

Infecciones relacionadas con las prótesis articulares

Javier Ariza, Gorane Euba y Óscar Murillo

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

La infección de prótesis articular es un problema creciente de salud pública. El cuerpo extraño determina la formación de biocapas bacterianas que son resistentes a los mecanismos de defensa y a los antibióticos. El 60% están causadas por estafilococos. La infección suele producirse en el quirófano o en el postoperatorio inmediato y, más raramente, por vía hematógena. Se distinguen la infección posquirúrgica precoz (IPP), la infección crónica tardía (ICT), la infección hematógena aguda (IHA) y la forma de cultivos intraoperatorios positivos (CIOP). En las IPP e IHA la precocidad diagnóstica es decisiva para intentar salvar la prótesis y en la ICT el problema estriba en el diagnóstico diferencial con el aflojamiento aséptico. La combinación de rifampicina-levofloxacino 8 semanas es el tratamiento de elección para las IPP e IHA causadas por estafilococos sensibles, tratadas con desbridamiento y retención de prótesis. En las ICT se requiere recambio protésico y una antibioticoterapia de 6 semanas.

Palabras clave: Infección de cuerpo extraño. Prótesis articular. Biocapas.

Orthopedic device-related infections

Prosthetic joint infection is an increasing public health problem. The bacterial biofilms that form on these foreign bodies are resistant to host defence mechanisms and antimicrobial therapy. Sixty per cent of prosthetic joint infections are caused by *Staphylococcus* sp., and they are usually acquired during surgery or in the early post-operative period, but can also occur by haematogenous seeding. There are several kinds of prosthetic joint infections: early postoperative infection (EPI), late postoperative infection (LPI), haematogenous infection (HI), and positive operative cultures. In EPI and HI, early diagnosis is mandatory to save the implant, and in LPI the main issue is the differential diagnosis with aseptic loosening. The treatment of choice for susceptible staphylococcal EPI and HI is debridement and a combination of rifampin and levofloxacin for 8 weeks,

with retention of the implant. In LPI, replacement of the prosthesis is required, followed by antibiotic therapy for 6 weeks.

Key words: Foreign-body infection. Prosthetic joint. Biofilms.

Introducción

La infección relacionada con prótesis articulares constituye actualmente un problema de salud pública de primera magnitud en la mayoría de países desarrollados. La práctica de una artroplastia ha supuesto uno de los avances sanitarios más significativos en las últimas décadas. El desarrollo tecnológico, el envejecimiento progresivo de la población y la prolongación de la vida de enfermos con patología subyacente han propiciado un incremento exponencial en el número de pacientes sometidos a esta práctica. La implantación de una prótesis de cadera, rodilla y, en menor grado, de hombro y otras articulaciones ha llegado a ser un hecho habitual en la mayoría de los hospitales españoles. La infección es su principal complicación. La presencia del material protésico, la laboriosidad de la intervención quirúrgica y los factores de riesgo del huésped predisponen fuertemente a ello. Esta complicación supone una catástrofe para el paciente y una carga asistencial y económica muy pesada para el sistema sanitario. Un número elevado de estos pacientes pierden su artroplastia y tienen que ser sometidos a repetidas intervenciones y a antibioticoterapia prolongada¹⁻³.

Epidemiología y factores de riesgo

En EE.UU., la repercusión social de la práctica de una artroplastia y su posible infección ha sido motivo de una reciente investigación⁴. En el año 2005 se implantaron en EE.UU. más de 700.000 artroplastias, dos tercios de ellas en mujeres. Cerca del 90% fueron primarias, con un predominio mayor de 2:1 de prótesis de rodilla/cadera (PTR/PTC), mientras que entre las artroplastias de revisión esta proporción fue de 1:1. A lo largo del período 1990-2005 se apreció un incremento en la artroplastia de cadera superior a 1,7 veces y en la de rodilla de más de 3. La previsión de aumento para la cadera en 2030 se calculó entre 2 y 3 veces (cifra de 572.000 artroplastias primarias y 96.700 de revisión) y para la rodilla, entre 7 y 8 veces (3.480.000 artroplastias primarias y 268.200 de revisión). El número de casos con infecciones en 2005 fue 9.800, 6.400 de rodilla y 3.400 de cadera (el 1,4% global, con una distribución equivalente en la cadera y la rodilla). La infección determinó el 8,4% de las artroplastias de revisión en cadera y el 16,8% en rodilla. Las infecciones previstas

Correspondencia: Dr. J. Ariza.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jariza@csusb.scs.es

para 2030 se cifraron en 46.000 en la cadera (6,5%) y 175.000 en la rodilla (6,8%).

En general, las tasas medias de infección global durante los primeros 2 años de postoperatorio son: artroplastia primaria: en PTC el 1,5%; en PTR el 2,5%; artroplastia de revisión (aproximadamente el doble): en PTC el 3,2%; en PTR el 5,6%. La infección comporta una gran morbilidad y también una mortalidad entre el 2 y el 7% en pacientes mayores de 80 años. El coste adicional de una artroplastia infectada se cuantificó hace unos años en más de 50.000 dólares (unas 10 veces por encima de su coste basal)⁵⁻⁷.

En España no existen estudios pormenorizados al respecto, pero el número estimado de artroplastias es de unas 30.000/año, con una incidencia media de infección del 3 o 4%, si se considera la población de pacientes con artritis reumatoide, diabetes, obesidad o sometidos a repetidos recambios, grupo de enfermos de frecuencia creciente.

Los factores de riesgo asociados con infección de la artroplastia son: el antecedente de una infección "superficial" postoperatoria de la herida quirúrgica, sin afectación aparente de la prótesis (*odds ratio* [OR]: 35,9), una clasificación operatoria NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) superior a 2 (OR: 3,9), la presencia concomitante de neoplasia (OR: 3,1) y artroplastias previas en la articulación (OR: 2)⁵. También se asocian a un mayor riesgo la diabetes mellitus, la obesidad, la desnutrición, la artritis reumatoide, el tratamiento con corticoides y la infección urinaria concomitante^{5,6,8}.

El riesgo de infección protésica en el curso de una bacteriemia, si se considera el conjunto de microorganismos, es bajo (0,3%), pero este riesgo se estableció en más del 30% en el curso de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, con especial frecuencia en la rodilla (50%)⁹. De hecho, el riesgo de infección protésica vendría mejor dado por una tasa de incidencia prótesis-año que por un mero porcentaje global, ya que el riesgo de tener una colonización hematogena o desarrollar una infección posquirúrgica de aparición tardía persiste a lo largo de la vida de la prótesis. Esta tasa fue de 5,9 por 1.000 prótesis-año durante los primeros 2 años tras el implante y de 2,3 por 1.000 prótesis-año durante los siguientes 8 años en un estudio².

