> ed.). L. Erlbaum: Hillsdale (NJ, USA), 1988.
48. **Cossetto DJ, Gouda AD.** Uncemented tibial fixation total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2011. 26 (1): 41-4.
49. **Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP.** Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999;284:1318-22.
50. **Costerton JW.** The etiology and persistence of cryptic bacterial infections: a hypothesis. *Rev Infect Dis.* 1984;6(suppl 3):S608-S616.
51. **Coventry MB.** Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am.* 1975;6:991-1003.
52. **Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF.** Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:1306-13.
53. **Cuckler JM.** The infected total knee: management options. *J Arthroplasty.* 2005;20(4 Suppl 2):33-6.
54. **Deirmengian C, Greenbaum J, Lotke PA, Booth RE Jr, Lonner JH.** Limited success with open debridement and retention of components in the treatment of acute *Staphylococcus aureus* infections after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003;18(7 Suppl 1):22-6.
55. **Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu CJ.** Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1921-7.
56. **DiMaio F.** The science of bone cement: A historical review. *Orthopedics.* 2002. 25 (12): 1399-407.
57. **Donlan RM, Costerton JW.** Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:167-93.
58. **Dowsey MM, Choong PF.** Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop.* 2009; (467): 1577-81.
59. **Dowsey MM, Liew D, Stoney JD, Choong PF.** The impact of pre-operative obesity on weight change and outcome in total knee replacement: a prospective study of 529 consecutive patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92-B:513-20.
60. **Durbhakula SM, Czajka J, Fuchs MD, Uhl RL.** Antibiotic-loaded articulating cement spacer in the 2-stage exchange of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2004;19:768-74.
61. **Edwards J, Peterson K, Mu Y et al.** National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary from 2006 through 2008, issued December, *American Journal of Infection Control* 2009; 37(10): 783-805.

62. **Ellingsen DE, Rand JA.** Intramedullary arthrodesis of the knee after failed total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76:870-7.
63. **Emerson RH, Muncie M, Tarbox TR, Higgins LL.** Comparison of a static with a mobile spacer in total knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;404:132-8.
64. **Ericson C, Lidgren L, Lindberg L.** Cloxacillin in the prophylaxis of postoperative infections of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1973; 55(4): 808-13, 43.
65. **Ewald FC.** The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;248:9-12.
66. **Fedorka CJ, Chen AF, McGarry WM, Parvizi J, Klatt BA.** Functional Ability After Above-the-knee Amputation for Infected Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop.* 2010 Oct 1. [Epub ahead of print].
67. **Fehring TK, Odum S, Calton TF, Mason JB.** Articulating versus static spacers in revision total knee arthroplasty for sepsis. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;380:9-16.
68. **Fehring TK, Odum SM, Berend KR, Jiranek WA, Parvizi J, Bozic KJ, Della Valle CJ, Gioe TJ.** Failure of irrigation and debridement for early postoperative periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:250-7.
69. **Ferrer-Santacreu EM, Moreno-García AC, Arroyo-Salcedo G, Leal- Helmling JL, Díaz-Freire P, Fernández E, et al.** Supervivencia y resultado funcional a largo plazo de prótesis de rodilla no cementadas. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2010; 54: 106-10.
70. **Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, Goldie SJ.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly. *Clin Infect Dis.* 2001;32:419-30.
71. **Fitzgerald RH.** Total hip arthroplasty sepsis: prevention and diagnosis. *Orthop Clin North Am.* 1992;232:259-62.
72. **Fletcher N, Sofianos D, Berkes MB, Obremskey WT.** Prevention of perioperative infection. *J Bone Joint Surg Am Jul.* 2007;89(7):1605-18.
73. **Font-Vizcarra L, Garcia S, Martinez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A.** Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2238-43.
74. **Font-Vizcarra L, Lozano L, Ríos J, Forga MT, Soriano A.** Preoperative nutritional status and post-operative infection in total knee replacements: a prospective study of 213 patients. *Int J Artif Organs.* 2011;34:876-81.
