



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

*Avances en el conocimiento de la etiología y las
consecuencias de la infección de prótesis articular*

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR
ISABEL MUR ARIZÓN
PARA OPTAR AL
GRADO DE DOCTORA
POR LA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DIRECTORA: DRA. MARÍA NATIVIDAD DE BENITO HERNÁNDEZ
TUTORA: DRA. MERCÈ GURGUÍ FERRER

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
BARCELONA, 2021

La Dra. María Natividad de Benito Hernández Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, y Médico Adjunto -con grado de consultor senior-, de la Unidad de Enfermedades Infecciosas (Servicio de Medicina Interna) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, hace constar que la memoria titulada:

Avances en el conocimiento de la etiología y las consecuencias de la infección de prótesis articular

que presenta Isabel Mur Arizón ha sido realizada bajo su dirección en la Unidad Docente Sant Pau de la Facultad de Medicina y cumple los requisitos necesarios para ser presentada ante el tribunal correspondiente.

Dra. María Natividad de Benito Hernández

Barcelona, 2021.

À MI MADRE, POR DARME RAÍCES PARA CRECER Y ALAS PARA VOLAR.

Agradecimientos

A mi directora, Dra. Natividad de Benito. Sin su guía y ayuda este trabajo no habría sido posible. Por su tiempo y paciencia. Y por enseñarme el valor de la investigación.

A mi tutora, Dra. Mercè Gurguí, por su apoyo.

A todos los compañeros que han contribuido de alguna manera en este trabajo.

A quienes alguna vez me preguntaron por la tesis doctoral animándome a continuar.

A mi padre por ser ejemplo de tenacidad y constancia. Y a mis hermanos, Pepo, Rodrigo y Diego, por hacerme sentir una familia.

A Albert, sin duda el motor de esta tesis, que me ha animado en los momentos más bajos y me ha ayudado en todo el recorrido.

A Joan y Marta, sois la fuerza que me impulsa cada día.

Abreviaciones

- ASA:** del inglés “*American Society of Anesthesiologists*” (Sociedad Americana de Anestesiólogos)
- BGN:** bacilos gramnegativos
- BLEA:** β -lactamasa de espectro ampliado
- CIP:** cultivos intraoperatorios positivos
- DAIR:** del inglés “*debridement, antibiotic and implant retention*” (desbridamiento, antibióticos y retención del implante)
- EBJIS:** del inglés “*European Bone and Joint Infection Society*” (Sociedad Europea de Infección Osteoarticular)
- ECN:** estafilococos coagulasa negativa
- GEIO:** Grupo de Estudio de las Infecciones Osteoarticulares, perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- IAH:** infección aguda hematógena
- ICT:** infección crónica tardía
- IDSA:** del inglés “*Infectious Diseases Society of America*” (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas)
- IPA:** infección de prótesis articular
- IPP:** infección postoperatoria precoz
- IQ:** intervención quirúrgica
- ILQ:** infección de localización quirúrgica
- μ l: microlitros
- MMR:** microorganismo multirresistente

MSIS: del inglés “*Musculoskeletal Infection Society*” (Sociedad de la Infección Musculoesquelética)

NNIS: del inglés “*National Nosocomial Infection Surveillance*” (Vigilancia Nacional de la Infección Nosocomial)

PMN: polimorfonucleares

PCR: proteína C reactiva

PPC: prótesis parcial de cadera

PTC: prótesis total de cadera

PTR: prótesis total de rodilla

RACat: Registre d'Artroplasties de Catalunya

RCP: reacción en cadena de la polimerasa

REIPI: Red Española de Investigación en Patología Infecciosa

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

VINCat: Vigilància de les Infeccions Nosocomials als hospitals de Catalunya

VSG: velocidad de sedimentación globular

Índice de figuras

1.	Número de prótesis total de rodilla por cada 100.000 habitantes en España (2004-2017)	26
2.	Número de prótesis total de cadera por cada 100.000 habitantes en España (2004-2017)	27
3.	Número de artroplastias totales de cadera implantadas en Cataluña entre los años 2005 y 2016	27
4.	Número de artroplastias totales de rodilla colocadas en Cataluña entre los años 2005 y 2016	28
5.	Representación esquemática de la formación de la biopelícula	29
6.	Tendencia de la etiología microbiana en la infección de prótesis articular por periodos, del 2003-2004 al 2011-2012	55
7.	Porcentaje de bacilos gramnegativos en la infección de prótesis articular por periodos, del 2003-2004 al 2011-2012	56
8.	Tendencia de los microorganismos multirresistentes en la infección de prótesis articular por periodos, del 2003-2004 al 2011-2012	57

Índice de tablas

1.	Criterios diagnósticos de infección de prótesis articular, según el Consenso Internacional de Filadelfia de 2018	42
2.	Criterios diagnósticos de la infección de prótesis articular, según la Sociedad Europea de Infección Osteoarticular de 2021	43
3.	Etiología microbiana de las infecciones de prótesis articular con cultivos positivos en España (2003-2012)	54

Índice general

RESUMEN	17
ABSTRACT	19
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. Incidencia de la infección de prótesis articular	25
1.2. Patogénesis de la infección de prótesis articular	28
1.3. Factores de riesgo de la infección de prótesis articular	30
1.4. Diagnóstico de la infección de prótesis articular	32
1.5. Diagnóstico de la etiología microbiana de la infección de prótesis articular	36
1.6. Definición de la infección de prótesis articular	39
1.7. Clasificación de la infección de prótesis articular	44
1.8. Clínica de la infección de prótesis articular	47
1.9. Tratamiento de la infección de prótesis articular	48
1.9.1. Tratamiento quirúrgico	48
1.9.2. Tratamiento antibiótico	51
1.10. Etiología de la infección de prótesis articular	52
1.11. Consecuencias de la infección de prótesis articular	57
2. HIPÓTESIS	61
3. OBJETIVOS	65
3.1. Objetivo principal	67

3.2. Objetivos específicos	67
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	69
4.1. Artículo 1	71
4.2. Artículo 2	88
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	105
6. DISCUSIÓN GLOBAL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	111
7. CONCLUSIONES	121
8. LÍNEAS DE TRABAJO FUTURO	127
9. BIBLIOGRAFÍA	131
10. ANEXO	160
10.1. Anexo 1	162
10.2. Anexo 2	172

RESUMEN

El implante de una prótesis articular tiene como finalidad mejorar o restaurar la función articular y disminuir el dolor. La infección de la prótesis articular (IPA) constituye una de las complicaciones más temibles. Un mejor conocimiento de sus causas y consecuencias puede contribuir a mejorar su prevención, tratamiento y pronóstico. Los objetivos de este estudio fueron: 1) caracterizar la etiología de las IPA de acuerdo con su mecanismo de adquisición y el tiempo desde el implante de la prótesis, y 2) evaluar el resultado funcional -en cuanto a la capacidad de deambulación- de los pacientes con prótesis de rodilla y cadera que presentaron una IPA con respecto a los que no tuvieron infección. El primer objetivo se llevó a cabo mediante un estudio retrospectivo en 19 hospitales españoles, incluyendo 2.544 IPA. *Streptococos* y *Staphylococcus aureus* causaron casi un 70 % de las IPA adquiridas por vía hematógena. Las infecciones adquiridas perioperatoriamente que se presentaron en el primer mes tras la cirugía estuvieron causadas más a menudo por microorganismos virulentos (como *S. aureus*, enterobacterias o *Pseudomonas aeruginosa*) y multirresistentes, y fueron más frecuentemente polimicrobianas. A medida que aumentaban los meses tras el implante de la artroplastia, se observó una disminución lineal de estos microorganismos, con un aumento de patógenos menos virulentos, como los estafilococos coagulasa negativa, así como un incremento de las infecciones monomicrobianas. Estas diferencias nos permitieron establecer posibles pautas antimicrobianas empíricas de las IPA, dependiendo del modo y momento de presentación de las mismas. El segundo objetivo se desarrolló en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, mediante un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas. Se comparó el resultado funcional de 109 pacientes con prótesis de rodilla y cadera que tuvieron una IPA –y se curaron con el primer tratamiento médico-quirúrgico- con 218 pacientes que no desarrollaron infección. Se emparejaron 1:2 por va-

riables relevantes (edad, sexo y características de la artroplastia). Al cabo de un año de la última cirugía realizada, los pacientes con IPA tuvieron un peor resultado funcional, en cuanto a su capacidad de deambulación. Así, los pacientes con prótesis total de rodilla y cadera e IPA requerían más a menudo algún soporte para caminar (una o dos muletas o bastones), y los pacientes con prótesis parcial de cadera necesitaban dos muletas o eran incapaces de caminar con más frecuencia que pacientes similares sin IPA.

ABSTRACT

The purpose of joint prosthesis replacement is to improve or restore joint function and to reduce pain. Prosthetic joint infection (PJI) is one of its most feared complications. Better knowledge of its causes and consequences can contribute to its prevention, as well as better treatment and prognosis. The objectives of this study were: 1) to characterize the etiology of PJI according to acquisition mechanism and time since arthroplasty, and 2) to evaluate functional outcome –in terms of ambulation capacity– in those patients with knee and hip prostheses who went on to develop a PJI versus those who did not. The first objective was carried out through a retrospective study in 19 Spanish hospitals, that included 2,544 PJIs. Streptococci and *Staphylococcus aureus* caused almost 70 % of hematogenous PJI. Perioperatively acquired infections occurring in the first month after surgery were more often caused by virulent microorganisms (such as *S. aureus*, Enterobacteriaceae, or *Pseudomonas aeruginosa*) and multidrug-resistant pathogens, and were more frequently polymicrobial. In the months following arthroplasty implantation, a linear decrease in these microorganisms was observed, with an increase in less virulent pathogens, such as coagulase negative staphylococci, as well as monomicrobial infections. These differences enabled us to establish possible empirical antimicrobial guidelines for PJI in accordance with the mode and timing of their presentation. The second objective was developed through a retrospective, matched cohort study at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. The functional outcome of 109 patients with knee and hip prostheses who had a PJI and were cured at the first medical or surgical treatment was compared with that of 218 patients who did not develop infection. Patients were matched 1:2 on relevant variables (age, sex, characteristics of the arthroplasty). One year after the last surgery performed, patients with PJI had a worse functional outcome in terms of their ability to walk. Patients with

total knee and hip replacement and PJI more often required some kind of support to walk (one or two crutches or sticks), and patients with partial hip replacement required two crutches or were unable to walk more frequently than similar patients without PJI. These results emphasize the need to invest more effort in the prevention of PJI.

The scientific attitude of mind involves a sweeping away of all other desires in the interest of the desire to know.

Bertrand Russell.

*Nada sucede dos veces
ni va a suceder, por eso
sin experiencia nacemos,
sin rutina moriremos.*

Wisława Szymborska.

1

Introducción

Introducción

1.1. INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

El implante de una prótesis articular o artroplastia es un procedimiento quirúrgico que se realiza cada vez con mayor frecuencia, particularmente en los países industrializados, y en personas con más edad y comorbilidades. El objetivo de una prótesis articular total electiva es eliminar o aliviar el dolor y recuperar la movilidad y funcionalidad de la articulación en pacientes con una enfermedad articular avanzada, principalmente la artrosis, mejorando -como consecuencia- su calidad de vida. En el caso de las artroplastias que se implantan por una fractura, como las prótesis parciales de cadera (PPC), el objetivo es restaurar la función de la articulación; las PPC se emplean habitualmente en pacientes ancianos como tratamiento de fracturas desplazadas de la cabeza femoral [1, 2]. La primera prótesis que se implanta en una articulación se denomina prótesis primaria; la prótesis “de revisión” hace referencia a la cirugía en la que se produce un recambio parcial o total de los componentes de la prótesis previa, habitualmente por razones mecánicas (“aflojamiento”, luxación) o infección de la misma. En Estados Unidos se ha producido un notable incremento del número anual de artroplastias primarias, que se espera llegue a 3,48 millones en 2030 [3]. En Europa también se observa un aumento del implante de prótesis articulares, como refleja un informe de la organización para la cooperación para el desarrollo económico (OCDE) [4]. En las últimas décadas, también se ha objetivado un incremento progresivo del número de artroplastias en España, como puede verse en las figuras 1 y 2 [5]. Según el mencionado informe de la OCDE, en 2017, se colocaron en España 116 prótesis de cadera y 130 prótesis de rodilla por 100.000 habitantes y año, respectivamente.

De modo similar, en Cataluña se ha producido un aumento del número de artroplastias de rodilla

y cadera, tanto primarias como de revisión, entre 2005 y 2016, como se refleja en el informe del Registre d'Artroplasties de Catalunya (RATCat) (Figura 3 y Figura 4). [6].

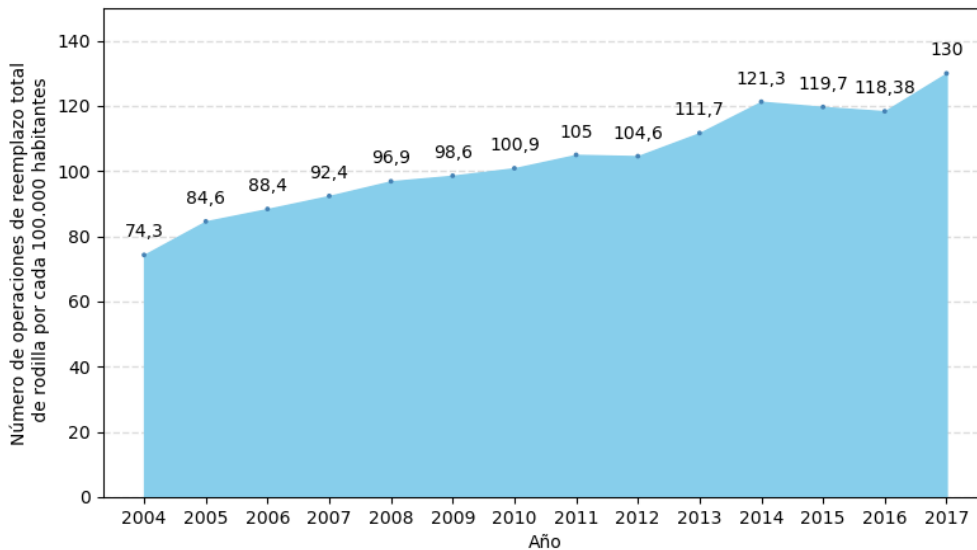


Figura 1: Número de prótesis total de rodilla por cada 100.000 habitantes en España (2004-2017). Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo[5].

Una de las complicaciones más temibles de la cirugía de artroplastia es la infección de la prótesis articular (IPA). En general, la incidencia de las IPA oscila en torno al 1-2 % del total de las artroplastias, pero puede llegar al 33 % en las cirugías de revisión [7]. El programa de vigilancia epidemiológica de la infección nosocomial en Cataluña (VINCat) objetivó una incidencia global de infección de localización quirúrgica (ILQ) (incluyendo las infecciones de la incisión y de la prótesis) de 2,3 % y 2 % para las prótesis primarias totales de cadera y rodilla, respectivamente, en el informe de 2018 [8]. La incidencia específica de IPA (excluyendo las infecciones de la incisión) fue del 1,4 % en el caso de la cadera y del 1,2 % en el caso de la rodilla. A pesar de que estos porcentajes pueden parecer relativamente bajos, debido al aumento en el número absoluto de prótesis articulares que se implantan, también hay un aumento creciente del número absoluto de IPA. En los

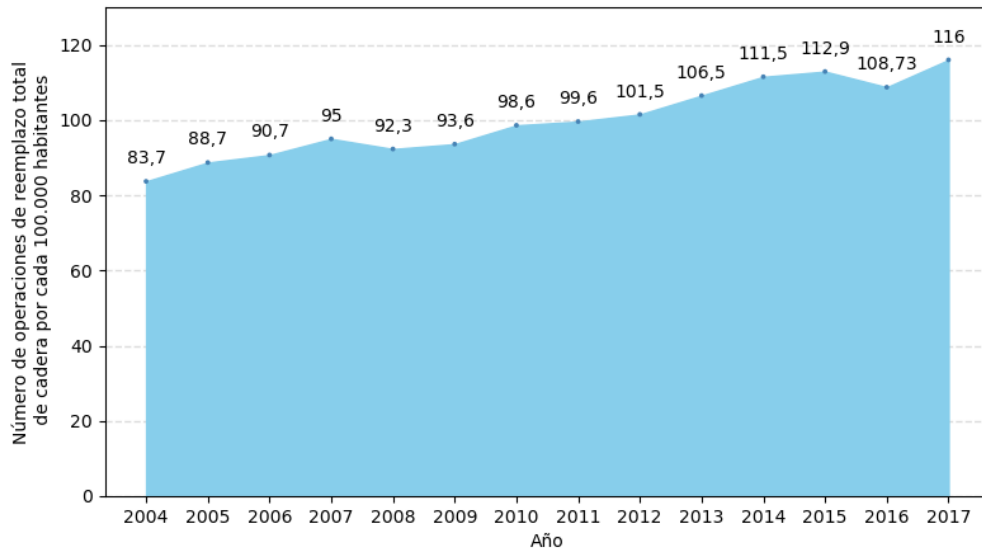


Figura 2: Número de prótesis total de cadera por cada 100.000 habitantes en España (2004-2017). Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo [5].

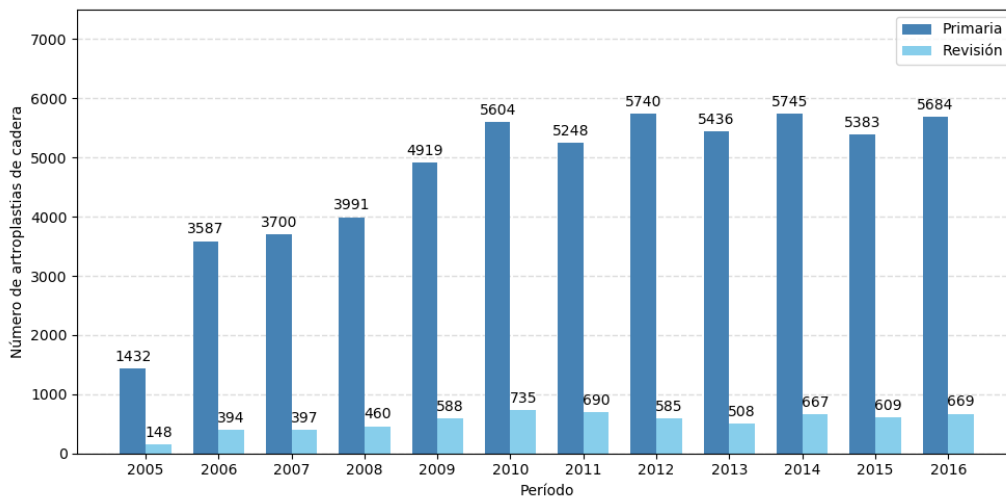


Figura 3: Número de artroplastias totales de cadera implantadas en Cataluña entre los años 2005 y 2016. Fuente: Registre d'Artroplasties de Catalunya [6].

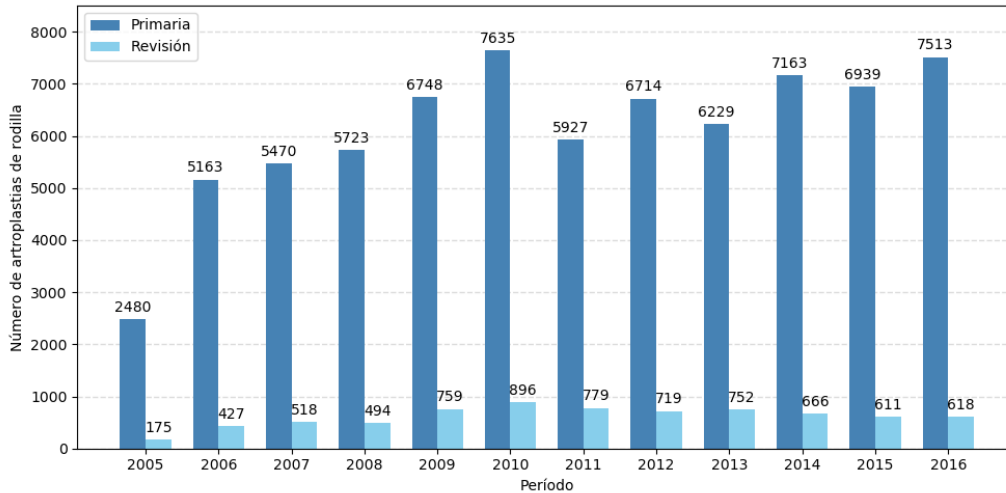


Figura 4: Número de artroplastias totales de rodilla colocadas en Cataluña entre los años 2005 y 2016. Fuente: Registre d'Artroplasties de Catalunya [6].

últimos años se ha progresado en el manejo de este tipo de infecciones, pero siguen constituyendo un gran reto diagnóstico y terapéutico. Además, conllevan un aumento de la morbimortalidad, un descenso en la calidad de vida de los pacientes y un incremento del coste sanitario.

1.2. PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

Existen principalmente tres mecanismos de adquisición de una IPA [9]:

- El más frecuente es la adquisición perioperatoria, fundamentalmente mediante inoculación directa de los microorganismos durante el procedimiento quirúrgico. La fuente principal sería la microbiota cutánea del paciente. Además de la flora endógena del paciente, los patógenos podrían originarse a partir de otras fuentes exógenas como los miembros del equipo quirúrgico, el ambiente del quirófano o los instrumentos o materiales que entran en contacto con el campo quirúrgico, aunque actualmente esto se considera menos probable [10]. Una vez en contacto con la superficie del implante, los microorganismos pueden colonizarla. Se necesita un bajo inóculo de microorganismos para establecer una infección en presencia de material protésico, debido a la formación de la biopelícula, que juega un papel crucial en la patogénesis de las IPA.

