

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA Y EVOLUCIÓN DE LAS  
INFECCIONES ARTICULARES PERIPRÓTESICAS EN  
NUESTRO MEDIO EN LA ACTUALIDAD.  
ADECUACIÓN DE LA ACTITUD TERAPÉUTICA A LAS  
GUÍAS CLÍNICAS.**

EPIDEMIOLOGY, CLINIC AND EVOLUTION OF PERIPROTESIC  
ARTICULAR INFECTIONS IN OUR ENVIRONMENT CURRENTLY.  
ADEQUACY OF THE THERAPEUTIC ATTITUDE TO CLINICAL  
GUIDELINES.

**AUTORA:**

Andrea de los Mozos Ruano

**DIRECTOR:**

Carlos Ramos Paesa

**FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.  
CURSO 2020-2021.**



**Universidad  
Zaragoza**

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
Epidemiología.....	5
Etiología.....	6
Clasificación.....	6
Diagnóstico.....	7
Tratamiento.....	10
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
Características clínicas.....	14
Adecuación a guía SEIMC 2017.....	14
Características evolutivas.....	14
Definición de variables.....	15
Análisis estadístico.....	16
Consideraciones éticas.....	16
RESULTADOS.....	17
Características clínicas y terapéuticas.....	17
Características microbiológicas.....	22
Adecuación a guía SEIMC 2017.....	27
Características evolutivas de 2020 y comparación con 2014-2015.....	28
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS.....	44

## RESUMEN

**Introducción:** La infección articular periprotésica constituye actualmente un problema de salud pública de primera magnitud en la mayoría de países desarrollados. 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 una artroplastia. La infección es su principal complicación y supone una catástrofe para el paciente, y una carga asistencial y económica muy pesada para el sistema sanitario.

**Objetivos:** Como objetivo primario, estudiar las características de los pacientes con infección articular periprotésica en el momento actual, aspectos evolutivos, el grado de adecuación a las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica publicadas (SEIMC 2017), así como la detección de dicha inadecuación para promover su corrección. Como objetivos secundarios, analizar y valorar los posibles cambios de dichas características en los últimos 5 años.

**Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo de 58 infecciones óseas bacterianas asociadas a prótesis de cadera y rodilla, por las que se consultó desde el servicio de Traumatología a la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, 39 casos durante los años 2014-2015 y 19 durante el año 2020. Se analizan variables clínicas, evolutivas, microbiológicas, terapéuticas y el grado de adecuación a determinadas recomendaciones establecidas en la guía SEIMC 2017.

**Resultados:** La edad mediana es de 76 años y el 57.8% de los pacientes presentan  $\geq 3$  comorbilidades. El tipo de infección es tardía en más de la mitad de los casos. Entre el 94.9 y el 100% de las prótesis infectadas tiene PCR  $>1$ . Se someten a cirugía el 94.7% casos, se retira la prótesis en el 68.4% y se realiza cirugía de explante/reimplante en 2 tiempos en el 57.8%. El 89.45% de cultivos resultan positivos. El patógeno más prevalente es *S. aureus* con el 22.7% casos, seguido por el SCN. Entre todos los estafilococos (SCN y *S. aureus*) son resistentes a meticilina el 41.9%. Los antibióticos más utilizados empíricamente son

vancomicina, daptomicina y ceftazidima; la antibioterapia dirigida más frecuente es linezolid, quinolona y daptomicina. La adecuación media es del 83.7%, destacando como motivo principal de inadecuación la duración del tratamiento antibiótico. En el seguimiento a lo largo de 57 meses de mediana posteriores al ingreso, se produjeron 15 (25.8%) muertes, siendo solo relacionado con la infección protésica, 1 caso, durante el ingreso y nunca posteriormente al alta, confirmándose la asociación de la edad >75 años y la infección por Gram (-) a mayor mortalidad.

**Conclusiones:** Se trata de una población frágil con múltiples comorbilidades. Se puede considerar que tener una PCR <1 permite descartar infección de prótesis en el 95-100% de los casos. El cultivo del líquido articular es una técnica diagnóstica rentable. Entre todos los estafilococos (SCN y *S. aureus*) son resistentes a meticilina el 41.9%, hecho a tener en cuenta en el tipo de tratamiento empírico inicial a realizar. La inadecuación a la guía SEIMC se comete principalmente en la duración del tratamiento antibiótico, insuficiente por vía oral, correspondiente con un mínimo de 6 semanas. En el seguimiento a largo plazo posterior al ingreso, la mortalidad es del 25.8%, en la mayoría de los casos no relacionada con la infección articular peritrotésica.

**Palabras clave:** Infección periprotésica. Prótesis osteoarticular. Epidemiología. Evolución. Adecuación guía clínica.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Infección Articular Periprotésica (IAP) se define como la invasión por gérmenes del material periprotésico, lo que conlleva un cambio patológico en los tejidos y desencadena la enfermedad. (1) 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 y supone una catástrofe para el paciente y una carga asistencial y económica muy pesada para el sistema sanitario; (2) se ha estimado que el coste adicional de una artroplastia infectada multiplica por 10 veces su coste basal. (3)

### **1.1 Epidemiología**

En España, no existen estudios pormenorizados al respecto, pero el número estimado de artroplastias es de unas 30.000/año (2), con una incidencia media de infección del 0.5-2.5%. (4)

Los factores de riesgo asociados con IAP son: antecedente de una infección “superficial” postoperatoria de la herida quirúrgica, sin afectación aparente de la prótesis (odds ratio [OR]: 35.9), clasificación operatoria NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) superior a 2 (OR: 3.9), presencia concomitante de neoplasia (OR: 3.1) y artroplastias previas en la articulación (OR: 2). También asocian un mayor riesgo: diabetes mellitus, obesidad, desnutrición, artritis reumatoide, tratamiento con corticoides y la infección urinaria concomitante. (2,4)

## **1.2 Etiología**

La etiología varía según el mecanismo patogénico de la infección, pero en su conjunto los cocos gram-positivos son los microorganismos más frecuentes, suponiendo más del 70% de los casos y en especial el género *Staphylococcus*. (5)

En las infecciones precoces predominan *S. aureus* y Bacilos Gram-Negativos (BGN) y en las infecciones tardías *Staphylococcus* Coagulasa Negativos (SCN).

En las infecciones hematógenas el origen puede ser cutáneo (*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*), bucodental (estreptococos grupo *viridans* y anaerobios) o genitourinario (BGN, enterococos). (4)

## **1.3 Clasificación**

La más empleada es la de *Tsukayama DT et al.*, que consideran cuatro tipos: 1) infección precoz (desarrollo en el primer mes tras la intervención), 2) crónica tardía (aparición a partir del primer mes de la cirugía), 3) hematógena aguda, y 4) cultivos intraoperatorios positivos en pacientes que se recambia la prótesis sin sospecha de infección.

Las infecciones precoces (tipo 1) se originan en el acto quirúrgico. Predominan los signos inflamatorios locales, la piel de la articulación está enrojecida, caliente e indurada, y la herida puede drenar secreciones que generalmente son purulentas. Puede haber dolor articular y fiebre, normalmente no elevada, con escalofríos.

Las infecciones crónicas tardías (tipo 2) se cree que también se producen durante la cirugía, pero tardan en manifestarse por el pequeño inóculo o la baja virulencia de los microorganismos que las causan. El dolor es el síntoma principal y son poco frecuentes la fiebre y los signos inflamatorios de la zona. La funcionalidad se va deteriorando progresivamente y el dolor, que puede estar presente desde el principio, es cada vez más intenso y se relaciona tanto con la carga o el movimiento como con el descanso, incluso el nocturno. La historia clínica puede ser muy esclarecedora al reflejar un postoperatorio tórpido; la herida tardó en cicatrizar, la secreción se prolongó excesivamente, fue necesario un tratamiento antibiótico...

Las infecciones hematógenas agudas (tipo 3) son las menos frecuentes y aparecen por la llegada a la articulación, previamente sana, de microorganismos por vía hematógena procedentes de lugares distantes. La forma de presentación suele ser florida: fiebre junto a signos inflamatorios y derrame articular con rápido deterioro de la funcionalidad de la articulación.

El cultivo intraoperatorio positivo (tipo 4), se trata del hallazgo de un cultivo positivo en una muestra de tejido sin evidencia de infección aparente, habitualmente durante el reimplante de una prótesis en el 1º o 2º tiempo, y que implica la realización de antibioterapia *a posteriori*, para evitar la reinfección sobre el nuevo implante. (5,6)

#### **1.4 Diagnóstico**

Para el diagnóstico de sospecha, la anamnesis y la exploración física son de gran importancia. (4) El primer dato sugerente de infección es el dolor constante y persistente. Ante una prótesis dolorosa es necesaria la evaluación sistemática mediante historia clínica, exploración física y estudios radiológicos y analíticos. (6) La presencia de una fístula con supuración crónica es diagnóstico de infección del implante. (5)

##### **➤ Pruebas analíticas**

Los parámetros analíticos útiles para llegar al diagnóstico de infección son: la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). (6) La VSG y la PCR incrementan sus valores con la intervención quirúrgica, la primera puede permanecer así durante meses, pero la segunda regresa a la normalidad en tres semanas, debiendo sospechar infección si no sucede así, en ausencia de otra causa que lo justifique. (5) La sensibilidad de la VSG es de 0.8 y su especificidad de 0.6-0.7; la sensibilidad y especificidad de la PCR es mayor y la de ambas pruebas conjuntamente superan el 0.9. El valor es cuestionable en presencia de enfermedades inflamatorias crónicas, que causan falsos positivos. Por el contrario, su negatividad hace poco probable el diagnóstico de infección (valor predictivo negativo 0.99).

La detección de leucocitosis en sangre y su fórmula tienen baja sensibilidad (2) y no son lo suficientemente discriminativos para determinar la presencia o la ausencia de infección. (6)

La extracción de hemocultivos puede ser útil en las infecciones protésicas precoces y hematógenas agudas. (4)

### ➤ Muestras articulares

#### *PREOPERATORIAS*

Para llegar al diagnóstico de infección, siempre que sea posible, se debe realizar una artrocentesis y obtener una muestra de líquido articular para recuento celular, tinción Gram y cultivo. (6)

Un incremento de los leucocitos y de las proteínas junto a un descenso de la glucosa en el líquido articular es sugestivo de infección. (5) En un estudio reciente, la presencia de 1.700 leucocitos/mm<sup>3</sup> o > 65% neutrófilos fue indicativo de infección. (4)

La tinción Gram de líquido sinovial tiene una alta especificidad (97%), pero generalmente tiene una baja sensibilidad (25%).

La sensibilidad del cultivo varía entre el 45 y el 100%, sin embargo, su especificidad suele ser alta (82-97%). La causa más frecuente de falsos negativos es la administración previa de antimicrobianos y la manipulación incorrecta de la muestra. Otras causas de falsos negativos son un número bajo de microorganismos en la muestra o la infección por microorganismos de crecimiento lento. Por ello, los aspirados articulares falsamente negativos no son infrecuentes y una sola muestra negativa no descarta la infección. De hecho, algunos autores prefieren, por su mayor sensibilidad, el cultivo de biopsia sinovial realizada bajo control radioscópico.