Patogenia

Las características particulares de estas infecciones vienen determinadas por la presencia del biomaterial protésico y su interrelación con los tejidos del huésped y los microorganismos infectantes. El implante facilita la infección, que puede producirse con un inóculo bacteriano muy bajo (menos de 100 unidades formadoras de colonias/g) y por microorganismos poco virulentos y habitualmente contaminantes. Esta predisposición varía según la composición y propiedades del biomaterial. El proceso de adhesión bacteriana a la prótesis y la posterior formación de las biocapas, en las que las bacterias están aglutinadas por un polisacárido bacteriano llamado *slime*, ha sido ampliamente tratado en un capítulo previo de esta serie¹⁰. En las biocapas más profundas las bacterias están en fase "durmiente o estacionaria", en un medio con escasa oxigenación, elevada cantidad de materiales de desecho y pH bajo. Estas bacterias expresan una tolerancia antibiótica de carácter fenotípico, con aumento de la concentración

bactericida mínima (CBM) de los antibióticos¹¹. La resistencia antibiótica derivada de las biocapas bacterianas ha sido también motivo de otro capítulo de la presente serie¹². Las biocapas se forman con notable rapidez, de manera que se consideran ya maduras a los 7 días de evolución¹³. Existe una limitación variable de la penetración de los antibióticos, que además pueden sufrir una posible inactivación, aunque estos factores parecen tener menos significación. Este fenómeno afecta a todos los antibióticos, que pueden requerir concentraciones 500-1.000 veces superiores, pero no repercute por igual en todos ellos^{14,15}. Así, los más afectados en el caso de *S. aureus* son los aminoglucósidos, los glucopéptidos y los betalactámicos, mientras las fluoroquinolonas, rifampicina, macrólidos, clindamicina y linezolid mantienen mejor actividad. En el caso de los bacilos gramnegativos (BGN), las fluoroquinolonas muestran la mayor actividad^{12,14,15}. También la alterada función fagocitaria en las inmediaciones del cuerpo extraño, la presencia de bacterias intracelulares y de variantes pequeñas de las colonias bacterianas (SCV)¹⁶ son factores importantes en la deficitaria respuesta antimicrobiana de estas infecciones. Las bacterias más superficiales se desprenden de las biocapas y, al recuperar su estado planctónico, son las responsables de los síntomas clínicos de la infección y se vuelven sensibles a los antibióticos¹³⁻¹⁵.

En la mayoría de ocasiones los microorganismos alcanzan la prótesis en el propio quirófano o en el postoperatorio inmediato, aunque la infección puede manifestarse mucho tiempo después.

Microbiología

Varía según la epidemiología y los tipos de infección considerados^{1-3,5-7}. El 75% de los casos son causados por cocos grampositivos, con gran predominio de estafilococos (60%); el 25% son *S. aureus* sensibles o resistentes a la meticilina y el 35% *Staphylococcus coagulans* negativos (SCN). Los BGN, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* causan el 10-15% de los casos. En los últimos años se describen con mayor frecuencia las infecciones debidas a diversas especies de *Streptococcus* y *Enterococcus faecalis* (10-15%) y entre las bacterias anaerobias *Propionibacterium acnes* (> 5%)¹⁷. Más del 10% son infecciones polimicrobianas y en el 10-15% de los casos los cultivos son negativos¹⁸. *S. aureus* y los BGN tienen un especial protagonismo en las infecciones posquirúrgicas precoces^{3,19}, mientras que en las posquirúrgicas tardías y en la forma "cultivos operatorios positivos" predominan microorganismos poco virulentos, como SCN y *P. acnes*³. En las infecciones hematogénas son frecuentes *S. aureus*, *S. agalactiae* y otros, así como enterobacterias diversas²⁰ (tabla 1).

Formas clínicas

Según el tiempo de aparición de la infección tras la colocación de la prótesis y el contexto clínico, se han sugerido diversas clasificaciones, entre las cuales una de las más utilizadas es la de Tsukayama et al^{1,21}.

Infección posquirúrgica precoz (IPP)^{3,19}

Se manifiesta en el primer mes tras la cirugía del implante con predominio de los signos inflamatorios locales,

TABLA 1. Importancia de los diferentes microorganismos responsables de las infecciones de prótesis articulares según los tipos de infección

Microorganismos	IPP	IHA	ICT	CIOP	Global (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM, SARM)	+++	+++	+	-	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (SCN)	+	-	+++	+++	35
<i>Streptococcus / Enterococcus</i> spp.	+	++	+	-	10-15
Enterobacterias/ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	++	+	+	-	10-15
Anaerobios (<i>Propionibacterium acnes</i>)	-	-	+	+	> 5
Infección polimicrobiana	++	-	±	-	> 10
Cultivo negativo	-	-	+	-	10-15

Basada en las referencias bibliográficas ^{1-3,5,7,17-20}, según la experiencia de los autores.

CIOP: cultivos intraoperatorios positivos; IHA: infección hematogénea aguda; ICT: infección crónica tardía; IPP: infección posquirúrgica precoz; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a metilina; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativos.



Figura 1. Celulitis en el área de la herida quirúrgica en un paciente intervenido unas semanas antes de una artroplastia de rodilla. Es indicativa de infección posquirúrgica precoz.

celulitis y secreción purulenta de la herida quirúrgica. Puede haber dolor en la articulación y fiebre, sólo a veces elevada, con escalofríos, afectación sistémica y bacteriemia. En los pacientes con IPP el principal problema diagnóstico es diferenciar una infección superficial de una infección de la prótesis, pero cualquier infección de la herida quirúrgica debe hacer plantear la posible afectación del implante.

Infección crónica tardía (ICT)³

Se presenta a partir del segundo mes tras la cirugía, con predominio de la clínica ortopédica sobre los síntomas de infección y, a menudo, con aflojamiento protésico. Pueden manifestarse meses o años después a pesar de su adquisición quirúrgica, debido al pequeño inóculo bacteriano y la baja virulencia de los microorganismos causales. La sintomatología es larvada, y el diagnóstico diferencial, con el aflojamiento aséptico, es difícil de establecer. El síntoma principal es el dolor de características mecánicas o inflamatorias. Muchos de estos pacientes presentaron un postoperatorio tórpido, con infección de la herida quirúrgica y problemas en su cicatrización. Algunos desarrollan una fístula cutánea.

Infección hematogénea aguda (IHA)²⁰

De presentación precoz o tardía, está asociada a bacteriemia ya sea documentada o en función de una sospecha clínica. En las primeras semanas del postoperatorio, cuando existe un particular riesgo de que una bacteriemia colonice la prótesis recién implantada, el diagnóstico puede confundirse con el de IPP. En los casos tardíos, la aparición brusca de dolor e inflamación local en la articulación afectada y fiebre son característicos. El diagnóstico es claro en los pacientes con prótesis previamente indolora y buena funcionalidad, pero a veces la infección se establece en pacientes con dolor crónico y aflojamiento aséptico previo, que facilita el anidamiento de la bacteriemia. La positividad del hemocultivo o del cultivo de la cavidad articular y la presencia de otro foco de infección en algunos casos sugieren el diagnóstico.

Cultivos intraoperatorios positivos (CIOP)

Se producen en pacientes con sospecha preoperatoria de "aflojamiento aséptico" de la prótesis articular y hallazgo de cultivos positivos de las muestras operatorias al ser sometidos a un recambio en un tiempo. Son infecciones subclínicas tratadas con recambio protésico en un tiempo.

La frecuencia relativa de los diferentes tipos de infección protésica depende de las características epidemiológicas de la población estudiada, pero se cifra en alrededor del 35% en IPP, el 50% en ICT, el 10% en IHA y el 5% en CIOP^{1,19-21}.

Diagnóstico

Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, por la importancia de su precocidad en las IPP e IHA y su dificultad en las ICT.

