

Consenso

Diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección de prótesis articulares

Sociedad Española de Quimioterapia
y Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

La infección, junto al aflojamiento, es la complicación principal, más temida y catastrófica de las prótesis articulares. Entre otras, comporta las siguientes consecuencias: defectos esqueléticos, demora en el reimplante, disminución de la calidad de vida y elevado gasto sanitario. En Estados Unidos se colocan unas 400.000 prótesis de cadera y rodilla al año, y en todo el mundo más de un millón. El coste medio del tratamiento de una prótesis infectada (retirada, seis semanas de antibioticoterapia parenteral y sustitución posterior) se ha estimado en unos 50.000\$. Se calcula que el coste global de las infecciones de prótesis en Estados Unidos puede oscilar entre 1,2 y 4 millardos de dólares en reconstrucciones ortopédicas (1).

La incidencia de infección sobre prótesis articulares se ha reducido de forma significativa en las últimas décadas, gracias a factores tales como la mejoría de la técnica quirúrgica, el tratamiento del aire en el quirófano y la profilaxis antibiótica. En la actualidad, las cifras oscilan en torno al 1,5% en las prótesis de cadera y el 2,5% en las de rodilla (2).

Etiopatogenia

El origen más frecuente de estas infecciones se encuentra en la contaminación durante el acto quirúrgico a partir de la flora cutánea del propio paciente, del personal que interviene en la cirugía y del medio ambiente del quirófano, suponiendo más del 60% de los casos. El resto se produce por bacteriemias desde un foco distante, por contigüidad desde uno vecino, por implantación directa en un procedimiento diagnóstico o terapéutico y, más raramente, por infecciones quiescentes del hueso previas al implante que se reactivan por el traumatismo que conlleva su colocación (2-4).

La etiología es bien conocida y existe un claro predominio de las infecciones causadas por microorganismos gram-positivos, que constituyen más del 50% de los casos, particularmente el género *Staphylococcus* (Tabla 1) (4-9). No es intención de este documento revisar los factores patogénicos asociados a este tipo de infecciones, que el lector interesado puede encontrar en otras fuentes (2, 10-15). Además de los factores asociados a los materiales y a los microorganismos, existen otros propios del paciente que predisponen a la infección, como la diabetes *mellitus*, la artritis reumatoide y las sondas vesicales permanentes (1, 2, 4).

Tabla 1. Etiología de las infecciones de prótesis articulares (6).

| Microorganismo | % |
|-----------------------------------|----|
| Estafilococos coagulasa negativos | 22 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 22 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 14 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 7 |
| Bacilos gramnegativos | 25 |
| Anaerobios | 10 |

Tabla 2. Clasificación cronológica de las infecciones de prótesis.

| Tipo de infección | Origen |
|------------------------------------|---------------------------|
| Precoz: 1 ^{er} mes | Durante la cirugía |
| Intermedia: 2-6 meses tras cirugía | Durante la cirugía |
| Tardía: 6-12 meses tras cirugía | Bacteriemia o contigüidad |

Clasificación

Se han realizado varias clasificaciones de las infecciones de prótesis articulares, fundamentalmente con una base cronológica. Hoy se acepta la idea de que una infección que se presenta en el primer mes postoperatorio (infección precoz) verosímilmente ha sido adquirida durante el acto quirúrgico y puede intentar tratarse para mantener la prótesis. La infección que se presenta entre el segundo y el sexto mes tras la cirugía (infección intermedia) sigue teniendo en la mayoría de los casos un origen quirúrgico, pero no siempre el tratamiento permite mantener la prótesis. Finalmente, debemos considerar las que ocurren transcurridos al menos seis a doce meses tras la intervención (infecciones tardías), en las cuales el mecanismo de llegada de los patógenos a la prótesis no suele guardar relación con la cirugía (hematógena o por contigüidad) (7, 8) (Tabla 2).

DIAGNÓSTICO

¿Cuándo debe considerarse infectada una prótesis?

La infección de una prótesis articular sólo es clara e incontestable en situaciones flagrantes o extremas. Se trata de pacientes con pus alrededor de la prótesis durante la cirugía o con fístulas que alcanzan la propia prótesis. Fuera de estas circunstancias, puede afirmarse que distintos signos clínicos, datos de laboratorio o pruebas de imagen sugieren la infección, pero ninguno de ellos la establece de forma incuestionable por sí mismo. Por el contrario, cualquier combinación de datos sobre inflamación local y ma-

nifestaciones compatibles con una respuesta inflamatoria sistémica o disfunción (dolorosa o no) de la prótesis, debe obligar a incluir la infección en el diagnóstico diferencial (Tabla 3) (9, 10).

La fiebre aparece en menos de la mitad de los casos y ni su presencia establece el diagnóstico de infección de la prótesis, ni su ausencia puede utilizarse para excluirla. En el periodo postoperatorio la fiebre es un signo muy inespecífico que pocas veces se correlaciona con la infección de la prótesis (11-13). Los signos inflamatorios locales, como eritema, calor y tumefacción de la piel, pueden ser más o menos manifiestos dependiendo de la localización de la prótesis. Su presencia tiene tanto más valor predictivo de infección en la medida en que se presenten como una manifestación tardía y no inmediatamente en el postoperatorio. No existe un momento crítico determinado a partir del cual deban desaparecer todos los signos inflamatorios de la cirugía. Muchos de ellos deben cesar en los primeros 14 días y la mayoría antes de ocho semanas, pero los que persisten o aparecen después de seis meses deben ser considerados siempre como muy sospechosos de infección (13). Los signos inflamatorios suelen ser más manifiestos en las prótesis más próximas a la superficie de la piel.

Los parámetros de laboratorio son igualmente inespecíficos. Aunque en la mayoría de los pacientes la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva suelen volver a la normalidad dentro de las tres semanas siguientes a la intervención, su elevación puede persistir hasta un año después. Por lo general, es un dato más constante la vuelta a la normalidad de la proteína C reactiva en las tres primeras semanas (13-15). Su significación aumenta cuando se descartan otras enfermedades inflamatorias (13, 16).

Ante los signos o síntomas antes mencionados (Tabla 3) el paciente debe ser remitido a un experto para su evaluación.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas y de laboratorio que deben hacer sospechar infección de prótesis tras el implante.

- Dolor
- Calor
- Rubor
- Tumefacción
- Fiebre
- Leucocitosis
- Aumento de la velocidad de sedimentación globular
- Aumento de la proteína C reactiva

¿Cuál es el valor diagnóstico de las pruebas de imagen?

Las pruebas de imagen tampoco resuelven plenamente las cuestiones anteriores y su mayor utilidad es el valor predictivo negativo elevado que pueden tener en pacientes que se presentan con molestias después de seis meses tras la intervención. Por tanto, no valen para el diagnóstico de las infecciones precoces.

La radiografía simple no es útil para hacer un diagnóstico precoz de la infección, pues los signos más característicos (radiotransparencia de la interfase cemento-hueso de >2 mm, osteólisis periprotésica, reacción periosteal y modificaciones en la posición de los elementos del implante) tardan al menos seis meses en mostrarse y son los mismos que aparecen en el aflojamiento, por lo que ni siquiera permite hacer la distinción entre ambos procesos (1, 13, 17-21).