75. **Fuentes X, Castiñeiras MJ, Queraltó JM.** Bioquímica clínica y patología molecular. Volumen 2. 2ª ed. Barcelona: Editorial Reverté, S.A ; 1998.
76. **Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI.** Early failures among 7,174 primary total knee replacements: a follow-up study from the Norwegian Arthroplasty Register 1994-2000. *Acta Orthop Scand.* 2002;73:117-29.
77. **Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD.** Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:48-54.
78. **Gallo J, Kolar M, Dendis M, Loveckova Y, Sauer P, Zapletalova J, Koukalova D.** Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. *New Microbiol* 2008;31:97-104.
79. **Gao F, Henricson A, Nilsson KG.** Cemented versus uncemented fixation of the femoral component of the NexGen CR total knee replacement in patients younger

- than 60 years: a prospective randomised controlled RSA study. *Knee* .2009;16: 200-6.
80. **Garcia de Viedma D, Martin Rabadan P, Diaz M, Cercenado E, Bouza E.** Heterogeneous antimicrobial resistance patterns in polyclonal populations of coagulase-negative staphylococci isolated from catheters. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1359-63.
  81. **Garcia S, Soriano A, Esteban P, Almela M, Gallart X, Mensa J .** Usefulness of adding antibiotic to cement in one stage exchange of chronic infection in total hip arthroplasty. *Med Clin (Barc)* 2005 Jun 25;125(4):138-9.
  82. **Gardlund B.** Postoperative surgical site infections in cardiac surgery—an overview of preventive measures. *APMIS* Sep.2007;115(9):989-95.
  83. **Gardner J, Gioe TJ, Tatman P.** Can this prosthesis be saved? Implant salvage attempts in infected primary TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:970-6.
  84. **Garvin KL, Cordero GX.** Infected total knee arthroplasty: diagnosis and treatment. *Instr Course Lect.* 2008;57:305-15.
  85. **Garvin KL, Konigsberg BS.** Infection following total knee arthroplasty: prevention and management. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:1167-75.
  86. **Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, Barrack RL.** Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:1637-43.
  87. **Ghanem E, Parvizi J, Clohisy J, Burnett S, Sharkey PF, Barrack R.** Perioperative antibiotics should not be withheld in proven cases of periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;461:44-7.
  88. **Ghanem E, Restrepo C, Joshi A, Hozack W, Sharkey P, Parvizi J.** Periprosthetic infection does not preclude good outcome for revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2007 Aug;461:54-9.
  89. **Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, Bathon JM.** Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:333-7.
  90. **Goksan SB, Freeman MA.** One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Br),* 1992; 74:78-82.
  91. **Goldman RT, Scuderi GR, Insall JN.** Two stage reimplantation for infected total knee replacement. *Clin Orthop Realt Res.* 1996;331:118-24.
  92. **Gooding CR, Masri BA, Duncan CP, Greidanus NV, Garbuz DS.** Durable infection control and function with the Prostalac spacer in two-stage revision for infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:985-93.
  93. **Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, Duncan CP.** Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:1409-16.
  94. **Gristina AG, Costerton JW.** Bacterial adherence to biomaterials and tissue: the significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am.* 1985;67:264-73.
  95. **Habermann, ET:** The infected total knee arthroplasty. 1999 Total Knee Forum. Washington, D.C.; May 21-22, 1999.

96. **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; 82:807-812.66.
97. **Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD.** Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;428:35-9.
98. **Hansen D, Krabs C, Benner D, Brauksiepe A, Popp W.** Laminar air flow provides high air quality in the operating field even during real operating conditions, but personal protection seems to be necessary in operations with tissue combustion. *Int J Hyg Environ Health.*2005;208(6):455-60.
99. **Hanssen AD, Rand JA.** Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect.* 1999;48:111-22.
100. **Hart WJ, Jones RS.** Two-stage revision of infected total knee replacements using articulating cement spacers and short-term antibiotic therapy. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:1011-5.
101. **Hartman MB, Fehring TK, Jordan L, Norton HJ.** Periprosthetic knee sepsis: the role of irrigation and debridement. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;273:113-8.