- Otra forma sería por diseminación contigua desde una infección de un lugar adyacente. Podría ocurrir a partir de una ILQ superficial, tras un traumatismo o cirugía próxima al lugar del implante o por afectación de las partes blandas contiguas.
- En el caso de la vía hematógena, a raíz de un episodio de bacteriemia procedente de un foco alejado, se implantaría el microorganismo en el implante, dando lugar a la infección. Varios estudios sugieren que la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se asociaría con un riesgo del 20-40 % de producir una IPA [11-13], en comparación con un riesgo de infección del 3-10 % en el caso de las articulaciones nativas [14].

Una vez los microorganismos se adhieren a la superficie de la prótesis, forman la biopelícula o bicapa. Es una comunidad de microorganismos que crecen aglutinados en una matriz de polisacáridos. Puede ser mono o polimicrobiana [15]. La formación de la biopelícula consta de varias etapas: la unión de las células microbianas a una superficie, el crecimiento inicial en la superficie, la maduración de la biopelícula y el desprendimiento de bacterias (Figura 5).

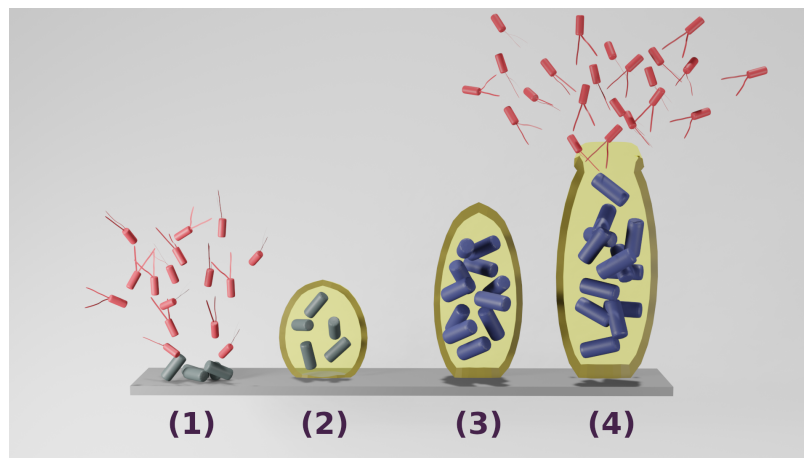


Figura 5: Representación esquemática de la formación de la biopelícula. (1) Adhesión. (2) Crecimiento y formación de la matriz extracelular. (3) Maduración de la biopelícula. (4) Desprendimiento.

En las capas más profundas de la biopelícula, las bacterias están en fase estacionaria, dentro de un medio con un pH y una oxigenación bajos, dificultando la acción de los antibióticos. En las capas más superficiales, las bacterias pueden desprenderse y recuperar su estado planctónico y de

multiplicación activa; serían las responsables de los síntomas clínicos de infección y recuperarían, en buena medida, la sensibilidad a los antibióticos [16, 17].

1.3. FACTORES DE RIESGO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

Se han descrito múltiples factores que aumentan el riesgo de desarrollar una IPA. Clásicamente se dividen en factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios.

FACTORES DE RIESGO PREOPERATORIOS [18]:

- El sexo masculino se ha asociado en varios estudios con un incremento del riesgo de IPA [19–22].
- El consumo de tabaco y de alcohol [23–25], también aumentarían la probabilidad de IPA. Los mecanismos invocados incluyen la alteración de determinadas respuestas hormonales, un aumento de las citocinas inflamatorias y una disminución de la viabilidad osteoblástica y de la capacidad osteogénica alrededor de los implantes [26].
- La radioterapia previa en la extremidad donde se implanta la prótesis [27–29].
- Antecedentes como una artritis postraumática [19, 30] o una fractura previa [20].
- Comorbilidades del paciente:
 - Tanto la obesidad [19, 23, 31, 32] como la desnutrición [23, 33] se han relacionado con un mayor riesgo de ILQ. En el primer caso, podría deberse a un aumento del tiempo quirúrgico y a la frecuente presencia de comorbilidades asociadas [21].
 - La diabetes mellitus aumenta la probabilidad de desarrollar una infección [21, 23, 31]; pero también lo hace la hiperglucemia perioperatoria en la cirugía de la artroplastia, incluso en pacientes sin diabetes [34].
 - La artritis reumatoide y otras enfermedades articulares crónicas [20, 35, 36]. El papel específico de los tratamientos anti-TNF y modificadores de la enfermedad es controvertido [37–39].

- Una puntuación elevada en el índice de Charlson, que refleja el grado de comorbilidad del paciente. [22].
 - La puntuación preoperatoria en el índice de la Sociedad Americana de Anestesia (ASA) estima la carga de enfermedad sistémica del paciente. Una puntuación de más de dos se correlaciona con una mayor probabilidad de presentar una IPA [19, 31, 32, 40, 41].
- La colonización por *S. aureus* ha ganado interés en los últimos años. Se ha demostrado que los portadores asintomáticos de *S. aureus* tienen un mayor riesgo de presentar infecciones relacionadas con la atención sanitaria, y particularmente ILQ tras cirugías como la ortopédica o la cardíaca [42]. La descolonización preoperatoria de *S. aureus*, con mupirocina nasal y duchas o baños con clorhexidina, ha demostrado un descenso significativo de las IPA por *S. aureus*, siendo considerada una estrategia coste-efectiva [43–47].
 - La bacteriuria asintomática ha sido un factor controvertido durante años [48]. Varios estudios, entre los que se incluye un metanálisis reciente, han mostrado un mayor riesgo de IPA entre los pacientes con bacteriuria asintomática previa a la cirugía [49]. Sin embargo, los microorganismos implicados en las IPA no estaban relacionados con los encontrados previamente en la orina, y el tratamiento antibiótico preoperatorio no influyó en el riesgo de IPA. Por lo tanto, en la actualidad, no se recomienda la búsqueda activa, ni el tratamiento de la bacteriuria asintomática en los pacientes a los que se va a implantar una artroplastia [50].

FACTORES DE RIESGO INTRAOPERATORIOS:

- La duración prolongada de la cirugía [22, 30, 40, 51]. Se considera que aumenta el tiempo disponible para la contaminación microbiana del campo quirúrgico, y, consecuentemente, el riesgo de ILQ. Por otra parte, esta situación se asocia a menudo con la presencia de obesidad y otras comorbilidades.
- La artroplastia de revisión [23, 40, 51]. Con frecuencia conlleva un aumento del tiempo quirúrgico y problemas con los tejidos blandos que recubren la artroplastia, factores ambos relacionados con una mayor probabilidad de ILQ.

- La transfusión de sangre alogénica se ha asociado con más riesgo de IPA [32, 52], aunque no está claro, si es un factor de riesgo en sí misma, o si refleja cirugías más complejas y, por tanto, con mayor riesgo de infección.
- El índice del Sistema de Vigilancia Nacional de las Infecciones Nosocomiales (NNIS) de Estados Unidos recoge información pre e intraoperatoria (puntuación ASA, grado de contaminación de la herida quirúrgica y duración de la intervención quirúrgica). Una puntuación elevada se asocia con un mayor riesgo de infección [51].

FACTORES DE RIESGO POSTOPERATORIOS:

- Complicaciones en la herida quirúrgica como el desarrollo de hematoma, dehiscencia de la herida, retraso en la cicatrización o infección superficial de la misma [32, 51, 53].
- El infarto de miocardio y la fibrilación auricular; posiblemente por la antigregación o la anticoagulación, que podrían conducir a la formación de hematomas subclínicos [32].
- Una infección perioperatoria a distancia del área quirúrgica [32, 41], que podría conllevar una bacteriemia transitoria con posible afectación secundaria de la prótesis articular.

1.4. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

El diagnóstico de una IPA es a veces es evidente, pero, en otros casos, no es fácil, y se basa en una combinación de datos clínicos, analíticos, microbiológicos, histológicos o de pruebas de imagen. A continuación, se analiza la utilidad de las distintas pruebas en el diagnóstico de una IPA, a excepción de los estudios microbiológicos, que se evalúan en un apartado posterior.

ANALÍTICA SANGUÍNEA. Los resultados analíticos se basan en evaluar la respuesta del huésped al patógeno infectante.

- La elevación del recuento de leucocitos en sangre tiene una baja sensibilidad (en torno al 45 %), aunque la especificidad podría ser de hasta el 87 % en algunos casos [54].

- La velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son los marcadores inflamatorios más utilizados. La principal ventaja es que son asequibles y económicos, aunque presentan una variabilidad considerable en cuanto a su sensibilidad y especificidad, según distintos estudios [55]. Los umbrales de referencia recomendados son 10 mg/dL en infecciones agudas y 1 mg/dL en infecciones crónicas para la PCR, y 30 mm/h en infecciones crónicas para la VSG [56]. Sin embargo, ambos marcadores pueden verse aumentados por diferentes factores como la existencia de una enfermedad inflamatoria articular, neoplasias u otras infecciones; por otra parte, pueden ser normales en infecciones crónicas o producidas por microorganismos de baja virulencia [57], tras la toma previa de antibióticos o en pacientes inmunosuprimidos [58]. Además, hay que tener en cuenta que la PCR puede tardar en normalizarse hasta dos meses y la VSG puede mantenerse elevada varios meses más [59]. Estas limitaciones han llevado a analizar la posible utilidad de otros marcadores séricos.
- Otros biomarcadores séricos. La interleuquina-6 tiene como ventaja que su vida media es menor, de unas 15 horas, y vuelve rápidamente a la normalidad tras la cirugía [54]. La sensibilidad y especificidad pueden variar del 48 % al 97 % y del 80 % al 91 % respectivamente [54, 60, 61]. Dada la dificultad para su disponibilidad, actualmente no forma parte de la práctica clínica habitual. Otro marcador evaluado ha sido el dímero D [62, 63], aunque el número de estudios es limitado; como ocurre en otros casos, su principal limitación es que es inespecífico, y puede indicar la presencia de un estado inflamatorio no relacionado con la infección [64]. También se han analizado otros marcadores como la procalcitonina, el factor de necrosis tumoral alfa, o el interferón gamma, que tienen una mayor sensibilidad que la PCR y la VSG, pero con una especificidad demasiado baja como para incorporarlos en la estrategia diagnóstica [65]. Los marcadores inflamatorios serológicos elevados pueden ser útiles para seleccionar los pacientes que se beneficiarían de realizar procedimientos diagnósticos adicionales, como la artrocentesis [66].

LÍQUIDO ARTICULAR. Cuando se sospecha una IPA, se recomienda hacer una artrocentesis diagnóstica. Deberá analizarse el número de leucocitos totales y el porcentaje de leucocitos polimorfonucleares (PMN), y realizar un cultivo del líquido sinovial.

- La determinación preoperatoria del número de leucocitos y el porcentaje de PMN en el líquido articular tiene una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de una IPA [67]. Los puntos de corte han variado entre diferentes estudios y tipos de articulaciones. En el caso de las prótesis de rodilla, se han propuesto puntos de corte de entre 1.100-3.000 leucocitos/ μ l y entre 64 %-75 % de neutrófilos, con sensibilidades y especificidades en general superiores al 90 % y 85 %, respectivamente [68, 69]. En el caso de las infecciones de cadera, se han propuesto puntos de corte de entre 3.000-4.200 leucocitos/ μ l y 73 %-80 % de neutrófilos, con sensibilidades y especificidades de más del 80 % [70-73]. Por otra parte, la MSIS propone un punto de corte más elevado (20.000 leucocitos/ μ L y >90 % de PMN) para las IPA agudas [74].

- La esterasa leucocitaria es una enzima presente en los neutrófilos, que se detecta mediante las tiras reactivas de orina habituales. Es una prueba sencilla, rápida y económica. En diferentes estudios, se ha observado una sensibilidad del 81 % al 93 %, y una especificidad del 97 % al 100 % [75-80], cuando hay un valor claramente positivo en el test colorimétrico (++) . La contaminación de la muestra con sangre dificulta su interpretación (al aumentar espuriamente el número de neutrófilos); para resolverlo, se ha propuesto el centrifugado del líquido articular, aunque esto probablemente disminuya la sensibilidad de la prueba [81].

- Otros biomarcadores en el líquido articular. En los últimos años, ha habido un interés creciente en encontrar nuevos biomarcadores en el líquido articular para el diagnóstico de la IPA [82]. Se han evaluado diferentes citocinas, proteínas inflamatorias y péptidos antimicrobianos.
 - La alfa-defensina. Es el marcador más estudiado. Está constituido por péptidos que producen las células del sistema inmune en respuesta a la presencia de microorganismos. La medición en el líquido articular tiene una elevada sensibilidad (84 %-100 %) y especificidad (92 %-98 %), dando un resultado rápido [83-90]. La alfa defensina parece sortear algunos de los problemas asociados con la determinación de leucocitos, por lo que podría ser útil en pacientes con artritis inflamatoria u otras condiciones inflamatorias crónicas [83, 91]. Sin embargo, puede tener falsos positivos el caso de metalosis. Además, tiene un coste muy elevado.

- Otros marcadores. La PCR en el líquido articular parece tener una sensibilidad y especificidad elevadas (90-97 % y 90-100 %), aunque con una relación muy directa con la PCR plasmática [83, 92, 93]. También se ha analizado la calprotectina, una molécula antimicrobiana relacionada con la activación de los neutrófilos, que ha mostrado una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 92 % [94]. La interleuquina-6 y la interleuquina-1B también se han identificado como posibles marcadores para el diagnóstico de IPA en el líquido articular [83, 95], pero no están disponibles en la práctica clínica.

HISTOLOGÍA. La histología de las biopsias de tejido periprotésico puede confirmar la presencia de inflamación aguda mediante la detección de, al menos 5-10 PMN por campo de 400 aumentos, en al menos cinco campos microscópicos diferentes [96, 97]. El análisis histopatológico tiene una alta especificidad para predecir cultivos positivos de IPA y, por lo tanto, confirmar la presencia de infección [97, 98]. No obstante, las infecciones causadas por organismos de baja virulencia, como los estafilococos coagulasa negativa (ECN) y *Cutibacterium* spp., pueden no inducir una reacción neutrofílica significativa [99-101]. La interfase situada entre la prótesis y el hueso sería la zona de biopsia más rentable, y podría ayudar al diagnóstico de IPA en estos casos [102]. Por otra parte, puede haber falsos positivos en el caso de artritis inflamatorias o fracturas periprotésicas.

PRUEBAS DE IMAGEN. La mayoría de los pacientes no necesitan una prueba de imagen para el diagnóstico de IPA, aunque puede ser útil en determinados casos [103].

- La radiografía simple permite descartar causas no infecciosas de la clínica, como una fractura periprotésica o del material de artroplastia, o una luxación de la prótesis. En determinadas circunstancias, algunos hallazgos radiológicos pueden ser sugestivos, aunque no específicos, de una IPA, como la detección de radiolucencia periprotésica o aflojamiento precoz de los componentes de la prótesis, derrame articular, acumulación de líquido o gas en el tejido blando adyacente, o la neoformación de hueso perióstico.
- La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear podrían ser útiles para evaluar algunos casos de infección crónica; sin embargo, los cambios postoperatorios pueden

ser difíciles de diferenciar de los de una IPA aguda. Por otra parte, el material protésico puede interferir en la interpretación de los resultados [104, 105].

- Las pruebas de medicina nuclear pueden ser de ayuda en el diagnóstico de IPA, particularmente en los pacientes con dolor crónico [55]. La gammagrafía ósea y con leucocitos marcados, y la tomografía por emisión de positrones estarían entre las de mayor utilidad [106]. Esta última tiene un alto coste y su precisión depende de los criterios diagnósticos utilizados [107].

1.5. DIAGNÓSTICO DE LA ETIOLOGÍA MICROBIANA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

El diagnóstico microbiológico de una IPA se basa fundamentalmente en el cultivo en medios sólidos y líquidos (de enriquecimiento) de muestras de líquido articular, tejido periprotésico y el propio implante. A continuación, se describen las principales técnicas microbiológicas para el diagnóstico de una IPA.

TINCIÓN DE GRAM. Actualmente es el único método de diagnóstico microbiológico rápido intraoperatorio de IPA. Sin embargo, tiene una baja sensibilidad, tanto en el líquido articular como en las biopsias periprotésicas (no superior al 27 %) [108, 109].

CULTIVO. Se recomienda el cultivo, tanto en medios sólidos convencionales para aerobios y anaerobios, como en medios líquidos. La sensibilidad puede disminuir si el paciente está recibiendo o ha recibido tratamiento antibiótico en las últimas semanas [110], por lo que, siempre que sea posible, éste se debe suspender al menos dos semanas antes de la obtención de las muestras. Se pueden realizar cultivos de las siguientes muestras:

- Exudado de herida quirúrgica y fístula. Los cultivos de este tipo de muestras no suelen recomendarse debido a la elevada frecuencia de contaminación con microorganismos de la flora cutánea del paciente. Así, en un estudio prospectivo de 55 pacientes con prótesis de rodilla y cadera que presentaban una herida exudativa o una fístula, la concordancia entre el cultivo del exudado superficial y el de las muestras intraoperatorias fue del 48 %, con una

mayor probabilidad de resultados polimicrobianos (27 %) en la muestra superficial [111]. De acuerdo con otro estudio, sin embargo, en el caso de las infecciones postoperatorias precoces podría existir una mejor correlación entre el resultado del exudado de la herida y el de las muestras intraoperatorias, que podría ser superior al 80 % en el caso de *S. aureus* o un bacilo gramnegativo (BGN) [112].

- Líquido articular. El resultado del cultivo del líquido articular tiene un especial interés para el diagnóstico microbiológico preoperatorio de la IPA. Tiene una sensibilidad y una especificidad del 72 % y 95 %, respectivamente [113], que puede aumentar inoculando el líquido en frascos de hemocultivo [114]. Considerando la sensibilidad del cultivo tras la inoculación en frascos de hemocultivo, esta es mayor en la infección aguda (91 %) que en la crónica (79 %) [115]. Esta disparidad puede deberse a diferencias en la carga bacteriana, el microorganismo involucrado o la posible administración previa de antimicrobianos.
- Tejido periprotésico intraoperatorio. En general este tipo de muestra es crucial para establecer el diagnóstico etiológico de la IPA [55]. Clásicamente se ha considerado necesario el cultivo de cinco a seis muestras. Más recientemente, el número óptimo de muestras de tejido periprotésico para el diagnóstico de IPA se ha establecido en cuatro muestras, en el caso de cultivos convencionales, y de tres muestras, si los cultivos se inoculan en frascos de hemocultivos (debido al aumento de sensibilidad respecto a los cultivos convencionales) [116, 117]. En general se considera diagnóstico el aislamiento del mismo microorganismo en dos o más muestras [56]. La presencia de un solo cultivo positivo, particularmente en el caso de microorganismos de baja virulencia, suele interpretarse como contaminación. Sin embargo, un solo cultivo positivo puede ser relevante, especialmente cuando se aíslan organismos virulentos (como *S. aureus*, estreptococos beta-hemolíticos o determinados BGN), o cuando el mismo microorganismo se encuentra en muestras diferentes, como el líquido articular o el sonicado del implante [118]. Suele recomendarse un tiempo de incubación de al menos siete días, aunque algunos estudios aconsejan aumentar el tiempo a 14 días; esto podría aumentar la sensibilidad para microorganismos como *Cutibacterium* spp., aunque con un mayor riesgo de contaminación [117, 119, 120]. Además, para optimizar la rentabilidad de los cultivos intraoperatorios, es importante extremar las medidas de asepsia y esterilidad en la recogida y transporte de las muestras, y recoger varias muestras de diferentes localiza-

ciones [103, 121, 122].

- **Implante.** Una vez retirado el implante, éste se debe enviar a cultivar, pero su gran tamaño dificulta su manipulación y aumenta el riesgo de contaminación. Con el objetivo de mejorar la sensibilidad de los cultivos periprotésicos, y teniendo en cuenta la necesidad de desprender y liberar las bacterias de la biopelícula, se han desarrollado varios procedimientos.
 - La sonicación es la técnica más utilizada actualmente. El material extraído se sumerge en un contenedor con un fluido estéril. Este es agitado y posteriormente se aplican ondas de ultrasonido a baja frecuencia, haciendo que las bacterias se liberen de la superficie del implante. Se realiza un cultivo del líquido resultante. Trampuz *et al.* [123] observaron en 2007 una mayor sensibilidad del cultivo del líquido del sonicado (78 %) que de los tejidos periprotésicos (61 %). Estudios más recientes informan de una sensibilidad del 63-92 % del cultivo del líquido del sonicado en comparación con 41-70 % de los cultivos periprotésicos [124-130]. Esta técnica es más útil en los pacientes que han recibido antibioterapia en las dos semanas previas a la cirugía [123, 131]; en estos casos, se ha descrito una sensibilidad del 42-45 % para los cultivos de biopsias periprotésicas frente a un 66-75 % del líquido de sonicación del implante. Sin embargo, según un trabajo reciente, el líquido del sonicado tuvo una sensibilidad similar a la del cultivo de tejido periprotésico inoculado en frascos de hemocultivo [126]; ambas pruebas combinadas consiguieron una mayor sensibilidad, sin comprometer la especificidad, por lo que se recomienda la realización de ambos tipos de cultivos.
 - En los últimos años se han desarrollado otras técnicas, como el tratamiento químico del implante con ditiotreitól, para liberar los organismos de la biopelícula [132]. La sensibilidad parece similar a la de la sonicación.
- **Hemocultivos.** Se recomienda su obtención en pacientes con fiebre, inicio súbito de los síntomas, y en todos los casos en los que se sospeche una bacteriemia [103]. En general su utilidad es limitada.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR. En los últimos años ha habido un gran avance en las técnicas de biología molecular. Los métodos moleculares tienen la ventaja de que obtienen resultados más rá-

pidos que las técnicas microbiológicas convencionales, permiten detectar patógenos en pacientes que han recibido antibioterapia previa y algunas de las pruebas ya están automatizados [133–135]. Se han evaluado distintas técnicas, como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) universal del gen que codifica el ARN ribosómico bacteriano (RCP 16S ARNr); la secuenciación posterior permite identificar la bacteria que se encuentra en la muestra [136–138]. También hay RCP específicas para detectar microorganismos concretos (como *S. aureus* o *Kingella kingae*) cuando hay algún dato que permita sospechar un microorganismo determinado; estas RCP son en general más sensibles que las RCP universales, pero sólo pueden detectar los microorganismos previamente sospechados [110, 139]. También se han diseñado RCP múltiples que permiten detectar directamente un determinado número de patógenos -los más frecuentemente involucrados en IPA- [134, 140]. Estas técnicas moleculares se han empleado en distintas muestras como el líquido articular, tejido periprotésico y líquido del sonicado [134, 136, 137, 139, 140], mostrando una mayor sensibilidad en este último caso (superior a la de los cultivos, tanto periprotésicos como del sonicado) [141, 142]; sin embargo, la sensibilidad ha sido menor en muestras tisulares [137, 138] o el líquido articular [139]. Estas pruebas también tienen sus limitaciones, como el riesgo de falsos positivos por contaminación, la falta de resultados del antibiograma (en ausencia de cultivo), y, en general, la incapacidad para identificar todos los microorganismos presentes en infecciones polimicrobianas [110, 136], además de un coste elevado. Asimismo, la detección de material genético no indica necesariamente viabilidad de los microorganismos aislados. Por otro lado, están las pruebas de secuenciación genómica de nueva generación, que se han mostrado como un método prometedor para la detección de microorganismos en las IPA [143]. Estas permitirían identificar una amplia variedad de patógenos y podrían ser útiles en el diagnóstico etiológico de las IPA con cultivo negativo [135, 144–146]. La IDSA ha sugerido que las pruebas de diagnóstico molecular estaría justificada cuando existe una sospecha elevada y mantenida de infección, pero el cultivo convencional es negativo.