La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc MDP (tecnecio 99 metaestable metilén difosfonato) tiene una gran sensibilidad, pero carece de especificidad ya que no distingue entre infección y aflojamiento, y en ausencia de complicaciones es positiva al menos durante los seis primeros meses tras la intervención. Su asociación con citrato de ⁶⁷Ga no supone un gran beneficio, sólo un aumento de la especificidad. Los leucocitos marcados con ¹¹¹In o ^{99m}Tc HMPAO (tecnecio 99 metaestable hexametilpropilenoamina oxima) sólo mejoran la sensibilidad y son relativamente insensibles a las infecciones de bajo grado. La utilidad de la gammagrafía ósea radica en su alto valor predictivo negativo, por lo que la falta de captación es muy indicativa de que no hay infección (22-27).

La ecografía es de gran ayuda en la localización de hematomas y abscesos, y sirve de guía para la aspiración percutánea con aguja (28-30).

La tomografía computarizada no es de gran utilidad en estas circunstancias por las interferencias que aparecen con el material protésico. La resonancia magnética tampoco es el método diagnóstico de elección y sólo está permitido realizarla cuando el implante no es de material ferromagnético (31, 32).

¿Es posible asegurar el diagnóstico en las anteriores circunstancias basándose en los resultados microbiológicos?

El hallazgo de microorganismos en el cultivo de muestras articulares obtenidas en condiciones óptimas de asepsia (durante la intervención quirúrgica o fuera de ella) es de gran valor diagnóstico, pero no está exenta de matices.

El diagnóstico de infección es incuestionable ante la obtención de microorganismos que en ningún caso puedan

formar parte de la flora cutánea ni ser contaminantes de laboratorio. Es prudente recordar que, entre otros, los microorganismos que pueden formar parte de la flora cutánea son *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. y *Streptococcus* del grupo *viridans* (33).

La ausencia de microorganismos detectables no excluye absolutamente la posible infección de la prótesis. El valor predictivo negativo aumenta, sin embargo, con el número de muestras en que se repite la negatividad, en pacientes que no han recibido tratamiento antimicrobiano y cuando se realiza un muestreo en distintos puntos. Debe tenerse bien presente que la metodología utilizada para el cultivo puede ser también un factor limitante (13, 16, 31, 34). De no utilizarse medios para el aislamiento de bacterias anaerobias o técnicas precisas para la recuperación de hongos o micobacterias, no se puede atribuir valor negativo a su ausencia.

Para mejorar el rendimiento de los cultivos es deseable no utilizar torundas al tomar las muestras. Ante la escasez de material siempre puede hacerse un lavado con suero fisiológico aspirando con jeringa y aguja.

Otro problema importante es el del valor predictivo positivo de los microorganismos hallados en muestras articulares que pueden formar parte de la flora cutánea normal. El mejor ejemplo es el aislamiento de *Staphylococcus epidermidis* en un líquido sinovial. Su valor debe juzgarse con precaución y se refuerza ante un contexto clínico sugerente de infección y particularmente ante la repetición de aislamientos idénticos en varios puntos o en varios momentos sucesivos (35, 36).

La tinción de Gram sólo es positiva en el 25% de los casos, pero la presencia de microorganismos contribuye a la credibilidad de los resultados del cultivo. La negatividad de la tinción de Gram es frecuente en casos de infección probada y, por tanto, en absoluto excluye la existencia de infección (33, 37, 38). El criterio de infección se apoya también en el hallazgo de más de cinco polimorfonucleares por campo de 400 aumentos en cinco campos diferentes en biopsias intraoperatorias, cuya sensibilidad y especificidad superan el 90% (13, 16, 39).

Globalmente puede decirse que los cultivos tienen una sensibilidad del 70% y una especificidad del 80% al 90% (13, 16, 31, 34).

El cultivo de la secreción que puede obtenerse en una fístula debe interpretarse con gran precaución, ya que puede corresponder a una infección superficial o a una colonización de la propia fístula (40).

El cultivo de las muestras intraoperatorias tiene el mayor valor diagnóstico y tradicionalmente ha sido considerado como el patrón oro. Se aconseja enviar tres a seis muestras tomadas de distintos puntos, aceptando la existencia de

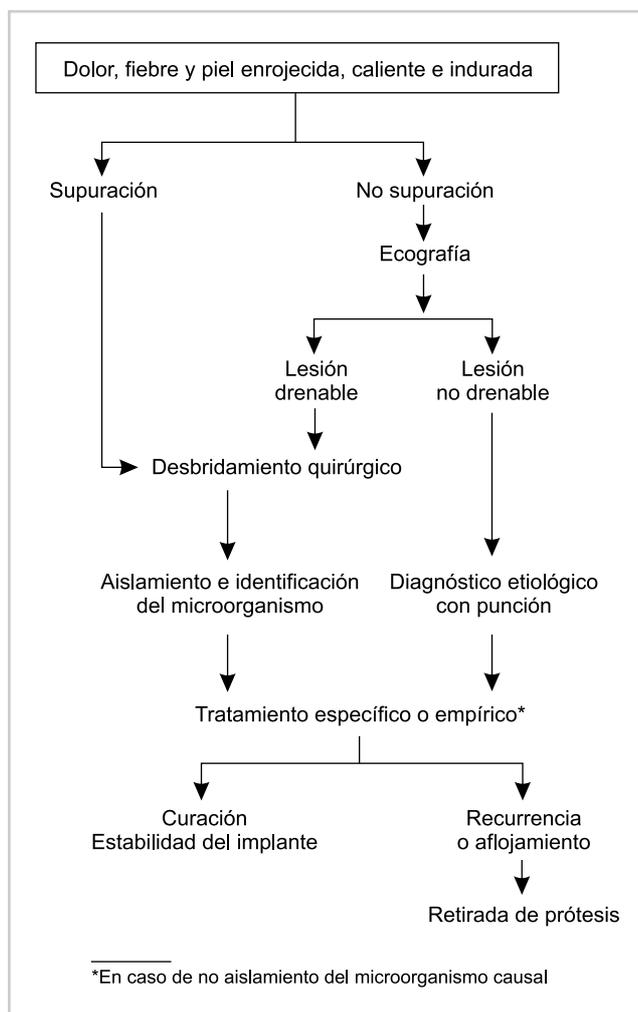


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de las infecciones agudas de prótesis articulares.

infección si hay tres o más cultivos positivos de diferente localización en el caso de microorganismos posiblemente contaminantes. La presencia de un solo aislamiento de un microorganismo de probada patogenicidad es suficiente. El uso de la reacción en cadena de la polimerasa no está bien establecido en el diagnóstico de la infección de prótesis articulares (2, 8, 24, 39).

Toda muestra de tejido obtenida de los bordes de una prótesis articular debe ser enviada tanto al servicio de microbiología como al de anatomía patológica (40, 41).

La Fig. 1 muestra un esquema de aproximación diagnóstica en las infecciones de prótesis articulares.

TRATAMIENTO

En la actualidad el tratamiento no está bien definido y los resultados son insatisfactorios. Su finalidad es curar la

Tabla 4. Tipos de tratamiento de las infecciones de prótesis y sus indicaciones.