El cultivo de exudados de trayectos fistulosos y el de exudados de la herida quirúrgica tienen poca utilidad en el diagnóstico de la infección protésica, ya que con frecuencia son positivos debido a la colonización de la flora saprofita de la piel. Sin embargo, el aislamiento de *S. aureus* en muestras tomadas de una fístula puede tener valor. (6)

#### *QUIRÚRGICAS*

El cultivo de los tejidos periprotésicos obtenidos durante la cirugía es la forma más sensible para aislar los microorganismos causales y el procedimiento diagnóstico de referencia.



Deben obtenerse entre 4 y 6 muestras intraoperatorias para cultivo. Más de 3 muestras con el mismo aislamiento microbiológico es altamente predictivo de infección protésica por ese microorganismo.

Aunque la duración óptima del periodo de incubación es desconocida, prolongando dicho periodo 2 semanas se puede optimizar la detección de algunos microorganismos de crecimiento lento.

La sensibilidad de los cultivos intraoperatorios es del 65-94%; los falsos negativos suelen relacionarse con administración previa de antimicrobianos (se aconseja suspender la antibioterapia al menos dos semanas antes de la intervención), en el caso de infecciones polimicrobianas puede detectarse sólo una parte de la población bacteriana, o cuando la infección protésica es parcheada o causada por bacterias incluidas mayoritariamente en biopelículas, con un inóculo bajo y microorganismos de difícil crecimiento.

A pesar de los métodos diagnósticos de cultivo, un porcentaje no despreciable de pacientes con infección protésica permanece sin diagnóstico etiológico, dificultando la elección de un tratamiento dirigido. En este sentido, se han desarrollado distintas técnicas moleculares entre las cuales destacan la reacción en cadena de la polimerasa universal (rDNA, rRNA) y la reacción de la cadena polimerasa a tiempo real (RT-PCR), y entre los métodos microscópicos, el de la inmunofluorescencia (IFM).

Para concluir, no existe ninguna prueba diagnóstica con una sensibilidad y especificidad del 100%, por lo que el diagnóstico de infección se basa en las manifestaciones clínicas, así como de la interpretación de los resultados de las pruebas de imagen y laboratorio. (6)

#### ➤ **Pruebas de imagen**

Las pruebas de imagen pueden ser útiles para descartar infección en pacientes que presentan dolor más allá de seis meses tras la intervención.

La radiografía simple puede mostrar radiolucencia de la interfase cemento-hueso >2 mm, osteolisis periprotésica y modificaciones de los elementos del implante; la reacción perióstica es más específica de infección. (2,4)

La indicación fundamental de gammagrafía es diferenciar, en presencia de una prótesis dolorosa, el aflojamiento aséptico de una infección. Los radiofármacos más utilizados son el Tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), Galio ( $^{67}\text{Ga}$ ) e Indio ( $^{111}\text{In}$ ). (6) La gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc}$  no es valorable hasta el primer año postcirugía, y en general tiene escasa especificidad. La gammagrafía de referencia es la de leucocitos marcados con  $^{111}\text{In}$ , 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  $^{99m}\text{Tc}$  con coloide que sólo es captado por la médula ósea (sensibilidad el 80%, especificidad el 94%); con todo, un número significativo de casos no son detectados, por lo que su negatividad no descarta el diagnóstico de infección. Entre las técnicas de reciente aparición destacan la gammagrafía con anticuerpos monoclonales antigranulocitos marcados, la gammagrafía con antibióticos marcados y la tomografía por emisión de positrones con fludeoxiglucosa 18F, pero no aportan ventajas significativas. (2,4)

La ecografía puede detectar la presencia de hematomas, colecciones y líquido articular, y puede ser utilizada para la aspiración y drenaje de colecciones. (6)

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RMN) no son útiles para excluir la infección protésica (2,4), ya que los artefactos causados por los implantes metálicos limitan su uso en el diagnóstico de la infección protésica. (6)

## **1.5 Tratamiento**

La gran mayoría de infecciones protésicas requieren un tratamiento combinado médico-quirúrgico, con o sin retirada de la prótesis. (2,4) Los objetivos del tratamiento son: erradicar la infección, aliviar el dolor y, al mismo tiempo, restaurar la función de la articulación.

La IAP difiere de otras infecciones en las que la erradicación de la infección puede ser suficiente, en que los tres objetivos anteriores deben considerarse en combinación, ya que a veces lograr sólo uno de ellos (ej: erradicar la infección) puede interferir con otro (resultado funcional satisfactorio). Esta situación aumenta la complejidad en el manejo de estos pacientes, tiene un profundo impacto en las decisiones terapéuticas, y dificulta la interpretación de la literatura porque no existe una definición estandarizada del éxito

terapéutico. Apenas existen ensayos controlados, prospectivos, con evidencia suficiente respecto a los esquemas de tratamiento idóneo (4), y las recomendaciones actuales están basadas en series cortas de casos, datos experimentales y opiniones de expertos. (6)

La última guía clínica práctica publicada por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) es del año 2017. (7) La guía se centra en el manejo de las IAP clasificando todos los posibles escenarios terapéuticos según su presentación clínica. Se revisan específicamente las indicaciones para la elección de una estrategia quirúrgica dada y el tratamiento antimicrobiano correspondiente. Los autores seleccionan las preguntas clínicamente relevantes y revisan la literatura disponible con el fin de proporcionar recomendaciones de acuerdo con un grado de evidencia científica predeterminada. Estas directrices están dirigidas a profesionales de la traumatología y ortopedia, especialistas en enfermedades infecciosas, medicina interna, microbiólogos y todos los demás profesionales de la salud, responsables del manejo diario de pacientes con IAP. Debido a su complejidad, el abordaje de estos pacientes debe ser multidisciplinario, precisando una estrecha colaboración.

Las principales estrategias médicas y quirúrgicas a considerar en un paciente con IAP son: 1) Intento de erradicación con retención de implante y antibióticos; 2) Intento de erradicación con extracción de implante y antibióticos: a) con reemplazo de prótesis (en uno o 2 tiempos quirúrgicos), b) sin recambio de prótesis (artrodesis o resección de artroplastia); 3) Retención de implante y antibióticos supresores a largo plazo (TAS), sin intento de erradicación. (7)

#### ➤ **Tratamiento quirúrgico**

Las características de los candidatos para intentar un tratamiento de erradicación con retención de implante (Desbridamiento, Antibióticos y Retención de Implante, DAIR) son:

- 1) Tener una infección posquirúrgica precoz o infección hematógena, con un implante estable, y la piel circundante y los tejidos blandos en buena condición
- 2) Tener síntomas de corta duración ( $\leq 3$  semanas)
- 3) Poder tratarse con rifampicina (infecciones estafilocócicas) o fluoroquinolonas (infecciones causadas por BGN).

La estrategia que incluya la retirada de la prótesis debe contemplarse en casos de IAP tardía o crónica, o en pacientes con IAP precoz que no son candidatos a tratamiento de erradicación con retención de implante. Generalmente, se recomienda un recambio protésico en 2 tiempos quirúrgicos. La realización de un recambio protésico en 1 tiempo quirúrgico puede considerarse en pacientes no inmunodeprimidos que tengan una buena reserva ósea, si los tejidos blandos circundantes a la prótesis se encuentran en buen estado y si la infección es causada por microorganismos susceptibles a antibióticos con buena actividad contra bacterias sésiles (incluidas en biopelículas). (7)

#### ➤ **Tratamiento antimicrobiano**

Las infecciones por cuerpos extraños se caracterizan por la presencia de bacterias sésiles en una fase estacionaria de crecimiento. Sin embargo, también es importante considerar las bacterias planctónicas (en una fase logarítmica de crecimiento) en estas infecciones, especialmente cuando son agudas.

Se debe administrar un tratamiento antibiótico inicial optimizado con buena actividad contra las bacterias planctónicas de rápido crecimiento, idealmente basado en betalactámicos, lipopéptidos o glucopéptidos (Anexo 1). Una vez que el componente más inflamatorio de la infección y el inóculo bacteriano inicial se han reducido, el tratamiento puede centrarse en las bacterias incrustadas en la biopelícula.

La identificación microbiológica del agente etiológico responsable de la infección protésica es fundamental para la elección de la antibioterapia dirigida (Anexo 1). (7)

## **2. OBJETIVOS**

### **➤ Objetivo principal**

- Estudiar las características de los pacientes con IAP en el momento actual, su evolución y pronóstico a corto y largo plazo, y el grado de adecuación a las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica publicadas (SEIMC 2017) para la detección de potenciales inadecuaciones que recomendaran promover su corrección.

### **➤ Objetivos secundarios**

- Valorar la actitud quirúrgica más utilizada en la IAP.
- Estudiar los microorganismos implicados en la etiología, su sensibilidad antimicrobiana y el tratamiento antibiótico utilizado.
- Identificar posibles factores analíticos y clínicos asociados.
- Investigar posibles cambios de las características de la IAP en los últimos 5 años.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de 58 infecciones óseas bacterianas asociadas a prótesis de cadera y rodilla, por las que se consultó desde el servicio de Traumatología a la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, 39 durante los años 2014-2015 y 19 durante el 2020, y se estudiaron los cambios que pudieran haberse producido en sus características en este periodo de 5 años.

### **3.1 Características clínicas**

Los pacientes incluidos en el estudio eran adultos con edad superior a 18 años. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas, evolutivas, y de laboratorio (PCR, VSG, leucocitos en sangre y líquido articular), los microorganismos implicados obtenidos en todas las muestras recogidas, considerando las de pus/hemocultivo/líquido articular/biopsia/prótesis, como las más probablemente responsables de la infección, y las de exudado como colonizantes, teniendo en cuenta el grado de concordancia de los aislados en las diferentes muestras.

Se definió infección precoz o tardía, si ocurría antes o después de las 6 semanas desde la intervención hasta la aparición de los síntomas, o hematógena si se sospechaba secundaria a bacteriemia.

### **3.2 Adecuación a guía SEIMC 2017**

En los 19 casos observados en 2020, se analizó la adecuación a guía de los siguientes parámetros: la terapia antibiótica empírica y dirigida, vía más adecuada de antibiótico, duración del tratamiento antibiótico, periodo de tiempo entre el 1º y 2º tiempo quirúrgico, periodo libre de antibióticos entre ambas cirugías y toma de nuevas muestras de análisis microbiológico durante el 2º tiempo de cirugía.

### **3.3 Características evolutivas**

Por último, se estudió la evolución a medio-largo plazo en cuanto a mortalidad, recidiva, o morbilidad de los 58 casos de la muestra total del estudio.

### **3.4 Definición de variables (consideraciones) (Anexo 2)**

- **Adecuación terapia antibiótica empírica y dirigida a guías.** Ver Tabla Guía SEIMC.
  
- **Duración del tratamiento antibiótico:** Para la IAP estafilocócica aguda tratada con rifampicina y levofloxacino, el tratamiento de 8 semanas después del desbridamiento parece suficiente para la mayoría de los pacientes. Para IAP causada por otros microorganismos tratados con antibióticos con buena actividad contra bacterias incrustadas en biopelículas (es decir, ciprofloxacino para IAP causada por BGN), 8 semanas también es una duración razonable. En otros escenarios clínicos, la duración más adecuada del tratamiento sigue siendo incierta. Un período variable entre 8 y 12 las semanas puede ser adecuado.
  