Infección posquirúrgica precoz

En las IPP, el diagnóstico se basa en el criterio clínico de la herida quirúrgica. Excepto si la infección es muy superficial, se debe plantear afectación de la prótesis si se observa celulitis o supuración de la herida (fig. 1). Las exploraciones complementarias no son de gran ayuda, pues se detectan todavía los cambios inflamatorios posquirúrgicos, en las cifras elevadas de los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) y en las pruebas de imagen. En los casos con fiebre o afectación general sin inflamación

de la herida puede intentarse una punción articular guiada por pruebas de imagen para realizar un estudio microbiológico^{3,19}.

Infección crónica tardía

En las ICT se plantea el diagnóstico diferencial con la disfunción o aflojamiento aséptico de la prótesis (figs. 2 y 3). Se consideran criterios de infección la presencia de un trayecto fistuloso, líquido articular purulento o pus alrededor de la prótesis en la cirugía, crecimiento del mismo microorganismo en 2 o más cultivos de líquido sinovial o tejido periprotésico o la observación de inflamación aguda en el examen histopatológico del tejido periprotésico sin otra causa conocida^{3,7,22-25}.

Características clínicas

La anamnesis y la exploración física son de gran importancia. La presencia de fístula o signos inflamatorios locales son indicativos de ICT, pero en muchos casos el dolor local es el único síntoma y el diagnóstico, difícil de establecer³. La precocidad de la aparición del dolor en los primeros meses tras la cirugía y su carácter más o menos inflamatorio sugieren una ICT.

Pruebas analíticas

La determinación de los reactantes de fase aguda en sangre es útil: la sensibilidad de la VSG es 0,8 y su especificidad, 0,6-0,7; la sensibilidad y especificidad de la PCR es mayor y la de ambas pruebas conjuntamente superan el 0,9; su valor es más cuestionable en presencia de enfermedades inflamatorias crónicas, que causan falsos positivos (valor predictivo positivo [VPP] 0,75). Por el contrario, su negatividad hace poco probable una ICT (valor predictivo negativo [VPN] 0,99)^{24,25}. En la ICT de PTR su sensibilidad y especificidad podrían ser algo menores. El incremento de la interleucina 6 (IL-6) mostró una máxima sensibilidad y especificidad en un estudio. La detección de leucocitosis tiene baja sensibilidad³.

Pruebas de imagen

La radiología simple no es de utilidad en los primeros 6 meses tras la cirugía, pero posteriormente puede empezar a aparecer radioluminiscencia de la interfase cemento-hueso, valorable cuando es mayor de 2 mm, osteólisis periprotésica y modificaciones de los elementos del implante. Estas alteraciones son similares a las observadas en el aflojamiento aséptico, pero su precocidad de aparición es sugestiva de ICT. La presencia de reacción periosteal es un signo más específico de infección^{3,7}. La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc difosfonato de metileno (MDP) no es valorable durante el primer año poscirugía y, en general, es una prueba con escasa especificidad³. La gammagrafía de referencia es la de leucocitos marcados con ¹¹¹In, con una sensibilidad del 80%, pero en las prótesis no cementadas la captación de la médula ósea desplazada ocasiona falsos positivos. Su especificidad mejora si se realiza conjuntamente con ^{99m}Tc con coloide de sulfuro BMS que sólo es captado por la médula ósea (sensibilidad el 80%, especificidad el 94%)²⁶; con todo, un número significativo de casos no son detectados (fig. 4). Entre las técnicas de reciente aparición destacan la gammagrafía con anticuerpos antigranulocitos (^{99m}Tc con anticuerpos monoclonales anti-NCA-90) y la tomografía por emisión de positrones con fludeoxiglucosa ¹⁸F, pero no apor-

A Diagnóstico preoperatorio

a. Información básica

1. Criterios clínicos (anamnesis y exploración física):
 - Dolor precoz (en los primeros meses)
 - Carácter más o menos inflamatorio
 - Inflamación local o fístula*
2. Pruebas analíticas:
 - PCR/VSG**
3. Radiografía simple articular
 - Radiolucencia precoz
 - Osteólisis; aflojamiento precoz
 - Reacción perióstica

*Diagnóstico de seguridad.

**Si son normales, diagnóstico de infección muy improbable.

b. Pruebas adicionales

4. Gammagrafía ósea
 - Leucocitos ¹¹¹In con ⁹⁹Tc + sulfuro coloidal BMS discordante*
5. Artrocentesis
 - Citología >1.700-3.000 leucocitos/ μ l; > 65% PMN
 - Microbiología: cultivo + (70-80%)
6. Biopsia articular (en quirófano, guiada por radiografía)
 - Microbiología: \geq 2 muestras de cultivo positivo

*La gammagrafía negativa no descarta el diagnóstico de infección.

Fístula: criterio diagnóstico; buscar microbiología: artrocentesis o biopsia articular.

(Dolor + pruebas analíticas + radiografía) dudoso:

gammagrafía \pm artrocentesis o biopsia articular.

(Dolor + pruebas analíticas + radiografía) probable:

artrocentesis o biopsia articular.

Si la artrocentesis o la biopsia articular son negativas, se observa, se repite o se opta por cirugía.

B Diagnóstico operatorio

1. Observación macroscópica pus
2. Frotis congelados
 - Examen histológico directo: 5-10 PMN/cc
3. Microbiología: \geq 2 muestras de cultivo positivo

Figura 2. Metodología diagnóstica de la infección crónica tardía de prótesis articular.

tan ventajas significativas^{3,6,7}. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) no son útiles para excluir la infección protésica (tabla 2).

Muestras articulares preoperatorias

Los cultivos de exudado de fístula tienen una dudosa fiabilidad³, excepto en fístulas de corta evolución y aisla-

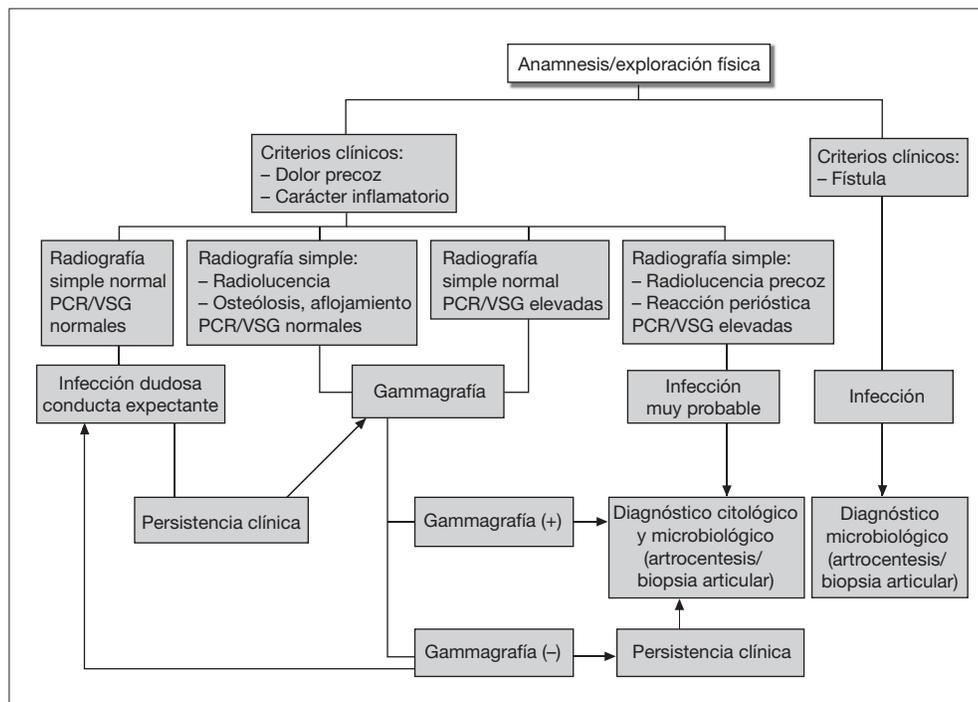


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la infección crónica tardía de prótesis articular.