- 1) Desbridamiento + antibioticoterapia prolongada:
Infecciones precoces, algunas intermedias y tardías con prótesis estable.
- 2) Retirada de prótesis + reimplante:
Infección intermedia con prótesis aflojada y la mayoría de las tardías.
 - Un tiempo (antibiótico en cemento ± antibioticoterapia sistémica):
Ausencia de pus al abrir la articulación
Aislamiento de microorganismos poco virulentos
 - Dos tiempos (antibioticoterapia sistémica i.v. 4-6 semanas entre retirada y reimplante)
- 3) Tratamiento antimicrobiano supresor crónico:
Infección de cualquier tipo con prótesis estable e imposibilidad de reimplante.

Tabla 5. Elección del tratamiento antimicrobiano para las infecciones de prótesis.

- 1) Tratamiento empírico:
 - No aceptable en la mayoría de los casos
 - Cubrir siempre *Staphylococcus* spp. resistentes a meticilina:
Elección: teicoplanina ± rifampicina
Alternativa: vancomicina ± rifampicina
- 2) Infección por estafilococos:
 - *Staphylococcus* spp. resistentes a meticilina:
teicoplanina o vancomicina ± rifampicina
 - Tratamiento oral prolongado:
Elección: fluoroquinolona (levofloxacino, ofloxacino o ciprofloxacino) + rifampicina
Alternativa: cotrimoxazol + rifampicina
- 3) Infección por otros cocos grampositivos, bacilos gramnegativos o anaerobios:
Según la sensibilidad del microorganismo

infección, eliminar el dolor y restaurar la funcionalidad de la articulación con los menores efectos secundarios posibles. Está condicionado por la estabilidad de la prótesis y el tipo de infección (8, 42-50) (Tablas 4 a 6).

¿Qué pacientes pueden ser tratados sin retirar la prótesis?

Sólo se puede intentar salvar las prótesis infectadas que se mantienen ancladas y con buen estado funcional, particularmente cuando se trate de microorganismos cuya sensibilidad *in vitro* permita tratamientos por vía oral a largo plazo, como sucede con los del género *Staphylococcus* (51-

Tabla 6. Dosis de los antimicrobianos en adultos.

| | |
|------------------------|--|
| Cloxacilina | 2 g/4-6 h i.v., 1 g/4 h p.o. |
| Amoxicilina-ác. clav. | 2-0,2 g/8 h i.v., 875-125 mg/6-8 h p.o. |
| Ampicilina-sulbactam | 1-0,5 g/6-8 h i.v., 375-750 mg/8-12 h p.o. |
| Piperacilina-tazobact. | 4-0,5 g/6-8 h i.v. |
| Cefazolina | 1 g/6 h i.v. |
| Cefoxitina | 1-2 g/4-6 h i.v.-i.m. |
| Cefotaxima | 1-2 g/6-8 h i.v. |
| Ceftriaxona | 2 g/12-24 h i.v.-i.m. |
| Ceftazidima | 1-2 g/6-8 h i.v. |
| Cefepima | 1-2 g/8-12 h i.v. |
| Aztreonam | 1-2 g/6-8 h i.v. |
| Imipenem | 1 g/8 h i.v. |
| Meropenem | 1 g/8 h i.v. |
| Vancomicina | 1 g/12 h i.v. |
| Teicoplanina | 400-800 mg/24 h i.v.-i.m. |
| Ciprofloxacino | 200-400 mg/12 h i.v., 500-750 mg/12 h p.o. |
| Ofloxacino | 200 mg/12 h i.v., 200-400 mg/12 h p.o. |
| Levofloxacino | 500 mg/24 h i.v., 500 mg/24 h p.o. |
| Cotrimoxazol | 800-160 mg/8-12 h i.v.-p.o. |
| Clindamicina | 600 mg/6-8 h i.v., 300 mg/6-8 h p.o. |
| Rifampicina | 600-900 mg/24 h i.v.-p.o. |
| Fosfomicina | 1 g/6 h i.v.-p.o. |
| Metronidazol | 500 mg/8 h i.v.-p.o. |

55). La experiencia con bacilos gramnegativos es muy escasa.

La esencia para poder intentar la salvación de una prótesis infectada consiste en el desbridamiento muy precoz tras la aparición de los síntomas. Este periodo se cifra, en algunos estudios, en los primeros 5 a 14 días de infección en el periodo postoperatorio inmediato (43-47). Esto supone, en la práctica, un grupo pequeño y selecto del total de pacientes que sufren infección de la prótesis en una institución. Las probabilidades de éxito son tanto mayores cuanto más precoz es la intervención con desbridamiento y limpieza periprotésica, y requiere complementariamente un uso prolongado de antimicrobianos "supresores" (56-67).

En algunas infecciones tardías, con un inicio muy agudo, ciertos autores consideran que pueden aplicarse los criterios de la infección precoz y existen posibilidades de salvar la prótesis con desbridamiento quirúrgico rápido y tratamiento antimicrobiano, pero numéricamente el éxito en esta situación es poco frecuente (48).

Otro motivo para intentar conservar una prótesis es que las circunstancias del paciente impidan una cirugía que supondría un riesgo excesivo para su vida, o que la desinserción pueda dejar lesiones óseas irreparables que impidan una futura reimplantación. Estos pacientes serían candidatos a un tratamiento antimicrobiano supresor, que en ocasiones se ha mostrado curativo.

¿Cuándo se debe retirar la prótesis infectada?

En ausencia de una contraindicación médica o quirúrgica absoluta para retirar una prótesis, las siguientes circunstancias indican hacerlo:

- Siempre que la prótesis esté aflojada y no sea funcional.
- En infecciones protésicas tardías (generalmente hematogénas o por contigüidad), la decisión de retirar la prótesis surge siempre de la combinación de una serie de factores, entre los que hay que considerar la edad y calidad de vida del paciente, los riesgos de la cirugía de retirada, las posibilidades de tratamiento médico tolerable a largo plazo y las probabilidades que la literatura médica ofrece de "curación" en casos semejantes. Entendemos en este segundo grupo que la prótesis se mantiene funcional. De forma global, es preciso conocer que las posibilidades de salvar a largo plazo una prótesis en esta situación son bajas y que la retirada precoz es la opción principal, excepto en las infecciones que se presentan de forma aguda y se actúa precozmente, como se ha comentado con anterioridad. A modo de ejemplo, las infecciones causadas por enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* tienen muy pocas posibilidades de curación real a largo plazo.
- En pacientes con situaciones intermedias, cuya infección se manifiesta entre el segundo y sexto mes tras la implantación y con prótesis estable o funcional, no existe una evidencia de cuál es la mejor aproximación y entran en juego los mismos factores comentados para la infección de prótesis tardía. Los participantes del consenso se inclinan por una revisión quirúrgica. En los pacientes en que la exploración quirúrgica demuestra una prótesis estable, ha sido posible desbridar adecuadamente la zona infectada y existe un microorganismo tratable con antimicrobianos por vía oral a largo plazo, proponemos la opción de mantener la prótesis con tratamiento antibiótico y vigilar su evolución.

¿Cuáles son las indicaciones de retirada urgente de la prótesis?

La aparición de una artritis séptica por microorganismos piógenos, acompañada de un cuadro de sepsis grave que amenaza la vida, es sin duda una indicación urgente de retirada de la prótesis.

El riesgo de que esa infección cree metástasis sépticas, particularmente en pacientes con dispositivos endovasculares, es otra razón para proceder a una retirada inmediata.