102. **Hebert CK, Williams RE, Levy RS, Barrack RL.** Cost of treating an infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;331:140-5.
103. **Hellmann M, Mehta SD, Bishai DM, Mears SC, Zenilman JM .** The estimated magnitude and direct hospital costs of prosthetic joint infections in the United States, 1997 to 2004. *J Arthroplasty* 2010; 25(5): 766-71.
104. **Hendrich C, Frommelt L, Eulert J.** Septische Knochen- und Gelenkchirurgie. Springer, 2004:198-202.
105. **Hendriks JGE, Neut D, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ.** Bacterial survival in the interfacial gap in gentamicin-loaded acrylic bone cements. *Bone Joint Surg Br.* 2005;87-B:272-6.
106. **Henricson A, Linder L, Nilsson KG.** A trabecular metal tibial component in total knee replacement in patients younger than 60 years: a two-year radiostereophotogrammetric analysis. *J Bone Joint Surg Br.*2008. 90: 1585-93.
107. **Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J.** Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet.*1981; 1(8224): 795-6.
108. **Hofmann AA, Goldberg T, Tanner AM, Kurtin SM.** Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer: 2-12 year experience. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;430:125-31.
109. **Hofmann AA, Kane KR, Tkach TK, Plaster RL, Camargo MP.** Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer. *Clin Orthop Relat Res,* 1995; 321:45-54.
110. **Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG.** CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:606-8.
111. **Hungerford DS, Kenna RV, Krackow KA.** The porous-coated anatomic total knee. *Orthop Clin North Am.*1982;13: 103-22.

112. **Insall J, Ranawat CS, Scott WN, Walker P.** Total condylar knee replacement: preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.*1976;120: 149-54.
113. **Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN.** Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;248:13-4.
114. **Insall JN, Thompson FM, Brause BD.** Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65:1087-98.
115. **Isiklar ZU, Landon GC, Tullos HS.** Amputation after failed total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;299:173-8.
116. **Itala A, Heijink A, Leerapun T, Reach JS, An KN, Lewallen DG.** Successful canine patellar tendon reattachment to porous tantalum. *Clin Orthop Related Res.*2007. 463: 202-7.
117. **Ivey FM, Hicks CA, Calhoun JH, Mader JT.** Treatment options for infected knee arthroplasties. *Rev Infect Dis.* 1990;12:468-8.
118. **Jansen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T.** Risk factors for infection after knee arthroplasty: a register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:38-47.
119. **Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T.** Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am.*2009a; 91(1): 38-47.
120. **Jämsen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T.** Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. *Eur J Intern Med.*2010; 21(3): 196-201
121. **Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ.** Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.*1982 Dec;64(9):1263-72.
122. **Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.*2000.May;21(5):319-23.
123. **Kalteis T, Lehn N, Schroder HJ, Schubert T, Zysk S, Handel M, et al.** Contaminant seeding in bone by different irrigation methods: an experimental study. *J Orthop Trauma* 2005.Oct;19(9):591-6.
124. **Kendall RW, Duncan CP, Beauchamp CP.** Bacterial growth on antibiotic-loaded acrylic cement. *J Arthroplasty.* 1990;10:817-22.
125. **Kendall RW, Duncan CP, Smith JA, Ngui-Yen JH.** Persistence of bacteria on antibiotic loaded acrylic depots. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;329:273-80.
126. **Keun Churl Chun, Kwang Mee Kim, Churl Hong Chun.** Infection Following Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.*2013 Sep; 25(3): 93–99.
127. **Kim RH, Dennis DA, Johnson DR, Springer BD, Fehring TK, Sharma A.** The John Insall Award. Control-matched evaluation of painful patellar crepitus after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:10-7.
128. **Kim YH, Choi Y, Kim JS.** Treatment based on the type of infected TKA improves infection control. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:977-84.
129. **Klouche S, Lhotellier L, Mamoudy P.** Infected total hip arthroplasty treated by an irrigation-debridement/component retention protocol: a prospective study in a 12-case series with minimum 2 years' follow-up. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97:134-8.

130. **Knobben BA, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ.** Evaluation of measures to decrease intra-operative bacterial contamination in orthopaedic implant surgery. *J Hosp Infect.* 2006. Feb;62(2):174-80.