1.6. DEFINICIÓN DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

No existe una definición de la IPA universalmente aceptada. A lo largo del tiempo se han utilizado distintas definiciones. Esto supone una limitación a la hora de comparar los resultados de diferentes estudios. En los últimos años se han propuesto definiciones de IPA [118] por parte de la

Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) [103], la Sociedad de Infección Musculo-esquelética (MSIS) [147], y la Sociedad Europea de Infección Osteoarticular (EBJIS), [148] que se resumen a continuación.

De acuerdo con la IDSA, el diagnóstico de la IPA requiere al menos uno de los cinco criterios siguientes:

- Existencia de una fístula que comunica con la prótesis articular.
- Presencia de pus alrededor de la prótesis, en ausencia de otra etiología conocida.
- Evidencia de inflamación aguda en el examen histopatológico del tejido periprotésico.
- Recuento elevado de leucocitos en el líquido sinovial, con predominio de neutrófilos.
- En caso de un microorganismo de baja virulencia, crecimiento del mismo microorganismo en dos o más cultivos intraoperatorios o una combinación de cultivos preoperatorios -obtenidos por artrocentesis generalmente- e intraoperatorios. En el caso de un microorganismo virulento (como *S. aureus*), el crecimiento del microorganismo en el líquido articular o en una de las muestras intraoperatorias, también puede representar una IPA. Sin embargo, en este caso siempre deben considerarse otros criterios.

Según la definición de la MSIS de 2011, el diagnóstico de IPA requiere de la presencia de al menos un criterio mayor o cuatro menores:

Criterios mayores:

- Dos cultivos periprotésicos positivos con microorganismos fenotípicamente idénticos.
- Presencia de una fístula que comunica con la prótesis articular.

Criterios menores:

- VSG > 30 mm/h y PCR séricas > 10 mg/L.
- Leucocitos > 3.000 cell/uL en líquido sinovial.
- Porcentaje de neutrófilos PMN > 65 % en líquido articular.

- Presencia de pus en la articulación afectada.
- Cultivo positivo de una única muestra periprotésica.
- Detección de al menos cinco neutrófilos por campo de 400 aumentos, en al menos cinco campos microscópicos diferentes, en una muestra de tejido histológico.

En 2018 se propuso una definición de IPA [56], a partir de los criterios de la MSIS propuestos en 2011 [74] y de las Reuniones de Consenso Internacional de Filadelfia de 2013 [149] y 2018. En la tabla 1 se resumen los criterios diagnósticos. La definición consta de dos criterios mayores y varios criterios menores preoperatorios, con una puntuación diferente en cada uno de ellos. Si la puntuación preoperatoria no es concluyente, se obtienen puntos a partir de los hallazgos intraoperatorios. Con todo ello, se obtiene un valor que determina la posibilidad de infección. Los criterios presentan algunas limitaciones en el caso de las artritis inflamatorias y por microcristales o las IPA causadas por microorganismos de baja virulencia.

Recientemente se ha publicado una nueva definición de IPA desarrollada por la EBJIS, apoyada por la MSIS y el grupo de Estudio de Infecciones asociada a implantes (ESGIAI) de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID). Propone una definición con tres posibles categorías (Tabla 2):

- Infección confirmada: una prueba positiva define por si sola la presencia de infección.
- Infección posible: algunas pruebas diagnósticas son positivas, pero que no tienen suficiente especificidad para confirmar la infección. Este grupo puede incluir pacientes con infecciones de bajo grado.
- Infección poco probable: no hay criterios positivos que sugieran o confirmen la infección.

Criterios mayores (al menos uno de ellos)				Decisión	
Dos cultivos positivos para el mismo microorganismo				Infección	
Presencia de fístula que comunica con la prótesis articular o visualización de la prótesis					
Criterios menores preoperatorios			Puntuación	Decisión	
	Marcador	Aguda (<90 días)	Crónica (>90 días)		
Suero	PCR (mg/dL)	>10	>1	2 ^a	≥6 Infección 4-5 No concluyente ^c ≤3 No infección
	Dímero D (ng/mL)	>860 ^b	>860 ^b		
	VSG (mm/h)	-	>30	1	
Líquido sinovial	Leucocitos (células/uL)	>10.000	>3.000	3 ^a	
	Esterasa leucocitaria	+++	+++		
	Alfa-defensina	positiva	positiva	3	
	PMN (%)	>90	>80	2	
	PCR (mg/L)	>6,9	>6,9	1	
Puntuación prequirúrgica no concluyente ^d			Puntuación	Decisión	
Histología peroperatoria			3	≥6 Infección	
Presencia de pus intraoperatorio			3	4-5 No concluyente ^c	
Un único cultivo positivo			2	≤3 No infección	

Tabla 1: Criterios diagnósticos de infección de prótesis articular, según el Consenso Internacional de Filadelfia de 2018. IPA: infección de prótesis articular. PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación glomerular; PMN: polimorfonucleares. a) En caso que uno de los dos sea positivo. b) Se necesitan más estudios para valorar el umbral específico. c) Considerar el uso de técnicas moleculares. d) Para pacientes con criterios menores preoperatorios no concluyentes, los hallazgos operatorios también se pueden utilizar para cumplir con la definición de infección de prótesis articular.

	Infección poco probable (no hay criterios positivos)	Infección posible (dos criterios positivos) ^a	Infección confirmada (cualquier criterio positivo)
Clínica y analítica sanguínea			
Características clínicas	Hay una clara causa alternativa para la disfunción del implante (fractura, rotura del implante, malposición, tumor)	1) Signos radiológicos de aflojamiento en los primeros cinco años tras el implante 2) Problemas previos de cicatrización de la herida 3) Antecedente de fiebre o bacteriemia reciente 4) Pus alrededor de la prótesis ^b	Fístula con evidencia de comunicación con la articulación o visualización de la prótesis
Proteína C reactiva		> 10mg/L (1mg/dL) ^c	
Análisis citológico del líquido sinovial^d			
Leucocitos ^e (células/uL)	≤ 1.500	> 1.500	> 3.000
PMN (%) ^e	≤ 65 %	> 65 %	> 80 %
Biomarcadores de líquido sinovial			
Alfa defensina ^e			Inmunoensayo o ensayo de flujo lateral positivo ^e
Microbiología^f			
Cultivo de líquido articular obtenido por artrocentesis preoperatoria		Cultivo positivo	
Muestras intraoperatorias (líquido articular o tejidos periprotésicos)	Todos los cultivos negativos	Un único cultivo positivo ^g	≥ 2 muestras positivas con el mismo microorganismo
Cultivo de muestra obtenida por sonicación (CFU/mL)	Sin crecimiento	> 1 CFU/mL de cualquier microorganismo ^g	> 50 CFU/mL de cualquier microorganismo
Histología			
Campo de 400 aumentos	Negativa	≥ 5 neutrofilos en un campo	≥ 5 neutrofilos en ≥ 5 campos
			Microorganismos visibles
Otros			
Imagen nuclear	Gammagrafía ósea negativa	Gammagrafía con leucocitos marcados positiva	

Tabla 2: Criterios diagnósticos de la infección de prótesis articular, según la Sociedad Europea de Infección Osteoarticular (EBJIS) de 2021. PMN: polimorfonucleados. CFU: unidades formadoras de colonias. a) La infección solo es “posible” si hay una característica clínica positiva o la proteína C reactiva sérica está elevada, junto con otra prueba positiva (análisis citológico o biomarcadores del líquido sinovial, microbiología, histología o imágenes nucleares). b) Excepto en casos de reacción adversa tisular local y artropatía por cristales. c) Estos valores son válidos para la infección de prótesis articular de cadera y rodilla. d) Debe interpretarse con precaución cuando están presentes otras posibles causas de inflamación: gota u otra artropatía por cristales, metalosis, enfermedad articular inflamatoria activa, fractura periprotésica o en el período postoperatorio temprano. e) No válido en casos de reacción adversa tisular local, hematoma, artritis inflamatoria aguda o gota. f) Si se ha administrado un tratamiento previo con antibióticos (no solo profilaxis), los resultados del análisis microbiológico pueden verse comprometidos. En estos casos, las técnicas moleculares pueden ser útiles. g) La interpretación de un único cultivo positivo (o <50 UFC / ml en líquido de sonicación) debe ser cauta y analizarse junto con el resultado de otras pruebas.

1.7. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

Existen varias clasificaciones de las IPA. Todas se basan en información sobre una o varias características de la infección y del paciente: presumible mecanismo de producción de la infección, tiempo desde la cirugía de la artroplastia, y estado del paciente y la extremidad afectada. Su principal utilidad radica en la orientación sobre el tratamiento médico-quirúrgico más adecuado para cada una de las categorías definidas.

Una de las clasificaciones clásicas [150] se basa únicamente en el tiempo transcurrido desde el implante de la prótesis hasta la presentación de la infección. Incluye tres categorías: precoz, retardada y tardía. La IPA precoz ocurre dentro de los tres primeros meses después de la cirugía. La retardada, entre tres y 12 a 24 meses después. La tardía, se desarrolla a partir de los 12 o 24 meses.

Otra clasificación, utilizada con frecuencia, es la de Tsukayama [151, 152]. Considera cuatro categorías, basadas en el tiempo transcurrido desde la cirugía y el presumible mecanismo de infección, así como el hallazgo inesperado de infección en una cirugía de recambio de la prótesis, sin sospecha previa de IPA:

- Infección postoperatoria precoz (IPP): se define como la infección cuyos síntomas aparecen durante el primer mes tras el implante de la prótesis. Se considera de adquisición en relación con la cirugía.
- Infección crónica tardía (ICT): es la IPA que ocurre a partir del segundo mes del implante de la prótesis. También se considera de adquisición perioperatoria.
- Infección aguda hematógena (IAH): es una infección producida a partir de una bacteriemia, aunque esta no siempre se documenta. Puede ocurrir en cualquier momento de la evolución desde el implante de la prótesis, es decir, podría ser de presentación precoz o tardía, aunque es más frecuente lo segundo. Habitualmente se caracteriza por un inicio súbito de los síntomas, tras un periodo previo sin síntomas.
- Cultivos intraoperatorios positivos (CIP): se define así la situación en la que hay cultivos positivos de al menos dos muestras intraoperatorias, habiéndose obtenido un mínimo de cinco muestras durante una cirugía de revisión de una artroplastia. La cirugía habría sido realizada

sin una sospecha clínica previa de infección, a menudo con un diagnóstico preoperatorio de “aflojamiento aséptico”.

Tanto la IPP como la IAH son consideradas infecciones agudas, susceptibles de curarse con un procedimiento quirúrgico de desbridamiento, sin retirada del implante y con un tratamiento antibiótico prolongado. En el caso de las ICT, sería necesaria la retirada de la prótesis para curar la infección, generalmente con un recambio de la misma en uno o dos tiempos. En el caso de los CIP, ya se habría producido el recambio de la prótesis en un tiempo, y en principio no se contemplaría una cirugía adicional. En cada caso, la duración del tratamiento antibiótico ha de adecuarse al tipo de infección y cirugía realizada.

Zimmerli *et al.* han propuesto recientemente una clasificación con tres categorías, que coincide en buena medida con la de Tsukayama, dirigida fundamentalmente a establecer el manejo quirúrgico óptimo en cada caso [118]:

- IPA postoperatoria precoz: es una infección que se manifiesta en el primer mes posterior a un procedimiento invasivo, como la cirugía de implante de la prótesis o una punción de la articulación protésica.
- IPA hematógena aguda: se caracteriza por una clínica no superior a tres semanas, tras un periodo postoperatorio sin incidencias.
- IPA crónica: incluye las infecciones quirúrgicas que se manifiestan más de un mes después del implante de la artroplastia y las infecciones hematógenas con síntomas de más de tres semanas de duración.

Las dos primeras pueden ser tratadas con éxito sin retirar la prótesis. Por el contrario, en los pacientes con IPA crónica, las posibilidades de eliminar la biopelícula del implante sin retirarlo son inferiores al 50 %, incluso con un tratamiento antibiótico prolongado.

Otra de las clasificaciones utilizadas es la de McPherson [153, 154]. Utiliza como criterios el tipo de infección (con categorías similares a las de Tsukayama o Zimmerli), el estado inmunitario general del paciente y el estado local de la extremidad. Se clasifica según la valoración de cada uno de estos criterios:

- a) Tipo de infección:

- Tipo I: infección protésica precoz.
- Tipo II: infección hematológica aguda.
- Tipo III: infección crónica tardía.

b) Estado inmunitario del paciente:

- Tipo A: sin compromiso inmunitario, ni general, ni local.
- Tipo B: paciente con compromiso inmunitario parcial (presenta uno o dos factores de compromiso del sistema inmune, según lo indicado más abajo).
- Tipo C: paciente profundamente inmunodeprimido, definido como aquel que presenta más de dos factores que comprometen su estado inmunitario, entre los indicados más abajo, o bien presenta alguna de las siguientes circunstancias: neutropenia $< 1000/uL$, linfocitos T $CD4 < 100/mm^3$, uso de drogas por vía parenteral, infección crónica activa en otra localización o neoplasia del sistema inmune.

Se consideran factores que comprometen el estado inmunitario del paciente los siguientes: una edad superior a los 80 años, el consumo activo de tabaco, el abuso del alcohol, la malnutrición crónica, la diabetes, el cáncer, una enfermedad renal que precisa diálisis, la existencia de insuficiencia respiratoria o hepática, una enfermedad inflamatoria sistémica, el tratamiento inmunosupresor, el uso de un catéter venoso permanente, y la presencia de dermatitis o celulitis activas.

c) Estado local de la extremidad

- Grado I: no comprometido.
- Grado II: estado comprometido de la extremidad (presenta uno o dos factores que comprometen el estado local de la extremidad, según lo indicado más abajo).
- Grado III: estado significativamente comprometido de la extremidad (presenta más de dos factores de compromiso local).

Factores que comprometen localmente la extremidad: infección local crónica activa durante más de tres o cuatro meses; presencia de una fístula, un absceso subcutáneo, múltiples zonas de drenaje; pérdida o alteración de la piel y las partes blandas que rodean la prótesis articular; insuficiencia vascular; haber padecido una fractura periarticular, traumatismo o irradiación local previa de la zona.

1.8. CLÍNICA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

Las manifestaciones clínicas de la IPA son muy variadas, dependiendo de diversos factores, del microorganismo causal y del huésped, fundamentalmente, como son: el mecanismo de producción de la infección, el inóculo y la virulencia del microorganismo, la respuesta inmunitaria (local y sistémica) del paciente, el estado de los tejidos blandos que rodean la articulación y la propia articulación afectada. Los signos y síntomas más frecuentes son locales, con signos inflamatorios (dolor, eritema, aumento de la temperatura o derrame articular); dehiscencia y supuración a través de la herida quirúrgica o una fístula que comunica con la prótesis articular. De forma menos frecuente, los pacientes tienen síntomas sistémicos, como fiebre o signos de sepsis [155, 156].

Las IPP se presentan a menudo con afectación local (inflamación local, dehiscencia de la herida y supuración), y más rara vez sistémica. Las infecciones postoperatorias crónicas se manifiestan por lo general con síntomas inespecíficos como dolor crónico, sin otros signos o síntomas locales, ni sistémicos, a menudo con una prótesis articular aflojada; con frecuencia se diagnostican meses, e incluso años, después del implante de la prótesis, [103]. Las infecciones hematógenas se pueden producir en cualquier momento desde el implante de la prótesis; suelen presentarse de forma aguda, con aparición de un dolor intenso en una articulación previamente indolora, con síntomas flogóticos locales y a menudo con fiebre. [156, 157].

En varios documentos de consenso se considera como único signo patognomónico de IPA la presencia de una fístula que comunica con la articulación (o la exposición de la prótesis) [56, 103]. El dolor es la manifestación clínica más frecuente, [157, 158]. Sin embargo, en las IPP el dolor es menos habitual y priman los signos de afectación de la herida quirúrgica como flogosis, dehiscencia o drenaje purulento [155]. Como se ha comentado, la fiebre es un síntoma poco frecuente de las IPA, lo que hace que el diagnóstico de infección a menudo no se sospeche, particularmente en las infecciones crónicas, dificultando y retrasando su diagnóstico.

1.9. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

El tratamiento curativo de la IPA requiere una intervención quirúrgica (IQ) y un tratamiento antimicrobiano. Se recomienda que el tratamiento se lleve a cabo de una forma multidisciplinar con participación de traumatólogos, expertos en enfermedades infecciosas, rehabilitadores, y otros especialistas, como internistas o cirujanos plásticos. Los objetivos principales del tratamiento son curar la infección, eliminar el dolor, y recuperar la funcionalidad de la articulación. No siempre es posible conseguir todos los objetivos.

La definición de éxito del tratamiento de las IPA varía entre diferentes estudios, lo que dificulta las comparaciones. Un panel de expertos [159] ha realizado una definición de consenso que incluye diferentes aspectos como son: a) la erradicación microbiológica y clínica de la infección, sin recurrencia de esta, b) la ausencia de cirugías posteriores a causa de la misma infección y c) la ausencia de mortalidad relacionada con la IPA.

1.9.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Existen diferentes estrategias quirúrgicas:

DESBRIDAMIENTO CON RETENCIÓN DEL IMPLANTE (DAIR)

Es una técnica que se basa en realizar un desbridamiento quirúrgico amplio, con extracción y recambio de cualquier componente fácilmente recambiable, como el componente de polietileno de una prótesis de rodilla o la cúpula de una prótesis femoral, pero sin retirada de la artroplastia.

Suelen considerarse indicaciones para realizar este procedimiento las siguientes [150, 160–162]:

- Pacientes con una infección aguda (IPP o IAH) con síntomas de corta duración.
- Implante estable.
- Ausencia de trayecto fistuloso.
- Tejidos blandos que rodean la prótesis intactos o poco dañados.
- Patógeno sensible a antibióticos contra el biopelícula. [150, 161].

Los porcentajes de éxito varían, según los estudios, entre un 31 % y un 85 %, aunque no en todos ellos se han seguido las indicaciones quirúrgicas de forma adecuada o no queda clara la idoneidad del tratamiento antibiótico realizado [162–168]. Una revisión sistemática de IPA de cadera publicada en 2017 concluyó que el éxito del DAIR en los últimos años ha mejorado, con una media del 72 % [169]. En cambio, una revisión sistemática reciente de pacientes con infección de prótesis de rodilla mostró un porcentaje de éxito del DAIR de tan solo un 57 % [170]. Sin embargo, en otro estudio, el éxito fue del 84 %, asociándose con un menor tiempo desde la inserción de la prótesis articular hasta el desbridamiento quirúrgico [171]. De forma general, se considera que, cuando la indicación quirúrgica y el tratamiento antibiótico son adecuados, el porcentaje de éxito del DAIR es superior al 80 % [118].

Se han descrito diversos factores de riesgo de fracaso del DAIR, como la infección por *S. aureus* [172] o por microorganismos con resistencias antibióticas como *S. aureus* resistentes a la meticilina [173, 174], enterococos resistentes a la vancomicina [173] y BGN resistentes a las fluoroquinolonas [175]. También se han identificado como predictores de fracaso una puntuación elevada en el ASA [176], la inmunodepresión [162, 174], la realización previa de cirugías locales, y el tratamiento de la infección mediante desbridamiento artroscópico (en vez de mediante artrotomía) [172]. Así mismo, se han obtenido peores resultados cuando no se ha utilizado la rifampicina en infecciones estafilocócicas [177, 178] o las quinolonas en las infecciones por BGN [175].

RECAMBIO EN UN TIEMPO

Este procedimiento consiste en realizar una artrotomía abierta y un desbridamiento quirúrgico, seguido de la extracción completa de la prótesis (y el cemento, si lo hubiera), junto con el implante posterior de una nueva prótesis en el mismo tiempo quirúrgico. Sus principales indicaciones son [103, 161]:

- Ausencia de comorbilidades importantes.
- Presentar una reserva ósea adecuada y unos tejidos blandos alrededor de la prótesis en buen estado.
- Infecciones causadas por gérmenes de baja virulencia y que presenten una adecuada sensibilidad a antibióticos orales con elevada biodisponibilidad y actividad sobre la biopelícula.