¿Cuál es el momento oportuno de reimplantar una prótesis tras la retirada de una anterior por infección?

El reimplante es la alternativa terapéutica más deseable para el enfermo con una infección de prótesis articular, con la que se han obtenido los mejores resultados funcionales y la mayor satisfacción para el paciente, pero está contraindicado en las siguientes situaciones: mala situación clínica del paciente para una nueva intervención quirúrgica, persistencia de la infección, graves daños en la piel y tejidos blandos, pérdida extensa de hueso y presencia de circunstancias que hagan altamente probable una reinfección (2).

El reimplante se puede hacer en uno o dos tiempos. La colocación de una segunda prótesis en el mismo tiempo quirúrgico en que se retira la infectada se desaconseja cuando haya una fístula, pus en la articulación o se aíslen microorganismos virulentos como *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos. En caso de realizar un reimplante en un primer estadio, se recomienda hacer la fijación con cemento impregnado de antibiótico, con lo cual se han alcanzado mejores tasas de curación (70% a 80%) que si se emplea cemento simple. La continuación con un tratamiento antimicrobiano sistémico no está bien estandarizada. Sus ventajas son un coste sanitario más bajo y una menor morbilidad, y la facilidad para la reinscripción. El procedimiento está especialmente recomendado en pacientes que precisan una rehabilitación funcional urgente, primordialmente los enfermos de edad avanzada. Como inconvenientes destacan la imposibilidad de utilizar un antibiótico específico en el cemento por el desconocimiento del agente etiológico, la dificultad de extraer la prótesis en caso de que se infecte de nuevo y el mayor número de aflojamientos asépticos (2, 4, 8).

El reimplante en un segundo tiempo es la mejor opción. Se lleva a cabo tras un periodo variable con antibióticos por vía sistémica (cuatro a seis semanas es lo más aceptado) una vez retirada la prótesis infectada. Entre tanto se colocan moldes de cemento con antibióticos y en los últimos años se vienen utilizando prótesis de cemento acrílico también con antibióticos, que mantienen la funcionalidad del miembro hasta la colocación del implante definitivo. Las tasas de curación son algo más elevadas (85% a 97%) que con el anterior sistema, aunque no se han hecho estudios comparativos entre uno y otro. No se ha demostrado que los resultados varíen con la adición de antibióticos al cemento, aunque es una práctica relativamente extendida (8).

En el reimplante en un segundo tiempo se pueden emplear prótesis porosas fijadas sin cemento para evitar el efecto deletéreo que el cemento de polimetilmetacrilato ejerce sobre los mecanismos defensivos en el espacio periprotésico,

pero los aflojamientos asépticos parecen ser más frecuentes y la recuperación funcional peor (2, 8, 50). Los injertos óseos necesarios, a veces, para reconstruir los graves defectos causados por la infección, no aumentan el riesgo de reinfección (2, 8, 50, 51).

¿Cuánto debe durar el tratamiento tras retirar la prótesis?

La duración óptima no se sabe con certeza, pero en numerosos trabajos se ha observado que con cuatro a seis semanas es suficiente. No obstante, puede ser razonable mantener los antibióticos hasta que los cultivos se negativicen y la proteína C reactiva se normalice (4, 8, 52).

¿Qué fármacos deben utilizarse en los pacientes para los que no hay o no es posible un tratamiento etiológico?

Es indispensable comenzar por afirmar que la ausencia de un diagnóstico etiológico es "poco tolerable" en el terreno de la infección de la prótesis articular, y que existen muy pocas circunstancias en que la situación del paciente no pueda esperar a que se obtengan las muestras adecuadas.

Las muestras tomadas por punción múltiple, antes o durante la intervención quirúrgica, deben obtenerse con la mejor garantía de éxito y por tanto sin tratamiento previo. Los tratamientos previos, justificados por algunos por el propio hecho de la intervención quirúrgica, son injustificables en casi todas las circunstancias.

El único tratamiento empírico que se puede explicar, en la mayoría de los casos, es el que se administra tras el procedimiento de obtención de dichas muestras y hasta la llegada de la información microbiológica.

En ausencia de interferencia con antibióticos, la negatividad de los cultivos, sin que excluya la etiología infecciosa del cuadro, obliga a ponerla en cuestión.

Sea como fuere, el tratamiento empírico debe tener, a juicio de los participantes en este consenso, un carácter de interinidad e incluir entre sus objetivos la cobertura adecuada de al menos el género *Staphylococcus* y de *P. aeruginosa* en el caso de gravedad extrema del paciente. En nuestro medio, empíricamente, debe considerarse siempre que los estafilococos tienen una posibilidad elevada de ser resistentes a la metilicina y, por tanto, el tratamiento empírico correcto requiere la administración de glucopéptidos (teicoplanina o vancomicina) asociados o no a rifampicina (Fig. 2). Es más dudosa la necesidad de tratamiento empírico para microorganismos gramnegativos en los pacientes que se encuentren en una situación clínicamente estable.

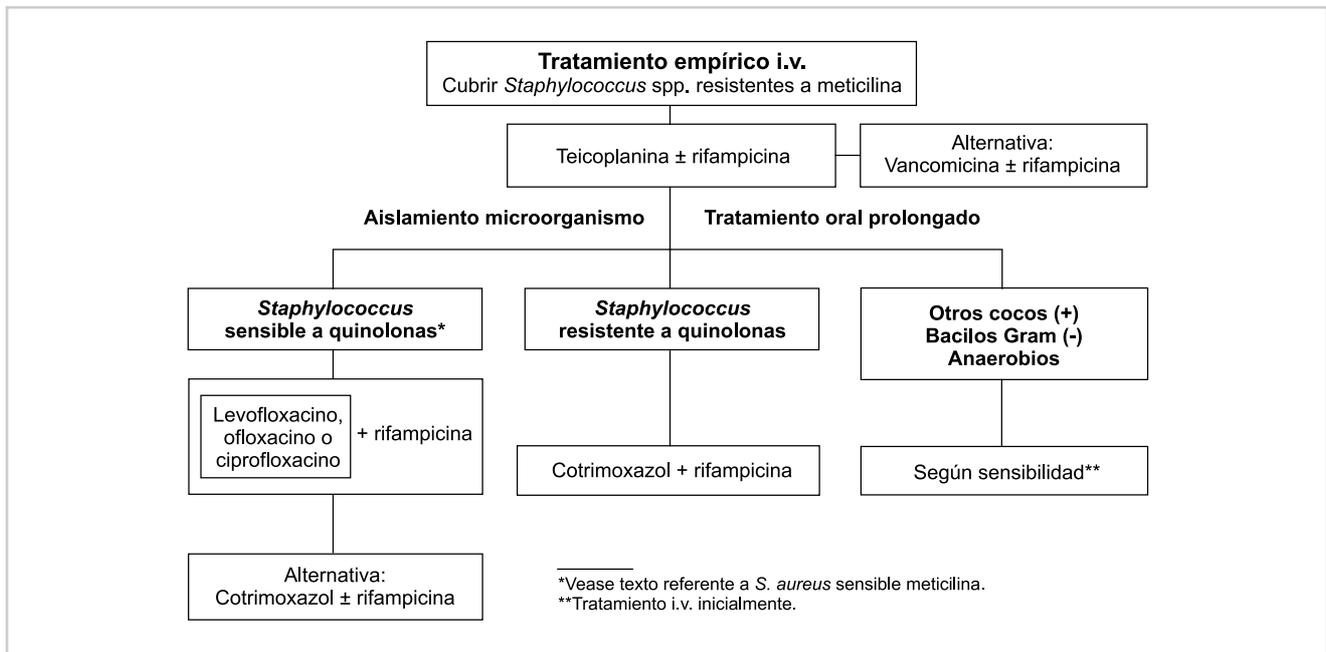


Figura 2. Recomendación de tratamiento (esquema terapéutico) de las infecciones de prótesis.