- **Vía más adecuada de antibiótico y tiempo mínimo:** El procedimiento de recambio en 2 tiempos debe incluir un tratamiento antimicrobiano intravenoso durante 4 a 6 semanas, o 1-2 semanas de antibióticos intravenosos seguidos de antimicrobianos orales con buena biodisponibilidad durante un tiempo total de 6 semanas entre cada cirugía.
  
- **El mejor momento para el 2º tiempo quirúrgico:** Se recomienda un período sin antibióticos de 2-8 semanas y estabilidad clínica antes del segundo tiempo quirúrgico. Se recomienda monitorización de VSG y / o PCR. La elevación mantenida de sus valores por encima del rango normal no necesariamente indica la persistencia de la infección, y no debe retrasar el reimplante, sin embargo, los cambios significativos en estos marcadores séricos pueden implicar la persistencia de la infección o una sobreinfección.
  
- **Recogida de muestra microbiológica en el 2º tiempo quirúrgico/interpretación:** Se recogerá muestra de tejidos y del espaciador de cemento durante la segunda intervención para garantizar la esterilidad del sitio quirúrgico donde se colocará una nueva prótesis. Los cultivos de las muestras recogidas durante la segunda intervención pueden considerarse positivos si  $\geq 1$  o  $\geq 2$  de ellos crece un microorganismo (dependiendo de su patogenicidad).

- **Terapia supresiva:** Se considera una estrategia alternativa para los casos de IAP en los que el tratamiento quirúrgico no puede realizarse o es insuficiente para erradicar la infección. Se deben cumplir las siguientes condiciones para la indicación de TAS: identificación del microorganismo causante de la infección, disponibilidad de antibióticos orales que no sean tóxicos cuando se administran durante largos períodos de tiempo y posibilidad de seguimiento estrecho del paciente. No está indicado en el manejo inicial de la IPA precoz, con desbridamiento apropiado y tratamiento antimicrobiano optimizado.

### **3.5 Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se expresaron en porcentaje (%), las cuantitativas con mediana y rango intercuartílico; para las asociaciones entre variables categóricas se utilizó Chi cuadrado ( $X^2$ ) o Fisher, para variables cuantitativas los test de U. Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, y la regresión simple para comparar variables cuantitativas entre sí; regresión logística y curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer, para el análisis multivariante. Se consideró un nivel de significación de  $p < 0,05$ . El programa estadístico utilizado fue G-STAT 2.0.

### **3.6 Consideraciones éticas**

Este proyecto de investigación ha recibido un dictamen favorable por parte del Comité de Ética de la Investigación de Aragón (CEICA) considerando que se ajusta a los requisitos de la Ley 14/2007, del 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.



## 4. RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS DE 2020 Y COMPARACIÓN CON 2014-2015 (Tablas 1 y 2)

En las IAP de 2020, la edad mediana es de 76 años y 9 pacientes (47.3%) son mujeres. La mediana de comorbilidad por paciente es de 3 patologías, con  $\geq 3$  comorbilidades se observan 11 (57.8%) casos, de las cuales 11 tienen hipertensión arterial, 11 dislipemia, 6 cardiopatía y 5 patología reumatológica como más frecuentes asociadas. Se trata de 16 (84.2%) prótesis de cadera y 3 (15.7%) de rodilla. El tipo de infección es tardía en más de la mitad de los casos, 11 concretamente, y precoz en 8, con una mediana de inicio de síntomas hasta ingreso de 30 días. En 4 casos se trata de una recidiva y en otros 4 existe el antecedente de infección protésica previa sin ser recidiva.

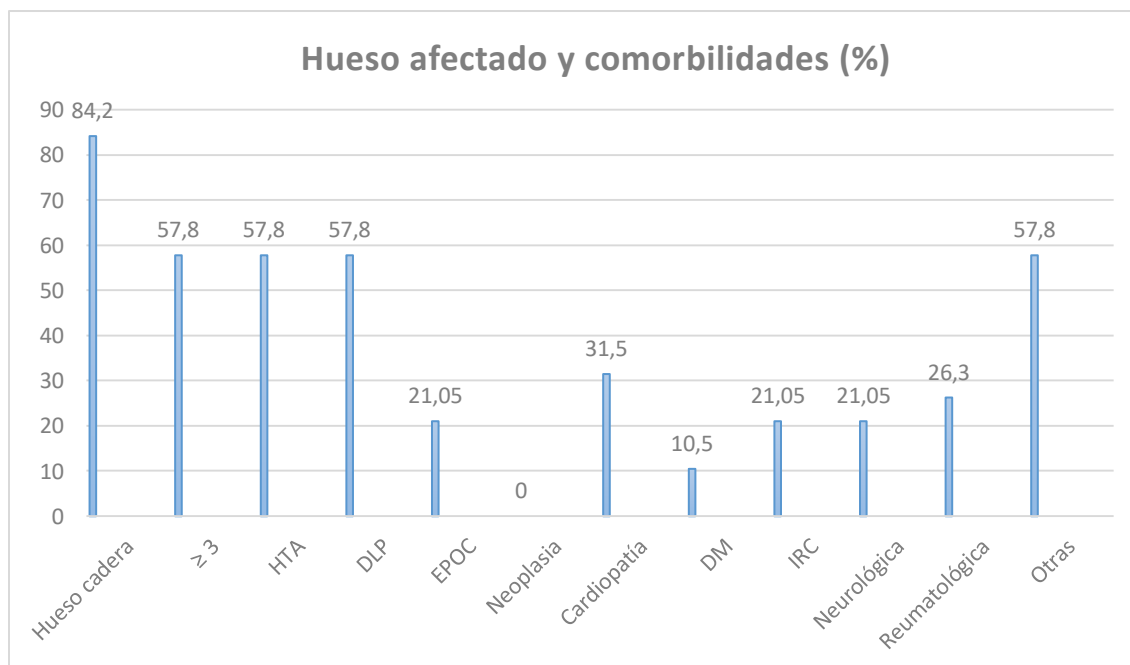


Figura 1. Distribución de hueso afectado y comorbilidades de las IAP de 2020.

La mediana de PCR es de 4.8 mg/L, siendo  $>2$  mg/L en el 68.5% y  $>10$  mg/L en el 31.5% y, por consiguiente, obteniendo una sensibilidad para el diagnóstico de IAP del 68.5% para un corte de  $PCR < 2$  mg/L (sin poder determinar la especificidad para este valor). Entre el 94.9 y el 100% de las prótesis infectadas tiene  $PCR > 1$  mg/L; por tanto, se podría

considerar que tener una PCR <1 mg/L permite descartar infección de prótesis en el 95-100% de los casos. Otros parámetros a destacar son: VSG 85.5 mm, leucocitos en sangre 8500/mm<sup>3</sup>, en líquido articular 30395/mm<sup>3</sup> y albúmina 3.1 g/L.

Se someten a cirugía 18 (94.7%) casos, con una mediana de 1.5 días desde el ingreso hasta su realización, retirándose la prótesis en 13 (68.4%): explante/reimplante en 2 tiempos en 11 (57.8%) y en 1 tiempo en 2 casos; sin reimplante en 1 y no se realiza amputación en ningún caso. Se retiene el implante en 5 (26.3%), 4 casos por ser infección precoz y en 1 caso de infección tardía se realiza terapia antibiótica supresiva.

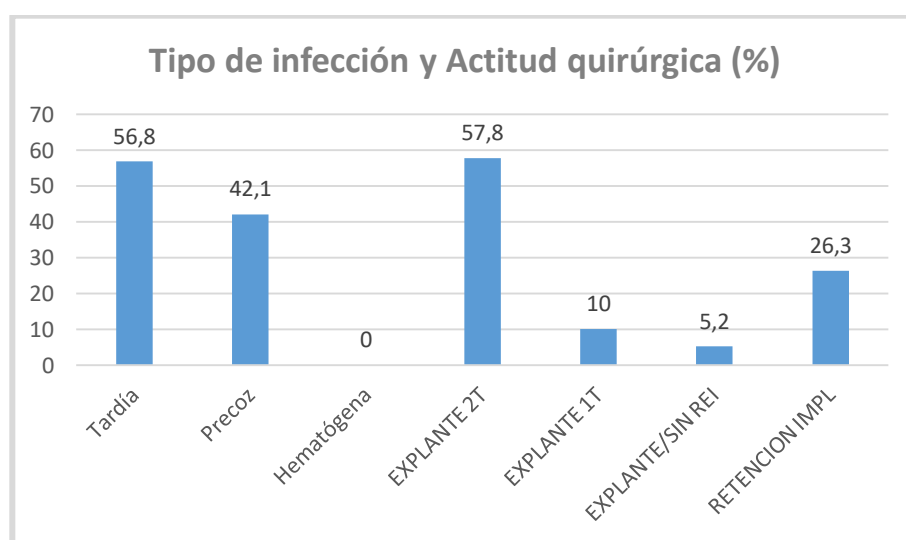


Figura 2. Distribución tipo de infección y actitud quirúrgica de IAP de 2020.

En los casos del primer periodo 2014/2015, la PCR se asocia con el tipo de infección: en la infección precoz se observa una mediana de PCR de 4.9 mg/L, en la tardía 8.9 mg/L y en la hematógena 25.2 mg/L (p-valor: 0.0278), siendo mayor en la hematógena frente a precoz y tardía. La PCR también varía según el agente etiológico: es mayor en *S. aureus* con una PCR 19.6 mg/L frente al resto de microorganismos que tienen una PCR 6.2 mg/L (p-valor: 0.0284) y es menor en la infección por *Propionibacterium* con 1.6 mg/L frente a 11.4 mg/L en otros (p-valor: 0.0471), siendo para este microorganismo la PCR <2 mg/L en un 66.6% de los casos, porcentaje mayor que en el resto (p-valor: 0.0025). El nivel de leucocitos en sangre también es superior en la hematógena con 20700/mm<sup>3</sup> frente a 11250/mm<sup>3</sup> y 9000/mm<sup>3</sup> en la infección precoz y tardía, respectivamente (p-valor: 0.0070).

Sin embargo, en los casos del periodo 2020, no encontramos asociaciones entre el valor de la PCR y el tipo de infección ni con el tipo de microorganismo (*S. aureus*, *SCN*, *Propionibacterium*), ni tampoco entre el número de leucocitos en sangre y el tipo de infección.

Al comparar el periodo 2014/15 y 2020 (Tabla 1), se observa un porcentaje superior de infección de prótesis de cadera (84.2%) en el año 2020 respecto al año 2014/2015 (56.4%) y también se aprecian diferencias en la mediana de comorbilidades, siendo 3 en el año 2020 y 1 en el año 2014/2015; el 57% de los pacientes con IAP durante el año 2020 presentan dislipemia frente al 28% del año 2014/2015, EPOC el 21% frente al 7.6%, neoplasia 0 frente a 20.5% así como otras comorbilidades 57.8% frente a 17.95%. Respecto a la mediana de PCR al ingreso es de 4.8 mg/L en el año 2020 frente 10.8 mg/L en el año 2014/2015. En cuanto a la estrategia quirúrgica, se observa un descenso en la retención de implante, llevándose a cabo en el 26.3% de los casos actualmente y en el 43.5% en el periodo 2014/2015 (Figura 3).