La tasa de éxito es variable dependiendo de los estudios y los centros que la realizan, situándose generalmente entre el 77-100 % [179–182]. En un reciente estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó 533 pacientes con prótesis de rodilla y cadera [183], el éxito a los cuatro años de seguimiento fue del 64 % tras el recambio en un tiempo y del 68 % tras el recambio en dos tiempos. En un metaanálisis de 44 estudios de cohortes de pacientes con prótesis de cadera, el porcentaje de éxito fue del 83 % para el recambio en un tiempo [184]. Una revisión de prótesis de rodilla con infección crónica reportó un éxito del 87 % [185].

RECAMBIO EN DOS TIEMPOS

Es la estrategia quirúrgica clásica y suele considerarse la estrategia de referencia para la erradicación de la infección. Implica al menos dos cirugías. En la primera cirugía se realiza un desbridamiento, se retira la prótesis y todos sus componentes y se implanta un espaciador de cemento, normalmente impregnado con antibióticos, para dar un soporte mecánico y proporcionar antibioterapia local. Posteriormente, tras el cumplimiento de la pauta antibiótica correspondiente, y pasado un tiempo tras la finalización del tratamiento antimicrobiano (al menos dos semanas), se procede a la segunda cirugía con reimplantación de una nueva prótesis.

La tasa de éxito descrita suele ser del 90 %, como corrobora una revisión sistemática [186]. En artroplastia de cadera varía del 87-100 %, según estudios [166, 180, 187, 188]. Para la artroplastia de rodilla, los porcentajes de éxito oscilan entre 72-95 % [189, 190]; en una reciente revisión sistemática se demostró un éxito del 85 % [185].

ARTROPLASTIA DE RESECCIÓN SIN REIMPLANTACIÓN DE LA PRÓTESIS

Esta alternativa quirúrgica se reserva para los siguientes casos [9, 191]:

- Pacientes que quieren evitar una amputación después de varios intentos fallidos de cirugías previas.
- Pacientes en los que no se recomienda o que no desean someterse a varias cirugías.
- Pacientes con comorbilidades, sin expectativa de mejoría funcional tras la cirugía.

- Pacientes con elevado riesgo de reinfección.
- Pacientes inicialmente programados para un recambio en dos tiempos, que presentan eventos perioperatorios tras la primera cirugía que desaconsejan el segundo tiempo del recambio, o una infección en curso en el momento del reimplante.

Los pacientes pueden permanecer con el espaciador un tiempo indefinido y no plantearse ninguna cirugía adicional, particularmente si no hay expectativas de conseguir la deambulación.

La artrodesis es la fijación de la articulación, frecuentemente de la rodilla, mediante un clavo intramedular o un fijador externo, que puede proporcionar un soporte mecánico para permitir la deambulación -sin flexión de la articulación-, cuando se descarta el reimplante de una nueva artroplastia [9].

La técnica de la artroplastia de resección de la cadera se conoce como Girdlestone; se utiliza como último recurso, cuando el control del dolor y la infección son las principales prioridades del paciente [192]. Aunque como inconvenientes incluye la diferente longitud en las piernas, con la consecuente alteración en la deambulación, en caso de que esta sea posible.

AMPUTACIÓN

La amputación está reservada para pacientes en los que han fracasado todas las demás opciones de tratamiento de la IPA. Es una cirugía poco frecuente después de una artroplastia articular. En un estudio de prótesis de rodilla, fue la estrategia quirúrgica final del 0,1 % de los pacientes [193]. Pero el porcentaje fue mayor, de hasta el 25 %, en los pacientes en los que fracasó el recambio en dos tiempos como tratamiento de una IPA de artroplastia de rodilla [194–196].

1.9.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

La determinación del patógeno causante de la infección resulta imprescindible para asegurar un tratamiento antibiótico dirigido adecuado. El tratamiento antibiótico generalmente se inicia de forma endovenosa tras la cirugía, optando por un antibiótico con buena actividad contra las bacterias en estado planctónico, idealmente basado en beta-lactámicos, lipopéptidos o glicopéptidos, durante al menos siete días. Posteriormente suele continuarse con antibioterapia oral activa frente a

las bacterias de las biopelículas, siempre que sea posible [197]. Los antibióticos orales deben tener buena disponibilidad y una penetración razonable en el hueso (como levofloxacino, rifampicina, clindamicina, linezolid o cotrimoxazol). En el caso de las infecciones estafilocócicas, la rifampicina tiene buena actividad sobre los microorganismos que están en la biopelícula, aunque es necesaria la asociación de esta con otro antiestafilocócico (para evitar la aparición de resistencias a rifampicina), preferentemente una quinolona [177]. En el caso de los BGN, la mejor opción oral son las quinolonas [198].

Las guías de la IDSA recomiendan pautas antibióticas de larga duración, de tres meses en prótesis de cadera y seis meses en la prótesis de rodilla, tras el tratamiento con DAIR [103]. Sin embargo, en los últimos años se han publicado varios estudios en los que se obtienen buenos resultados tras acortar la pauta antibiótica a unos dos meses [157, 173, 199, 200].

En general la duración de la terapia antimicrobiana depende de la estrategia quirúrgica elegida [197]:

- Desbridamiento sin retirada del implante: 8-12 semanas.
- Recambio en dos tiempos: 4-6 semanas.
- Recambio en un tiempo: 4-8 semanas.

El tratamiento antibiótico crónico supresor puede ser una opción de tratamiento si fracasa el control de la infección con tratamientos quirúrgicos previos, si existe una contraindicación de cirugía por elevada comorbilidad o si el paciente rechaza los procedimientos quirúrgicos [150]. El objetivo no es la curación de la infección, sino disminuir los síntomas y prevenir la progresión de la infección. Generalmente el tratamiento antibiótico tiene una duración indefinida [9]. En un estudio reciente la tasa de éxito con esta terapia fue del 59 % [201], definiéndose fracaso como la aparición o persistencia de una fístula, la necesidad de desbridamiento o recambio de la prótesis debido a la persistencia de la infección o la presencia de síntomas no controlados.

1.10. ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

El conocimiento de la etiología microbiana de las IPA es importante, tanto para el tratamiento empírico de las infecciones, como para la profilaxis quirúrgica de la cirugía de implante de las

artroplastias. En las infecciones agudas, en las que un DAIR puede ser curativo, parece ser especialmente relevante la elección de un antibiótico inicial efectivo [202] (antes de disponer de los resultados microbiológicos), puesto que se ha asociado con un mejor pronóstico [203]. Por otra parte, en los casos en los que no se llega a un diagnóstico etiológico, el prolongado tratamiento antibiótico necesario para curar una IPA deberá ser empírico en su totalidad, basándose en la etiología microbiana más probable. El porcentaje de IPA con cultivo negativo varía según los estudios, entre 5-35 % [9, 204, 205]; esto puede ser debido al uso de antibióticos previos a la cirugía, la definición de cultivo positivo o la consideración del resultado de un cultivo como contaminación, así como el número y tipo de muestras obtenidas para el diagnóstico microbiológico [9].

Los microorganismos más frecuentemente identificados en las IPA son los cocos grampositivos y principalmente los estafilococos. En las series clásicas, el 50-60 % de las IPA están causadas por estafilococos (ECN y *S. aureus*), los estreptococos y los enterococos suponen aproximadamente el 10 % de los casos, y los BGN aerobios causan menos del 10 % de las infecciones [9, 150]. Pero estos datos se basan en estudios realizados hace años [51, 151, 206], con inclusión de pocos casos [32, 119, 151, 155, 173, 202, 203, 206-211] y en general realizados en un solo centro [32, 41, 51, 151, 173, 202, 206-209, 211-214]. Además, la mayoría analiza un tipo específico de infección [119, 173, 203, 210, 212], o una determinada estrategia de tratamiento quirúrgico [202, 207, 210] o incluyen sólo infecciones que ocurren dentro de un período limitado de tiempo después de la implantación de la prótesis [155, 211]. Otro factor a tener en cuenta, es que gran parte de los estudios se han llevado a cabo en otros países, especialmente en Estados Unidos y en Reino Unido [32, 51, 151, 202, 206, 207, 214]. En la literatura existen datos que sugieren que la etiología de esta infección podría cambiar a lo largo del tiempo y en distintas áreas geográficas [155, 215, 216]. Estos cambios incluyen el posible papel de microorganismos multirresistentes, que pocos estudios han analizado [205, 217], a excepción de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) [32, 155, 173, 202, 203, 209-211, 214, 216].

Como demuestra el estudio de Benito *et al.* [205] con más de 2.500 pacientes incluidos, procedentes de 19 centros españoles, la etiología ha sufrido cambios a lo largo del tiempo en nuestro país durante el periodo de estudio (2003-2012). Se trata del estudio sobre patógenos causantes de IPA con mayor número de casos incluidos hasta la fecha. Los resultados globales del estudio pueden verse en la tabla 3. La causa más frecuente de IPA fueron los cocos grampositivos aerobios, consti-

Microorganismo o grupo de microorganismos	Nº total (%; IC del 95 %) de infecciones con cultivo positivo (n = 2288)
Cocos grampositivos aerobios	1777 (77.7; 75.9-79.4)
Estafilococos coagulasa negativa (ECN)	905 (39.6; 37.5-41.6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	532 (23.3; 21.5-25)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	43 (1.9; 1.3-2.5)
<i>Staphylococcus capitis</i>	35 (1.5; 1-2.1)
<i>Staphylococcus hominis</i>	30 (1.3; 0.8-1.8)
<i>Staphylococcus warneri</i>	19 (0.8; 0.3-1.2)
<i>Staphylococcus auricularis</i>	15 (0.7; 0.3-1)
Otras especies de ECN	31 (1.4; 0.9-1.9)
ECN sin identificación a nivel de especie	293 (12.8; 11.4-14.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	643 (28.1; 26.2-30)
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	180 (7.9; 6.7-9)
Especies de estreptococos	207 (9; 7.9-10.2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	65 (2.8; 2.1-3.5)
Estreptococos del grupo viridans sin identificación a nivel de especie	45 (2; 1.4-2.6)
Grupo de <i>Streptococcus mitis</i>	32 (1.4; 0.9-1.9)
Grupo de <i>Streptococcus anginosus</i>	24 (1; 0.6-1.5) f
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17 (0.7; 0.4-1.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12 (0.5; 0.2-0.8)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	10 (0.4; 0.1-0.7)
Otras especies de estreptococos	6 (0.3; 0-0.5)
Especies de enterococos	182 (8; 6.8-9.1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	158 (6.9; 5.8-8)
<i>Enterococcus faecium</i>	13 (0.6; 0.2-0.9)
Otras especies de enterococos	6 (0.3; 0-0.5)
Enterococos sin identificación a nivel de especie	6 (0.3; 0-0.5)
Otros cocos grampositivos aerobios	4 (0.2; 0-0.4)
Bacilos gramnegativos aerobios	632 (27.6; 25.8-29.5)
Enterobacterias	466 (20.4; 18.7-22)
<i>Escherichia coli</i>	208 (9.1; 7.9-10.3)
<i>Proteus</i> spp.	109 (4.8; 3.9-5.7)
<i>Enterobacter</i> spp.	97 (4.2; 3.4-5.1)
<i>Klebsiella</i> spp.	58 (2.5; 1.9-3.2)
<i>Morganella morganii</i>	43 (1.9; 1.3-2.5)
<i>Serratia marcescens</i>	19 (0.8; 0.4-1.2)
Otras enterobacterias	19 (0.8; 0.4-1.2)
Bacilos gramnegativos no fermentadores	218 (9.5; 8.3-10.8)
<i>Pseudomonas</i> spp.	202 (8.8; 7.6-10)
<i>Acinetobacter</i> spp.	13 (0.6; 0.2-0.9)
<i>Ralstonia pickettii</i>	4 (0.2; 0-0.4)
Otros bacilos gramnegativos no fermentadores	6 (0.3; 0-0.5)
Otros bacilos gramnegativos	6 (0.3; 0-0.5)
Bacilos grampositivos aerobios	54 (2.4; 1.7-3)
Especies de <i>Corynebacterium</i>	50 (2.2; 1.6-2.8)
<i>Corynebacterium striatum</i>	17 (0.7; 0.4-1.1)
Otras especies de <i>Corynebacterium</i> spp.	12 (0.5; 0.2-0.8)
<i>Corynebacterium</i> spp. sin identificación a nivel de especie	21 (0.9; 0.5-1.3)
<i>Listeria monocytogenes</i>	4 (0.2; 0-0.4)
Bacterias anaerobias	156 (6.8; 5.8-7.9)
Bacilos grampositivos anaerobios	117 (5.1; 4.2-6)
<i>Propionibacterium</i> spp.	111 (4.9; 3.9-5.8)
<i>Clostridium</i> spp.	7 (0.3; 0.1-0.6)
Cocos grampositivos anaerobios	33 (1.4; 0.9-2)
Bacilos gramnegativos anaerobios	21 (0.9; 0.5-1.3)
Grupo <i>Bacteroides</i>	16 (0.7; 0.3-1.1)
Otros bacilos gramnegativos anaerobios	8 (0.3; 0.1-0.6)
Cocos gramnegativos anaerobios	1
Especie <i>Mycobacterium</i>	9 (0.4; 0.1-0.7)
Hongos	30 (1.3; 0.8-1.8)
<i>Candida</i> spp.	27 (1.2; 0.7-1.6)
Otros hongos	3

Tabla 3: Etiología microbiana de las infecciones de prótesis articular con cultivos positivos en España (2003-2012) [205]. Reproducido con permiso.

tuyendo los ECN el primer grupo etiológico (casi un 40 % de los casos), seguido en frecuencia por *S. aureus*, de forma similar a lo observado en estudios anteriores [9, 150, 155, 202, 218].

Con respecto a los BGN aerobios, éstos estaban implicados en menos del 10 % de los casos de IPA en series previas [9, 150]. Sin embargo, varios estudios en diferentes áreas geográficas habían informado de un aumento de este tipo de microorganismos, con porcentajes de entre 17 % y 42 % [155, 215, 219–221]. En el estudio de Benito *et al.*, los BGN estuvieron involucrados en el 28 % de las IPA, constituyendo las enterobacterias el grupo más frecuente. A su vez, se observó una tendencia lineal ascendente de los BGN a lo largo del tiempo, fundamentalmente por el incremento observado en los dos últimos años del periodo de estudio (Figura 6), aunque ninguna especie de BGN contribuyó de manera significativa a este aumento (Figura 7). Esta situación sería comparable al aumento de BGN observado en otro tipo de infecciones, como se refleja en varios estudios de los últimos años [86, 222–224]. En este estudio también hubo un aumento significativo del porcentaje de hongos (Figura 6), aunque fueron muy pocos casos en número absoluto. Respecto a las bacterias multirresistentes, se observó un incremento a lo largo del tiempo, principalmente debi-

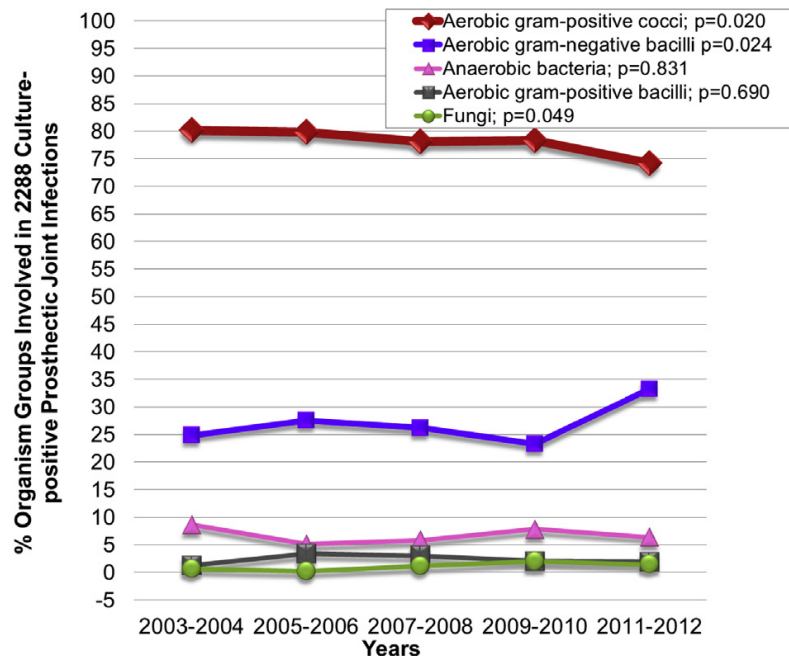


Figura 6: Tendencia de la etiología microbiana en la infección de prótesis articular por periodos, del 2003-2004 al 2011-2012 [205]. Reproducido con permiso.

do a los BGN multirresistentes (Figura 8). El aumento de los BGN resistentes a quinolonas es de especial preocupación debido a que la pauta con ciprofloxacino es clave para el tratamiento de las IPA causadas por estos microorganismos [198]. Por otra parte, mientras el porcentaje de SARM se mantuvo estable durante los primeros periodos analizados, se produjo un descenso en los últimos dos años. Los cambios de tendencia mencionados podrían ser debidos a que los pacientes con IPA son cada vez mayores y presentan más comorbilidades y contacto con el ámbito sanitario.

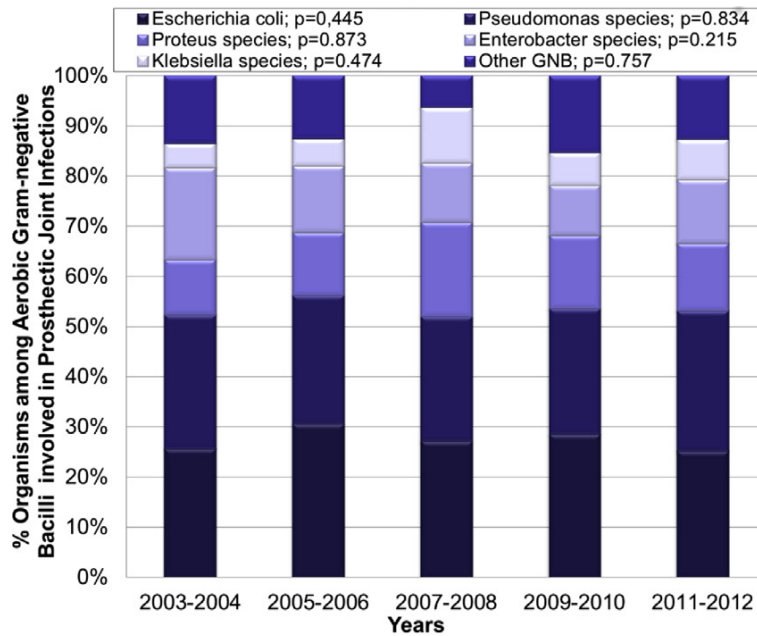


Figura 7: Porcentaje de bacilos gramnegativos en la infección de prótesis articular por periodos, del 2003-2004 al 2011-2012 [205]. Reproducido con permiso.

Como se ha mencionado anteriormente, el conocimiento de la etiología microbiana de las IPA es determinante para establecer un tratamiento antibiótico empírico adecuado, tanto a la espera de los resultados de los cultivos intraoperatorios, como en las IPA sin diagnóstico etiológico. Sin embargo, los microorganismos pueden variar significativamente dependiendo de la vía de infección y el tiempo transcurrido desde la cirugía de la artroplastia. No obstante, no existen estudios que aborden en profundidad la etiología microbiana implicada en las IPA en función de estas características, incluyendo el posible papel de los microorganismos multirresistentes y los cambios etiológicos observados en años recientes. Un mejor conocimiento de esta información podría per-

mitirnos una mejor adecuación del tratamiento antimicrobiano empírico de las IPA.

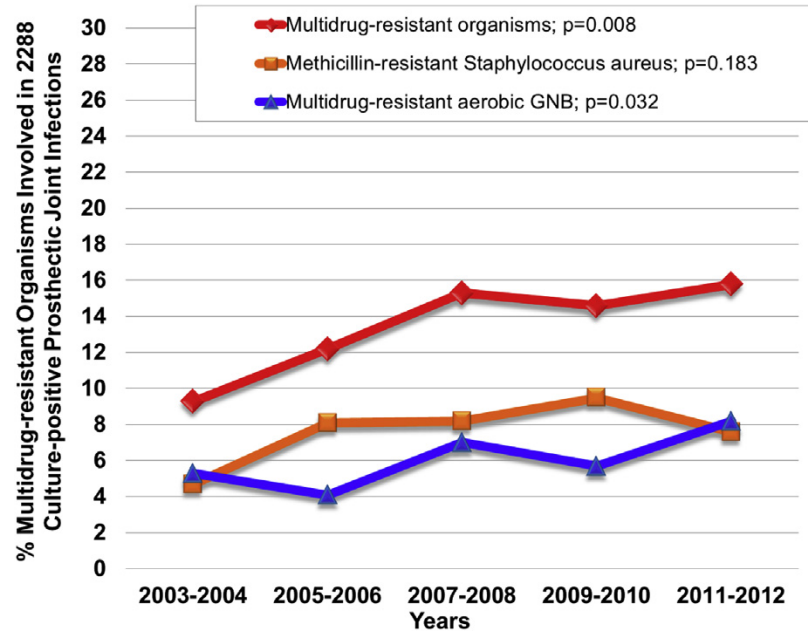


Figura 8: Tendencia de los microorganismos multirresistentes en la infección de prótesis articular por periodos, del 2003-2004 al 2011-2012 [205]. Reproducido con permiso.

1.1.1. CONSECUENCIAS DE LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

Los objetivos de la colocación de una prótesis articular electiva incluyen tanto la eliminación o el alivio del dolor, como la recuperación de la movilidad y funcionalidad de la articulación, con la consecuente mejoría en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad articulares avanzadas, como la artrosis. En el caso de las artroplastias implantadas como tratamiento de fracturas, como las PPC, el objetivo es restaurar la función de la extremidad; las PPC se utilizan generalmente en el tratamiento de fracturas desplazadas de la cabeza femoral en pacientes ancianos [1, 2]. La IPA es una complicación devastadora, con un gran impacto en la morbimortalidad y calidad de vida de los pacientes e importantes consecuencias económicas [225]. Sin embargo, pocos estudios han abordado de forma rigurosa las consecuencias deletéreas de las IPA.