¿Cuál es el tratamiento antibiótico al disponer del diagnóstico etiológico?

Los antimicrobianos son menos efectivos en estas infecciones por el efecto negativo que ejerce el cuerpo extraño sobre los sistemas defensivos y la formación de limo. Se deben elegir fármacos activos sobre los microorganismos aislados, que alcancen buenas concentraciones y sean estables en el hueso y en el limo, no inductores de resistencias y con poca toxicidad (1). La administración se puede hacer por vía intravenosa, oral o local.

Uno de los problemas más importantes es el tratamiento de los estafilococos resistentes a la meticilina (y por ende a todos los betalactámicos). Estos microorganismos no pueden tratarse con quinolonas, ya que son resistentes o desarrollan resistencia rápidamente, y con frecuencia son también resistentes a la rifampicina. Ello obliga al uso de glucopéptidos por vía intravenosa. Para el tratamiento a largo plazo, la teicoplanina es más conveniente que la vancomicina por alcanzar mayores concentraciones óseas (65% de la sérica) y por sus características farmacocinéticas (larga semivida, dosis única diaria y administración tanto intravenosa como intramuscular), que posibilitan tratamientos prolongados, incluso domiciliarios (53).

¿Monoterapia o tratamiento combinado?

Es importante distinguir entre el tratamiento de la prótesis mientras está implantada, que generalmente es un tra-

tamiento supresor largo, y el tratamiento de la osteomielitis residual cuando la prótesis ha sido retirada. En este segundo caso las recomendaciones derivan de aplicar a esta situación los conceptos adquiridos en el tratamiento de la osteomielitis crónica.

En la infección estafilocócica (por microorganismos sensibles a la meticilina) se recomienda en la actualidad la terapia combinada con rifampicina y otro antibiótico por los buenos resultados obtenidos (Tabla 5 y Fig. 2) (44, 49, 54, 55). La utilidad de la rifampicina radica en su buena actividad sobre *Staphylococcus* spp., con la ventaja añadida sobre los betalactámicos y los glucopéptidos de actuar en la fase estacionaria bacteriana, y de su excelente penetración en tejidos y fluidos corporales y en el interior de los fagocitos. La rifampicina no se ha de utilizar en monoterapia por el rápido desarrollo de resistencias, lo cual podría ocurrir aun en tratamientos combinados si el antibiótico acompañante pierde la actividad sobre el microorganismo que produce la infección (44).

La asociación de una fluoroquinolona y rifampicina, a pesar de su antagonismo *in vitro*, ha conseguido tasas de curación del 74% al 100% en el tratamiento de osteomielitis estafilocócicas y ha demostrado ser más eficaz que los betalactámicos (44, 49, 54, 55). Con las modernas fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación sólo hay experiencia con levofloxacino, aunque poco extensa, pero por su mayor actividad sobre los cocos grampositivos, incluido *S. aureus* sensible a la meticilina, es de esperar que su com-

portamiento sea igual o mejor que el de ciprofloxacino y ofloxacino (56-59). Otras ventajas del levofloxacino son la mayor concentración ósea, la dosis única diaria, la elevada biodisponibilidad oral (>95%), la posibilidad de hacer tratamientos secuenciales (de vía intravenosa a vía oral) con bioequivalencia de dosis y su perfil de seguridad, especialmente en tratamientos a largo plazo; argumentos éstos de importancia a la hora de tomar decisiones terapéuticas en las infecciones de prótesis articulares (56, 57, 59, 60). La comodidad y tolerabilidad de estos tratamientos combinados orales han permitido prolongarlos durante meses (tres a nueve meses). No se conoce la duración ideal del tratamiento supresor, pero depende de que la prótesis se mantenga o no (49). La rifampicina también se ha asociado a otros antibióticos, como ácido fusídico y cotrimoxazol, con buenos resultados, pero la experiencia es más reducida (61, 62).

¿El tratamiento debe ser parenteral o puede ser oral?

La administración se puede hacer por vía intravenosa u oral. La primera ruta no permite tratamientos muy prolongados, a veces necesarios en estos pacientes. En los últimos años contamos con antibióticos orales de elevada biodisponibilidad, que pueden sustituir total o parcialmente a los intravenosos, lo cual ha motivado cambios en el tiempo que se pueden tratar estas infecciones. Además, posibilitan el tratamiento ambulatorio de los pacientes, mejorando su calidad de vida y reduciendo gastos. Así se han utilizado el cotrimoxazol y sobre todo algunas fluoroquinolonas, como ciprofloxacino y ofloxacino, en monoterapia y en asociación con otros antibióticos para evitar resistencias (Fig. 2) (44, 49, 54, 55, 61, 62). Esta opción nos parece especialmente útil en las infecciones intermedias si se opta por conservar la prótesis, pues tratamientos durante meses han demostrado buena capacidad supresora cuando no es posible la cirugía (49).

¿Cuándo está indicado el tratamiento antibiótico local?

Su principal indicación, mezclado con el cemento, es el reimplante en un primer estadio, independientemente de la continuidad o no con antimicrobianos sistémicos. También se recomienda en la implantación en un segundo tiempo (2, 17). Los antibióticos más utilizados de forma local, en cementos o rosarios, son los aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina) por la posible alergia a los betalactámicos. Otros menos usados son vancomicina, eritromicina, clindamicina y colistina. Deben cumplir una serie de requi-

sitos: no debilitar el cemento, hipersensibilidad baja, estabilidad a la temperatura corporal y a más de 100 °C, hidrosolubilidad para tener una incorporación estable, liberación adecuada y acción bactericida.

Con estos procedimientos se consigue una liberación retardada y prolongada del antimicrobiano (semanas, meses o incluso años) y unas concentraciones locales elevadas (cinco a diez veces mayores que las alcanzadas por vía sistémica y muy por encima de la CMI de los microorganismos causales) y séricas mínimas (<3 mg/l) que prácticamente anulan su toxicidad (13, 63, 64). Los rosarios, además, ofrecen las ventajas de rellenar espacios muertos y poder ser retirados en caso de hipersensibilidad. No obstante, siempre deben extraerse unas seis semanas después de su colocación, con el consiguiente sufrimiento para el paciente y el riesgo de infección (65). Una nueva alternativa, que evita este inconveniente, es la utilización de materiales biodegradables como el colágeno, del que asociado a gentamicina hay cierta experiencia. Es flexible y se puede cortar en pequeños fragmentos, lo que facilita su introducción en pequeños espacios y cavidades (66).

¿Existe el concepto de supresión permanente? ¿A quién debe aplicarse?