131. **Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J.** Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:3043-8.
132. **Kraemer WJ, Saplys R, Waddell JP, Morton J.** Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1993; 8:611-5.
133. **Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG.** Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2012;36:65-71.
134. **Kuiper JW, Vos SJ, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HC, Debets-Ossenkopp YJ, Peters EJ, Nolte PA.** Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop.* 2013;84:380-6.
135. **Kurd MF, Ghanem E, Steinbrecher J, Parvizi J.** Two-stage exchange knee arthroplasty: does resistance of the infecting organism influence the outcome? *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2060-6.
136. **Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J.** Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 2008; 23(7): 984-91.
137. **Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozick KJ, Berry D, Parvizi J.** Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;468:52-6.
138. **Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W.** Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:433-9.
139. **Leone JM, Hanssen AD.** Management of infection at the site of a total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:2335-48.
140. **Levine BR, Evans BG.** Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;382:222-31.
141. **Lew DP, Waldvogel FA.** Use of quinolones in osteomyelitis and infected orthopaedic prosthesis. *Drugs.* 1999;58(Suppl 2):85-91.
142. **Lizaur-Utrilla A, Miralles-Muñoz FA, Sanz-Reig J, Collados-Maestre I.** Cementless total knee arthroplasty in obese patients: a prospective matched study with follow-up of 5–10 years. *J Arthroplasty.* 2014;29:1192-6.
143. **Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren J A, Soriano A, Sanchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu J M, Rico A, Palomino J, Rodriguez-Pardo D, Horcajada J P, Benito N, Bahamonde A, Granados A, del Toro M D, Cobo J, Riera M, Ramos A, Jover-Saenz A, Ariza J.** A Large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013;56:182-94.
144. **Love C, Palestro CJ.** Radionuclide imaging of infection. *J Nucl Med Technol.* 2004;32:47-57.
145. **Lundstrom TS, Sobel JD.** Antibiotics for gram-positive bacterial infections. Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14:463-74.

146. **Mabry TM, Jacofsky DJ, Haidukewych GJ, Hanssen AD.** Comparison of intramedullary nailing and external fixation knee arthrodesis for the infected knee replacement. *Clin Orthop*. 2007; (464): 11-5.
147. **Macheras GA, Kateros K, Galanakos SP, Koutsostathis SD, Kontou E, Papadakis SA.** The long-term results of a two-stage protocol for revision of an infected total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93:1487-92.
148. **Marchant MH Jr, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP.** The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91:1621-9.
149. **Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, Osmon DR.** Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis*. 2006;42:471-8.
150. **Mariani BD, Martin DS, Levine MJ, Booth RE, Jr., Tuan RS.** The Coventry Award. Polymerase chain reaction detection of bacterial infection in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;331:11-22.
151. **Masters JP, Smith NA, Foguet P, Reed M, Parsons H, Sprowson AP.** A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:222.
152. **Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I.** Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ*. 2009;338: b1773.
153. **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.
154. **Meek RM, Masri BA, Dunlop D, Garbuz DS, Greidanus NV, McGraw R, Duncan CP.** Patient satisfaction and functional status after treatment of infection at the site of a total knee arthroplasty with use of the Prostalac articulating spacer. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:1888-92.
155. **Mirra JM, Amstutz HC, Matos M, Gold R.** The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. *Clin Orthop Relat Res*. 1976;117:221-40.
156. **Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D.** Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:1227-31.
157. **Mont MA, Waldman B, Banerjee C, Pacheco IH, Hungerford DS.** Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1997;12:426-33.
158. **Moran E, Byren I, Atkins BL.** The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(Suppl 3):45-54.
159. **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. *J Infect* 2007;55:1-7.
160. **Morgan PM, Sharkey P, Ghanem E, Parvizi J, Clohisy JC, Burnett RS, Barrack RL.** The value of intraoperative Gram stain in revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91:2124-9.

161. **Morrey BF, Westholm F, Schoifet S, Rand JA, Bryan RS.** Long-term results of various treatment options for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;248:120-8.