En cuanto al impacto económico de las IPA, en Estados Unidos se había calculado que el coste total de tratamiento de todas las IPA podría llegar a ser de 1.620 millones de dólares en el año 2020 [226]. Según una revisión reciente, cada infección podría suponer un coste de entre 20.000 y 40.000 dólares [7]. Este coste podría estar infraestimado por no contabilizar todos los gastos, tanto directos como indirectos, o en el caso de que fueran necesarias cirugías adicionales. En España se ha calculado un coste medio por paciente con una IPA de rodilla de 52.555 dólares, siendo mayor el gasto en infección crónica (media 78.111 dólares) que en infección aguda (media 24.980 dólares) [227].

La valoración de las consecuencias de una IPA para el paciente puede hacerse abordando distintos aspectos:

- Mortalidad.
- Calidad de vida y satisfacción general del paciente.
- Medidas específicas sobre la articulación reemplazada.

La mortalidad relacionada con la IPA varía entre un 4 %-11 % durante el primer año tras el implante de una prótesis total de cadera (PTC) o una prótesis total de rodilla (PTR) [228–232]. Los factores independientes asociados con un mayor riesgo de mortalidad, de acuerdo con algunos estudios, incluirían los siguientes: una mayor edad, el sexo masculino, un índice de comorbilidad de Charlson elevado, antecedentes de accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca, IPA por enterococos y polimicrobianas, y el tratamiento con DAIR [228, 231, 232]. En los pacientes a los que se les implanta una PPC por fractura de fémur, la mortalidad sería de hasta el 40 % en el primer año tras una IPA aguda [233]. Los factores de riesgo descritos han sido el fracaso del tratamiento instaurado, así como las infecciones producidas por *S. aureus* y *Enterococcus* spp., y las polimicrobianas [233].

Como se ha mencionado anteriormente, el propósito del tratamiento de una IPA es erradicar la infección, pero también aliviar el dolor, mantener la función articular, y mejorar la calidad de vida del paciente, aunque no siempre es posible conseguir todos los objetivos [9, 118, 197]. El éxito del tratamiento de la IPA se ha definido principalmente como la erradicación de la infección [159], sin embargo, hay pocos datos en la literatura sobre el resultado funcional y la calidad de vida de los pacientes que sufren una IPA. Además, los estudios utilizan escalas diferentes para evaluar este

tipo de resultados, haciendo que sean difíciles de comparar entre sí. Actualmente, de hecho, no existen medidas específicas para determinar el resultado funcional tras el tratamiento de una IPA. En general, los índices se han extrapolado de los utilizados en pacientes a los que les realiza una artroplastia total (aunque tampoco existen medidas específicamente diseñadas para este tipo de cirugía). Se ha recomendado la utilización de medidas tanto de salud global, como de satisfacción del paciente, y específicas de la función articular evaluada [234–238].

Entre las medidas empleadas para valorar el estado de salud y calidad de vida de los pacientes, se encuentran las escalas “Assessment of Quality of Life” (QoL), “EuroQoL” de 5 dimensiones (EQ-5D), “Short-Form Health Survey 36” (SF-36), “Short Form 12” (SF-12), “Global 10”, la encuesta de salud “RAND” de 6 elementos para Veteranos (Veterans RAND 6-Item Health Survey [VR-12]), entre otras. Mientras algunos estudios mostraron una menor calidad de vida en los pacientes con IPA [234, 239, 240], en otro estudio se observó un resultado similar [241]. Hay que tener en cuenta, no obstante, que las escalas utilizadas fueron diferentes en cada estudio. Adicionalmente, se recomienda la realización de encuestas de satisfacción a los pacientes.

Por otro lado, se utilizan medidas específicas de la articulación reemplazada, generalmente las mismas empleadas en la valoración pronóstica de las artroplastias totales. Estas incluyen el índice de artrosis de McMaster de Ontario occidental (WOMAC), el índice de cadera de Harris (“Harris Hip Score”) o de Oxford (“Oxford Hip Score”), el índice de la Sociedad de Rodilla (“Knee Society Score”), los índices pronósticos de artrosis y discapacidad o lesión -tanto de rodilla como de cadera- (Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score [HOOS] y Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score [KOOS]), entre otros [234, 242–244].

Sin embargo, sigue sin estar establecido cuáles son las escalas o índices de medición del resultado del tratamiento de las IPA más adecuados, así como la mejor combinación de los mismos.

Como se ha mencionado, entre las principales limitaciones de los estudios previos se encuentra el empleo de diferentes escalas para evaluar el resultado, por lo que son difíciles de comparar [234, 245–254, 254–261]. Además, mientras que algunos contrastan el resultado de los pacientes operados por una IPA con los que se han sometido a cirugías de revisión sin presencia de infección [253–261], otros estudios comparan el resultado dependiendo de la estrategia quirúrgica elegida para tratar una IPA [246–251]; finalmente, otros no tienen grupo control [234, 252].

Pocos estudios han comparado el resultado funcional de los pacientes con artroplastias de cadera y rodilla con y sin IPA [246–251]. Adicionalmente, estos estudios en general no han considerado

si la curación se consiguió con el primer tratamiento médico-quirúrgico empleado, lo que sin duda puede tener consecuencias pronósticas. Por otra parte, el momento de valoración del resultado a lo largo el tiempo ha sido variable entre los pacientes incluidos en varios de los estudios, lo que supone una limitación adicional. Con la finalidad de superar algunas de estas limitaciones, planteamos la realización de un estudio centrado en la evaluación de la capacidad de deambulación de los pacientes con artroplastias de rodilla y cadera dependiendo de si desarrollaron o no una IPA.

2

Hipótesis

Hipótesis

La etiología microbiana de las infecciones de las prótesis articulares presenta notables diferencias dependiendo de la vía de adquisición de la infección: 1) la vía hematógena (a partir de una bacteriemia de cualquier origen, y que puede producirse en cualquier momento de la evolución desde el implante de la prótesis), y 2) la perioperatoria, (en relación con el procedimiento quirúrgico de implante de la artroplastia), considerada la más frecuente. Adicionalmente, los microorganismos que causan las infecciones postquirúrgicas cambian a medida que transcurre el tiempo desde la cirugía. El conocimiento de los patógenos implicados en cada caso permitirá establecer las pautas de tratamiento antibiótico empírico más adecuadas para cada situación.

El resultado funcional, en cuanto a la capacidad de deambulación, tras el implante de una artroplastia de cadera y rodilla, es peor en los pacientes que desarrollan una infección de la prótesis que en los que no desarrollan infección. Esto ocurre incluso en el mejor de los escenarios posibles, cuando la infección se cura mediante la primera estrategia de tratamiento médico-quirúrgico, es decir, sin requerir cirugías o antibióticos adicionales a los planeados inicialmente.

3

Objetivos

Objetivos

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Avanzar en el conocimiento de la etiología y las consecuencias de las infecciones de prótesis articulares, con la finalidad de mejorar su pronóstico y optimizar su prevención.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar la etiología de la infección de prótesis articulares, incluido el papel de los microorganismos multirresistentes, en función del mecanismo de adquisición de la infección y el intervalo de tiempo desde el implante de la prótesis.
- Plantear las categorías más adecuadas para clasificar la infección protésica dependiendo de la etiología microbiana.
- Proponer el tratamiento antimicrobiano empírico más apropiado para cada una de las categorías propuestas de infección de prótesis articulares.
- Evaluar el resultado funcional, en cuanto a la capacidad de deambulación, de los pacientes con una artroplastia de cadera o rodilla que desarrollan una infección de la prótesis, en comparación con los que no presentan infección. Se considerarán, para ello, solo las infecciones curadas con el primer tratamiento médico-quirúrgico utilizado, sin necesidad de cirugías ni pautas antibióticas adicionales.

4

Compendio de publicaciones

Compendio de publicaciones

4.1. ARTÍCULO 1

Título: *The different microbial etiology of prosthetic joint infections according to route of acquisition and time after prosthesis implantation, including the role of multidrug-resistant organisms.*

Autores: Natividad Benito, **Isabel Mur**, Alba Ribera, Alex Soriano, Dolors Rodríguez-Pardo, Luisa Sorlí, Javier Cobo, Marta Fernández-Sampedro, María Dolores del Toro, Laura Guío, Julia Praena, Alberto Bahamonde, Melchor Riera, Jaime Esteban, Josu Mirena Baraia-Etxaburu, Jesús Martínez-Alvarez, Alfredo Jover-Sáenz, Carlos Dueñas, Antonio Ramos, Beatriz Sobrino, Gorane Euba, Laura Morata, Carles Pigrau, Juan P. Horcajada, Pere Coll, Xavier Crusi, Javier Ariza and on behalf of the REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections/GEIO (Group for the Study of Osteoarticular Infections), SEIMC (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology)

Publicación: Journal of Clinical Medicine. 2019; 8: 673. DOI: 10.3390/jcm8050673

Factor de impacto (Journal Citation Reports 2019): 3,303.

Rango en la categoría “*Medicine, General & Internal*”: 36/165 (Q1).



RESUMEN: El conocimiento de la etiología microbiana de las IPA es determinante para establecer un tratamiento antibiótico empírico adecuado. Sin embargo, los microorganismos pueden variar significativamente dependiendo de la vía de infección y el tiempo desde el implante de la prótesis. El objetivo de este estudio fue caracterizar la etiología de las IPA, incluyendo el papel de los MMR de acuerdo con estas características.

Para ello se realizó un estudio multicéntrico en 19 hospitales españoles, incluyendo 2544 pacientes diagnosticados consecutivamente entre 2003 y 2012. Se analizaron los microorganismos causantes según la clasificación de Tsukayama (IPP, ICT y IAH y CIP). También se evaluaron las IPA no hematógenas según el tiempo desde la cirugía: menos de un mes, dos-tres meses, cuatro-doce meses, más de doce meses. Las IAH fueron principalmente causadas por *S. aureus* (39,2 %) y estreptococos (30,2 %). Las IPP se caracterizaron por un predominio de microorganismos virulentos (*S. aureus*, bacilos gramnegativos, enterococos), MMR (24 %) e infecciones polimicrobianas (27,4 %). Por el contrario, microorganismos poco virulentos, como los ECN y *Cutibacterium* spp. predominaron en las ICT (54,5 % y 6,1 %, respectivamente) y CIP (57,1 % y 15,1 %). En cuanto a los MMR, el porcentaje en las IPP fue más de tres veces superior al de las ICT (7,8 %) y más del doble de la proporción en las IAH (10,9 %). Hubo una tendencia lineal decreciente significativa durante los cuatro intervalos de tiempo posteriores a la cirugía en cuanto al porcentaje de microorganismos virulentos, MMR e infecciones polimicrobianas, y una tendencia creciente para ECN, estreptococos y *Cutibacterium* spp. Las diferencias observadas tienen importantes implicaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico de la IPA.



Article

The Different Microbial Etiology of Prosthetic Joint Infections according to Route of Acquisition and Time after Prosthesis Implantation, Including the Role of Multidrug-Resistant Organisms

Natividad Benito ^{1,2,*} , Isabel Mur ^{1,2}, Alba Ribera ³, Alex Soriano ⁴, Dolors Rodríguez-Pardo ⁵, Luisa Sorlí ⁶, Javier Cobo ⁷, Marta Fernández-Sampedro ⁸, María Dolores del Toro ⁹, Laura Guío ¹⁰, Julia Praena ¹¹, Alberto Bahamonde ¹², Melchor Riera ¹³, Jaime Esteban ¹⁴ , Josu Mirena Baraia-Etxaburu ¹⁵, Jesús Martínez-Alvarez ¹⁶, Alfredo Jover-Sáenz ¹⁷, Carlos Dueñas ¹⁸, Antonio Ramos ¹⁹, Beatriz Sobrino ²⁰, Gorane Euba ³, Laura Morata ⁴, Carles Pigrau ⁵, Juan P. Horcajada ⁶, Pere Coll ^{2,21}, Xavier Crusi ²², Javier Ariza ³ and on behalf of the REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections/GEIO (Group for the Study of Osteoarticular Infections), SEIMC (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology) [†]

- ¹ Infectious Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; imur@santpau.cat
- ² Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain; pcoll@santpau.cat
- ³ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Bellvitge, 08097 Barcelona, Spain; albaribera@gmail.com (A.R.); geubuga@gmail.com (G.E.); jariza@bellvitgehospital.cat (J.A.)
- ⁴ Department of Infectious Diseases, Hospital Clínic Universitari, 08036 Barcelona, Spain; asoriano@clinic.cat (A.S.); lmorata@clinic.cat (L.M.)
- ⁵ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; dolorodriguez@vhebron.net (D.R.-P.); cpigrau@vhebron.net (C.P.)
- ⁶ Department of Infectious Diseases, Parc de Salut Mar, 08003 Barcelona, Spain; lsorli@parcdesalutmar.cat (L.S.); jhorcajada@parcdesalutmar.cat (J.P.H.)
- ⁷ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Ramón y Cajal – IRYCIS, 28034 Madrid, Spain; javier.cobo@salud.madrid.org
- ⁸ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Valdecilla, 39008 Santander, Spain; martaifersam@yahoo.es
- ⁹ Department of Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Preventive Medicine, Hospital Universitario Virgen Macarena, 41009 Sevilla, Spain; mdeltoro@us.es
- ¹⁰ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Cruces, 48903 Bilbao, Spain; laura.guio carrion@osakidetza.eus
- ¹¹ Department of Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Preventive Medicine, Hospital Universitario Virgen del Rocío, 41013 Sevilla, Spain; juliapraena@gmail.com
- ¹² Department of Internal Medicine-Infectious Diseases, Hospital Universitario del Bierzo, 24404 León, Spain; med007783@me.com
- ¹³ Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Son Espases, 07120 Palma de Mallorca, Spain; melchor.riera@ssib.es
- ¹⁴ Department of Clinical Microbiology, IIS-Fundación Jiménez Díaz, 28040 Madrid, Spain; jestebanmoreno@gmail.com
- ¹⁵ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario de Basurto, 48013 Bilbao, Spain; josumirena.baraia-etxaburuartexe@osakidetza.eus
- ¹⁶ Department of Orthopedic and Traumatology, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain; j.martinez-alvarez@hotmail.com
- ¹⁷ Unit of Nosocomial Infection, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, 25198 Lleida, Spain; ajover.lleida.ics@gencat.cat
- ¹⁸ Department of Internal Medicine, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, 47003 Valladolid, Spain; carlos.duenas@hotmail.com

- ¹⁹ Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Puerta de Hierro, 28222 Madrid, Spain; aramos220@gmail.com
- ²⁰ Department of Infectious Diseases, Hospital Regional Universitario Málaga, 29010 Málaga, Spain; bea_sobrino@yahoo.es
- ²¹ Department of Clinical Microbiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain
- ²² Department of Orthopedic and Traumatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; xcruisi@santpau.cat
- * Correspondence: nbenito@santpau.cat; Tel.: +34-935-565-624; Fax: +34-935-565-938
- † Members of the Group (in alphabetical order): Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida: Mercé García-González, Ferran Pérez-Villar, Laura Prats-Gispert, María Ramírez-Hidalgo. Hospital Universitario de Basurto, Bilbao: Mireia De-la-Peña-Trigueros, Iñigo López-Azkarreta, Miriam López-Martínez. Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona: Jaime Lora-Tamayo (currently, Hospital 12 de Octubre), Oscar Murillo, Salvador Pedrero. Hospital el Bierzo, León: Juan Amador, Luis García-Paíno, Susana Parrondo, Carmen Raya. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo: Alfonso Moreno. Hospital Universitario de Burgos, Burgos: María Aránzazu Blanco-Martínez-de-Morentin, Laura Rodríguez-Fernández Genoveva Zapico-Aldea. Hospital Clínic Universitari, Barcelona: Luis Lozano, Ernesto Muñoz-Mahamud. Hospital Universitario Cruces, Bilbao: Josu Merino-Pérez. Parc de Salut Mar, Barcelona: Albert Alièr, Núria Prim, Luis Puig. IIS-Fundación Jiménez Díaz: Álvaro Auñón, Antonio Blanco, Joaquín García-Cañete, Raul Parrón-Camero. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander: M Carmen Fariñas, Ricardo Manuel-Bloque, Carlos Salas-Venero. Hospital Universitario Puerta de Hierro: Jesús Campo-Loarte, Elena Múñez-Rubio, Isabel Sánchez-Romero. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid: Rosa Escudero-Sánchez, Patricia Ruiz-Carbajosa. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona: Aránzazu González, José Carlos González, Marcos Jordán, Alba Rivera. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca: Carmen Marinescu, Francisco Montaner, Antonio Ramírez. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona: Pablo S. Corona, Maily Lung, Mireia Puig-Asensio. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla: Miguel Ángel Muniain-Ezcurra, Cecilia Peñas-Espinar, Ana Isabel Suárez. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla: María José Gómez, Macarena López-Pliego.

Received: 17 April 2019; Accepted: 9 May 2019; Published: 13 May 2019



Abstract: The aim of our study was to characterize the etiology of prosthetic joint infections (PJIs)—including multidrug-resistant organisms (MDRO)—by category of infection. A multicenter study of 2544 patients with PJIs was performed. We analyzed the causative microorganisms according to the Tsukayama's scheme (early postoperative, late chronic, and acute hematogenous infections (EPI, LCI, AHI) and "positive intraoperative cultures" (PIC)). Non-hematogenous PJIs were also evaluated according to time since surgery: <1 month, 2–3 months, 4–12 months, >12 months. AHIs were mostly caused by *Staphylococcus aureus* (39.2%) and streptococci (30.2%). EPIs were characterized by a preponderance of virulent microorganisms (*S. aureus*, Gram-negative bacilli (GNB), enterococci), MDROs (24%) and polymicrobial infections (27.4%). Conversely, coagulase-negative staphylococci (CoNS) and *Cutibacterium* species were predominant in LCIs (54.5% and 6.1%, respectively) and PICs (57.1% and 15.1%). The percentage of MDROs isolated in EPIs was more than three times the percentage isolated in LCIs (7.8%) and more than twice the proportion found in AHI (10.9%). There was a significant decreasing linear trend over the four time intervals post-surgery for virulent microorganisms, MDROs, and polymicrobial infections, and a rising trend for CoNS, streptococci and *Cutibacterium* spp. The observed differences have important implications for the empirical antimicrobial treatment of PJIs.

Keywords: prosthetic joint infections; microbial etiology; classification schemes for prosthetic joint infections; antimicrobial empirical treatment; multidrug-resistant organisms

1. Introduction

While the risk of prosthetic infection in patients undergoing joint replacement could be considered low (hips: 0.2–1.5%, knees: 0.4–1.5%, shoulders: 0.8–2%), the high frequency of these procedures converts the combination of low risks into a substantial burden of infection [1]. Prosthetic joint infection (PJI) is a devastating complication associated with major patient morbidity and high healthcare and societal costs (recent estimated costs of 20,000–40,000 dollars per infection) [1].

Biofilm formation when microorganisms attach to the surface of prosthetic devices plays a crucial role in the pathogenesis of PJI [2]. This poses a challenge for the diagnosis of biofilm-embedded microorganisms, and antimicrobial therapy in biofilm-associated pathogens is of limited efficacy [3].

Antimicrobial therapy combined with surgery is required to cure PJIs [4–7]. A common management approach is to start broad-spectrum antimicrobial agents after obtaining intraoperative samples for culture [8,9]. The importance of adequate initial empirical antimicrobial therapy in the outcome of infections is well-known [10] and seems to be critical in patients with PJIs treated with debridement, antibiotics, and implant retention [11]. Vancomycin combined with a broad-spectrum beta-lactam such as piperacillin-tazobactam has been recently studied as an initial treatment [12,13] but has been associated with a high rate of adverse effects [13]. After the pathogen has been identified and antimicrobial susceptibility results are available, the most effective narrow-spectrum antibiotic regimen is selected for continuation of therapy [4–8,10]. Nevertheless, a significant number of patients (5–35%) have negative cultures [8]. In this situation, empirical antimicrobial therapy is even more important, but more difficult to decide on, taking into consideration that the patient will have to receive it for the several weeks to months that it takes to cure a PJI [4,8].

Knowledge of the microbiological spectrum of PJIs is essential for guiding empirical antibiotic therapy. There are, however, no specific recommendations for the most appropriate empirical treatment for PJIs. We previously characterized the microbial etiology of PJI in a large cohort of patients [14], but the causative microorganisms can vary significantly, depending on the infection route and the time interval between index surgery and onset of symptoms, which can help guide empirical treatment [4,8,12,15]. These differences may include the involvement of multidrug-resistant microorganisms (MDRO), although this aspect has not been previously studied. There are several useful classifications of PJI in different categories, namely based on the mode of acquisition and/or time from prosthesis implantation, but none of them are universally accepted [8,16]. A good deal of what is currently known about the microbial etiology of different categories of PJI is based on studies that are limited by small sample sizes [11,15,17–31] and describe single-center experiences [12,15,17–24,26–28,30–32]. Most focus on specific types of infection, [11,21,23,25,29] surgical strategies used during treatment [22,31], or include only infections occurring within a limited period of time after prosthesis implantation [30,33]. Consequently, the results do not adequately represent the percentages of the different microorganisms involved in different types of infection across the full range of PJIs

Our aim was to characterize the etiology of PJIs—including MDROs—according to the category of infection, in a large cohort of consecutive patients with PJIs. The results would enable tailoring empirical antimicrobial therapy to the clinical situation, offering coverage of the most likely microorganisms but narrowing the antimicrobial spectrum, which is crucial in antimicrobial stewardship program, and potentially reducing adverse effects.