El tratamiento antimicrobiano supresor crónico constituye una alternativa terapéutica en los pacientes en que por diversas razones no es posible retirar la prótesis infectada. Su objetivo es la reducción de las manifestaciones de la infección y la conservación de la funcionalidad articular. La utilización, durante largos periodos de tiempo, de antibióticos capaces de actuar frente a bacterias en fase estacionaria, de localización intracelular y adheridas a superficies inertes, como la rifampicina, ha cambiado la situación en las infecciones estafilocócicas. En diversos ensayos clínicos, algunos iniciados con fines supresores, la rifampicina asociada a otros antibióticos, sobre todo fluoroquinolonas, no sólo ha hecho posible el control de la infección sino que la ha erradicado en porcentajes superiores al 70% (55, 67). Estos resultados tan prometedores hacen del tratamiento antimicrobiano supresor una realidad válida en nuestros días, teniendo como principales condiciones la estabilidad del implante, el conocimiento del microorganismo causal y de su sensibilidad, la falta de infección sistémica, la posibilidad de un tratamiento oral prolongado bien tolerado y el cumplimiento por parte del paciente. No obstante, su indicación, duración y eficacia están aún por definir, pero parece determinante la rapidez en el diagnóstico de la infección y en el inicio del tratamiento (desbridamiento y antibioterapia), y no tanto que sólo deban ser tratadas así las infecciones por microorganismos poco virulentos (46).

¿Qué controles son necesarios para evaluar al paciente tratado?

En este apartado debemos distinguir entre el control del paciente en tratamiento y el seguimiento que se hace una vez finalizado éste.

El control del paciente en tratamiento incluye la evolución de la propia infección y los posibles efectos adversos de los fármacos administrados, en particular cuando se emplean terapias orales de larga duración. Sobre la infección, hay que vigilar la mejoría de las manifestaciones clínicas (dolor, tumefacción, supuración, etc.) y algunos parámetros biológicos como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, que deben ir descendiendo a la par que van desapareciendo los síntomas y signos. No hay datos exactos acerca de cuándo se debe producir la normalización, pero la ausencia de mejoría a partir de la segunda semana es sospechosa de falta de eficiencia del tratamiento instaurado. Es deseable, por tanto, tener una determinación previa de los mencionados parámetros biológicos al inicio del tratamiento. En cuanto a las técnicas de imagen, la desaparición de los signos de infección en la radiografía simple y de la captación del isótopo en la gammagrafía son buenas señales.

Con respecto a los efectos secundarios de los antibióticos hay que vigilar aspectos clínicos y biológicos (hemograma y bioquímica sérica), naturalmente dependiendo de los antimicrobianos empleados.

La frecuencia con que se deben hacer las determinaciones sanguíneas no está clara, pero una buena norma puede ser semanalmente durante el primer mes de tratamiento, pudiendo pasar a ser quincenal o mensual después, si no ha habido ninguna complicación. La repetición de la radiografía puede ser más espaciada ya que la evolución de las lesiones es lenta. La gammagrafía ósea sólo hay que realizarla al final del tratamiento para ver si la captación inicial del isótopo ha desaparecido.

El seguimiento del enfermo tratado tampoco está reglamentado, pero el sentido común indica que debe ser visitado cada tres a seis meses, al menos durante el primer año, pudiendo hacerse después anualmente. En estas visitas, además de la observación clínica, hay que solicitar un hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y radiografía simple.

¿Cuál es la indicación y cuáles son los fármacos adecuados para la profilaxis antibiótica en cirugía de implantación de prótesis?

En el momento actual la profilaxis antimicrobiana primaria ante la implantación de una prótesis articular se con-

sidera un estándar de calidad indiscutible, ya que puede disminuir la incidencia de infección de la prótesis, tanto precoz como tardía (68-79). La profilaxis puede hacerse mediante la administración de antimicrobianos por vía sistémica, "con carácter regional" o incluyéndolos en el cemento y en el material implantable.

El uso sistémico es el más ampliamente aceptado. El antimicrobiano elegido debe ser activo frente a una parte importante de los agentes más frecuentemente causantes de infección, debe tener un perfil farmacocinético que asegure su presencia en cantidad adecuada en el sitio quirúrgico y en el momento preciso, debe ser bien tolerado por el enfermo y su uso debe implicar poco riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas.

La actividad principal de los fármacos elegidos para la profilaxis debe ser frente a bacterias grampositivas. Los fármacos de primera elección, en el momento presente, son las cefalosporinas, particularmente las de primera generación, como la cefazolina. En los pacientes que no pueden recibir cefalosporinas por intolerancia, y en lugares donde la incidencia de infecciones por microorganismos resistentes a los betalactámicos es muy elevada, se recomienda el uso alternativo de glucopéptidos. Estudios comparativos entre glucopéptidos y cefalosporinas no han demostrado diferencias significativas en cuanto a eficacia (73-76). Las ventajas de las cefalosporinas residen en la amplia experiencia que con ellas se tiene, su buena tolerabilidad y su bajo precio. La mayor preocupación es que son inactivas frente a los estafilococos coagulasa negativos y coagulasa positivos resistentes a la metilicina, que en muchos centros constituyen los microorganismos más frecuentemente causantes de infección en prótesis. Los glucopéptidos, por su parte, tienen una excelente actividad frente a dichos microorganismos y nula sobre los gramnegativos, y son fármacos no siempre bien tolerados. Actualmente se procura no generalizar su uso por el riesgo que tienen de inducir resistencias en grampositivos, porque son fármacos muy necesarios e imprescindibles en la terapéutica.

En un estudio multicéntrico y aleatorizado realizado en Italia (73) se comparó la profilaxis con una dosis única de teicoplanina (400 mg por vía intravenosa en el momento de la anestesia) frente a cinco dosis de cefazolina administradas durante un periodo de 24 horas (2 g en la inducción anestésica seguido de 1 g cada 6 horas en el postoperatorio) en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla. De los 860 pacientes incluidos, 427 recibieron teicoplanina y 433 cefazolina. Tuvieron una infección de la herida quirúrgica seis enfermos del grupo de teicoplanina (1,5%) y siete del grupo de cefazolina (1,7%), y tampoco hubo diferencias a largo plazo en la tasa de infecciones de otro tipo. Se pro-

dujeron efectos indeseables en el 0,7% de los tratados con teicoplanina y en el 2,1% de los que recibieron cefazolina.

No hay duda de que el momento de instaurar la profilaxis es el de la inducción de la anestesia y no antes. Se discute, sin embargo, la duración adecuada. En la actualidad no hay datos que justifiquen una duración que supere el tiempo de cirugía o, como máximo, las 24 horas siguientes.

El uso regional de antibióticos consiste en su administración por una vena distal a la prótesis que va a ser implantada después de haber realizado la compresión con un manguito para producir isquemia. Esto garantiza elevadas concentraciones locales durante el tiempo de cirugía. La técnica, que resulta ingeniosa e interesante, no es aplicable a todas las prótesis, obliga a canalizar venas distales en las extremidades inferiores y no ha demostrado mayor eficacia que la administración sistémica. Se ha realizado con dosis habituales de teicoplanina inmediatamente después de que se infle el manguito de compresión (77).

La inclusión de antibióticos en el cemento o su aplicación en la vecindad de la prótesis puede ser tan útil como una profilaxis sistémica y no es incompatible con ella, pero tampoco se ha demostrado superioridad de esta técnica sobre la administración sistémica convencional de antibióticos.