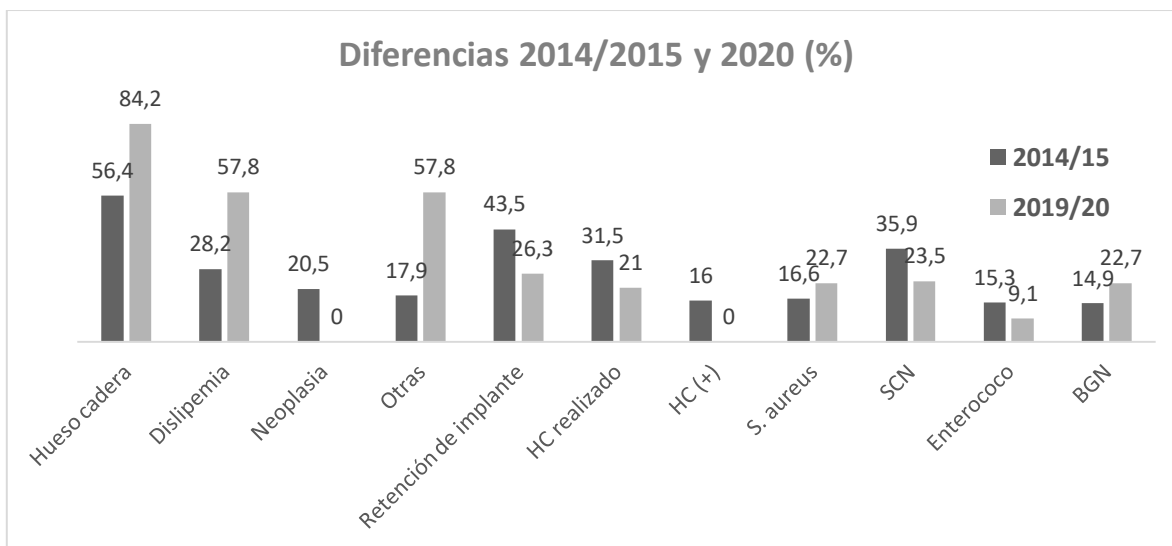


Figura 3. Diferencias entre las características clínicas y terapéuticas de las IAP de 2014/2015 y 2020.

En resumen, las diferencias más destacables entre los años 2014/2015 y 2020 son: en la actualidad se presentan más fracturas de cadera, los pacientes tienen más dislipemia, EPOC y menos neoplasias, hay más variedad de comorbilidades, los datos de PCR son más bajos y existe un descenso en la estrategia quirúrgica de retención de implante.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	2014/2015		2020		Sig E
	N 39 Límites	% (IQR)	N 19 Límites	% (IQR)	
Sexo mujer	22	56.41	9	47.3	
Edad (mediana)	74 35-97	17	76 47-87	20	
<b>Hueso afectado</b>					P<0.05
Rodilla	17	43.59	3	15.7	
Cadera	22	56.41	16	84.2	
<b>Comorbilidad</b>	33	84.62	17	89.4	
Nº	1 0-6	2	3 0-6	3	P<0.05
≥3	14	51.3	11	57.8	
HTA	21	53.85	11	57.8	
DLP	11	28.21	11	57.8	P<0.05
EPOC	3	7.69	4	21.05	
Neoplasia	8	20.51	0	0	P<0.05
Cardiopatía	5	12.82	6	31.5	
DM	6	15.38	2	10.5	
IRC	2	5.13	4	21.05	
Enf. Neurológica	7	17.95	4	21.05	
Enf Reumatológica	4	10.26	5	26.3	
Otras	7	17.95	11	57.8	P<0.05
<b>Tipo infección</b>					
Tardía	23	58.97	11	57.8	
Precoz	12	30.77	8	42.1	
Hematógena	4	10.26	0	0	
<b>Tratamiento quirúrgico</b>					
Cirugía	36	92.31	18	94.7	
Retirada prótesis	22	56.4	13	68.4	
Tipo de Tto					P=0.05
-Explante 2t	16	41.03	11	57.8	
Días entre 1T – 2T	132 56-273	46	115 57-221	34	
-Explante 1t	0	0	2	10.5	
-Explante/sin reimplante	4	10.26	1	5.2	

-Explante/amputación	2	5.13	0	0	
-Retencion implante	17	43.59	5	26.3	
- Trat. Supresor	7	17.95	1	20	
- Precoz	10	25.64	4	80	
<b>Análisis</b>					
PCR-inicial	10.8 0.29-33.8	16.8	4.8 1-17.8	9.5	P<0.05
<2	6	15.3	6	31.5	
<1	2	5.1	0	0	
>10	20	51.2	6	31.5	
VSG	104 2-120	57	85.5 19-120	49.5	
Leucocitos	10700 1900-25100	5200	8500 5300-22200	6000	
Albúmina inicial	2.9 1.9-4.4	0.8	3.1 2.3-4.2	0.5	
<b>Líquido articular (RTO Leuc)</b>					
Leucocitos	23650 150-184000	37333.5	30395 21-232544	39599	

Tabla 1. Características clínicas y terapéuticas de las IAP de 2014/2015 y 2020, y análisis comparativo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RESTANTES	2020	
	N 19 Límites	% (IQR)
Infec prot previa (>2 a.)	4	21.05
Recidiva (<2 a.)	4	21.05
Días desde inicio síntomas hasta ingreso	30 1-350	113
Días desde ingreso hasta cirugía	1.5 0-19	7
Cultivo (+)	17	89.4

Tabla 2. Características clínicas restantes de las IAP de 2020.

## 4.2 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE 2020 Y COMPARACIÓN CON 2014-2015 (Tablas 3, 4 y 5)

Durante el periodo 2020, se hallan 17 (89.45%) cultivos positivos para los 19 pacientes. Se realiza cultivo tejido y/o material protésico en 18 (94.7%), líquido articular en 10 (52.6%), pus o exudado en 3 (15.7%) y hemocultivos en 4 (21.05%), resultando positivo en 8 (80%) de los líquidos articulares, predominando *S. hominis* (3), *E. faecalis* y *Propionibacterium* (2), y en ninguno de los hemocultivos. De todos los aislados, se consideran 22 microorganismos como “responsables” y 4 como “colonizantes”. Entre los primeros, predominan los microorganismos gram-positivos 13 (75.8%), gram-negativos 2 (15.7%), en 3 (11.7%) coexisten gram-positivos y negativos y en 1 caso *Candida*. El patógeno más prevalente es *S. aureus* con 5 casos (22.7%), seguido por el SCN con 4 (23.5%), preferentemente *S. epidermidis* y *Propionibacterium* con 3 y *Enterococcus* con 2. Entre los gram-negativos, *Pseudomonas* es el más prevalente con 2 casos.

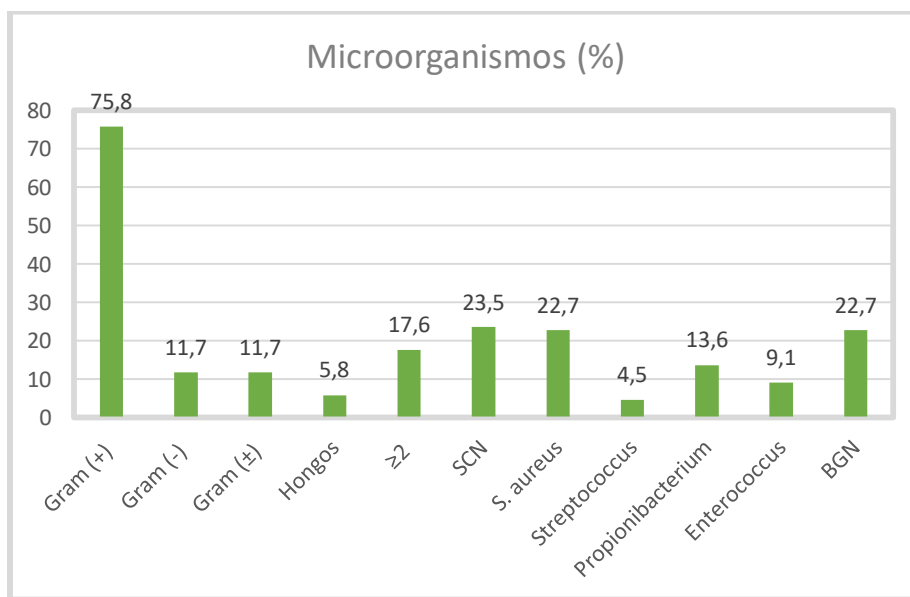


Figura 4. Distribución de los microorganismos más prevalentes de las IAP de 2020.

Valorados los casos estudiados en 2020, no se observa asociación del tipo de microorganismo con el tipo de infección, aunque SCN es más frecuente (sin significación) en la infección tardía, correspondiendo con los 3 casos en los que se aísla.

Cuando analizamos los microorganismos estudiados en el periodo 2014/2015, los gram-negativos son más frecuentes (sin significación) en la infección precoz, presentándose en 5 (45.5%) casos frente a 3 (11.5%) en infección tardía y ninguno en hematógena; *S. aureus* es más frecuente (sin significación) en la infección precoz y hematógena siendo causante de 2 infecciones hematógenas, 4 precoces y 2 tardías frente a 2, 8 y 21 causadas por otros microorganismos, respectivamente; y SCN es más frecuente en la infección tardía aislándose en 12 frente a 11 casos causados por otros microorganismos (p-valor: 0.03).

En cuanto a las posibles diferencias entre las características microbiológicas entre 2014/2015 y 2020 (Tabla y figura 3), últimamente se han realizado menos hemocultivos y ninguno es positivo. Además, se aíslan más *S. aureus* y BGN, y menos SCN y *Enterococcus* en 2020.