miento de *S. aureus*. La artrocentesis es un procedimiento que hay que considerar cuando se sospecha ICT. La punción de la cadera debe hacerse bajo control radiológico y puede ser útil la inyección de suero salino en la cavidad articular previa a la aspiración. El líquido articular debe remitirse para tinción de Gram, cultivo y recuento celular. El punto de corte diferencial respecto del aflojamiento aséptico se estableció en más de 1.700 leucocitos/ μ l o más del 65% de polimorfonucleares en un reciente estudio, muy por debajo del habitualmente utilizado en el diagnóstico de artritis séptica (sensibilidad del 94-97%, especificidad del 88-98%)²⁷; otros lo han situado en más de 3.000 leucocitos/ μ l²⁵. La sensibilidad de la tinción de Gram es inferior al 25% y la del cultivo oscila según las series (45-86%). Por el contrario, la especificidad es elevada (88-97%), si se selecciona el grupo de pacientes con alta sospecha de infección²⁴. Algunos autores prefieren, por su mayor sensibilidad, el cultivo de la biopsia sinovial realizada en quirófano bajo control radioscópico. Incluso en los casos con un diagnóstico claro de infección, se aconseja intentar hacer un diagnóstico microbiológico prequirúrgico, ya que permite preparar un espaciador impregnado con un antibiótico adecuado y un tratamiento específico en el postoperatorio inmediato; a veces, la presencia de una bacteria multirresistente comporta una modificación del planteamiento quirúrgico⁷.

Muestras articulares quirúrgicas

La confirmación diagnóstica se establece mediante la observación intraoperatoria de signos macroscópicos de infección periimplante, los estudios histológicos para visualización directa de leucocitos y el aislamiento de bacterias en muestras quirúrgicas apropiadas obtenidas en distintas localizaciones alrededor de la prótesis^{3,22-25}. El punto de corte diferencial entre ICT y aflojamiento de la prótesis se ha establecido en más de 5-10 polimorfonucleares

por campo en muestras histológicas intraoperatorias (sensibilidad del 67-80%), criterio no valorable en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. El grado de inflamación puede variar en un mismo paciente según las áreas^{3,7,23}.

Los cultivos de las muestras quirúrgicas son el procedimiento diagnóstico de referencia, aunque la detección frecuente de falsos negativos y positivos es inherente a la ICT²². A menudo, la infección es polimicrobiana y los cultivos detectan sólo una parte de la población bacteriana residente en las biocapas. La infección es parcheada, causada por bacterias incluidas mayoritariamente en biopelículas, con un inóculo bajo y microorganismos de difícil crecimiento, presencia de SCV y bacterias intracelulares^{3,16,22}; además, los microorganismos responsables pueden ser contaminantes habituales, lo que dificulta su interpretación²². La observación de falsos negativos se relaciona con la toma previa de antibióticos, por lo que se aconseja suspender la antibioterapia con un intervalo mínimo de dos semanas antes de la intervención^{3,7,24}. Así, han de obtenerse entre 4 y 6 muestras intraoperatorias para cultivo²², incluyendo: punción de la articulación antes de abrirla, membrana sinovial y biopsia ósea periarticular, material periprotésico, y si se retira la prótesis, muestras de las cavidades endomedular y cotiloidea. No se aconseja utilizar torundas, pues es preferible inocular las muestras líquidas en un frasco de hemocultivos tipo Bactec® y las sólidas se deben remitir al laboratorio lo antes posible en un frasco estéril. Han de utilizarse cultivos especiales en medio aerobio y anaerobio, incluyendo medios líquidos enriquecidos, incubados un mínimo de 7 días, para recuperar algunos microorganismos con requerimientos nutricionales o de crecimiento tardío^{3,22,24}. La sensibilidad de los cultivos intraoperatorios en estas condiciones es del 65-94%, pero puede incrementarse si se emplea un medio líquido de transporte²⁸. También se ha reportado

el aumento de rentabilidad del cultivo del implante mediante su previa sonicación²⁹.

En casos con ausencia de signos clínicos de infección y negatividad del cultivo estándar, catalogados como “aflojamiento aséptico”, se ha demostrado la presencia de bacterias, si bien no se conoce con qué frecuencia ocurre y en qué medida éstas contribuyen al fallo del implante.

En los últimos años se han desarrollado técnicas para la identificación bacteriana distintas al cultivo convencional, de las que todavía no se dispone de experiencia suficiente, pero que abren un nuevo paradigma de futuro en la identificación microbiológica de las biocapas^{30,31}. Se han de destacar entre los métodos moleculares la reacción en cadena de la polimerasa universal 16S (rDNSA, rRNA) y la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR). Entre los métodos microscópicos, el de inmunofluorescencia (IFM) parece ser el más apropiado y actualmente disponible no basado en el cultivo, y se está trabajando para simplificarlo. Una prueba de IFM rápida capaz de detectar la infección durante el procedimiento quirúrgico sería un gran soporte para elegir el tratamiento más adecuado. También se ha descrito un método serológico eficaz mediante ELISA inmunoglobulina G (IgG) anti-lipoteicoico³¹.

Infección hematógena aguda

Los hemocultivos tienen un papel fundamental en el diagnóstico etiológico de estas infecciones. Para documentar la afectación de la prótesis en el contexto de una sepsis pueden ser útiles las pruebas de imagen, como la gammagrafía con galio o leucocitos marcados o la ecografía o la TC para objetivar la presencia de líquido articular, pero finalmente es el estudio del líquido articular, en su aspecto macroscópico, celularidad y cultivo, mediante artrocentesis, el que permite la confirmación diagnóstica.

Tratamiento

En una gran mayoría de infecciones protésicas se requiere un tratamiento combinado médico-quirúrgico con desbridamiento o retirada de la prótesis y antibioticoterapia para lograr la erradicación de la infección. La precocidad terapéutica es un elemento decisivo en la posibilidad de salvar la artroplastia^{1-3,32,33} (tabla 3).