¿Cuándo y cómo se debe hacer profilaxis secundaria en los pacientes con prótesis articulares sometidos a otro procedimiento?

A pesar de las catastróficas consecuencias de las infecciones de prótesis articulares, en la actualidad no debemos recomendar la profilaxis antibiótica secundaria en los pacientes con implantes articulares que vayan a ser sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos que puedan causar bacteriemias. Los efectos adversos y el gasto sanitario que comporta este uso supera a los del tratamiento de la infección de la propia prótesis. No obstante, parece razonable llevarla a cabo ante infecciones localizadas sobre las que se vaya a actuar quirúrgicamente o a hacer alguna manipulación endoscópica, pero sería mejor retrasar estos procedimientos hasta que la infección haya curado. La elección del antibiótico dependerá del microorganismo aislado o se realizará empíricamente de acuerdo con la flora bacteriana de la zona afectada (78, 79).

Correspondencia: Emilio Bouza, Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/ Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid. Tel.: 91-586 84 52, Fax: 91-372 17 21, e-mail: ebouza@microb.net

BIBLIOGRAFÍA

- Gillespie, W.J. *Prevention and management of infection after total joint replacement*. Clin Infect Dis 1997; 25: 1310-1317.
- Hanssen, A.D., Rand, J.A. *Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg 1998; 80-A: 910-922.
- Merrer, J., Dupont, B., Nieszkowska, A., De Jonghe, B., Outin, H. *Candida albicans prosthetic arthritis treated with fluconazole alone*. J Infect 2001; 42: 208-209.
- Robbins, G.M., Masri, B.A., Garbuz, D.S., Duncan, C.P. *Primary total hip arthroplasty after infection*. Instr Course Lect 2001; 50: 317-333.
- Dupont, J.A. *Significance of operative cultures in total hip arthroplasty*. Clin Orthop 1986; 211: 122-127.
- Brause, B.D. *Infections with prostheses in bones and joints*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases 1, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 1196-1200.
- Tsukayama, D.T., Estrada, R., Gustilo, R.B. *Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections*. J Bone Joint Surg Am 1996; 78: 512-523.
- Masterson, E.L., Masri, B.A., Duncan, C.P. *Treatment of infection at the site of total hip replacement*. Instr Course Lect 1998; 47: 297-306.
- Norden, C., Nelson, J.D., Mader, J.T., Calandra, G.B. *Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of infections of prosthetic hip joints*. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992; 15 (Suppl. 1): S177-S181.
- Engh, G.A., Ammeen, D.J. *Clinical manifestations of a sometimes silent disease*. Orthopedics 1999; 22: 799-801.
- Shaw, J.A., Chung, R. *Febrile response after knee and hip arthroplasty*. Clin Orthop 1999; 367: 181-189.
- Kennedy, J.G., Rodgers, W.B., Zurakowski, D. et al. *Pyrexia after total knee replacement. A cause for concern?* Am J Orthop 1997; 268: 549-552, 554.
- Saccante, M. *Periprosthetic joint infections: A review for clinicians*. Infect Dis Clin Pract 1998; 7: 431-441.
- Shih, L.Y., Wu, J.J., Yang, D.J. *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty*. Clin Orthop 1987; 225: 238-246.
- Aalto, K., Osterman, K., Peltola, H., Rasanen, J. *Changes in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein after total hip arthroplasty*. Clin Orthop 1984; 184: 118-120.
- Spanghel, M.J., Masri, B.A., O'Connell, J.X., Duncan, C.P. *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: 672-683.
- Griffiths, H.J., Lovelock, J.E., Evarts, C.M., Geyer, D. *The radiology of total hip replacement*. Skeletal Radiol 1984; 12: 1-11.
- Weissman, B.N. *The radiology of total joint replacement*. Orthop Clin North Am 1983; 14: 171-191.
- Bassett, L.W., Gold, R.H., Hedley, A.K. *Radiology of failed surface-replacement total-hip arthroplasty*. Am J Roentgenol 1982; 139: 1083-1088.
- Gelman, M.I., Dunn, H.K. *Radiology of knee joint replacement*. Am J Roentgenol 1976; 127: 447-455.
- Goergen, T.G., Dalinka, M.K., Alazraki, N. y cols. *Evaluation of the patient with painful hip or knee arthroplasty*. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology 2000; 215 (Suppl.): 295-298.