2. Methods

2.1. Setting, Study Design, and Patients

This was an ambi-directional observational study carried out at 19 hospitals in different areas of Spain. The study was performed within the framework of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (www.reipi.org) and included the participation of the Group for the Study of Osteoarticular Infections (GEIO) (<https://seimc.org/grupos-de-estudio/geio>) belonging to the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). The REIPI Group for the

Study of PJIs and the GEIO form a multicenter collaborative group of infectious disease specialists, microbiologists, and orthopedic specialists across Spain, with extensive experience at orthopedic infection management and had previous joint publications [14,29,34–36].

All consecutive adult patients diagnosed with PJIs between 2003 and 2012 were included. Excluded were relapse episodes of infections that were first diagnosed before the study period.

2.2. Data Collection

This study was ambi-directional, with both prospective and retrospective data collection. Data were first acquired from the REIPI cohort of consecutive patients with PJI who were prospectively enrolled from 2003 through 2006. The cohort characteristics have been described elsewhere [29,34]. Apart from clarifications concerning key variables, no further data on this prospective cohort was requested. For the retrospective phase, data of patients who developed PJIs from 2007 through 2012 were retrospectively collected from REIPI and other hospitals that met the criteria for participation. The three criteria included hospitals with orthopedic surgery, the use of proper identification procedures to ensure the inclusion of all consecutive cases diagnosed at the hospital, and that ascertainment bias was minimized, and finally, most of the data needed to resolve queries were either available or easily accessible. A standard case report form designed specifically for this study was used at all sites to collect data. Data of patients with PJI were obtained from electronic databases used at most of the participating hospitals with prospectively collected information on patients with PJI, and from the patient's medical records held at each hospital as required. Completed case report forms were sent to the coordinating center for data entry, or the site investigators entered the variables directly into the common electronic database. The coordinating center for this study was the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, Spain). The study was approved by the Institutional Review Board at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau before data collection started. All case report forms were reviewed at the coordinating center.

2.3. Clinical Data and Definitions

The following information was collected: Patient demographics and underlying conditions, characteristics of the arthroplasty, risk factors for MDROs, classification of the PJI, and microbiological diagnosis. All variables were predefined to ensure standardized data collection in participating hospitals. Individual patient data recorded included age and gender; comorbidities and immunosuppressive therapy; the patient's American Society of Anesthesiologists (ASA) score before the surgical procedure (typically the arthroplasty implant) closest to the diagnosis of infection; previous exposure to antibiotics (≥ 7 days) or hospitalization in the previous 90 days (≥ 2 days); receipt of hemodialysis, intravenous therapy, wound care or specialized nursing care at home in the 30 days preceding the last surgical procedure or onset of hematogenous PJI; residence in a nursing home or long-term care facility. Information of the arthroplasty collected included: The reasons for implantation and the date performed, site, time from admission to implantation, primary or revision arthroplasty, cemented vs. uncemented, and the use of antibiotic-loaded bone cement. Date of diagnosis, classification of the PJI type, and the number of cultured samples and their results were also recorded.

Cefazolin —sometimes cefuroxime, depending on the center, — was used as an antimicrobial prophylaxis in surgery. Vancomycin or teicoplanin was used for patients who were allergic to penicillin. Baseline comorbidities were quantified using the Charlson comorbidity score [37]. A diagnosis of PJI was established using the 2011 Musculoskeletal Infection Society definition [38]. The microbial etiology of PJI was established when the same organism (indistinguishable by common laboratory tests including genus and species identification or common antibiogram) was isolated in two or more periprosthetic cultures yielded [4]. When the diagnostic criteria for PJI were met, virulent microorganisms (such as *Staphylococcus aureus*) isolated in a single periprosthetic tissue/biopsy sample were also considered causative organisms [7]. MDRO was defined following Magiorakos et al. (acquired non-susceptibility to at least one agent in three or more specified antimicrobial categories) [39].

The Tsukayama scheme was used to classify PJIs. This scheme divides PJIs into four categories, based partly on presumed mode of infection and time since surgery: [15,40] a) Early postoperative infection (EPI): PJI diagnosed within one month of the index surgery (usually implantation of joint prosthesis, but also later procedures performed at the arthroplasty site); b) late chronic infection (LCI): PJIs with an insidious clinical course diagnosed >1 month after the index operation; both EPI and LCI are considered perioperatively acquired; c) acute hematogenous infection (AHI): PJI associated with documented or suspected antecedent bacteremia and characterized by acute onset of symptoms in the affected joint with the prosthesis; d) positive intraoperative culture (PIC): PJI diagnosed when at least two specimens, from a minimum of five obtained at the time of revision surgery, are positive after culture; infection was not clinically obvious or suspected at the time of the revision [15,40]. AHI and PIC can occur any time after surgery. EPI and AHI are acute PJIs that can be treated and potentially cured with debridement and antibiotics, without removal of the prosthesis. Another commonly used classification scheme based only on time since index surgery classifies PJIs as early (develops <3 months after surgery), delayed (3 to 12 or 24 months after surgery), or late (>12 or 24 months after surgery) [8,41]. This chronological framework was used to further analyse all cases of non-hematogenous PJI.

2.4. Statistical Analysis

Medians and interquartile ranges were used to summarize continuous variables, and absolute numbers and percentages of total samples for categorical variables. Statistical analyses were based on differences in the percentages of causative microorganisms/groups of organisms of PJI in the four categories of the Tsukayama scheme (EPI, LCI, AHI, PIC). The causative microorganisms of non-haematogenous PJIs diagnosed according to time since surgery (within the first month, in months 2/3, months 4–12, and more than 12 months after the index surgery), were also compared. These percentages were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test as appropriate. To determine statistically significant linear trends in the proportions of infection caused by specific microorganisms/groups of organisms over time the Mantel-Haenszel χ^2 test for trend was used. The data were analyzed using SPSS, version 22.0 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA)

3. Results

Overall, 2524 episodes of PJI were diagnosed during the study period in 19 participating hospitals located in eight of the 17 administrative regions of Spain. All were university hospitals except for one. In 17 hospitals, they had more than 500 beds, and two had between 400 and 500 beds.

The characteristics of the patients are outlined in Table 1. Most infections occurred in hip or knee arthroplasties; 77.2% affected primary arthroplasties. The most common reason for joint replacement was degenerative joint disease.

LCI was the most frequent type of infection, accounting for 47.4% (1178) of cases, followed by EPI (35.7%, 888), AHI (11.6%, 288) and PIC (5.3%).

A microbiological diagnosis was obtained in 2288 cases (90.6%) and significantly more frequently in EPI (94.5%, 839) and AHI (92%, 256) than in LCI (89.3%, 1052) ($p < 0.001$).

The causative microorganisms of PJI using Tsukayama's classification are shown in Tables 2 and 3. Overall, coagulase-negative staphylococci (CoNS) were the most common group of microorganisms involved in PJI (with *Staphylococcus epidermidis* as the most frequent species). They were more often isolated in chronic (>50% of cases) than in acute infections. Whereas CoNS represented almost 30% of EPIs, they were involved in less than 10% of AHI. *S. aureus* on the other hand, was the microorganism most often involved in acute infection and the leading causative species of EPI and AHI. Streptococci were significantly more common in AHI, while enterococci were more frequent in EPI than in other categories of PJI.

Table 1. Characteristics of patients with prosthetic joint infection diagnosed between 2003 and 2012.

Characteristic	No. of Cases (n = 2524)
Median age (IQR), years	74 (13)
Female gender	1508 (59.7)
Underlying conditions	
• Any comorbid condition	1594 (63.3)
• Diabetes mellitus	592 (23.5)
• Heart disease	506 (20.1)
• Chronic obstructive pulmonary disease	299 (11.9)
• Cancer	231 (9.2)
• Neurological disease	221 (8.8)
• Chronic kidney disease	195 (7.7)
• Systemic rheumatic (connective tissue) disease	175 (6.9)
• Immunosuppressive treatment	168 (6.7)
• Liver disease	164 (6.5)
• Rheumatoid arthritis	129 (5.1)
Charlson score, median (IQR)	1 (2)
Index arthroplasty site	
• Hip	1244 (49.3)
○ Hemiarthroplasty	249 (9.9)
○ Total arthroplasty	995 (39.5)
• Knee	1219 (48.3)
• Shoulder	46 (1.8)
• Other	15 (0.6)
ASA score, median (IQR)	2 (1)
Indication for index arthroplasty*	
• Primary joint replacement	1938 (77.2)
○ Osteoarthritis	1264 (52.4)
○ Fracture	417 (17.3)
○ Avascular necrosis	51 (2.1)
○ Rheumatoid arthritis	32 (1.3)
○ Tumor	31 (1.3)
○ Septic arthritis sequelae	12 (0.5)
○ Other	43 (1.8)
• Revision arthroplasty (prior joint arthroplasty)	573 (22.8)
○ Aseptic loosening	292 (12.1)
○ Infection	158 (6.6)
○ Dislocation	32 (1.3)
○ Periprosthetic fracture	25 (1)
○ Implant failure or fracture	13 (0.5)
○ Other	29 (1.2)

Unless stated otherwise, data refer to numbers (%) of patients with the indicated characteristic. ASA = American Society of Anesthesiologists; IQR = interquartile range. * Information on indication for index arthroplasty was not available for 112 (4.4%) procedures.

Aerobic Gram-negative bacilli (GNB), both *Enterobacteriaceae* and non-fermenting Gram-negative bacilli, were much more frequently involved in EPI than in the other types of infection. *Escherichia coli*, however, was isolated almost as frequently in AHI as in EPI.

Cutibacterium (formerly *Propionibacterium*) spp. were more common in chronic than in acute PJI, but with a significantly higher proportion in the PIC group (15.1%) than in the LCI (6.1%).

Polymicrobial infections were much more frequent in the EPI category (27.4%) than in other types, and MDROs (both methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and multidrug-resistant GNB, including extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*) were also much more commonly isolated in EPIs than in other categories of infection. Ciprofloxacin-resistant GNB were also more common in EPIs.

Table 2. Aerobic Gram-positive cocci involved in prosthetic joint infections using the four categories of the Tsukayama classification.

Microorganism or Microorganism Group	Early Postoperative Infections n = 839	Acute Hematogenous Infections n = 265	Late Chronic Infections n = 1052	Positive Intraoperative Cultures n = 126	p-Value
Total no. (%)*					
<i>Staphylococcus</i> species	505 (60.2)	122 (46)	776 (73.8)	84 (66.7)	<0.001
• Coagulase-negative Staphylococci (CoNS)	236 (28.1)	23 (8.7)	573 (54.5)	72 (57.1)	<0.001
○ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	130 (15.5)	11 (4.2)	355 (33.7)	36 (28.6)	<0.001
○ <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2 (0.2)	6 (2.3)	31 (2.9)	4 (3.2)	<0.001
○ <i>Staphylococcus capitis</i>	8 (1)	0 (0)	25 (2)	2 (1.6)	0.014
○ <i>Staphylococcus hominis</i>	8 (1)	0 (0)	22 (2.1)	0 (0)	0.014
○ <i>Staphylococcus warneri</i>	5 (0.6)	0 (0)	11 (1)	3 (2.4)	0.065
○ <i>Staphylococcus auricularis</i>	2 (0.2)	0 (0)	12 (1.1)	1 (0.8)	0.048
○ CoNS not identified to species level	89 (10.6)	6 (2.3)	168 (16)	23 (23)	<0.001
• <i>Staphylococcus aureus</i>	299 (35.6)	104 (39.2)	224 (21.3)	12 (9.5)	<0.001
<i>Streptococcus</i> species	36 (4.3)	80 (30.2)	85 (8.1)	5 (4)	<0.001
• <i>Streptococcus agalactiae</i>	8 (1)	28 (10.9)	28 (2.7)	0 (0)	<0.001
• Viridans group streptococci not identified to species level	6 (0.7)	12 (4.5)	25 (2.4)	2 (1.6)	0.002
• <i>Streptococcus mitis</i> group	8 (1)	5 (1.9)	16 (1.5)	2 (1.6)	0.632
• <i>Streptococcus anginosus</i> group	3 (0.4)	8 (3)	12 (1.1)	1 (0.8)	0.005
• <i>Streptococcus pyogenes</i>	10 (1.2)	5 (1.9)	1 (0.1)	0 (0)	0.003
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 (0)	10 (3.8)	2 (0.2)	0 (0)	<0.001
• <i>Streptococcus dysgalactiae</i>	2 (0.2)	7 (2.6)	1 (0.1)	0 (0)	<0.001
<i>Enterococcus</i> species	106 (12.6)	6 (2.3)	66 (6.3)	4 (3.2)	<0.001
• <i>Enterococcus faecalis</i>	95 (11.3)	5 (1.9)	55 (5.2)	3 (2.4)	<0.001
• <i>Enterococcus faecium</i>	7 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.5)	0 (0)	0.584

* Percentages marked in bolded blue are statistically significant highest percentages in that row. Two percentages marked in bolded blue in the same row refer to the highest percentages (both are significantly higher than the other two percentages), but with no statistically significant differences between them.

Table 3. Microorganisms and group of microorganisms (other than aerobic Gram-positive cocci) involved in prosthetic joint infections according to the four categories of the Tsukayama classification.

Microorganism or Microorganism Group	Early Postoperative Infections n = 839	Acute Hematogenous Infections n = 265	Late Chronic Infections n = 1052	Positive Intraoperative Cultures n = 126	p-Value
Total no. (%)*					
Aerobic Gram-negative bacilli	395 (47.1)	60 (22.6)	161 (15.3)	14 (11.1)	<0.001
• Enterobacteriaceae	303 (36.1)	49 (18.5)	106 (10.1)	6 (4.8)	<0.001
○ <i>Escherichia coli</i>	129 (15.4)	33 (12.5)	41 (3.9)	3 (2.4)	<0.001
○ <i>Proteus</i> spp.	75 (8.9)	4 (1.5)	27 (2.6)	2 (1.6)	<0.001
○ <i>Enterobacter</i> spp.	73 (8.7)	5 (1.9)	19 (1.8)	0 (0)	<0.001
○ <i>Klebsiella</i> spp.	48 (5.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	9 (0.9)	<0.001
○ <i>Morganella morganii</i>	26 (3.1)	4 (1.5)	11 (1)	1 (0.8)	=0.009
○ <i>Serratia marcescens</i>	13 (1.5)	0 (0)	6 (0.6)	0 (0)	=0.028
• Non-fermenting Gram-negative bacilli	137 (16.3)	9 (3.4)	62 (5.9)	9 (7.1)	<0.001
○ <i>Pseudomonas</i> spp.	128 (15.3)	8 (3)	59 (5.6)	6 (4.8)	<0.001
○ <i>Acinetobacter</i> spp.	10 (1.2)	0 (0)	2 (0.2)	1 (0.8)	0.021
Aerobic Gram-positive bacilli	16 (1.9)	5 (1.9)	29 (2.8)	4 (3.2)	0.555
• <i>Corynebacterium</i> species	16 (1.9)	1 (0.4)	29 (2.8)	4 (3.2)	0.087
○ <i>Corynebacterium striatum</i>	9 (1.1)	0 (0)	7 (0.7)	1 (0.8)	0.321
○ <i>Corynebacterium</i> spp. without identification to species level	3 (0.4)	1 (0.4)	14 (1.3)	2 (1.6)	0.081
Anaerobic Gram-positive bacilli	19 (2.3)	3 (1.1)	73 (6.9)**	22 (17.3)**	<0.001
• <i>Cutibacterium</i> spp.	17 (2)	3 (1.1)	64 (6.1)**	19 (15.1)**	<0.001
Anaerobic Gram-positive cocci†	8 (1)	2 (0.8)	23 (2.2)	0 (0)	0.042
Anaerobic Gram-negative bacilli	12 (1.4)	1 (0.4)	8 (0.8)	0 (0)	0.182
• <i>Bacteroides</i> group	10 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0)	0.145
<i>Mycobacterium</i> species	2 (0.2)	0 (0)	8 (0.8)	0 (0)	0.183
Fungi	8 (1.5)	4 (1.5)	16 (1.5)	2 (1.6)	0.723
• <i>Candida</i> spp.	8 (1)	3 (1.1)	14 (1.3)	2 (1.6)	0.854
Multidrug-resistant organisms	201 (24)	29 (10.9)	82 (7.8)	6 (4.8)	<0.001
• Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	92 (11)	22 (8.3)	58 (5.5)	5 (4)	<0.001
• Multidrug-resistant Gram-negative bacilli	112 (13.3)	7 (2.6)	25 (2.4)	1 (0.8)	<0.001
• Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae	36 (4.3)	2 (0.8)	4 (0.4)	0 (0)	<0.001
Ciprofloxacin-resistant Gram-negative bacilli	63 (7.5)	7 (2.6)	20 (1.9)	3 (2.4)	<0.001
Polymicrobial infections	230 (27.4)**	17 (6.3)	143 (13.1)**	7 (5.6)	<0.001

* Percentages marked in bolded blue are the highest statistically significant percentages in that row. Two percentages marked in bolded blue in the same row with no other marks, refer to the highest percentages (both are significantly higher than the other two percentages), but with no statistically significant differences between them. ** The two highest percentages in that row but with statistically significant differences between them. † *Finegoldia magna* 5, *Parvimonas micra* 5, *Peptostreptococcus anaerobius* 3, *Peptococcus niger* 4, *Peptostreptococcus* not identified to species level 15.

With respect to non-haematogenous infections, a microbiological diagnosis was obtained for 94.5%, 92.7%, 92%, and 88.2% of cases in the first month, months 2/3, 4–12 and more than 12 months after index surgery, respectively, with a statistically significant decreasing linear trend ($p < 0.001$). With respect to PJIs diagnosed in the first month after surgery (EPI according to the Tsukayama classification) versus those diagnosed in the second or third month after surgery (also early infections according to other common classifications) [5,36], the former were significantly more often caused by *S. aureus*, enterococci, aerobic GNB (with more than twice the percentage of both *Enterobacteriaceae* and non-fermenting GNB than in months 2 and 3), MDROs (both MRSA and multidrug-resistant GNB, including ESBL-producing *Enterobacteriaceae*) and polymicrobial infections, and less often caused by CoNS, streptococci, and *Cutibacterium* spp. (Table 4). Furthermore, infections diagnosed more than three months after surgery were more frequently caused by CoNS, and less commonly by *Enterobacteriaceae* than those diagnosed in the first two to three months after surgery. No other differences between these four time intervals were observed. When the four periods of time after the index surgery were considered overall, a statistically significant decreasing linear trend was observed for infections caused by *S. aureus*, enterococci, *Enterobacteriaceae*, non-fermenting GNB (mainly *Pseudomonas* spp.), MDROs (both MRSA and multidrug-resistant GNB), and polymicrobial infections ($p < 0.001$ in each case) and a rising trend for infections caused by CoNS ($p < 0.001$), streptococci ($p = 0.015$) and anaerobic bacteria (mainly *Cutibacterium* spp.) ($p < 0.001$).

Table 4. Microorganisms and groups of organisms involved in non-hematogenous prosthetic joint infections according to time of infection after surgery (≤ 1 month, 2–3 months, 4–12 months, >12 months).

Microorganism or Microorganism Group	PJI within 1 Month after Surgery <i>n</i> = 844	PJI 2-3 Months after Surgery <i>n</i> = 243	PJI 4-12 Months after Surgery <i>n</i> = 277	PJI > 12 Months after Surgery <i>n</i> = 619	<i>p</i> -Value
Total no. (%)*					
<i>Staphylococcus</i> species					
• Coagulase-negative staphylococci	236 (28.2) **	107 (44) ** †	167 (60.3) †	348 (56.2)	<0.001
○ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	132 (15.6) **	68 (28) ** †	106 (38.3) †	203 (32.8)	<0.001
○ <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2 (0.2) **	3 (1.3) **	10 (3.6)	22 (3.6)	<0.001
• <i>Staphylococcus aureus</i>	301 (35.7)	60 (24.7)	60 (21.7)	108 (17.4)	<0.001
<i>Streptococcus</i> species	36 (4.3) **	25 (10.3) **	14 (5.1)	49 (7.9)	<0.001
○ <i>Streptococcus agalactiae</i>	8 (0.9) **	11 (4.5) **	6 (2.2)	10 (1.6)	0.003
○ Viridans group streptococci not identified to species level	6 (0.7) **	7 (2.9) **	2 (0.7) †	18 (2.9) †	0.003
<i>Enterococcus</i> species	106 (12.6)	23 (9.5)	15 (5.4)	32 (5.4)	<0.001
Aerobic Gram-negative bacilli	396 (46.9) **	50 (20.6) ** †	37 (13.4) †	37 (13.4)	<0.001
• <i>Enterobacteriaceae</i>	303 (35.9) **	37 (15.2) ** †	25 (9) †	48 (7.8)	<0.001
○ <i>Escherichia coli</i>	129 (15.3)	12 (4.9)	10 (3.6)	21 (3.4)	<0.001
○ <i>Proteus</i> spp.	75 (8.9)	7 (2.9)	7 (2.5)	14 (2.3)	<0.001
○ <i>Enterobacter</i> spp.	73 (8.6) **	11 (4.5) ** †	2 (0.7) †	6 (1)	<0.001
○ <i>Klebsiella</i> spp.	48 (5.7)	2 (0.8)	4 (1.4)	3 (0.5)	<0.001
• Non-fermenting Gram-negative bacilli	138 (16.4) **	16 (6.6) **	11 (4)	41 (6.6)	<0.001
○ <i>Pseudomonas</i> spp.	128 (15.2) **	17 (7) **	11 (4)	35 (5.7)	<0.001
Aerobic Gram-positive bacilli	16 (1.9)	3 (1.2)	7 (2.5)	23 (3.7)	0.083
Anaerobic Gram-positive bacilli	19 (2.3) **	14 (5.7) **	16 (5.8)	61 (9.7)	<0.001
• <i>Cutibacterium</i> spp.	17 (2) **	12 (4.9) **	16 (5.8)	51 (8.2)	<0.001
Anaerobic Gram-positive cocci	8 (0.9)	4 (1.6)	5 (1.8)	13 (2.1)	0.330
Anaerobic Gram-negative bacilli	12 (1.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.8)	0.409
<i>Mycobacterium</i> species	2 (0.2)	1 (0.9)	4 (1.4)	2 (0.3)	0.068
Fungi	8 (0.9)	3 (1.2)	3 (1.1)	12 (1.9)	0.418
Multidrug-resistant organisms	202 (23.9)	20 (8.2)	20 (7.2)	43 (6.9)	<0.001
• Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	93 (11)	14 (5.8)	14 (5.1)	30 (4.8)	<0.001
• Multidrug-resistant Gram-negative bacilli	112 (13.3)	7 (2.5)	5 (1.8)	14 (2.3)	<0.001
• Extended-spectrum beta-lactamases producing <i>Enterobacteriaceae</i>	36 (4.3)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)	<0.001
Ciprofloxacin-resistant Gram-negative bacilli	84 (10)	5 (2.1)	4 (1.4)	11 (1.8)	<0.001
Polymicrobial infections	230 (27.2)	36 (14.7)	32 (11.1)	77 (11.1)	<0.001

* Percentages marked in bolded blue are the highest statistically significant percentages in that row. Two percentages marked in bolded blue in the same row with no other indication refer to the highest percentages (both are significantly higher than the other two percentages) with no statistically significant differences between them. ** and † indicate adjacent percentages with statistically significant differences between them in the same row.