162. **Mortazavi SM, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J.** Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:3049-54.
163. **Moyad TF, Thornhill T, Estok D.** Evaluation and management of the infected total hip and knee. *Orthopedics.* 2008;31:581-8.
164. **Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML.** Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 2005;20(Suppl 3):46-50.
165. **Niemeläinen M, Skyttä ET, Remes V, Mäkelä K, Eskelinen A.** Total knee arthroplasty with an uncemented trabecular metal tibial component: A registry-based analysis. *J Arthroplasty.* 2014;29: 57-60.
166. **Nilsson KG, Henricson A, Norgren B, Dalen T.** Uncemented HA-coated implant is the optimum fixation for TKA in the young patient. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 448: 129-39.
167. **Núñez FA, Argüelles AA, Lozano LL, Popescu D, Maculé F, Suso VS.** Utilización del metal trabecular en artroplastia total de rodilla en pacientes obesos graves y mórbidos (IMC >35 kg/m<sup>2</sup>). *Acta Orthop Mex.* 2013; 27(2): 97-102.
168. **Ocguder A1, Firat A, Tecimel O, Solak S, Bozkurt M.** Two-stage total infected knee arthroplasty treatment with articulating cement spacer. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130:719-25.
169. **Odum SM, Fehring TK, Lombardi AV, Zmistowski BM, Brown NM, Luna JT, Fehring KA, Hansen EN.** Periprosthetic infection nonsortium. Irrigation and debridement for periprosthetic infections: does the organism matter? *J Arthroplasty.* 2011;26(6 Suppl):114-8.
170. **Osmon D R, Berbari E F, Berendt A R, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg J M, Rao N, Hanssen A, Wilson W R.** Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1-25.
171. **Ostrander RV, Botte MJ, Brage ME.** Efficacy of surgical preparation solutions in foot and ankle surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2005 May;87(5):980-5.
172. **Padgett DE, Silverman A, Sachjowicz F, Simpson RB, Rosenberg AG, Galante JO.** Efficacy of intraoperative cultures obtained during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1995;10:420-6.
173. **Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, Goldsmith SJ.** Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology.* 1991;179:645-8.
174. **Parker MJ, Roberts CP, Hay D .** Closed suction drainage for hip and knee arthroplasty. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Jun;86-A(6):1146-52.
175. **Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS.** Management of periprosthetic Joint Infection: The Current Knowledge. AAOS Exhibit Selection. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:e104.

176. **Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW.** Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(Suppl 4):138-47.
177. **Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG.** New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:2992-4.
178. **Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, Choong PF.** Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:350-5.
179. **Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M.** Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;392:15-23.
180. **Philips J, Crane T, Noy M, Elliot T, Grimer R.** The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15 year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88-B:943-8.
181. **Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS.** Biofilms made easy. *Wounds Int.* 2010;1:1-10.
182. **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;29:305-8.
183. **Pollard JP, Hughes SP, Scott JE, Evans MJ, Benson MK.** Antibiotic prophylaxis in total hip replacement. *Br Med J.* 1979; 1(6165): 707-9.
184. **Poss, R; Thornhill, TS; Ewald, FC, y Thomas, WH:** Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop*, 182: 117-126, 1984.
185. **Puhto AP, Puhto TM, Niinimäki TT, Leppilahti JI, Syrjälä HP.** Two-stage revision for prosthetic joint infection: outcome and role of reimplantation microbiology in 107 cases. *J Arthroplasty.* 2014;29:1101-4.
186. **Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J.** Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1710-5.
187. **Qiu XS, Sun X, Chen DY, Xu ZH, Jiang Q.** Application of an articulating spacer in two-stage revision for severe infection after total knee arthroplasty. *Orthop Surg.* 2010;2:299-304.
188. **Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER.** Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:67-71.
189. **Robertsson O, Dunbar M, Pehrsson T, Knutson K, Lidgren L.** Patient satisfaction after knee arthroplasty: a report on 27,372 knees operated on between 1981 and 1995 in Sweden. *Acta Orthop Scand* 2000a; 71(3): 262-7.