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	2014/2015		2020	
	N	%	N	%
Tejido/Prótesis	30	76.92	18	94.74
Pus/Exudado	11	25.1	3	15.79
Artrocentesis	23	58.9	10	52.6
-Liq art (+)	12	52.1	8	80
<i>P. acnes</i>	2		2	
<i>S. aureus</i>	4		1	
<i>E. faecalis</i>	0		2	
<i>S. hominis</i>	1		3	
<i>S. epidermidis</i>	1		0	
<i>S. pasteurii</i>	1		0	
<i>E. faecium</i>	1		0	
<i>E. coli</i>	1		0	
<i>Serratia m.</i>	1		0	
<i>S. agalactiae</i>	0		1	
Hemocultivo	12	31.58	4	21.05
-HC (+)	6	16.6	0	
<i>S. aureus</i>	3	(50%		
<i>S. dysgalactiae</i>	1	de		
<i>S. epidermidis</i>	1	HC)		

<i>E. coli</i>	1			
<b>Microorganismos responsables por paciente</b>				
Gram (+)	29	78.3	13	75.8
Gram (-)	3	8.1	2	15.7
Gram (±)	5	13.5	3	11.7
Hongos			1	5.8
-≥2 microorganismos responsables/aislados	11	31.3	3	17.6
- 3	3	8.8	8.8	1
<b>Microorganismos responsables (total)</b>	47		22	
<b>GRAM (+)</b>	40	85.1	17	77.2
<b>-SCN</b>	14	35.90	4	23.5
<i>S. epidermidis</i>	10	20.83	3	13.6
<i>S. haemolyticus</i>	1	2.08		
<i>S. capitis</i>	2	4.17		
<i>S. hominis</i>	1	2.08	1	
<i>S. lugdunensis</i>	1	2.08		
<b>-S. aureus</b>	8	16.67	5	22.7
<b>-Streptococcus</b>	6	15.38	1	4.5
<i>S. pneumoniae</i>	1	2.08		
<i>S. disgalactiae</i>	2	4.17		
<i>S. oralis</i>	1	2.08		
<i>S. lutetiensis</i>	1	2.08		
<i>S. infantis</i>	1	2.08		
<i>S. agalactiae</i>			1	
<b>-Bacillus spp.</b>			1	4.5
<i>Bacillus licheniformis</i>			1	
<b>-Propionibacterium a.</b>	6	15.38	3	13.6
<b>-Enterococcus</b>	6	15.38	2	9.1
<i>E. faecalis</i>	3	6.2	2	
<i>E. faecium</i>	3	6.2		
<b>-Finogoldia m.</b>			1	
<b>BGN</b>	7	14.9	5	22.7
<i>E. coli</i>	2	4.17		
<i>E. cloacae</i>	1	2.08	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	4.17	2	
<i>P. oryctohabitan</i>	1	2.08		
<i>Proteus mirabilis</i>			1	
<i>Serratia marcescens</i>	1	2.08		
<i>Parabacteroides d.</i>			1	
<b>Hongos</b>				
<i>Candida a.</i>			1	
<b>Microorganismos “colonizantes”</b>	10		4	

Tabla 3. Características microbiológicas de las IAP de 2014/2015 y 2020, y análisis comparativo.



En cuanto a las resistencias de los microorganismos responsables (Tabla 4), SCN presenta 25% de resistencia a quinolonas, rifampicina y cotrimoxazol, y *S. aureus* es resistente en el 60% a meticilina y a quinolonas. Ninguno de los enterococos es *E. faecium* y ninguna de las *Pseudomonas* es resistente a quinolonas o XDR aunque, el número de casos es pequeño y estas resistencias eran diferentes y existían en el periodo 2014/2015, donde el número de casos era superior. En este sentido, teniendo en cuenta el total de los 58 casos estudiados en ambos periodos, entre todos los estafilococos (SCN y *S. aureus*) son resistentes a meticilina 13 (41.9%).

RESISTENCIAS ATB	2014/2015		2020	
	N	%	N	%
<b>SCN</b>				
-R Meticilina	6	42.8	0	
-R Cotrimoxazol	4	28.5	1	25
-R Clindamicina/Eritromicina	7	50	0	
-R Quinolonas	8	57.1	1	25
-R Rifampicina	4	28.5	1	25
-R Linezolid	0		0	
<b>S. aureus</b>				
-R Meticilina	4	50	3	60
-R Cotrimoxazol	0		0	
-R Clindamicina/Eritromicina	0		4	80
-R Quinolonas	2	25	3	60
-R Rifampicina	0		1	20
-R Linezolid	0		0	
<b>Streptococos</b>				
-R Penicilina	0		0	
<b>Pseudomonas</b>				
-R Quinolonas	1	25	0	
-XDR	1		0	
<b>Enterobacter</b>				
-R Quinolonas	0		0	

Tabla 4. Descripción de las resistencias antibióticas de las IAP de 2014/2015 y 2020, y análisis comparativo.

Durante el periodo 2020, se realiza antibioterapia empírica en 16 (84,2%) y supresiva en 1 (5.5%). La mediana de duración de antibioterapia IV es de 18 días y por VO 28 días. Los antibióticos más utilizados empíricamente son Vancomicina en 8 (53.3%), Daptomicina en 6 (40%) y Cefazidima en 5 (33.3%) ocasiones; la antibioterapia dirigida más frecuente es Linezolid en 6 (37.5%), Quinolona en 6 (37.5%) y Daptomicina en 5 (31.2%) ocasiones. El número de antibióticos utilizados durante el ingreso es  $\geq 3$  en 15 (83%) y de forma ambulatoria 1 en 11 (61%) personas (Tabla 5).

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	2020	
	N 19 Límites	% (IQR)
Atb empírico	16	84.21
Tratamiento supresivo	1	5.56
Duración vía iv (días)	18.5 14-48	9
Duración vía oral (días)	28 10-105	20
<b>ATB EMPIRICO n=34</b>		
<b>Vancomicina</b>	8	53.3
<b>Daptomicina</b>	6	40
<b>Ceftazidima</b>	5	33.3
Ceftriaxona	3	20
Rifampicina	3	20
Cefazolina	2	13.3
Aztreonam	2	13.3
Linezolid	2	13.3
Carrbapenem	1	6.67
Quinolonas	1	6.67
AMG	1	6.67
<b>ATB DIRIGIDO n=30</b>		
<b>Linezolid</b>	6	37.5
<b>Quinolona</b>	6	37.5
<b>Daptomicina</b>	5	31.2

Rifampicina	3	18.7
Ceftriaxona/Cefditoren	2	12.5
Ceftazidima	2	12.5
Amoxicilina-Clavulánico	2	12.5
Vancomicina	1	6.25
Carbapenem	1	6.25
Cloxacilina	1	6.25
Clindamicina	1	6.25
<b>N° total de antibióticos/caso (Hospitalización)</b>	<b>N</b> 3 1-7	<b>%</b> 2
<b>1</b>	1	5.56
<b>2</b>	2	11.1
<b>3</b>	7	38.8
<b>4</b>	3	16.6
<b>5</b>	4	22.2
<b>7</b>	1	5.5
<b>N° total de antibióticos/caso (Ambulatorio)</b>	1 1-3	1
<b>1</b>	11	61.1
<b>2</b>	6	33.3
<b>3</b>	1	5.5

*Tabla 5. Análisis del tratamiento antibiótico utilizado en las IAP de 2020.*

#### 4.3 ADECUACIÓN A GUÍA SEIMC 2017 EN EL AÑO 2020 (Tabla 6)

La adecuación media es del 83.7%, destacando como motivo principal de inadecuación la duración del tratamiento antibiótico (65%), en relación a la duración de administración VO, y en menor medida la terapia antibiótica empírica elegida (22.3%) y la toma de muestras en el 2º tiempo quirúrgico (11.2%).

ADECUACIÓN A GUÍAS	2020	
Promedio adecuación	<b>83.7%</b>	
	N 19	%
Adecuación terapia antibiótica empírica y dirigida a guías	14	77.7
Adecuación a terapia antibiótica dirigida	17	100
<b>Adecuación a duración del tratamiento antibiótico</b>	<b>5</b>	<b>35.1</b>
Adecuación a vía de administración de antibiótico y tiempo (IV)	18	100
Adecuación a periodo libre de atb entre cirugías/ adecuación a tiempo hasta 2º tiempo	9	100
Adecuación a toma de muestras en 2º tiempo	8	88.89

*Tabla 6. Análisis de la adecuación a la GUÍA SEIMC 2017 de las IAP de 2020.*

#### 4.4 CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS DE 2020 Y COMPARACIÓN CON 2014-2015 (Tabla 7)

En 2020, la estancia mediana es de 24 días, precisando traslado a UCI en 2 (10.5%) casos y falleciendo durante el ingreso 1 (5.2%) paciente, a los 42 días.

Al comparar ambos periodos, durante el periodo de hospitalización la estancia es menor y el traslado a UCI mayor en 2020, la mortalidad y los días hasta el fallecimiento son similares. A largo plazo, lógicamente la mortalidad es menor ya que el tiempo de seguimiento también es menor en 2020, sin embargo, los que mueren lo hacen en un tiempo similar (Tabla 7).

Considerando todos los datos (2014/2015 y 2020), en el seguimiento a lo largo de 57 meses de mediana posteriores al ingreso, se produjeron 15 (25.8%) muertes, con una supervivencia de 63 (3-84) meses, estando solo relacionada la mortalidad con la infección protésica, 1 caso, durante el ingreso y nunca posteriormente al alta.

CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS	2014/2015		2020		GLOBAL	
	N 39 Límites	% (IQR)	N 19 Límites	% (IQR)	N 58 Límites	% (IQR)
UCI	1	2.5	2	10.5	3	5.17
Estancia	33 5-105	23	24 13-81	29	30.5 5-105	24
Muerte durante ingreso	2	5.1	1	5.2	3	5.17
Días hasta muerte H	47 30-64	34	42 37-47	10	42 30-64	22
Meses desde ingreso hasta última evolución o exitus (seguimiento)	67 1-84	52	11 1-24	11	38.5 1-84	57
Muerte en evolución	12	30.7	3	15.8	15	25.8
Meses Supervivencia	70 15-84	12	12 3-24	8.5	63 3-84	58
Meses muerte	16.5 1-67	38	5 1-6	5	17 1-67	57

Tabla 7. Descripción y análisis de las características evolutivas de las IAP de 2014/2015 y 2020.