Antibioticoterapia

En presencia del cuerpo extraño, los antibióticos son eficaces frente a las bacterias planctónicas de las biocapas más superficiales o las que se desprenden en el medio y a menudo controlan los síntomas inflamatorios durante el tratamiento, pero esta eficacia es muy limitada frente a la población sesil de las biocapas profundas y los síntomas reaparecen al suprimirlos o poco tiempo después¹²⁻¹⁵. Con frecuencia, la infección no se cura hasta que no se retira el material protésico, hecho que facilita mucho la acción antibiótica. Sin embargo, el objetivo prioritario del tratamiento es curar la infección, salvando la artroplastia, lo cual puede intentarse en las IPP, las IHA y las formas CIOP^{1,3,7,19-21,33}. En estas situaciones la antibioticoterapia debe dar respuesta a una máxima exigencia. Es indispensable la identificación de los microorganismos responsables para proporcionar una antibioticoterapia dirigida y

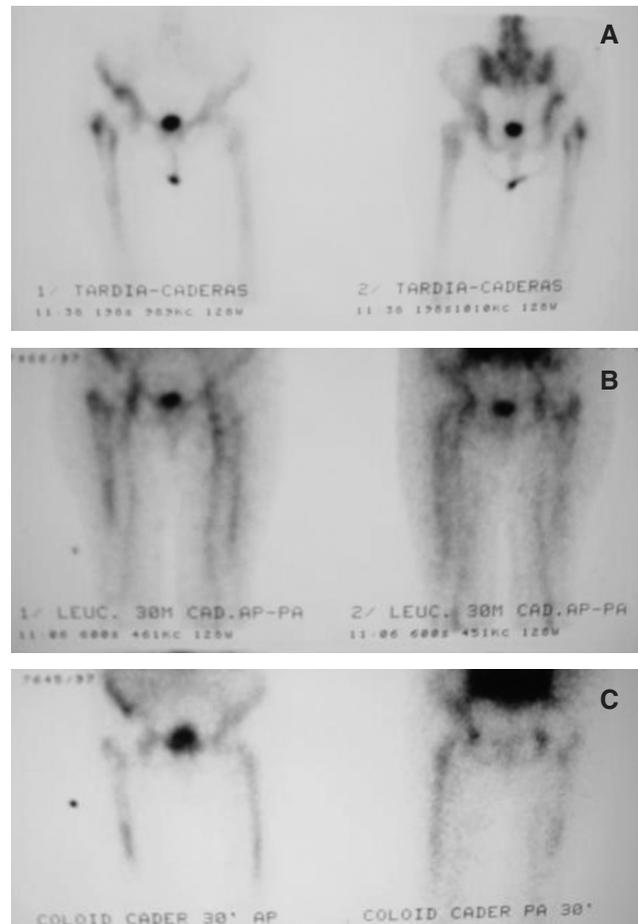


Figura 4. A) Gammagrafía con ^{99m}Tc en un paciente intervenido de prótesis de cadera derecha 2 años antes: hipercaptación cadera derecha; B) Gammagrafía con leucocitos marcados con In en el mismo paciente: hipercaptación discreta en la misma área. C) Gammagrafía con sulfuro coloidal en el mismo paciente: hipercaptación discreta en la misma área. Diagnóstico gammagráfico: no sugestivo de infección protésica, por concordancia de la hipercaptación de leucocitos marcados y sulfuro coloidal. Diagnóstico final del paciente: infección protésica (falso negativo de la gammagrafía).

administrada durante largos períodos. Los criterios farmacodinámicos habituales, referidos a las infecciones bacterianas en estado planctónico, no son aplicables a estas infecciones. Se deben alcanzar altas concentraciones en el interior de las biocapas, mantener una buena actividad frente a las bacterias estacionarias y ser poco tóxica en pautas prolongadas. La importancia relativa de estos factores ha sido tratada ya en otro capítulo de esta serie¹² y es un tema de controversia, pero podría depender del tipo de antibiótico y del microorganismo; el parámetro que se correlaciona mejor con la eficacia terapéutica es el cociente de área bajo la curva/concentración bactericida mínima (AUC/MBC) de las bacterias en fase estacionaria^{3,7,11}. Apenas existen ensayos controlados, prospectivos, con criterio de evidencia sobre los tratamientos más idóneos, incluyendo tipo de antibiótico, vía y tiempo de administración.

La rifampicina es considerada el antibiótico de elección para el tratamiento de la infección de prótesis articular estafilocócica, por su aceptable actividad bactericida frente a las bacterias en fase estacionaria, su actividad intracelular y su capacidad de difusión en las biocapas. No obstan-

TABLA 2. Sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas en las infecciones crónicas de prótesis articulares

Pruebas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Preoperatorias				
Hematológicas				
VSG	80	60-70	58	95
PCR*	96	92	74	99
VSG y PCR*	> 90	> 90	83	99
Imagen				
Gammagrafía ⁹⁹ Tc	100	5-23	30	100
Gammagrafía Leu ¹¹¹ In	80	60	—	—
Gammagrafía Leu ¹¹¹ In + ⁹⁹ Tc sulfuro coloidal**	80	94	—	—
PET	90	55-89	—	—
Muestras articulares				
Líquido articular-Citología	94-100	88-98	91	90
Líquido articular-Cultivo***	45-86	88-97	67	98
Biopsia articular-Cultivo***	70-85	> 90	70	94
Operatorias				
Cortes congelados (5-10 PMN/cc)	67-80	> 90	74	96
Cultivo positivo	65-94	97	77	99

*Especificidad y VPP con exclusión de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.

**La negatividad de esta prueba combinada no excluye la posibilidad de una infección.

***Cifras en función de la toma previa de antibióticos.

Basada en las referencias bibliográficas ^{2,3,6,7,22-27}, según la experiencia de los autores.

Leu In: leucocitos marcados con indio; PCR: proteína C reactiva; PET: tomografía por emisión de positrones; PMN: polimorfonucleares; Tc: tecnecio; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; VSG: velocidad de sedimentación globular.

te, el rápido desarrollo de resistencias obliga a utilizarla siempre en combinación con otro agente antiestafilocócico. Entre estas combinaciones, la pauta oral prolongada de rifampicina-fluoroquinolonas ha mostrado gran eficacia y buena tolerabilidad, en modelos animales y en la infección humana, aunque existen pocos estudios, la mayoría no comparativos, que incluyen un número reducido de pacientes^{34,35}. La dosis de rifampicina, 600-900 mg/día, no está bien establecida y, según criterios farmacodinámicos, parece preferible su administración en monodosis en ayunas³⁶. Estas pautas han utilizado ciprofloxacino u ofloxacino en dosis convencionales, con una actividad reducida frente a estafilococos en fase estacionaria y cuyo principal papel sería evitar el desarrollo de resistencias a rifampicina, la cual prevendría, a su vez, la aparición de resistencias a las quinolonas. La rifampicina ejerce un efecto antagonista sobre las fluoroquinolonas frente a las bacterias en fase planctónica, pero no en la fase estacionaria y ello no tendría significación clínica en este tipo de infecciones. En los últimos años se ha recomendado incluir levofloxacino en dosis elevadas (750 mg/día) en esta combinación, por su actividad *in vitro* y propiedades farmacodinámicas, pero la información clínica es escasa^{3,36,37}. Levofloxacino a estas dosis ha mostrado una gran actividad bactericida frente a *S. aureus* en fase estacionaria e incluso ha sido más eficaz que rifampicina en un modelo experimental de cuerpo extraño³⁸. La posible importancia clínica del antagonismo de rifampicina sobre la eficacia de las fluoroquinolonas con elevada actividad frente a bacterias en fase estacionaria debería ser evaluada, y también la dosis más apropiada de levofloxacino en estas pautas de combinación.