190. **Robertsson O, Knutson K, Lewold S, Lidgren L.** The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975-1997: an update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988-1997. *Acta Orthop Scand.* 2001 72:503-13.
191. **Romanò CL, Gala L, Logoluso N, Romanò D, Drago L.** Two-stage revision of septic knee prosthesis with articulating knee spacers yields better infection

- eradication rate than one-stage or two-stage revision with static spacers. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20:2445-53.
192. **Rorabeck CH.** Salvage of the infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;404:113-5.
193. **Rosenberg AG, Haas B, Barden R, Marquez D, Landon GC, Galante JO.** Salvage of infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;226:29-33.
194. **Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE.** Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2007;461:48-53.
195. **Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L.** Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1403-9.
196. **Schmalzried TP, Amstutz HC, Au MK, Dorey FJ.** Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;280:200-7.
197. **Schoifet SD, Morrey BF.** Treatment of infection after total knee arthroplasty by debridement with retention of the components. *J Bone Joint Surg Am.* 1990; 72(9): 1383- 90.
198. **Schutzer SF, Harris WH.** Deep-wound infection after total hip replacement under contemporary aseptic conditions. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70:724-7.
199. **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. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81:1434-45.
200. **Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM.** Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis.* 1998; 27(4): 711-3.
201. **Sherrell JC, Fehring TK, Odum S, Hansen E, Zmistowski B, Dennis A, Kalore N.** Periprosthetic infection consortium. The Chitranjan Ranawat Award. Fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and debridement for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:18-25.
202. **Shih LY, Wu JJ, Yang DJ.** Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;225:238-46.
203. **Silva M, Tharani R, Schmalzried TP.** Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;404:125-31.
204. **Silvestre A, Almeida F, Renovell P, Morante E, López R.** Revision of infected total knee arthroplasty: two-stage reimplantation using an antibiotic-impregnated static spacer. *Clin Orthop Surg.* 2013;5:180-7.
205. **Song KH, Kang YM, Sin HY, Yoon SW, Seo HK, Kwon S, Shin MJ, Chang CB, Kim TK, Kim HB.** Outcome of cefazolin prophylaxis for total knee arthroplasty at an institution with high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Int J Infect Dis.* 2011;15:867-70.
206. **Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, Sierra J, Martinez J A, Suso S, Mensa J.** Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:930-3.
207. **Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, Raoult D.** Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic

- implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:3086-91.
208. **Stewart PS, Costerton JW.** Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001;358:135-8.
209. **Sukeik M, Patel S, Haddad F S.** Aggressive early debridement for treatment of acutely infected cemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:3164-70.
210. **Sumner DR, Turner TM, Dawson D, Rosenberg AG, Urban RM, Galante JO.** Effect of pegs and screws on bone ingrowth in cementless total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;309: 150-5.
211. **Tattevin P, Cremieux AC, Pottier P, Hutten D, Carbon C.** Prosthetic joint infection: when can prosthesis salvage be considered? *Clin Infect Dis.* 1999;29:292-5.
212. **Teeny SM, Dorr L, Murata G, Conaty P.** Treatment of infected total knee arthroplasty: irrigation and debridement versus two-stage reimplantation. *J Arthroplasty.* 1990;5:35-9.
213. **Teller RE, Christie MJ, Martin W, Nance EP, Haas DW.** Sequential indium-labeled leukocyte and bone scans to diagnose prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;373:241-7.
214. **Tigani D, Trisolino G, Fosco M, Ben Ayad R, Costigliola P.** Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection: Influence of host health status and infecting microorganism. *Knee.* 2013;20:9-18.
215. **Tigges S, Stiles RG, Roberson JR.** Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *Am J Roentgenol.* 1994;163:377-80.
216. **Tomita M, Motokawa S.** Effects of air tourniquet on the antibiotics concentration, in bone marrow, injected just before the start of operation. *Mod Rheumatol.* 2007; 17(5): 409-12.
217. **Toulson C, Walcott-Sapp S, Hur J, Salvati E, Bostrom M, Brause B, Westrich GH.** Treatment of infected total hip arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol: update on "our institution's" experience from 1989 to 2003. *J Arthroplasty.* 2009;24:1051-60.