#### 4.4.1 Análisis de la supervivencia global de ambos periodos (Figuras 5, 6, 7 y 8)

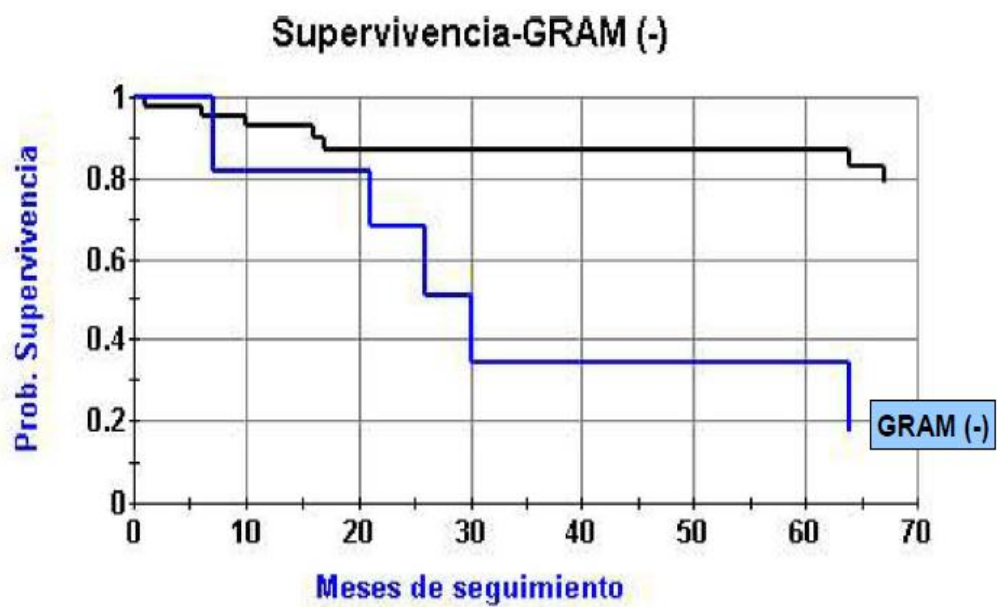
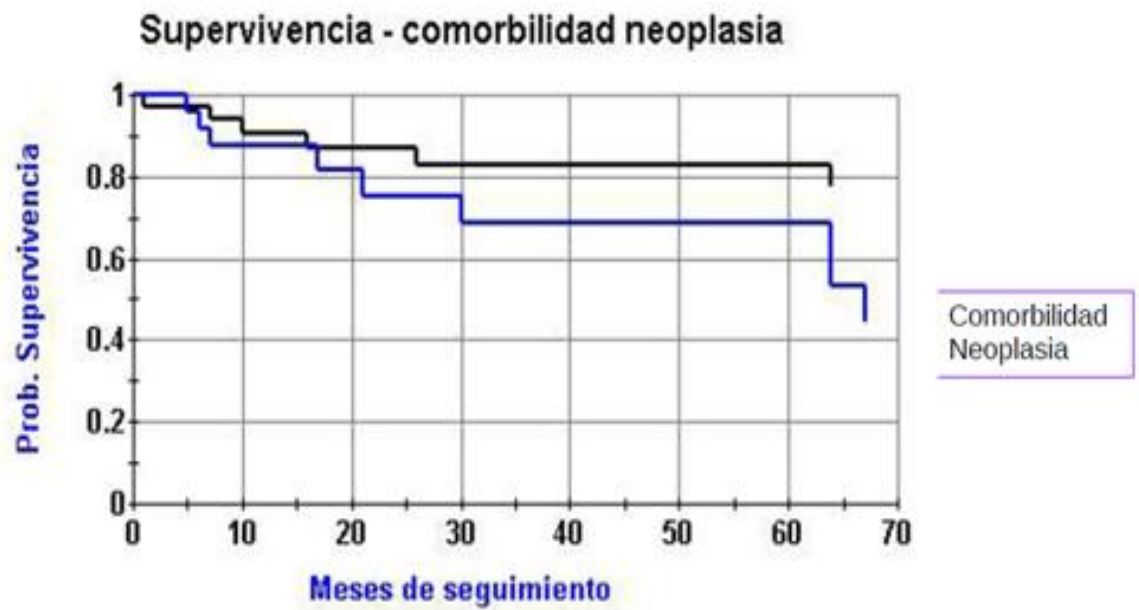
Al analizar los factores asociados a la evolución, observamos que la muerte se asocia a mayor edad, 80.4 vs 68.9 años, (p-valor: 0.0080), siendo la muerte en los casos >75 años aproximadamente 2 veces superior, 11 (42.3%) vs 4 (12.5%) [OR 2.1 (1.2-3.5)] (p-valor: <0.01). Los microorganismos Gram (-) tienen una mayor mortalidad, 6 (50%) vs 7 (16.6%) (p-valor: <0.05), no pareciendo estar asociado a un mayor número de comorbilidades, y aunque sin significación, los Gram (-) tienen una edad >75 años con mayor frecuencia, 8 (33.3%) vs 4 (13.3%).

Por otro lado, la mortalidad se asocia a la neoplasia como comorbilidad, 5 (62.5%) vs 10 (20%) (p-valor: <0.05), sin que lo haga a otro tipo de comorbilidades.

En el análisis ajustado, tan solo la edad >75 años se asocia a una mayor mortalidad, OR 5.3 (IC 95% 1.2-23.4).

Considerando las curvas de supervivencia, la probabilidad de supervivencia al 16° mes es de 0.87 y al mes 67° de 0.66, confirmando la asociación de la edad >75 años y la infección por Gram (-) a mayor mortalidad, HR 5.7 (IC 95% 1.8-18.4) (p-valor = 0.003) y HR 4.5 (IC 95% 1.3-15.6) (p<0.05) respectivamente.





Figuras 5, 6, 7 y 8: Curvas de supervivencia global, relacionada con la edad >75 años, con microorganismos gram-negativos y con la comorbilidad neoplasia.

## 5. DISCUSIÓN

### *Características clínicas*

Se han observado numerosas enfermedades de base en los pacientes con IAP y un predominio del sexo femenino, en probable relación con problemas de osteoartritis u osteoporosis, sin embargo, en nuestra población, menos de la mitad (47.3%) son mujeres. En cuanto a las características de la población de nuestro estudio durante el periodo 2020, encontramos que más de la mitad (57.8%) de los pacientes tienen 3 o más enfermedades crónicas y la mediana de edad es de 76 años, correspondiendo con una población frágil con comorbilidad y peor pronóstico. (1,8,9) Muchas de estas comorbilidades pueden estar relacionadas con la edad avanzada de la mayoría de los pacientes y ser factores favorecedores de infección. (6)

En nuestro estudio, observamos que la IAP corresponde a un 84.2% de prótesis de cadera y un 15.7% de rodilla, a diferencia de los datos bibliográficos recogidos, donde la IAP parece ser inferior en prótesis de cadera que en las de rodilla, un 1.5% y 2.5% respectivamente (1,2); aunque parece más lógico que sea más prevalente la IAP de cadera si tenemos en cuenta el mayor encamamiento y posiblemente edad, potencialmente favorecedores de infección, que presumiblemente ocurre en ellas. El tipo de infección es tardía en más de la mitad (57.8%) de los casos, con un porcentaje mayor de infecciones crónicas respecto a las encontradas en otras series (50%) (6); esto pudiera estar relacionado con una supuesta mayor tendencia conservadora en nuestro medio ante la sospecha de infección, lo que lleva a que muchas IAP potencialmente precoces se conviertan en tardías. La recidiva de la infección suele ser frecuente y la existencia de una IAP previa favorece su aparición; en nuestra experiencia, en el 21.05% de los casos se trata de una recidiva y en el 21.05% existe el antecedente de infección, dato ligeramente inferior al 26% descrito por otros autores. (1)

Entre el 94.9 y el 100% de las prótesis infectadas tiene PCR >1 mg/L; por tanto, se podría considerar que tener una PCR <1 permitiría descartar IAP en el 95-100% de los casos. Estos resultados son similares a lo descrito en la literatura, donde la sensibilidad y



especificidad conjuntamente de una PCR elevada para el diagnóstico de IAP superan el 0.9 (2), a lo que nosotros podemos aportar este “punto de corte” como más orientador.

Revisando los resultados de las infecciones protésicas del periodo 2014/2015, la PCR se asocia con el tipo de infección, siendo mayor en la hematógena frente a la precoz y tardía, y con el tipo de microorganismo, siendo mayor en *S. aureus* y menor en *Propionibacterium*. Como bien se sabe a día de hoy, el *S. aureus* se asocia a más infecciones agudas, más supuración, niveles más elevados de PCR y VSG y más bacteriemia, todo ello relacionado con una mayor virulencia de este microorganismo. (6) De esta misma forma, podemos entender que, por el contrario, los microorganismos menos virulentos como es el *Propionibacterium*, tendrán niveles más bajos de reactantes, por lo que los niveles de PCR podrían orientarnos inicialmente hacia la etiología más probable, pudiendo dirigir mejor la terapia antibiótica a realizar. Sin embargo, en 2020, no encontramos estas asociaciones, probablemente por tratarse de un número menor de casos recogidos durante este periodo o que realmente no existe de forma mantenida en el tiempo dicha asociación.

Se someten a cirugía la mayoría de los casos de forma similar a otras series (94.7% vs 96%) (6), precisando retirada de prótesis el 68.4% y utilizándose el recambio en 2 tiempos en algo más de la mitad (57.8%). Actualmente, el recambio de prótesis en dos tiempos es el tratamiento más utilizado, con una curación cercana al 90%. (2) El recambio en un tiempo 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. Se cree que las tasas medias de curación son algo más elevadas con el recambio en 2 tiempos, pero no existe evidencia de calidad que demuestre que un procedimiento es mejor que otro. (5) Este tipo de cirugía debería reservarse para casos con buenas condiciones quirúrgicas locales y debidos a microorganismos poco virulentos. (2)

### ***Características microbiológicas***

Uno de los pilares fundamentales para el tratamiento óptimo de la IAP es la identificación del microorganismo responsable de la infección, que en nuestro estudio se consigue en el 89.4% de los casos, porcentaje superior al descrito en algunos estudios. (6)

Se realiza cultivo de líquido articular en el 52.6% de los pacientes, resultando positivo en el 80%, y en cambio, se realizan hemocultivos en el 21.05%, de los cuales ninguno resulta positivo. Según estos resultados, podemos confirmar la alta rentabilidad del cultivo del líquido articular que, de acuerdo con otras series, permite efectuar el diagnóstico etiológico en el 45 y el 100% de casos, dependiendo del estándar diagnóstico que se utilice (6), y señalar la escasa rentabilidad del hemocultivo, por lo que sólo sería recomendable realizarlo en aquellos casos en que se sospechara bacteriemia.

La etiología de la infección protésica es muy similar a la encontrada en otras series, con predominio de los cocos gram-positivos (77.2% vs 70%), siendo más prevalente SCN (preferentemente *S. epidermidis*), seguido por el *S. aureus* (22.7% vs 25%). Le siguen los bacilos gram-negativos con un 22.7%, ligeramente superior a lo descrito en la literatura (15%) con predominio de *Pseudomonas*. (2)

En cuanto a las resistencias, SCN presenta 25% a quinolonas, rifampicina y cotrimoxazol y *S. aureus* es resistente en el 60% a meticilina y a quinolonas. Teniendo en cuenta el total de los 58 casos estudiados en ambos periodos, entre todos los estafilococos (SCN y *S. aureus*) son resistentes a meticilina el 41.9%, lo cual debe tenerse en cuenta ya que hasta en el 40% de las ocasiones fracasaremos al poner cloxacilina/cefazolina como tratamiento empírico. Se han descrito tanto prevalencias inferiores (8-11%) como superiores a las nuestras (46-64%) en cirugía ortopédica. Los hospitales con prevalencia de *S. aureus* resistente a Meticilina (SARM) superior al 30% podrían plantearse tanto el screening y la descolonización de SARM en la cirugía ortopédica, como el cambio de la profilaxis quirúrgica por un glucopéptido. (6) En nuestro estudio, ninguna de las *Pseudomonas* en el año 2020 es resistente a quinolonas o es XDR, aunque, el número de casos es pequeño y

estas resistencias son diferentes y existen en el periodo 2014/2015, donde el número de casos es superior. Respecto a la multiresistencia en bacilos gram-negativos, recientemente se ha documentado un porcentaje de multiresistencia del 6.4% con una tendencia creciente en los últimos años. (6)

Respecto a la asociación entre la etiología y el tipo de infección protésica, no se encuentra asociación en el periodo 2020, aunque SCN parece ser más frecuente en la infección tardía, como se ha descrito en la literatura, donde predominan microorganismos poco virulentos como SCN y *P. acnes*. (2)

En el periodo 2014/2015, *S. aureus* parece ser más frecuente en la infección precoz y hematógena, y los bacilos gram-negativos son más frecuentes en la precoz, lo que concuerda con los resultados publicados por algunos autores. (2)

Se utiliza antibioterapia empírica en el 84.2% y en el resto se espera a los resultados microbiológicos ante la sospecha inicial de que no se trate de una IAP. En 1 caso se utiliza tratamiento antibiótico supresivo al tratarse de una paciente pluripatológica y frágil en la que se desestima cualquier tipo de intervención quirúrgica por su alto riesgo, número inferior a lo esperado, ya que la elevada fragilidad de la población que presenta IAP sugeriría una mayor utilización de tratamiento supresor.