22. Smith, S.L., Wastie, M.L., Forster, I. *Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement.* Clin Radiol 2001; 56: 221-224.
23. Williamson, B.R., McLaughlin, R.E., Wang, G.W., Miller, C.W., Teates, C.D., Bray, S.T. *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): 723-725.
24. Palestro, C.J. *Radionuclide imaging after skeletal interventional procedures.* Semin Nucl Med 1995; 25: 3-14.
25. Palestro, C.J., Torres, M.A. *Radionuclide imaging in orthopedic infections.* Semin Nucl Med 1997; 27: 334-345.
26. Pearlman, A.W. *Loosening and infection in the post-implantation hip – Diagnostic screening with radionuclides.* Bull Hosp Joint Dis 1979; 40: 55-63.
27. Love, C., Tomas, M.B., Marwin, S.E., Pugliese, P.V., Palestro, C.J. *Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement.* Radiographics 2001; 21: 1229-1238.
28. van Holsbeeck, M.T., Eyler, W.R., Sherman, L.S. y cols. *Detection of infection in loosened hip prostheses: Efficacy of sonography.* Am J Roentgenol 1994; 163: 381-384.
29. Foldes, K., Gaal, M., Balint, P. y cols. *Ultrasonography after hip arthroplasty.* Skeletal Radiol 1992; 21: 297-299.
30. Baratelli, M., Cabitza, P., Parrini, L. *Ultrasonography in the investigation of loose hip prostheses.* Ital J Orthop Traumatol 1986; 12: 77-83.
31. Spangehl, M.J., Younger, A.S., Masri, B.A., Duncan, C.P. *Diagnosis of infection following total hip arthroplasty.* Instr Course Lect 1998; 47: 285-295.
32. Itasaka, T., Kawai, A., Sato, T., Mitani, S., Inoue, H. *Diagnosis of infection after total hip arthroplasty.* J Orthop Sci 2001; 6: 320-326.
33. Spangehl, M.J., Masterson, E., Masri, B.A., O'Connell, J.X., Duncan, C.P. *The role of intraoperative gram stain in the diagnosis of infection during revision total hip arthroplasty.* J Arthroplasty 1999; 14: 952-956.
34. Hanssen, A.D., Rand, J.A. *Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty.* Instr Course Lect 1999; 48: 111-122.
35. Atkins, B.L., Athanasou, N., Deeks, J.J. y cols. *Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group.* J Clin Microbiol 1998; 36: 2932-2939.
36. Barrack, R.L., Harris, W.H. *The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty.* J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 66-76.
37. Chimento, G.F., Finger, S., Barrack, R.L. *Gram stain detection of infection during revision arthroplasty.* J Bone Joint Surg Br 1996; 78: 838-839.
38. Della Valle, C.J., Scher, D.M., Kim, Y.H. y cols. *The role of intraoperative Gram stain in revision total joint arthroplasty.* J Arthroplasty 1999; 14: 500-504.
39. Athanasou, N.A., Pandey, R., de Steiger, R., McLardy Smith, P. *The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty.* J Bone Joint Surg Am 1997; 79: 1433-1434.
40. Mackowiak, P.A., Jones, S.R., Smith, J.W. *Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis.* JAMA 1978; 239: 2772-2775.
41. Pandey, R., Berendt, A.R., Athanasou, N.A. *Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service.* Arch Orthop Trauma Surg 2000; 120: 570-574.
42. Segawa, H., Tsukayama, D.T., Kyle, R.F., Becker, D.A., Gustilo, R.B. *Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections.* J Bone Joint Surg Am 1999; 81: 1434-1445.
43. Mont, M.A., Waldman, B., Banerjee, C., Pacheco, I.H., Hungerford, D.S. *Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty.* J Arthroplasty 1997; 12: 426-433.
44. 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: 1537-1541.
45. Tattévin, P., Cremieux, A.C., Pottier, P., Hutten, D., Carbon, C. *Prosthetic joint infection: When can prosthesis salvage be considered?* Clin Infect Dis 1999; 29: 292-295.
46. Keating, M.R., Steckelberg, J.M. *Editorial response: Orthopedic prosthesis salvage.* Clin Infect Dis 1999; 29: 296-297.
47. Greenberg, B., LaRossa, D., Lotke, P.A., Murphy, J.B., Noone, R.B. *Salvage of jeopardized total-knee prosthesis: The role of the gastrocnemius muscle flap.* Plast Reconstr Surg 1989; 83: 85-89, 97-99.
48. Rasul, A.T., Jr., Tsukayama, D., Gustilo, R.B. *Effect of time of onset and depth of infection on the outcome of total knee arthroplasty infections.* Clin Orthop 1991; 273: 98-104.
49. Drancourt, M., Stein, A., Argenson, J.N., Zannier, A., Curvale, G., Raoult, D. *Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of Staphylococcus-infected orthopedic implants.* Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1214-1218.
50. Nestor, B.J., Hanssen, A.D., Ferrer-González, R., Fitzgerald, R.H. Jr. *The use of porous prostheses in delayed reconstruction of total hip replacements that have failed because of infection.* J Bone Joint Surg Am 1994; 76: 349-359.
51. Wang, J.W., Chen, C.E. *Reimplantation of infected hip arthroplasties using bone allografts.* Clin Orthop 1997; 335: 202-210.
52. Houshian, S., Zawadski, A.S., Riegels-Nielsen, P. *Duration of post-operative antibiotic therapy following revision for infected knee and hip arthroplasties.* Scand J Infect Dis 2000; 32: 685-688.
53. Davey, P.G., Rowley, D.R., Phillips, G.A. *Teicoplanin – Home therapy for prosthetic joint infections.* Eur J Surg 1992; 567 (Suppl.): 23-25.
54. Widmer, A.F.A.G., Ochsner, P.E., Zimmerli, W. *Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations.* Clin Infect Dis 1992; 14: 1251-1253.
55. König, D.P., Schierholz, J.M., Munnich, U., Rutt, J. *Treatment of staphylococcal implant infection with rifampicin-ciprofloxacin in stable implants.* Arch Orthop Trauma Surg 2001; 121: 297-299.
56. Wimer, S.M., Schoonover, L., Garrison, M.W. *Levofloxacin: A therapeutic review.* Clin Ther 1998; 20: 1049-1070.
57. Ortega, M., Soriano, G., García, M. y cols. *Perfil de tolerabilidad y seguridad de levofloxacino en tratamientos prolongados.* Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 263-266.
58. Greenberg, R.N., Newman, M.T., Shariaty, S., Pectol, R.W. *Ciprofloxacin, lomefloxacin, or levofloxacin as treatment for chronic osteomyelitis.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 164-166.
59. Soriano, A., García, S., Ortega, M. y cols. *Tratamiento de la infección aguda de la artroplastia total o parcial de cadera con desbridamiento y régimen antibiótico oral.* Med Clin (Barc) 2003; 121: 81-85.
60. von Baum, H., Bottcher, S., Abel, R., Gerner, H.J., Sonntag, H.G. *Tissue and serum concentrations of levofloxacin in orthopaedic patients.* Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 335-340.
61. Drancourt, M., Stein, A., Argenson, J.N., Roiron, R., Groulier, P., Raoult, D. *Oral treatment of Staphylococcus spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin.* J Antimicrob Chemother 1997; 39: 235-240.

62. Stein, A., Bataille, J.F., Drancourt, M. y cols. *Ambulatory treatment of multidrug-resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole)*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3086-3091.
63. Henry, S.L., Galloway, K.P. *Local antibacterial therapy for the management of orthopaedic infections. Pharmacokinetic considerations*. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 36-45.
64. van de Belt, H., Neut, D., Schenk, W., van Horn, J.R., van der Mei, H.C., Busscher, H.J. *Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review*. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 557-571.
65. Wininger, D.A., Fass, R.J. *Antibiotic-impregnated cement and beads for orthopedic infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2675-2679.
66. Stemberger, A., Grimm, H., Bader, F., Rahn, H.D., Ascherl, R. *Local treatment of bone and soft tissue infections with the collagen-gentamicin sponge*. *Eur J Surg Suppl* 1997; 578: 17-26.
67. Segreti, J., Nelson, J.A., Trenholme, G.M. *Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses*. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 711-713.
68. *Antimicrobial prophylaxis in surgery*. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43: 92-97.
69. Gunst, J.P., Deletang, S., Rogez, J.M., Blanloeil, Y., Baron, D., Dixneuf, B. *Prophylactic antibiotic therapy with cefamandole in total hip surgery replacement using Charnley's tent. A randomized study*. *Pathol Biol (Paris)* 1984; 32: 567-569.
70. Ericson, C., Lidgren, L., Lindberg, L. *Cloxacillin in the prophylaxis of postoperative infections of the hip*. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55: 808-813, 843.
71. Schulitz, K.P., Winkelmann, W., Schoening, B. *The prophylactic use of antibiotics in alloarthroplasty of the hip joint for coxarthrosis*. *Arch Orthop Trauma Surg* 1980; 96: 79-82.
72. 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: 795-796.
73. Periti, P., Stringa, G., Mini, E. *Comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. Italian Study Group for Antimicrobial Prophylaxis in Orthopedic Surgery*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 113-119.
74. Periti, P., Mini, E., Mosconi, G. *Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: The role of teicoplanin*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 329-340.
75. Mollan, R.A., Haddock, M., Webb, C.H. *Teicoplanin vs. cephmandole for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery: Preliminary results*. *Eur J Surg Suppl* 1992; 567: 19-21.
76. Wall, R., Klenerman, L., McCullough, C., Fyfe, I. *A comparison of teicoplanin and cefuroxime as prophylaxis for orthopaedic implant surgery: A preliminary report*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl. A): 141-146.
77. de Lalla, F., Viola, R., Pellizzer, G., Lazzarini, L., Tramarin, A., Fabris, P. *Regional prophylaxis with teicoplanin in monolateral or bilateral total knee replacement: An open study*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 316-319.
78. Gillespie, W.J. *Infection in total joint replacement*. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 465-484.
79. Wahl, M.J. *Myths of dental-induced prosthetic joint infections*. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1420-1425.