218. **Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R.** Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med.* 2004;117:556-62.
219. **Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R.** Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007;357:654-63.
220. **Trampuz A, Steckelberg JM, Osmon DR, Cockerill FR, Hanssen AD.** Advances in the laboratory diagnosis of prosthetic joint infection. *Rev Med Microbiol.* 2003;14:1-14.
221. **Trampuz A, Zimmerli W.** Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:243-51.
222. **Trebse R, Pisot V, Trampuz A.** Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87-B:249-56.

223. **Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB.** Infection after total hip arthroplasty: a study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:512-23.
224. **Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R.** Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(Suppl 1):75-80.
225. **Tyllianakis ME, Karageorgos AC, Marangos MN, Saridis AG, Lambiris EE.** Antibiotic prophylaxis in primary hip and knee arthroplasty comparison between cefuroxime and two specific antistaphylococcal agents. *J Arthroplasty.* 2010;25:1078-82.
226. **Van Kasteren ME, Mannien J, Ott A, Kullberg BJ, de Boer AS, Gyssens IC.** Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(7): 921-7.
227. **Van Kleunen JP, Knox D, Garino JP, Lee GC.** Irrigation and debridement and prosthesis retention for treating acute periprosthetic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2024-8.
228. **Vilchez F, Martinez-Pastor J C, Garcia-Ramiro S, Bori G, Macule F, Sierra J, Font L, Mensa J, Soriano A.** Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:439-44.
229. **Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL.** Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and nonresistant organisms. *Clin Orthop Relat Res,* 2004;427:94-100.
230. **Waldman BJ, Mont MA, Payman KR, Freiberg AA, Windsor RE, Sculco TP, Hungerford DS.** Infected total knee arthroplasty treated with arthrodesis using modular nail. *Clin Orthop* 1999;367:230-7.
231. **Walker PS.** Artroplastia total de la rodilla: criterios de diseño. En: Insall & Scott. *Rodilla.* Vol. 1. Madrid: Marban Libros SL. 2004;p. 284-314.
232. **Wasielowski RC, Barden RM, Rosenberg AG.** Results of different surgical procedures on total knee arthroplasty infections. *J Arthroplasty.* 1996; 11(8): 931-8.
233. **Westrich GH, Walcott-Sapp S, Bornstein LJ, Bostrom MP, Windsor RE, Brause BD.** Modern treatment of infected total knee arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol. *J Arthroplasty.* 2010;25:1015-20.
234. **Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ** The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 Apr ;23(4):183-9.
235. **Williams F, McCall IW, Park WM, O'Connor BT, Morris V.** Gallium-67 scanning in the painful total hip replacement. *Clin Radiol.* 1981;32:431-9.
236. **Williamson BR, McLaughlin RE, Wang GW, Miller CW, Teates CD, Bray ST.** Radionuclide bone imaging as a means of differentiating loosening and infection in patients with a painful total hip prosthesis. *Radiology.* 1979;133(3 Pt 1):723-5.
237. **Willis-Owen C, Konyves A, Martin D.** Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92-B:1128-33.

238. Wilson M, Kelley K, Thornhill T. Infection as a complication of total knee replacement arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72:878-83.
239. Windsor RE, Insall JN, Urs WK, Miller DV, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection: further follow-up and refinement of indications. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72:272-8.
240. Wünschel M, Leasure JM, Dalheimer P, Kraft N, Wülker N, Müller O. Differences in knee joint kinematics and forces after posterior cruciate retaining and stabilized total knee arthroplasty. *Knee.* 2013; 20: 416-21.
241. Yu J, Montelius MN, Paulson M, Gouda I, Larm O, Montelius L, Ljungh A. Adhesion of coagulase-negative staphylococci and adsorption of plasma proteins to heparinized polymer surfaces. *Biomaterials.* 1994;15:805-14.
242. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection.* 2003;31:99-108.
243. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351:1645-54.
244. Zimmerli W, Widmer A F, Blatter M, Frei R, Ochsner P E. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA.* 1998;279:1537-41.