La mediana de duración de antibioterapia IV es de 18 días y por VO de 28 días. Las últimas guías de la SEIMC (2017) señalan un periodo variable entre 8-12 semanas para la duración óptima de la antibioterapia, siendo las 2 primeras semanas como mínimo por vía intravenosa. (7) Sin embargo, muchos de nuestros pacientes solo cumplen 6 semanas de tratamiento antimicrobiano. Esto podría ser debido a que la duración óptima no está bien definida y que hasta hace poco (4) se recomendaban 6 semanas de antibioterapia.

En nuestro estudio, los antibióticos más utilizados empíricamente son: vancomicina (53.3%), daptomicina (40%) y ceftazidima (33.3%); la antibioterapia dirigida más frecuente es linezolid (37.5%), quinolona (37.5%) y daptomicina (31.2%), lo que expresa la etiología

más prevalente por gram-positivos y se correlaciona con lo recomendado y utilizado por otros autores. Según la literatura descrita, los antibióticos betalactámicos (cloxacilina y cefalosporinas) y los glucopéptidos han sido los considerados de elección frente a los cocos gram-positivos, pero requieren vía parenteral y pierden gran parte de su actividad bactericida en el seno de las biocapas. 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 estafilocócica. No obstante, no tiene buena actividad bactericida y además, su toxicidad hematológica y neurológica puede suponer una limitación para su administración prolongada. Las quinolonas son los antibióticos de elección en las infecciones por enterobacterias y *P. aeruginosa*, y por estafilococos en asociación con rifampicina, por su capacidad de difusión importante en hueso, su gran efecto bactericida, su actividad intracelular y la posibilidad de administración oral prolongada. Sin embargo, su uso empírico ha de tener en cuenta la elevada tasa de resistencia de *Escherichia coli* y otros BGN. (2)

La mediana de antibióticos utilizados durante el ingreso es de 3, siendo  $\geq 3$  en el 83.1% y de forma ambulatoria 1 en el 61.1%, en consonancia con la mayor incertidumbre etiológica inicial, aunque este número nos parece excesivamente elevado, ya que supone una mayor tendencia a la aparición de resistencias hospitalarias y elevación de costes, por lo que sería recomendable identificar factores que orienten inicialmente mejor la etiología, así como la realización de protocolos consensuados y difundidos para que sean utilizados mayoritariamente.

### ***Adecuación a guía SEIMC***

La adecuación media es del 83.7%, resultados similares a los descritos por otras series. (6) Se observa una tasa alta de adecuación al tratamiento antimicrobiano empírico (77.7%) y dirigido (100%) según las recomendaciones de la última actualización de la guía de la SEIMC publicada en el 2017. Este elevado grado de adherencia a las recomendaciones

puede ser debido a que los pacientes han sido seguidos y supervisados por un especialista de enfermedades infecciosas conjuntamente con el traumatólogo. (6)

El seguimiento inadecuado principal se comete en la duración del tratamiento antibiótico (65%) probablemente debido a la insuficiente duración de la vía oral, correspondiente con un mínimo de 6 semanas. Este hecho podría estar relacionado con la hasta ahora dificultad en establecer un consenso en la duración del tratamiento, sujeta a múltiples modificaciones en los últimos años y que las guías recientes tienden a intentar solucionar. En este sentido, la elaboración y actualización de protocolos multidisciplinares en cada centro hospitalario, ajustados a la evidencia disponible en cada momento, podría subsanar esta variabilidad de actuaciones e la inadecuación detectada a lo establecido en las guías clínicas.

### ***Características evolutivas***

La estancia mediana es de aproximadamente 24 días, y la mortalidad durante el ingreso es relativamente baja del 5.2%, similar a lo descrito en la literatura del 0.4% para la edad de 65 años y del 7% para los de 80, y solo un 10.5% precisan estancia en UCI. En otras series la mortalidad es atribuible a las infecciones producidas por *S. aureus*, sobre todo si va asociada a bacteriemia, hecho no detectado por nosotros, debido probablemente al escaso número de muertes, lo que no ha permitido establecer una asociación concreta. Todo ello, nos sugiere que durante la hospitalización, la IAP no supone una patología que suponga un importante riesgo para la vida, pero sí que consume recursos ya que su estancia es prolongada.

Sin embargo, al analizar la evolución global de los 58 casos en ambos periodos y a lo largo del tiempo después del alta hospitalaria, observamos que, a los 4.5 años de mediana de seguimiento, la mortalidad es del 25.8%, la probabilidad de supervivencia a los 1.5 años es de 0.87 y a los 5.5 años de 0.66. Las IAP por gram-negativos tienen una mortalidad 4.5 veces mayor a largo plazo, sin que esto parezca depender de una mayor comorbilidad, pero si de una mayor edad asociada a estos casos. Por otro lado, la mortalidad parece asociarse a la existencia de antecedente de neoplasia (62.5%) como comorbilidad, lo que en principio

parece lógico. Lo que sí parece claro es que una edad superior a 75 años en el momento de la hospitalización supone aproximadamente 5 veces más mortalidad a largo plazo, en ningún caso relacionada con la IAP, por lo que es la edad principalmente la que podría predecirla más que la IAP en sí.

### ***Diferencias entre la IAP de 2020 y 2014/2015***

En cuanto a la estrategia quirúrgica, se observa un descenso en la retención de implante (26.3%) actualmente respecto a periodo 2014/15, lo que supone quizás una tendencia a una actitud menos conservadora, un mayor número de casos de IAP tardía, la realización de recambio protésico en 2 tiempos y un menor uso de terapia supresora, aunque el número de casos en 2020 es menor.

En el periodo 2020 se realizan menos hemocultivos y ninguno es positivo, lo que confirma el reconocimiento cada vez más asumido de su ineficiencia en general en esta patología, salvo en casos seleccionados.

La estancia es menor y el traslado a UCI mayor en 2020, lo que probablemente refleje un mejor manejo clínico en la actualidad. Ni la mortalidad ni otras características son diferentes durante el ingreso. A largo plazo, la mortalidad es menor en 2020, lógicamente justificado por el tiempo de seguimiento menor, pero la muerte ocurre aproximadamente en un parecido número de meses, antes del segundo año de mediana.

### ***Limitaciones del estudio***

En cuanto a las limitaciones del estudio realizado, destacar que el tamaño muestral puede haber limitado el poder estadístico del análisis. La gran variabilidad clínica y la multiplicidad de opciones terapéuticas exigen un gran número de pacientes para obtener resultados estadísticamente significativos. Asimismo, el desequilibrio intrínseco de la muestra con un número diferente de pacientes entre los subgrupos 2014/2015 vs 2019/2020 dificulta el análisis.

Por otro lado, se trata de un estudio descriptivo retrospectivo con los sesgos y consecuencias derivadas de este hecho; existe el riesgo de no recoger desde el inicio variables explicativas que después puedan resultar importantes para el análisis y tener impacto sobre las variables resultado. Se ha intentado evitar este sesgo mediante la revisión previa de la literatura y de todas aquellas variables que pudieran participar en el pronóstico de las infecciones.

Como fortaleza de esta investigación, los resultados recogidos provienen de un hospital de referencia para una gran área metropolitana, pudiendo aportar datos interesantes a la epidemiología particular y general de las IAP actuales.

## 6. CONCLUSIONES

- La IAP afecta a una población frágil con elevada comorbilidad y edad avanzada.
- Una PCR  $<1$  mg/L podría permitir descartar IAP en el 95-100% de los casos y podría ser mayor en *S. aureus* y menor en *Propionibacterium*.
- El cultivo de líquido articular presenta una rentabilidad en el diagnóstico etiológico del 80%, siendo nula la utilidad de los hemocultivos.
- La etiología predominante son cocos gram-positivos, preferentemente SCN y *S. aureus*.
- Los estafilococos (SCN y *S. aureus*) son resistentes a meticilina en el 41.9%, lo cual debe tenerse en cuenta en el tratamiento empírico, y en un elevado número a quinolonas, de importancia por la limitación en la terapia oral a largo plazo.
- La adecuación media a guía SEIMC es del 83.7% y falla principalmente en la duración del tratamiento antibiótico, por lo que sería conveniente la elaboración y actualización de protocolos multidisciplinares.
- La estancia hospitalaria es relativamente larga y la mortalidad baja del 5.2%, lo que sugiere que durante la hospitalización la IAP no supone una patología con un importante riesgo para la vida, pero sí que consume recursos.
- En el seguimiento posterior a la hospitalización, la mortalidad global de los pacientes que han presentado una IAP (no asociada a ella) es del 25.8%, siendo 5 veces superior en mayores de 75 años.
- Las características de la IAP que han cambiado en los últimos 5 años son: porcentaje superior de infección de prótesis de cadera, un descenso en la actitud



quirúrgica de retención de implante, se aíslan más *S. aureus* y BGN, y menos SCN y *Enterococcus*, la estancia es menor y el traslado a UCI mayor.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez A, Vaquero S, Suso C, Morales J, Méndez M, Marco J. I-050 - Estudio descriptivo de una serie histórica de infecciones periprotésicas de cadera y rodilla en un hospital terciario. Factores predisponentes. *Rev Clin Esp.* 2015; 215 (Espec Congr):1062.
2. Ariza J, Euba G, Murillo O. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26(6):380–90.
3. Guío L, Merino J. Manejo del paciente con Infección de Prótesis Articular. *Protocolos de actuación. Hospital Universitario de Cruces.* Abril 2014.
4. Aguado EJM, Fortún J, Manuel J, Jaume R. Guía de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones asociadas a biomateriales. *Guías clínicas SEIMC, 2006.*
5. Ariza J, Gomis M, Barberán J, Sánchez C, Barros C. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. *Protocolos clínicos SEIMC, 2000.*
6. Nieto MI. Clínica, epidemiología y pronóstico de la infección de prótesis articular: estudio multicéntrico [Tesis doctoral ]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2015.
7. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(3):189–95. DOI:10.1016/j.eimc.016.08.012.
8. Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009; 361:787-794. DOI: 10.1056/NEJMcp0905029
9. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC et al. Risk factors for prosthetic joint infection: Case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998; 27(5): 1247–1254. DOI: 10.1086/514991
10. Osmon D, Berbari E, Berendt A et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(1):e1-e25. DOI: 10.1093/cid/cis803.
11. Lima AL, Oliveira P, Carvalho V et al. Periprosthetic Joint Infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2013; 2013: 542796. DOI: 10.1155/2013/542796
12. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(12):1713–20. DOI: 10.1002/art.24060.

13. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler JV et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:647–9. DOI: 10.1086/318704.
14. Asensio A, Ramos A, Munez E et al. Preoperative low molecular weight heparin as venous thromboembolism prophylaxis in patients at risk for prosthetic infection after knee arthroplasty. *Infect. Cont Hosp Epidemiol*. 2005; 26(12):903–9. DOI: 10.1086/505451
15. 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(3):419–30. DOI: 10.1086/318502.
16. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J. Bone Joint Surg Am*. 1996; 78(4):512–23. DOI: 10.2106/00004623-199604000-00005.
17. Cobo J, Del Pozo JL. Prosthetic Joint Infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9(9):787-802. DOI: 10.1586/eri.11.95.
18. Lentino JR. Prosthetic joint infections, bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1157–61. DOI: 10.1086/374554.