Figure 1 shows the main microorganisms/groups of organisms involved in each of the Tsukayama categories of PJI (A) and in non-haematogenous PJIs according to time since index surgery (B).

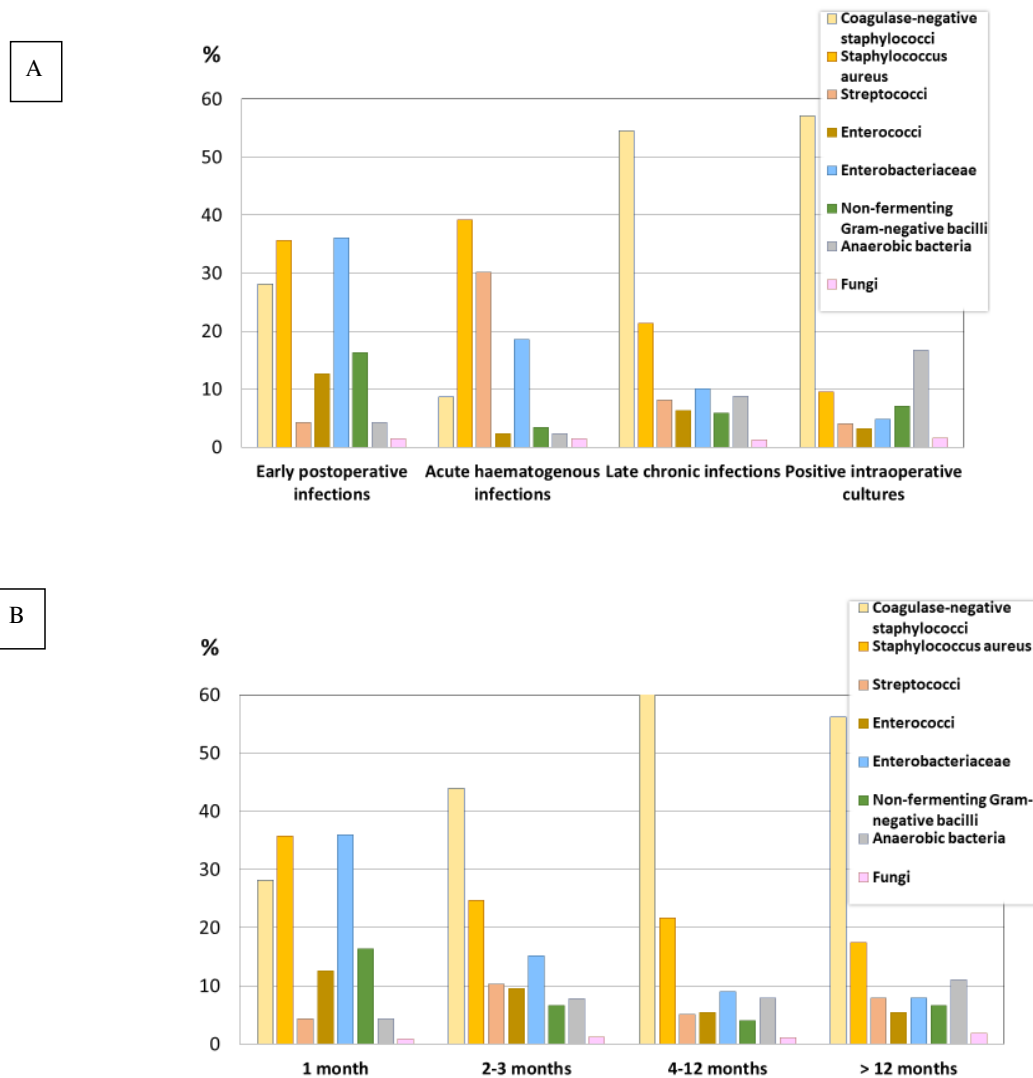


Figure 1. Main microorganisms or group of microorganisms involved in prosthetic joint infections according to Tsukayama’s classification (A), and in non-hematogenous prosthetic joint infection according to time since index surgery (B).

4. Discussion

Empirical antimicrobial treatment is based on a diagnosis of infection without knowing the causative microorganism, while covering those most likely to be involved in particular clinical situations [42]. This multicenter study, which is, to our knowledge the largest series to have analyzed this question, found significant differences in the microbial etiology of different types of prosthetic joint infection. Our results show that the choice of empirical antibiotics for early postoperative infections (EPI) (<1 month after surgery) is the most challenging, since these infections are characterized by a preponderance of diverse and virulent pathogens, mainly *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and enterococci, MDROs, and polymicrobial infections. These microorganisms and groups of organisms were isolated progressively less frequently in non-hematogenous PJIs after the first month following index surgery, whereas a steady linear increase over time was observed for less

virulent microorganisms, such as CoNS and *Cutibacterium* spp. (frequently considered commensals). Multidrug-resistant GNB were rarely encountered in non-EPI infections, and MRSA was isolated twice as frequently in EPIs as in LCIs. The pattern for AHI was different, with *S. aureus* and streptococci together accounting for almost 70% of infections. These results could help in the selection of an empirical antimicrobial therapy that is tailored to specific clinical situations, with coverage of the most likely microorganisms, but the narrowest possible antimicrobial spectrum.

As in other previous series, the most commonly cultured microorganisms in PJIs belonged to the CoNS group (with *S. epidermidis* the most common species) [38]. These bacteria are ubiquitous members of the human skin microbiome and lack aggressive virulence properties overall, but nevertheless account for the most device-associated infections, mainly because of their capacity for biofilm production [43]. These characteristics would explain our finding of CoNS as a common cause of perioperatively-acquired PJI, with clinical manifestations increasingly more common after the early postoperative period, but rarely a cause of AHI. In spite of significant differences between the CoNS species [43], we found that isolates of CoNS species behaved in a similar way, although it should be remembered that a substantial percentage of CoNS were not identified to the species level.

As in nearly all previous series, *S. aureus* was the most common bacterial species found as a cause of PJI (followed by *S. epidermidis*) [44,45]. *S. aureus* was the most frequently found causative pathogen of AHI, probably because of its high virulence. In previous studies, PJI following *S. aureus* bacteremia was observed in 30 to 40% of patients with prosthetic joints. Furthermore, non-hematogenous PJIs caused by *S. aureus* most often presented early [45]; our results showed a linear percentage decrease in *S. aureus* after the first month post-surgery.

Overall, streptococci and enterococci species cause only 9% and 8% of PJIs, respectively, and are more often involved in acute than chronic infections. However, while streptococci are found in a noteworthy 30% of AHI (the second most common cause of this type of infection after *S. aureus*), enterococci are more common in EPI, although only accounting for 13% of these infections, a similar percentage to those observed in other studies of EPI [12,29,46].

Aerobic GNB were found in 47% of EPIs using the Tsukayama classification, and 41.1% when considering infections that presented within 90 days of surgery. This is a high proportion, similar to percentages observed in other recent studies of PJI diagnosed in the first 3 months after surgery (39–42%) [11,47]. GNB have been considered an infrequent cause of PJI in the classic series, accounting for less than 10% of cases [41], although few studies have focused specifically on the etiology of PJI across the full range of infections, or were performed a long time ago, since when the microbiology of PJI is likely to have changed [8,14,41]. Nevertheless, the type of infection should always be taken into consideration. Accordingly, we observed that after the first month post-surgery, the percentage of non-hematogenous GNB PJIs steadily declined to 13.4% after the third month, which approaches the percentages found in the classic series.

C. acnes is a major colonizer of the human skin that has recently emerged as a significant opportunistic pathogen able to cause implant-associated infections, typically with fewer clinical manifestations of infection than other bacteria [48]. This may explain why it was unexpectedly found more often in revision surgery (PIC) in our results than in other types of infection.

As in previous studies, polymicrobial PJI was much more frequently found in EPI than in any other type [8]; the percentages of polymicrobial AHI and PIC cases were very low and the proportion of non-hematogenous polymicrobial PJIs decreased over time after the index surgery.

MDROs, which included mainly MRSA and multidrug-resistant GNB, were isolated in almost a quarter of EPIs, but rarely in other types of infection. Since no previous studies have studied the involvement of MDROs, and GNB especially, in terms of the category of infection, these results should be corroborated by other studies. Although the local epidemiology of MDROs will vary [49], our results suggest that, overall, they are more often isolated in EPIs.

Based on our findings, some recommendations can be made for empirical antimicrobial treatment of PJIs. The regimen for a non-hematogenous PJI diagnosed in the first month following surgery should

cover staphylococci, including methicillin-resistant staphylococci (with vancomycin or antibiotics with a similar spectrum, such as other glycopeptides or daptomycin) as well as *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* (with an antipseudomonal cephalosporin such as cefepime or ceftazidime). Overall, it seems that a broader-spectrum beta-lactam (such as piperacillin/tazobactam or a carbapenem) is not needed because of the low proportion of anaerobes and ESBL-*Enterobacteriaceae*. Likewise, in patients with non-hematogenous PJIs diagnosed in the second or third month after surgery, empirical regimens should also include methicillin-resistant staphylococci and *Enterobacteriaceae*, although coverage of *P. aeruginosa* may be unnecessary, and a third-generation non-antipseudomonal cephalosporin (ceftriaxone/cefotaxime) could be used instead of cefepime/ceftazidime. For non-hematogenous PJIs arising after the third month, empirical coverage of GNB (*Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa*) may not be required, also bearing in mind that these PJIs require removal of the prosthesis and the initial empirical therapy may not be so critical in this situation (although this issue has not so far been studied). For hematogenous infections, empirical treatment against *S. aureus*, streptococci, and *E. coli* (with a low percentage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*) is recommended; coverage of MRSA should be considered even though this pathogen represents less than 10% of cases, because of the high mortality associated with MRSA bacteremia (which rises with inappropriate empirical therapy) [45]. Hence, a regimen including vancomycin (other glycopeptides/daptomycin) and ceftriaxone/cefotaxime could be envisaged. Empirical treatment may be needed for PIC until antibiogram data is available and coverage of methicillin-resistant staphylococci should be considered; it should also be borne in mind that *C. acnes* is usually susceptible to penicillin [43]. Despite the undoubted importance of rifampin and quinolones in the treatment of PJI, these agents are not recommended during the initial treatment phase of infection [2,6]. A preoperative synovial fluid culture is helpful for identification of the causative microorganism and determination of their antimicrobial susceptibility and, in addition, for informing the choice of postoperative antimicrobials. This can be very useful in chronic infections; although less so in acute infections since antimicrobial therapy is commonly started before the culture results are available. Nevertheless, a perioperative aspiration culture has shown a moderate average sensitivity of 68% [50].

There is at present no universally accepted classification of PJI [8,16]. The best classifications would be useful for therapeutic decision making, such as deciding on surgical treatment (debridement and implant retention or device removal) and starting appropriate empirical antimicrobial treatment. Following the Tsukayama scheme, EPI and AHI can potentially be cured with debridement and implant retention, while LCI requires prosthesis removal for cure. In the case of PIC, the surgical decision has already been made. Furthermore, each category of infection has a specific etiological pattern that facilitates tailored empirical treatment. LCIs presenting in months two to three and more than three months after surgery have different microbiological characteristics (mainly based on a significant difference in the incidence of CoNS and *Enterobacteriaceae*), which may allow empirical treatment to be refined. A new category that includes the two to three month postoperative period should therefore be considered. This new category is of further interest due to the possibility of curing PJIs without removal of the prosthesis during this period [6,51].

The limitations of our study are mainly related to its partial retrospective design, although it would be very difficult to collect such a large number of PJI cases with any other. The study assesses the microbial etiology of PJIs in our country and our results may not be generalizable to other countries, although other studies in different areas of the world have shown comparable results in many respects. Another strength of our study is its use of a standardized definition of MDRO [39], which enables comparisons of results with other centers. This definition of MDRO, however, has limitations in the context of PJI, since it does not include a definition of multidrug-resistant CoNS [39]. Nevertheless, the vast majority of clinically recovered CoNS isolates are methicillin-resistant [38], which determines the empirical treatment of PJIs. Our study also included all consecutive patients with a diagnosis of PJI, avoiding potential inclusion bias and guaranteeing that the various categories of infection were adequately represented.

Our study provides detailed, comprehensive information about the microbial etiology of different categories of PJI. Notable differences in the causative microorganisms of these types of infection were found, which could be useful for optimizing empirical antimicrobial therapy of PJI and for improving the outcome of these infections. The Tsukayama classification is a useful guide for the treatment of PJI, although an extra category specific to non-hematogenous infections presenting in the second and third month after surgery should be considered.

Author Contributions: Conceptualization, N.B., I.M., P.C., X.C. and J.A.; Data curation, N.B., I.M., A.R. (Alba Ribera), A.S., D.R.-P., L.S., J.C., M.F.-S., M.D.d.T., L.G., J.P., A.B., M.R., J.E., J.M.B.-E., J.M.-A., A.J.-S., C.D., A.R. (Antonio Ramos), B.S., G.E., L.M., C.P. and J.P.H.; Formal analysis, N.B.; Funding acquisition, N.B.; Investigation, N.B., I.M., A.R. (Alba Ribera), A.S., D.R.-P., L.S., J.C., M.F.-S., M.D.d.T., L.G., J.P., A.B., M.R., J.E., J.M.B.-E., J.M.-A., A.J.-S., C.D., A.R. (Antonio Ramos), B.S., G.E., L.M., C.P., J.P.H., P.C., X.C. and J.A.; Methodology, N.B., J.C., M.D.d.T., C.P., P.C. and J.A.; Project administration, N.B.; Resources, I.M., A.R. (Alba Ribera) and L.S.; Supervision, N.B., I.M., A.S., D.R.-P., J.C., M.D.d.T., L.G., M.R., J.E., A.J.-S., G.E., C.P., J.P.H., X.C. and J.A.; Validation, N.B., I.M., A.S., D.R.-P., L.S., J.C., M.F.-S., M.D.d.T., J.P., A.B., M.R., J.E., J.M.B.-E., J.M.-A., C.D., An.R., B.S., G.E., L.M. and J.P.H.; Writing—original draft, N.B.; Writing—review & editing, N.B., I.M., A.R. (Alba Ribera), A.S., D.R.-P., L.S., J.C., M.F.-S., M.D.d.T., L.G., J.P., A.B., M.R., J.E., J.M.B.-E., J.M.-A., A.J.-S., C.D., A.R. (Antonio Ramos), B.S., G.E., L.M., C.P., J.P.H., P.C., X.C. and J.A.

Acknowledgments: This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (grant number PI15/1026) (Co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund "Investing in your future"). REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) is supported by the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, and by the European Development Regional Fund "A way to achieve Europe".

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interests relevant to this article.

References

- Schwarz, E.M.; Parvizi, J.; Gehrke, T.; Aiyer, A.; Battenberg, A.; Brown, S.A.; Callaghan, J.J.; Citak, M.; Egol, K.; Garrigues, G.E.; et al. 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection: Research Priorities from the General Assembly Questions. *J. Orthop. Res.* **2019**, *37*, 997–1006. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Peel, T.N. Studying Biofilm and Clinical Issues in Orthopedics. *Front. Microbiol.* **2019**, *10*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Saeed, K.; McLaren, A.C.; Schwarz, E.M.; Antoci, V.; Arnold, W.V.; Chen, A.F.; Clauss, M.; Esteban, J.; Gant, V.; Hendershot, E.; et al. 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection: Summary from the biofilm workgroup and consensus on biofilm related musculoskeletal infections. *J. Orthop. Res.* **2019**, *37*, 1007–1017. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zimmerli, W.; Sendi, P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS* **2017**, *125*, 353–364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Tande, A.J.; Gomez-Urena, E.O.; Berbari, E.F.; Osmon, D.R. Management of prosthetic joint infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **2017**, *31*, 237–252. [[CrossRef](#)]
- Ariza, J.; Cobo, J.; Baraia-Etxaburu, J.; Benito, N.; Bori, G.; Cabo, J.; Corona, P.; Esteban, J.; Horcajada, J.P.; Lora-Tamayo, 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*, 189–195. [[CrossRef](#)]
- Osmon, D.R.; Berbari, E.F.; Berendt, A.R.; Lew, D.; Zimmerli, W.; Steckelberg, J.M.; Rao, N.; Hanssen, A.; Wilson, W.R. Infectious Diseases Society of America Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *56*, e1–e25. [[CrossRef](#)]
- Tande, A.J.; Patel, R. Prosthetic Joint Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 302–345. [[CrossRef](#)]
- Sendi, P.; Zimmerli, W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 1176–1184. [[CrossRef](#)]
- Leekha, S.; Terrell, C.L.; Edson, R.S. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin. Proc.* **2011**, *86*, 156–167. [[CrossRef](#)]
- Peel, T.N.; Cheng, A.C.; Choong, P.F.M.; Busing, K.L. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. *J. Hosp. Infect.* **2012**, *82*, 248–253. [[CrossRef](#)]

12. Triffault-Fillit, C.; Ferry, T.; Laurent, F.; Pradat, P.; Dupieux, C.; Conrad, A.; Becker, A.; Lustig, S.; Fessy, M.H.; Chidiac, C.; et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2019**, *25*, 353–358. [[CrossRef](#)]
13. Triffault-Fillit, C.; Valour, F.; Guillo, R.; Tod, M.; Goutelle, S.; Lustig, S.; Fessy, M.-H.; Chidiac, C.; Ferry, T.; Ferry, T.; et al. Prospective cohort study of the tolerability of prosthetic joint infection empirical antimicrobial therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Benito, N.; Franco, M.; Ribera, A.; Soriano, A.; Rodriguez-Pardo, D.; Sorlí, L.; Fresco, G.; Fernández-Sampedro, M.; Dolores Del Toro, M.; Guío, L.; et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2016**, *22*, 732.e1–732.e8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Parvizi, J.; Tan, T.L.; Goswami, K.; Higuera, C.; Della Valle, C.; Chen, A.F.; Shohat, N. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: An evidence-based and validated criteria. *J. Arthroplasty* **2018**, *33*, 1309–1314.e2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Bengtson, S.; Knutson, K. The infected knee arthroplasty. *Acta Orthop. Scand.* **1991**, *62*, 301–311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Berbari, E.F.; Hanssen, A.D.; Duffy, M.C.; Steckelberg, J.M.; Ilstrup, D.M.; Harmsen, W.S.; Osmon, D.R. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin. Infect. Dis.* **1998**, *27*, 1247–1254. [[CrossRef](#)]
19. 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. [[CrossRef](#)]
20. Steckelberg, J.; Osmon, D.R. Prosthetic Joint Infections. In *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*; Waldvogel, F.A., Bisno, A.L., Eds.; American Society of Microbiology: Washington, DC, USA, 2000; pp. 173–209.
21. Soriano, A.; Garcia, S.; Bori, G. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin. Microbiol. Infect.* **2006**, *12*, 930–933. [[CrossRef](#)]
22. Marculescu, C.E.; Berbari, E.F.; Hanssen, A.D.; Steckelberg, J.M.; Harmsen, S.W.; Mandrekar, J.N.; Osmon, D.R. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, 471–478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Pandey, R.; Berendt, A.R.; Athanasou, N.A. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* **2000**, *120*, 570–574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Pulido, L.; Ghanem, E.; Joshi, A.; Purtill, J.J.; Parvizi, J. Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2008**, *466*, 1710–1715. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Schäfer, P.; Fink, B.; Sandow, D.; Margull, A.; Berger, I.; Frommelt, L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47*, 1403–1409. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Sharma, D.; Douglas, J. Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric peri-operative antibiotics. *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)* **2008**, *16*, 339–342. [[CrossRef](#)]
27. Lee, J.; Kang, C.-I.; Lee, J.H.; Joung, M.; Moon, S.; Wi, Y.M.; Chung, D.R.; Ha, C.-W.; Song, J.-H.; Peck, K.R. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J. Hosp. Infect.* **2010**, *75*, 273–276. [[CrossRef](#)]
28. Berbari, E.F.; Osmon, D.R.; Carr, A.; Hanssen, A.D.; Baddour, L.M.; Greene, D.; Kupp, L.I.; Baughan, L.W.; Harmsen, W.S.; Mandrekar, J.N.; et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *50*, 8–16. [[CrossRef](#)]
29. Cobo, J.; Miguel, L.G.S.; Euba, G.; Rodríguez, D.; García-Lechuz, J.M.M.; Riera, M.; Falgueras, L.; Palomino, J.; Benito, N.; del Toro, M.D.D.; et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin. Microbiol. Infect.* **2011**, *17*, 1632–1637. [[CrossRef](#)]
30. Wang, F.-D.; Wang, Y.-P.; Chen, C.-F.; Chen, H.-P. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2018**, *51*, 717–722. [[CrossRef](#)]
31. Moran, E.; Masters, S.; Berendt, A.R.; McLardy-Smith, P.; Byren, I.; Atkins, B.L. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J. Infect.* **2007**, *55*, 1–7. [[CrossRef](#)]