De una manera empírica, estas pautas se han utilizado durante períodos muy prolongados, inicialmente de 6-9 meses³⁴ y más recientemente acortados a 3 meses para las prótesis de cadera y a 6 para las de rodilla^{3,35}. La infección de prótesis de rodilla tiene un pronóstico peor que

la de cadera^{34,35}, pero no hay evidencia del beneficio de prolongar especialmente la pauta antibiótica en esta localización; el período mínimo necesario de tratamiento no se conoce. Se ha sugerido que la monitorización de la PCR hasta su normalización podría ser una buena guía para fijar la duración de la antibioticoterapia³⁶, pero debería ser confirmado. La mayoría de *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM) lo son también a quinolonas, pero el 50% de los SCN y la mayoría de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) en España son resistentes, lo cual debe tenerse en cuenta en los tratamientos empíricos. Las combinaciones de rifampicina con clindamicina, linezolid, cotrimoxazol o ácido fusídico pueden ser alternativas eficaces según los casos^{3,7}.

Los antibióticos betalactámicos (cloxacilina y cefalosporinas) y los glucopéptidos, que actúan en la pared bacteriana en fase exponencial, han sido los considerados de elección frente a los cocos grampositivos, pero requieren vía parenteral y pierden gran parte de su actividad bactericida en el seno de las biocapas^{12,14,15}. Linezolid por su actividad *in vitro*, frente a *S. aureus* y SCN sensibles y resistentes a la meticilina, su biodisponibilidad oral del 100% y su alta penetración tisular y en las biocapas, es una alternativa en la infección protésica estafilocócica¹². No obstante, no tiene buena actividad bactericida frente a estafilococos ni en fase planctónica ni en fase estacionaria y no fue eficaz en monoterapia en un modelo de infección de cuerpo extraño por SASM³⁸. No se dispone de ensayos clínicos prospectivos en estas infecciones, pero los resultados de algunos estudios abiertos han sido satisfactorios³⁹. Su toxicidad hematológica y neurológica puede suponer una limitación para su administración prolongada. El papel de la combinación dalfopristina-quinupristina y el de antibióticos de reciente adquisición, como la tigeciclina y la daptomicina, esta última con una notable actividad bactericida frente a bacterias en fase estacionaria, está en estudio. Actualmente, no está bien definido el tratamiento

TABLA 3. Tratamiento antibiótico^a de los microorganismos causantes de infección de prótesis articular

Microorganismo	Antibiótico	Dosis	Vía
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	Cloxacilina + rifampicina 1 semana seguido de	2 g/6 h 600-900 mg/24 h	i.v. v.o.
	rifampicina + levofloxacino	600-900 mg/24 h 750 mg/24 h	v.o. v.o.
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina o <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo ^b	Vancomicina + rifampicina 2 semanas seguido de	1 g/12 h 600-900 mg/24 h	i.v. v.o.
	rifampicina + clindamicina o TMP-SMZ o	600-900 mg/24 h 600 mg/8 h 1 cp DS/8 h	v.o. v.o. v.o.
Sensible a rifampicina	ácido fusídico o linezolid o	500 mg/8 h 600 mg/12 h	v.o. v.o.
	teicoplanina o	400 mg/24 h	i.v., i.m.
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina o <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo ^b	Vancomicina 6 semanas seguido de	1 g/12 h	i.v.
	linezolid o TMP-SMZ o	600 mg/12h 1 cp DS/8 h	v.o. v.o.
Resistente a rifampicina	de inicio linezolid o TMP-SMZ	600 mg/12 h 1 cp DS/8 h	v.o. v.o.
	Daptomicina ? Tigeciclina ?	8-10 mg/kg/24 h ? 100 mg/12h	i.v. i.v.
<i>Streptococcus</i> sp.	Ceftriaxona ^c 4 semanas seguido de	2 g/24 h	i.v.
	amoxicilina ± rifampicina	1 g/8 h	v.o.
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina + aminoglucósido 2 semanas seguido de amoxicilina	2 g/6 h (dosis única diaria) 1 g/8 h	i.v. v.o.
	Enterobacterias (FQ-S) ^d	Ciprofloxacino	750 mg/12 h
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^d	Ceftazidima + aminoglucósido 2 semanas seguido de ciprofloxacino	2 g/8 h (dosis única diaria) 1 g/12 h	i.v. v.o.
	<i>Propionibacterium acnes</i>	Ceftriaxona ^c 4 semanas seguido de amoxicilina ± rifampicina	2 g/24 h 1 g/8 h
Otros anaerobios		Metronidazol	500 mg/6h
	Clindamicina de 2 a 4 semanas	600 mg/6-8 h	i.v.
	seguido de clindamicina	600 mg/8 h	v.o.

Referencias ^{3,7} (modificadas). Según la opinión de los autores.

Las infecciones polimicrobianas pueden requerir combinaciones diversas y algunos antibióticos de espectro amplio como amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam o carbapenémicos pueden estar indicados.

^aSe plantean unas opciones generales entre muchas otras circunstancias posibles.

^bLas infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativos a menudo se deben a varias cepas con diferente sensibilidad; ello resta fiabilidad al antibiograma, si no se realiza un "arrastré" de las cepas de las placas. Un tratamiento de espectro restringido comporta cierto riesgo de seleccionar cepas resistentes inicialmente no detectadas.

^cPodría utilizarse penicilina G sódica o ampicilina, pero ceftriaxona es más confortable en un tratamiento prolongado.

^dEl tratamiento de las infecciones por bacilos gramnegativos es muy variable según el antibiograma.

cp DS: comprimido de doble dosificación; FQ-S: sensible a fluoroquinolonas; i.v.: intravenoso; i.m.: intramuscular; TMP-SMZ: trimetoprima-sulfametoxazol; v.o.: oral.

más adecuado para las infecciones de prótesis articulares por SARM, cuando no se puede utilizar rifampicina.

En las infecciones por enterobacterias y *P. aeruginosa*, las quinolonas son los antibióticos de elección, por su capacidad de difusión, su gran efecto bactericida sobre BGN en fase estacionaria, su actividad intracelular y la posibilidad de administración oral prolongada^{12,14,15}. Su uso empírico ha de tener en cuenta la elevada tasa de resistencia de *Escherichia coli* y otros BGN. Ciprofloxacino (750 mg/12 h) es el más utilizado; en infecciones por *P. aeruginosa* se aconseja aumentar la dosis (1 g/12 h) y utilizar una combinación antibiótica las primeras semanas, para disminuir el riesgo de aparición de resistencias. Los aminoglucósidos no son eficaces en las infecciones protésicas ya que pierden gran parte de su actividad bactericida en el seno de las biocapas^{12,15}.

La importancia de la adherencia bacteriana y de la formación de biocapas en las infecciones por otros microor-

ganismos como *Streptococcus* spp., *E. faecalis* y *P. acnes* ha sido poco estudiada. Los betalactámicos son los antibióticos de elección, a pesar de que globalmente no se consideran eficaces en el seno de las biocapas^{2,3,40,41}. La posible aportación de la rifampicina no se conoce, aunque algunos autores han preconizado su empleo⁴¹. El tratamiento de las infecciones graves por *E. faecalis*, tipo endocarditis, requiere de una combinación antibiótica bactericida, pero no existe información del comportamiento antibiótico en las biocapas de las infecciones protésicas por estos microorganismos. Las fluoroquinolonas son poco eficaces frente a biocapas de *P. acnes*.

El problema de la antibioticoterapia puede verse incrementado en los casos no raros de IPP polimicrobianas, en los que el diseño de la pauta escogida debe considerar simultáneamente varias de las dificultades expuestas en los párrafos precedentes.