## ANEXOS

### ANEXO 1

	Recommended therapy	Alternative in patients allergic to $\beta$ -lactams	Recommended duration
<b>Initial phase of treatment (planktonic bacteria)</b>			
<u>Empirical treatment</u>			
	Vancomycin or Daptomycin or Cloxacillin iv <sup>h</sup> + Cefazidime or Cefepime or Meropenem iv	Vancomycin or Daptomycin iv + Aztreonam iv	Until the results of cultures are available
<u>Targeted treatment</u>			
MSSA/MSSE	(Cloxacillin or Cefazolin) $\pm$ Daptomycin iv	Daptomycin + Fosfomicin iv	7–14 days
MRSA/MRSE <sup>r</sup>	Vancomycin (alone) or Daptomycin + (Cloxacillin or Fosfomicin) iv	Daptomycin + Fosfomicin iv	7–14 days
<i>Streptococcus</i> spp	Ceftriaxone or Penicillin iv	Vancomycin iv	7 days
<i>E. faecalis</i>	Ampicillin $\pm$ Ceftriaxone iv	Vancomycin or Teicoplanin iv	7 days
Gram-negative bacilli	$\beta$ -lactam iv <sup>r,1</sup>	Ciprofloxacin iv	7 days
<b>Sequential phase treatment (biofilm-embedded bacteria)</b>			
<i>Staphylococcus</i> spp			
<u>Treatment of choice</u>			
	Rifampin + Levofloxacin po	–	Until completing 8 weeks
<u>Alternatives without fluoroquinolones</u>			
	Rifampin po + (Daptomycin or Fosfomicin) iv	–	2–4 weeks, then oral treat
	Rifampin + (LNZ, Fusidic, CMX, Clindamycin, or Minocyclin) po	–	Until completing 8 weeks of treat
<u>Alternatives without rifampin</u>			
	Daptomycin iv + (Fosfomicin or Cloxacillin) iv	–	2–6 weeks, then oral treat
	Daptomycin iv + (LNZ or CMX or Levofloxacin) po	–	2–6 weeks, then oral treat
	Levofloxacin + (LNZ, CMX, Clindamycin or Fusidic) po	–	Until completing 8 weeks of treat
	LNZ + (CMX or Fusidic) po	–	Until completing 8 weeks of treat
	Clindamycin + Fusidic po	–	Until completing 8 weeks of treat
	Levofloxacin or Moxifloxacin or CMX or LNZ po	–	Until completing 8 weeks of treat
<i>Streptococcus</i> spp			
	(Ceftriaxone or Penicillin iv) $\pm$ Rifampin po	Vancomycin iv $\pm$ Rifampin po	2–6 weeks, then oral treat
	Amoxicillin $\pm$ Rifampin po	Levofloxacin $\pm$ Rifampin po	Until completing 8 weeks of treat
	Levofloxacin $\pm$ Rifampin po	–	Until completing 8 weeks of treat
<i>E. faecalis</i>			
	Ampicillin $\pm$ Ceftriaxone iv	Vancomycin or Teicoplanin iv	2–6 weeks, then oral treat
	Amoxicillin $\pm$ Rifampin po	LNZ $\pm$ Rifampin po	Until completing 8 weeks of treat
<i>E. faecium</i>			
	Vancomycin or Teicoplanin iv		2–6 weeks, then oral treat.
	Linezolid po		Until completing 8 weeks of treat
Gram-negative bacilli			
<u>Treatment of choice</u>			
	Ciprofloxacin po	–	Until completing 8 weeks of treat
<u>Alternatives without fluoroquinolones</u>			
	$\beta$ -lactam iv $\pm$ Colistin iv or $\beta$ -lactam iv $\pm$ Fosfomicin iv	Aztreonam iv $\pm$ Colistin iv	6 weeks, then oral treat
	CMX	–	Until completing 8 weeks of treat
<u>Alternatives against multi-drug resistant Gram-negative bacilli</u>			
	$\beta$ -lactam (CI) iv + Colistin iv	Aztreonam iv (CI) + Colistin iv	6 weeks
	$\beta$ -lactam (CI) iv + Fosfomicin iv		

*Terapia antimicrobiana empírica y dirigida en el intento erradicador de manejo con retención de implantes. Tomado de: Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35(3):189-195.*

## ANEXO 2

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DEFINICIONES/CODIFICACIONES
Sexo mujer	
Edad	
<b>Hueso afectado</b>	La articulación afectada por la infección
Rodilla	
Cadera	
<b>Comorbilidades:</b>	Si existía comorbilidad asociada y el tipo y número de patologías concurrentes
Nº	
≥3	
HTA	
DLP	
EPOC	
Neoplasia	
Cardiopatía	
DM	
IRC	
Enf. Neurológica	
Enf Reumatológica	
Otras	
Reinfección	Infección previa en la misma articulación > 2 años
Recidiva	Infección previa en la misma articulación < 2 años
Días desde inicio síntomas	Tiempo transcurrido desde inicio de síntomas hasta ingreso (en días)
Días desde ingreso hasta cirugía	Tiempo transcurrido desde ingreso hasta intervención quirúrgica (en días)
<b>Tipo infección</b>	
Tardía	> 6 semanas desde intervención quirúrgica
Precoz	< 6 semanas desde intervención quirúrgica
Hematógena	> 5 años desde intervención quirúrgica
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	
Cirugía	Si se realizó algún tipo de intervención quirúrgica y la fecha de la misma
Retirada de prótesis	Si la intervención quirúrgica implicaba la retirada de la prótesis
Tipo de tratamiento	
-Explante 2T	Reimplante con reimplante posterior diferido semanas al explante (en 2 tiempos).
Días entre 1T – 2T	Tiempo transcurrido entre 1º tiempo y 2º tiempo quirúrgico (en días)
-Explante 1T	Reimplante a la vez que explante (en 1 tiempo)
-Explante/sin REI	Retirada de implante sin reimplantar uno nuevo
-Explante/amput	Retirada de implante con amputación de la extremidad

-Retencion impl	Retención de implante
- Trat. supresor	- Por imposibilidad de retirada de implante infectado, con tratamiento antibiótico supresivo sin objetivo curativo
- Precoz	- Por ser infección precoz, con tratamiento antibiótico “curativo”
<b>Análisis</b>	
PCR inicial	Proteína C reactiva al ingreso (mg/dl). Cifras normales (N) $\leq$ 0.50.
< 2	- Menor a 2 mg/dl
<1	- Menor a 1 mg/dl
>10	- Mayor de 10 mg/dl
VSG	Velocidad de sedimentación globular al ingreso. N 0-20 mm.
Leucocitos inicial	Leucocitos al ingreso (cels/mm <sup>3</sup> ). N: 3.600-10.500
Albúmina inicial	Albumina al ingreso (g/dl). N: 3.5-5.2.
<b>Líqu. articular (RTO Leuc.)</b>	
Leucocitos (mediana)	Leucocitos totales en líquido articular (cels/mm <sup>3</sup> )

MICROBIOLOGÍA	DEFINICIONES/CODIFICACIONES
<b>Tipo muestra</b>	El tipo de muestra microbiológica recogida: Exudado, pus, líquido articular, absceso, prótesis, biopsia, hemocultivo
Artrocentesis	Si se realizó artrocentesis de la articulación afectada para recogida de muestra microbiológica, excluyendo la del acto quirúrgico en su caso
- Cultivo + en Ligu articular	Si el resultado fue positivo
- Artrocentesis microorganismo	Nombre en caso de que el resultado fuera positivo
Hemocultivo	Si se realizó hemocultivo
- Hemocultivo +	Si el resultado fue positivo
- Hemocultivo microorganismo	Nombre en caso de que el resultado fuera positivo
<b>Microorganismos</b>	
Microorganismos “colonizantes”	Aquellos presentes en muestra no valorable y/o sin concordancia en más de una muestra
Microorganismos responsables	Aquellos presentes en tejido/prótesis/líquido articular y/o con concordancia en más de una muestra
Número de microorganismos aislados	
Número de microorganismos responsables	
Gram (+), (-) o (+ y -)	Tipo de microorganismo por tinción Gram en caso de 1 o >2 microorganismos
Tipo de microorganismo: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>SNC</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Enterococcus</i> ...	

<b>Resistencias</b>	
XDR-BLEE- <i>E. Faecium</i> -SARM	
Resistencia a Linezolid en G (+)	
Resistencia a Rifampicina en G (+)	
Resistencia a Cotrimoxazol en G (+) y G (-)	
Resistencia a Clindamicina en G (+)	
Resistencia a Quinolonas en G (+) y G (-)	
Resistencia a Meticilina en G (+)	

<b>TRATAMIENTO ATB</b>	<b>DEFINICIONES/CODIFICACIONES</b>
Atb empírico	Si se realizó antibioterapia antibiótica empírica y el tipo de antibiótico utilizado
Tratamiento supresivo	Si se realizó antibioterapia antibiótica supresiva
Duración vía iv (días)	Duración de la antibioterapia antibiótica IV
Duración vía oral (días)	Duración de la antibioterapia antibiótica empírica VO
Atb dirigido	El tipo de antibiótico utilizado una vez conocido el microorganismo responsable y dirigido a él
Nº total de antibióticos utilizados	Número total de antibióticos utilizados durante ingreso
	de forma ambulatoria

<b>ADECUACIÓN A GUÍAS (Guía SEIMC 2017)</b>	<b>DEFINICIONES/CODIFICACIONES</b> <b>Si lo realizado se adecúa a lo establecido en la guía</b>
Adecuación terapia antibiótica empírica	
Adecuación a terapia antibiótica dirigida	
Adecuación a duración del tratamiento antibiótico	Entre 8 y 12 semanas.
Adecuación a vía más adecuada de antibiótico y tiempo mínimo (IV)	Este tratamiento inicial debe administrarse por vía intravenosa durante al menos 14 días.
<b>Explante en 2 tiempos</b>	
Adecuación a periodo libre de atb entre cirugías - Adecuación a tiempo hasta 2º tiempo	Período recomendado sin antibióticos y realización del 2º tiempo quirúrgico de 2-8 semanas
Adecuación a toma de muestras en 2º tiempo	Recogida de muestra de tejidos y del espaciador de cemento durante la segunda intervención.

<b>CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS</b>	<b>DEFINICIONES/CODIFICACIONES</b>
UCI	Si el paciente precisó ingreso en UCI
Estancia	Número de días que se encuentra ingresado
Muerte durante ingreso	Si ocurre fallecimiento por cualquier causa durante el ingreso
- Días hasta muerte hospitalaria	Tiempo transcurrido desde ingreso hasta exitus hospitalario (en días)
Meses desde ingreso hasta última evolución o exitus (seguimiento)	Meses transcurridos desde la fecha de ingreso por infección articular periprotésica, posteriormente al alta hasta la fecha de la muerte en su caso o hasta la última constancia de que el paciente sigue vivo (en meses)
Muerte en evolución	Si ocurre fallecimiento por cualquier causa durante la evolución
Meses supervivencia Meses muerte	Mediana de meses que sobreviven los supervivientes y mueren los fallecidos