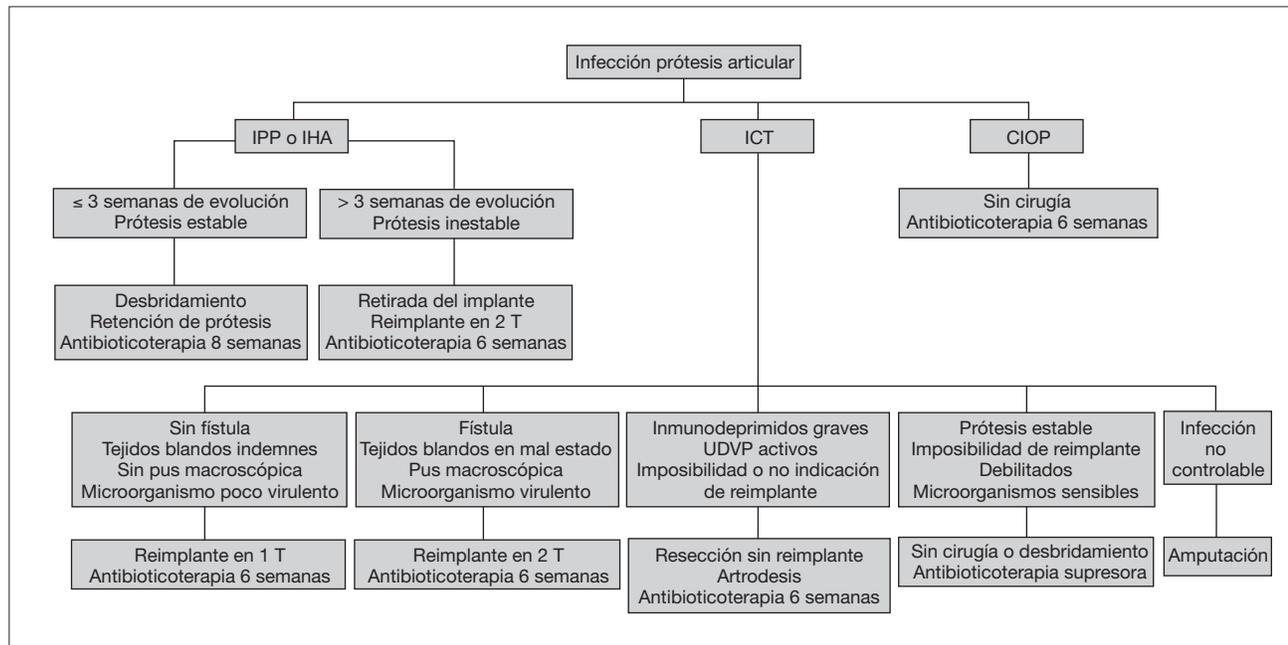


Figura 5. Algoritmo de tratamiento según los tipos de infección de prótesis articular y su contexto clínico.

Según referencias^{3,7} (modificadas) y la opinión de los autores.

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; CIOP: cultivos intraoperatorios positivos; IHA: infección hematogénea aguda; ICT: infección crónica tardía; IPP: infección posquirúrgica precoz; T: tiempo.

En algunos pacientes con ICT, no tributarios de cirugía de recambio o explante protésico por sus condiciones generales, puede intentarse una antibioticoterapia supresiva de larga duración, o incluso de por vida, para aliviar la situación clínica⁴² (fig. 5). Sus indicaciones y resultados no están bien establecidos, pero son requisitos mínimos el disponer de un diagnóstico microbiológico de fiabilidad y de antibióticos con buena tolerabilidad y biodisponibilidad oral. Raramente se consigue la erradicación microbiana.

Tratamiento quirúrgico

En las IPP y en las IHA es razonable plantear inicialmente un desbridamiento con retención de la prótesis, si ésta no se encuentra aflojada, los tejidos blandos están en condiciones, disponemos de antibióticos efectivos para la microbiología responsable y el cuadro clínico no supera las 3 semanas de evolución^{3,7,41,43} (fig. 5). Así la probabilidad de curar estas infecciones sin retirar la prótesis se relaciona fundamentalmente con el tiempo de evolución de la infección y, por tanto, con el grado de desarrollo de las biocapas bacterianas, que “envejecen” rápidamente y se vuelven refractarias a la antibioticoterapia¹³. Algunos autores utilizan un período posquirúrgico algo más prolongado, 2 o 3 meses, para definir la población con IPP^{3,7}, pero la clasificación de Tsukayama et al^{1,21} parece más adecuada para enfatizar la necesidad de un tratamiento precoz. Algunos pacientes con IPP se diagnostican más allá del mes posterior a la cirugía, sin que por ello deban clasificarse como ICT. De hecho, a menudo es difícil precisar el tiempo de evolución clínica, ya que el inicio del dolor o la aparición de problemas en la herida quirúrgica pueden no resultar evidentes. Las tasas de curación con esta práctica quirúrgica han sido inferiores al 50% en series retrospectivas^{32,44}, pero superiores al 70% en las prospectivas, con utilización óptima de la antibioticoterapia^{1,3,7,19,36}. El tipo de desbri-

damiento quirúrgico es decisivo en las posibilidades de curar la infección sin retirar la prótesis y debe ser exhaustivo e incluir el cambio de polietileno, con lo que se puede acceder a todos los recovecos articulares¹. En casos de prótesis no cementadas, se puede aprovechar el procedimiento quirúrgico para retirar temporalmente los componentes protésicos, ampliar el desbridamiento y reimplantarlos de nuevo tras su esterilización. Algunos autores fijan en pocos días de evolución clínica el límite para obtener una buena tasa de éxitos^{32,33}. Los resultados dependen también de la dualidad microorganismo responsable-oferta antibioticoterapia, con un peor pronóstico para las infecciones por *S. aureus*, y en especial por SARM^{33,36,37}, y un pronóstico más favorable para las debidas a estreptococos y enterobacterias^{19,20,33,40}.

En las ICT, la retirada de la prótesis se considera necesaria, seguida de un recambio en uno o dos tiempos o de una artrodesis. Los resultados obtenidos con estos procedimientos quirúrgicos son difícilmente comparables, ya que se basan en estudios retrospectivos, con pautas heterogéneas de antibioticoterapia^{2,3,7,41,45}. Su elección depende, en parte, de las diferentes escuelas quirúrgicas, pero la cirugía en dos tiempos ha sido la principal referencia^{6,46}. El recambio de la prótesis en dos tiempos incluye la retirada inicial de la prótesis, colocación de un espaciador de cemento impregnado con antibióticos, antibioticoterapia sistémica durante 6 semanas y retirada del espaciador y colocación de una nueva prótesis en el intervalo de pocas semanas. Es el tratamiento más utilizado, con una curación cercana al 90% y el procedimiento de elección en infecciones crónicas con tejidos blandos dañados, presencia de pus, fistulas o microorganismos de difícil erradicación^{3,7,46}. Algunos autores prefieren prescindir del espaciador en las infecciones producidas por microorganismos multiresistentes^{3,7}. La exigencia a la antibioticoterapia

en el curso de este procedimiento con retirada del material protésico es menor que en el caso de las infecciones tratadas sólo con desbridamiento quirúrgico y retención de la prótesis. Los espaciadores impregnados de antibiótico permiten mantener un menor acortamiento de la extremidad y un grado de movilidad. La antibioticoterapia local puede contribuir a la erradicación microbiana, pero tiene como principal función el impedir la colonización secundaria del espaciador entendido como cuerpo extraño⁴⁷. Con diferencia, el antibiótico más utilizado en el cemento ha sido gentamicina, que se libera en el medio alcanzando niveles elevados durante semanas, con buena tolerabilidad; no obstante, hoy en día muchas cepas de SCN son resistentes a gentamicina. Aunque se han empleado otros antibióticos, la alternativa más frecuente a gentamicina ha sido la vancomicina, por su perfil de actividad frente a SCN, si bien su liberación en el medio se considera irregular y, a menudo, insatisfactoria. Con cierta frecuencia se aíslan SCN en muestras habituales tomadas en el segundo tiempo quirúrgico, en pacientes que han seguido una buena evolución clínica; estos microorganismos suelen ser resistentes a los antibióticos del espaciador y sistémicos utilizados en los pacientes. Aunque algunos autores han considerado estos casos infecciones persistentes, es probable que en muchos de ellos se trate de superinfecciones⁴⁸. La importancia clínica de estos hallazgos y el papel del espaciador como factor predisponente para estas colonizaciones debería ser evaluado. La práctica de una punción articular preoperatoria previa al reimplante debería reservarse para los casos con una evolución clínica insatisfactoria, aquéllos con persistencia de cifras elevadas de PCR o los causados por microorganismos virulentos de difícil tratamiento como SARM, SCV de *S. aureus*, y *P. aeruginosa* multirresistente^{3,7,16}.

El recambio en un tiempo consiste en la colocación de una segunda prótesis en el mismo tiempo quirúrgico en que se retira la infectada y permite un más fácil reimplante y una recuperación funcional más rápida. Algunos estudios refieren tasas de curación del 86-100%, pero su eficacia es tema de controversia. Debería reservarse para casos con buenas condiciones quirúrgicas locales y debidos a microorganismos poco virulentos^{3,46,49}. Si bien se ha considerado condición *sine qua non* para su uso la fijación con cemento con antibióticos, esto ha sido recientemente cuestionado⁴⁹.

Los pacientes con CIOP no suelen requerir una nueva intervención quirúrgica y siguen una buena evolución con una pauta antibiótica de unas 6 semanas, aunque no está bien establecido el período mínimo necesario de antibioticoterapia⁵⁰.

Bibliografía

1. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo R. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg.* 1996;78-A:512-23.
2. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infections. En: Waldvogel FA, Bisno AL, editors. *Infections associated with indwelling medical devices.* 3rd ed. Washington: ASM Press; 2000. p. 173-209.
3. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351:1645-54.
4. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, et al. Future and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:144-51.
5. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1247-54.
6. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1157-61.
7. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005;125:243-51.
8. Berbari EF, Osmon DR, Duffy MCT, Harmsen RNW, Mandrekar JN, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes. *Clin Infect Dis.* 2006;42:216-23.
9. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2001;32:647-9.
10. Vila J, Soriano A, Mensa J. Bases moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a materiales protésicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:48-55.
11. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis.* 1990;162:96-102.
12. Rodríguez-Martínez JM, Pascual A. Actividad antibacteriana en biocapas bacterianas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:107-14.
13. Anwar H, Strap JL, Costerton JW. Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1347-51.
14. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet.* 2001;358:135-8.
15. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:167-93.
16. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2006;43:961-7.
17. Zappe B, Graf S, Ochsner PE, Zimmerli W, Sendi P. *Propionibacterium* spp. in prosthetic joint infections: a diagnostic challenge. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007; Sep 15 epub ahead of print.
18. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1113-9.
19. Cobo J, García San Miguel L, Euba G, García-Lechuz JM, Pigrau C, Riera M, et al. Tratamiento conservador de las infecciones precoces sobre prótesis articulares. Comunicación n° 97, XIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, mayo 2008.
20. Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cabo J, García-San Miguel L, Cobo J, et al. Análisis multicéntrico y prospectivo del manejo médico-quirúrgico de la infección protésica aguda hematógena. Comunicación n° 103, XIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, mayo 2008.
21. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo R. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg.* 1999;81-A:1434-45.
22. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson H, Peto T, et al (The Osiris Collaborative Study Group). Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2932-9.
23. Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop.* 2002;401:230-8.
24. Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81:672-83.
25. Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007;22 Suppl 2:90-2.
26. El Espera I, Blondet C, Moullart V, Saidi L, Havet E, Mertl P, et al. The usefulness of 99mTc sulfur colloid bone marrow scintigraphy combined with 111In leucocyte scintigraphy in prosthetic joint infection. *Nucl Med Commun.* 2004;25:171-5.
27. 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.
28. Senneville E, Savage C, Nallet I, Yazdanpanah Y, Giraud F, Migraud H, et al. Improved aero-anaerobe recovery from infected prosthetic joint samples taken from 72 patients and collected intraoperatively in Rosenow's broth. *Acta Orthop.* 2006;77:120-4.
29. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007;357:654-63.
30. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Hanna D, Nixon JR, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3281-90.

31. McDowell A, Patrick S. Evaluation of nonculture methods for the detection of prosthetic hip biofilms. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;437:74-82.
32. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthetic retention. *Clin Infect Dis.* 1997;24:914-9.
33. 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.
34. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Zannier A, Curvale G, Raoult D. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of *Staphylococcus*-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1214-8.
35. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE, for the Foreign-Body Infection Study Group. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;279:1537-41.
36. Soriano A, García S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, et al. Treatment of acute post-surgical infection joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:930-3.
37. Barberan J, Aguilar L, Carroquino G, Jiménez MJ, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med.* 2006;119:993.e7-10.
38. Murillo O, Doménech A, García A, Tubau F, Cabellos C, Gudiol F, et al. Efficacy of high doses of levofloxacin in experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:4011-7.
39. Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:353-6.
40. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MCT, Hanssen AD, Keatin MR. Outcome of Penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis.* 2005; 36:845-9.
41. Bernard L, Hoffmeyer P, Assal M, Vadaux P, Schrenzel J, Lew D. Trends in the treatment of orthopaedic prosthetic infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:127-9.
42. Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res.* 2003;414:55-60.
43. 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.
44. Deirmengian C, Greenbaum BA, Lotke PA, Booth RE, 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;18:22-6.
45. Saleh K, Callaghan J, Gioe T, Gross A, Holtzman J, Krackow K, et al. Septic joint replacement: an orthopaedic perspective. *Clin Infect Dis.* 2002;34:868-70.
46. Hanssen AD, Spanghel MJ. Treatment of the infected hip replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;420:63-71.
47. Hanssen AD, Spanghel MJ. Practical applications of antibiotic-loaded bone cement for treatment of infected joint replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:79-85.
48. Murillo O, Euba G, Calatayud L, Domínguez MA, Verdaguier R, Pérez A, et al. Role for intraoperative cultures at the time of second-stage exchange managing infected total arthroplasty. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 (en prensa).
49. García S, Soriano A, Esteban P, Almela M, Gallart X, Mensa J. Utilidad de la adición de antibióticos al cemento en el recambio en un tiempo de la infección crónica de artroplastia total de cadera. *Med Clin (Barc).* 2005;125:138-9.
50. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection diagnosed postoperatively by intraoperative cultures. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;439:38-42.

NOTA

Sección acreditada por el SEAFORMEC. Consultar preguntas de cada artículo en:
<http://www.doyma.es/eimc/formacion>