32. Zeller, V.; Kerroumi, Y.; Meyssonier, V.; Heym, B.; Metten, M.-A.; Desplaces, N.; Marmor, S. Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint-infection microbiological patterns in a large cohort. *J. Infect.* **2018**, *76*, 328–334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Peel, T.N.; Cheng, A.C.; Buising, K.L.; Choong, P.F.M. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 2386–2391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Rodríguez, D.; Pigrau, C.; Euba, G.; Cobo, J.; García-Lechuz, J.; Palomino, J.; Riera, M.; del Toro, M.D.; Granados, A.; Ariza, X. Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin. Microbiol. Infect.* **2010**, *16*, 1789–1795. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Rodríguez-Pardo, D.; Pigrau, C.; Lora-Tamayo, J.; Soriano, A.; del Toro, M.D.; Cobo, J.; Palomino, J.; Euba, G.; Riera, M.; Sánchez-Somolinos, M.; et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2014**, *20*, O911–O919. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Lora-Tamayo, J.; Murillo, O.; Iribarren, J.A.; Soriano, A.; Sánchez-Somolinos, M.; Baraia-Etxaburu, J.M.; Rico, A.; Palomino, J.; Rodríguez-Pardo, D.; Horcajada, J.P.; et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *56*, 182–194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **1987**, *40*, 373–383. [[CrossRef](#)]
38. Parvizi, J.; Zmistowski, B.; Berbari, E.F.; Bauer, T.W.; Springer, B.D.; Della Valle, C.J.; Garvin, K.L.; Mont, M.A.; Wongworawat, M.D.; Zalavras, C.G. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2011**, *469*, 2992–2994. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Magiorakos, A.P.; Srinivasan, A.; Carey, R.B.; Carmeli, Y.; Falagas, M.E.; Giske, C.G.; Harbarth, S.; Hindler, J.F.; Kahlmeter, G.; Olsson-Liljequist, B.; et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 268–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Tsukayama, D.T.; Goldberg, V.M.; Kyle, R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* **2003**, *85*, S75–S80. [[CrossRef](#)]
41. Zimmerli, W.; Trampuz, A.; Ochsner, P.E. Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 1645–1654. [[CrossRef](#)]
42. Høiby, N.; Bjarnsholt, T.; Moser, C.; Bassi, G.L.L.; Coenye, T.; Donelli, G.; Hall-Stoodley, L.; Holá, V.; Imbert, C.; Kirketerp-Møller, K.; et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin. Microbiol. Infect.* **2015**, *21*, S1–S25. [[CrossRef](#)]
43. Becker, K.; Heilmann, C.; Peters, G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 870–926. [[CrossRef](#)]
44. Kahl, B.C.; Becker, K.; Löffler, B. Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, *29*, 401–427. [[CrossRef](#)]
45. Tong, S.Y.C.; Davis, J.S.; Eichenberger, E.; Holland, T.L.; Fowler, V.G. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin. Microbiol. Rev.* **2015**, *28*, 603–661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Tornero, E.; Morata, L.; Martínez-Pastor, J.C.; Bori, G.; Climent, C.; García-Velez, D.M.; García-Ramiro, S.; Bosch, J.; Mensa, J.; Soriano, A. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clin. Microbiol. Infect.* **2015**, *21*, 786.e9–786.e17. [[CrossRef](#)]
47. Tornero, E.; Martínez-Pastor, J.C.; Bori, G.; García-Ramiro, S.; Morata, L.; Bosch, J.; Mensa, J.; Soriano, A. Risk factors for failure in early prosthetic joint infection treated with debridement. Influence of etiology and antibiotic treatment. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* **2014**, *12*, 129–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Achermann, Y.; Goldstein, E.J.C.; Coenye, T.; Shirtliff, M.E. *Propionibacterium acnes*: From Commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 419–440. [[CrossRef](#)]
49. Aggarwal, V.K.; Bakhshi, H.; Ecker, N.U.; Parvizi, J.; Gehrke, T.; Kendoff, D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J. Knee Surg.* **2014**, *27*, 399–406. [[CrossRef](#)]

50. Rodriguez-Merchan, E.C. Preoperative aspiration culture (PAC) for the diagnosis of infection in a prosthetic knee joint. *Arch. Bone Jt. Surg.* **2018**, *6*, 342–345. [[PubMed](#)]
51. Lora-Tamayo, J.; Senneville, É.; Ribera, A.; Bernard, L.; Dupon, M.; Zeller, V.; Li, H.K.H.K.; Arvieux, C.; Clauss, M.; Uçkay, I.; et al. The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *64*, 1742–1752. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

4.2. ARTÍCULO 2

Título: ***Do prosthetic joint infections cured at the first treatment attempt worsen the functional outcome of patients with joint replacements? A retrospective matched cohort study.***

Autores: **Isabel Mur**, Marcos Jordán, Alba Rivera, Virginia Pomar, José Carlos González, Joaquín López-Contreras, Xavier Crusi, Ferran Navarro, Mercè Gurguí, Natividad Benito.

Publicación: *Antibiotics*. 2020, 9(12), 872. DOI: 10.3390/antibiotics 9120872

Factor de impacto (Journal Citation Reports 2019): 3,893.

Rango en la categoría “*Infectious Diseases*”: 23/93 (Q1) y en la categoría “*Pharmacology & Pharmacy*”: 64/270 (Q1).

RESUMEN: La principal finalidad del implante de una PTC o PTR es aliviar el dolor y mejorar la función articular en pacientes con enfermedades articulares avanzadas. La principal indicación de una PPC es el tratamiento de fracturas de fémur en pacientes ancianos. Cuando se produce una IPA, el propósito del tratamiento no es solo erradicar la infección, sino también mantener la función articular. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen el resultado funcional tras un IPA.

El objetivo de este estudio fue comparar el resultado funcional, en cuanto a la capacidad de deambulación, de los pacientes con prótesis de cadera y rodilla que presentan una IPA, curada con el primer tratamiento utilizado, en comparación con los pacientes que no desarrollan infección.

Para ello se realizó un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas en el hospital de la Santa Creu i Sant Pau, un hospital universitario de tercer nivel de Barcelona. Cada paciente con una IPA diagnosticada entre los años 2007 y 2016 fue emparejado por edad, sexo, tipo de prótesis y año del implante quirúrgico con dos pacientes con artroplastias no infectadas. La curación de la IPA se definió como: la erradicación de la infección sin procedimientos quirúrgicos adicionales a los previstos inicialmente, la ausencia de mortalidad relacionada y no recibir antibióticos de forma crónica supresora. El estado funcional ambulatorio se evaluó un año después de la última cirugía mediante cuatro simples categorías: ser capaz de caminar sin ayuda, caminar con una muleta o bastón, requerir 2 muletas (o un caminador) para deambular o no poder caminar. Los pacientes con PTC, PTR y PPC se analizaron por separado.






Se incluyeron 109 pacientes con IPA (38 PTR, 41 PTC, 30 PPC) y 218 pacientes sin IPA. En un modelo ajustado por las variables clínicamente relevantes, la IPA se asoció con un mayor riesgo de

necesitar un dispositivo de apoyo para la deambulaci3n (en comparaci3n con caminar sin ayuda) entre los pacientes con PTC [odds ratio ajustada (ORa) 3,10; intervalo de confianza (IC) del 95 % : 1,26-7,57; p = 0,014] y pacientes con PTR (ORa 5,40; IC 95 %: 2,12-13,67; p <0,001) , y con necesidad de usar dos muletas para caminar o no poder caminar (respecto a caminar sin ayuda o con una muleta) entre los pacientes con PPC (OR 3,05; IC 95 %: 1,01-9,20; p = 0,047).

En conclusi3n, la capacidad de deambulaci3n de los pacientes con pr3tesis de cadera y rodilla que presentan IPA -curada con el primer tratamiento m3dico quir3rgico-, es peor que la de los pacientes sin IPA.

Article

Do Prosthetic Joint Infections Worsen the Functional Ambulatory Outcome of Patients with Joint Replacements? A Retrospective Matched Cohort Study

Isabel Mur ^{1,2,3}, Marcos Jordán ⁴, Alba Rivera ⁵, Virginia Pomar ^{1,2} , José Carlos González ⁴, Joaquín López-Contreras ^{1,2,3} , Xavier Crusi ⁴, Ferran Navarro ⁵ , Mercè Gurguí ^{1,2}  and Natividad Benito ^{1,2,3,*} 

¹ Infectious Disease Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau–Institut d’Investigació Biomèdica Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; imur@santpau.cat (I.M.); VPomar@santpau.cat (V.P.); jlcontreras@santpau.cat (J.L.-C.); MGurgui@santpau.cat (M.G.)

² Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain

³ Bone and Joint Infection Study Group of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GEIO-SEIMC), 28003 Madrid, Spain

⁴ Department of Orthopedic Surgery and Traumatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau–Institut d’Investigació Biomèdica Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; MJordan@santpau.cat (M.J.); JGonzalezR@santpau.cat (J.C.G.); XCrusi@santpau.cat (X.C.)

⁵ Department of Microbiology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau–Institut d’Investigació Biomèdica Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, 08025 Barcelona, Spain; mrivera@santpau.cat (A.R.); FNavarror@santpau.cat (F.N.)

* Correspondence: nbenito@santpau.cat; Tel.: +34-93-556-56-24; Fax: +34-93-553-71-40

Received: 10 November 2020; Accepted: 3 December 2020; Published: 5 December 2020



Abstract: Objectives: To assess the effect on the functional ambulatory outcome of postoperative joint infection (PJI) cured at the first treatment attempt versus not developing PJI in patients with hip and knee prostheses. Methods: In a single-hospital retrospectively matched cohort study, each patient with PJI between 2007 and 2016 was matched on age, sex, type of prosthesis and year of implantation with two other patients with uninfected arthroplasties. The definition of a PJI cure included infection eradication, no further surgical procedures, no PJI-related mortality and no suppressive antibiotics. Functional ambulatory status evaluated one year after the last surgery was classified into four simple categories: able to walk without assistance, able to walk with one crutch, able to walk with two crutches, and unable to walk. Patients with total hip arthroplasties (THAs), total knee arthroplasties (TKAs) and partial hip arthroplasties (PHA) were analysed separately. Results: A total of 109 PJI patients (38 TKA, 41 THA, 30 PHA) and 218 non-PJI patients were included. In a model adjusted for clinically relevant variables, PJI was associated with a higher risk of needing an assistive device for ambulation (vs. walking without aid) among THA (adjusted odds ratio (OR) 3.10, 95% confidence interval (95% CI) 1.26–7.57; $p = 0.014$) and TKA patients (OR 5.40, 95% CI 2.12–13.67; $p < 0.001$), and with requiring two crutches to walk or being unable to walk (vs. walking unaided or with one crutch) among PHA patients (OR 3.05, 95% CI 1.01–9.20; $p = 0.047$). Conclusions: Ambulatory outcome in patients with hip and knee prostheses with postoperative PJI is worse than in patients who do not have PJI.

Keywords: prosthetic joint infection; arthroplasty infection; prosthetic joint infection functional outcome; prosthetic joint infection ambulatory outcome

1. Introduction

Hip and knee replacements are common and increasingly performed surgical procedures. The main indications for total hip arthroplasty (THA) and total knee arthroplasty (TKA) are to relieve pain and improve joint function in patients with advanced joint disease, while partial hip arthroplasties (PHAs) are mostly indicated for restoring function in elderly patients with displaced femoral neck fractures [1,2].

Prosthetic joint infection (PJI) is one of the most dreaded complications of these procedures. Eradication of infection requires surgery and antimicrobial therapy [3–5]. Surgical strategies include debridement with implant retention (DAIR) and prosthesis exchange. Cure at the first treatment attempt is critical because each treatment failure worsens tissue damage and functional integrity [6]. On rare occasions, resection of the prosthesis, arthrodesis or amputation is performed to eradicate infection but without restoring full function. Suppressive antibiotic therapy is an option that is not intended to eradicate infection but can minimise symptoms and sometimes preserve function when it is not possible to remove the prosthesis [7].

Unlike other infections, the goal of PJI treatment is not only to eradicate infection but also to relieve pain and maintain joint function; it is not always possible to achieve all these goals [3,4,8]. While PJI treatment success has been primarily defined as eradication of infection [9], few studies have analysed functional outcome, despite this being the main aim of prosthesis implantation. In terms of functional outcome, diverse results have been observed using different surgical procedures for PJI management as compared with uninfected primary arthroplasties [10–14]. The question of whether a PJI cured at the first therapeutic attempt, that is, in the best possible scenario, has a worse ambulatory outcome than an uninfected prosthetic joint, has not been specifically addressed and remains unresolved. Our objective is to assess the effect of postoperative PJI, as compared with not developing PJI, on functional ambulatory outcome in patients with hip and knee prostheses.

2. Methods

2.1. Setting and Study Design

This study was conducted at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, a tertiary university hospital in Barcelona, Spain. Patients with PJI are treated by a multidisciplinary team, including medical and surgical specialists.

We used a retrospectively matched cohort study to compare the functional ambulatory outcome of hip and knee arthroplasty patients with (PJI cohort) or without (non-PJI cohort) postoperative PJI.

The Research Ethics Committee of our hospital approved the study.

2.2. Study Patients and Controls

Patients with the following criteria were included: (1) a diagnosis of postoperative PJI (excluding haematogenous infections) between January 2007 and December 2016, (2) PJI treatment was intended to eradicate the infection, and (3) the first planned treatment was successful. Since hematogenous PJIs can occur at any time after the index surgery, it would be very difficult to find suitable comparable patients with uninfected arthroplasties to match those with hematogenous PJIs occurring at very different times after prosthesis implantation in order to evaluate ambulatory outcome; for that reason, patients with hematogenous infections were excluded.

Each PJI patient was matched with two control patients with arthroplasties implanted at our institution, who had completed a minimum follow-up of 1 year after surgery without developing PJI. Exact matching was performed on patient sex and age (within a 5-year age range), type of prosthesis (THA, TKA or PHA), primary or revision arthroplasty and year of implantation. Controls for each case were sought by considering all the following patients who underwent the same type of arthroplasty implant; the first two patients who met all the remaining criteria were selected.

2.3. Definitions

The diagnosis of PJI was based on International Consensus Meeting for PJI criteria [15]. PJIs presenting within 1 month after surgery were classified as early postoperative infection [3]. When symptoms persisted for more than three weeks beyond one-month postintervention, the infection was defined as chronic [3]. Choice of the optimal surgical strategy for each patient was based on Zimmerli's algorithm, endorsed by the Infectious Diseases Society of America [3,5]. Despite the one-month postsurgery cut-off used to define chronic versus early PJI infection and the recommendation to remove the prosthesis in cases of chronic PJI, DAIR was allowed up to 3 months after prosthesis implantation, in accordance with Spanish guidelines and recent studies [4,16]. Mobile antibiotic-impregnated cement spacers were used in patients treated with two-stage exchange after removing the prosthesis. Infectious disease specialists selected and controlled antibiotic use. The duration of antimicrobial treatment, based on the Spanish guidelines for the management of PJI, typically ranged from 8 to 12 weeks following DAIR and 4–6 weeks after the first step of a two-stage prosthesis exchange [4]. Infectious disease specialists and orthopaedists followed PJI patients for a minimum of 2 years after ending antimicrobial therapy. Successful PJI treatment ("cure") was defined following a published consensus definition that included: (1) eradication of infection, characterised by no clinical failure (healed wound without fistula or drainage and painless joint), and no infection recurrence caused by the same organism strain, (2) no further surgical interventions due to infection (other than the one initially planned to treat PJI), and (3) no death caused by a condition directly related to PJI [9]. In addition, suppressive antibiotic therapy was considered a treatment failure. Only patients with PJI cured at the first treatment attempt were included in the current study; the first treatment attempt consisted of the first curative strategy utilised to treat the PJI and comprised a combination of both an appropriate surgical procedure (including DAIR, a one or two-stage prosthesis exchange) and antimicrobial therapy for a definite period of time; patients who required further surgery (such as spacer exchange) or a new course of antimicrobials after the first one ended were excluded. Treatment success was evaluated a minimum of 1 year after ending antimicrobial treatment (for PJIs treated with DAIR or a one-stage arthroplasty exchange) or after reimplantation surgery during a two-stage arthroplasty exchange (with negative intraoperative culture samples).

Under the supervision of a physiotherapist, all patients started full bodyweight bearing ambulation and physical therapy as soon as possible after surgery to facilitate recovery of function. Typically, the rehabilitation program begins from the first postoperative day after TKA and THA implantation (including new prostheses implanted in a one-step exchange or in the second stage of a two-step exchange). After DAIR, inpatient rehabilitation is commonly delayed for a few days (postoperative day 3–5), depending on wound evolution. Exercises to restore normal joint motion and strength are initiated in the hospital and continued upon discharge.

The Charlson comorbidity score and the American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system were used to evaluate baseline comorbidities and the patient's general health status, respectively [17,18].

2.4. Ambulatory Outcome

Functional ambulatory status was assessed 1 year after the last surgery. Due to the retrospective nature of the study and the fact that the evaluation of patients with arthroplasties was performed by different surgeons without a uniform scoring system, we classified the patient's ambulatory outcome in 4 simple categories: (1) able to ambulate without an assistive device, (2) able to walk with one crutch/stick, (3) able to walk with two crutches/sticks and (4) unable to walk. These categories were relative to the patient's normal outdoor ambulation capacity. Patients with TKA, THA, and PHA were analysed separately.

2.5. Statistical Analysis

Continuous variables were summarised as means and standard deviations and categorical variables as percentages relative to the total sample. We used the Wilcoxon and chi-square tests (or Fisher's exact tests when appropriate) to compare group differences for continuous and categorical variables, respectively. To evaluate whether PJI was an independent factor associated with a worse functional ambulatory outcome, any variable with a *p*-value less than 0.25 in univariate analysis, together with all clinically relevant variables, were included as covariates in an adjusted logistic regression model [19,20]. *P*-values of <0.05 were considered to be significant for all statistical tests. Data were analysed using IBM® SPSS®, version 26.0.

3. Results

3.1. Characteristics of Patients with Prosthetic Joint Infection

A total of 109 patients with postoperative PJI were included: 38 with TKA, 41 with THA, and 30 with PHA. As shown in Table 1, PHA patients were older and more frequently female than TKA and THA patients, who otherwise had similar demographic characteristics. Although most of the patients had early PJI, the percentage was higher in those with PHA. The commonest cause of infection was staphylococci (53.2%) followed by enterobacteria (25.7%). A total of 83 PJIs were treated with DAIR: 81 within the first month after joint replacement surgery (included as "early postoperative infections" in Table 1) and 2 in the second month after index surgery (included as "late chronic infections" in Table 1, in accordance with the above definitions of early and chronic PJIs). Prosthetic exchange was performed on 26 PJI patients (19 two-stage exchanges), 23 of them with chronic infections.

3.2. Patients with Infected versus Uninfected Hip and Knee Arthroplasties

Table 2 compares the characteristics and ambulatory outcomes of 109 patients with PJI (cases) and 218 patients without PJI (controls). Patients with PHA (both cases and controls) had more baseline comorbidities and a worse general medical status than those with TKA and THA. In addition, PHA was typically performed to treat hip fractures, whereas total knee and hip replacements were mostly performed for osteoarthritis. Because of these and other well-known differences between patients with PHA and those with THA [21–24], we analysed them in two separate groups. A detailed comparison of patients with infected versus uninfected TKA, THA and PHA is provided in Table 2. Within each group, patients with and without PJI showed no differences with respect to comorbidity burden and baseline health status, as measured by the Charlson and ASA scores. The indications for joint replacement in PJI and non-PJI patients were similar in the three groups, except for fractures and dislocations, which were more frequent in PJI patients in the THA group (all of these occurred in 7 patients with infected THAs).

Table 1. Characteristics of 109 patients with hip and knee prosthetic joint infection.

Variable	Patients with Prosthetic Total Knee Infection (n = 38)	Patients with Prosthetic Total Hip Infection (n = 41)	Patients with Prosthetic Partial Hip Infection (n = 30)
Age, years—mean (standard deviation)	74 (5.7)	72 (9)	83 (6.1)
Female gender—no. (%)	24 (63.3)	23 (56.1)	26 (86.7)
Primary arthroplasty—no. (%)	33 (86.8)	32 (78)	26 (86.7)
Early postoperative infection—no. (%)	27 (71.1)	29 (70.7)	28 (93.3)
Surgical treatment of early postoperative infections (EPI):			
• Debridement and implant retention—no. (% of EPI)	26 (96.3)	28 (96.6)	27 (96.4)
• Two-stage exchange no. (% of EPI)	1 (3.7)	1 (2.4)	
• One-stage exchange no. (% of EPI)			1 (3.6)
Late chronic infection—no. (%)	11 (28.9)	12 (29.3)	2 (6.7)
Surgical treatment of late chronic infections (LCI):			
• Debridement and implant retention—no. (% of LCI)	1 (9.1)	1 (8.3)	-
• Two-stage exchange no. (% of LCI)	10 (90.9)	5 (41.7)	2 (100)
• One-stage exchange no. (% of LCI)	-	6 (50)	-
Culture-positive prosthetic joint infection—no. (%)	36 (94.7)	38 (92.7)	27 (90)
Microbial aetiology of prosthetic joint infection			
• <i>Staphylococcus aureus</i> —no. (%)	9 (25)	14 (36.8)	10 (37)
o Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> —no. (%)	5 (15.2)	2 (5.3)	6 (22.2)
• Coagulase negative staphylococci—no. (%)	10 (27.8)	10 (26.3)	5 (18.5)
• Enterobacteria—no. (%)	9 (25)	10 (26.3)	9 (33.3)
• Other microorganisms—no. (%)	14 (38.9)	10 (26.3)	6 (22.2)

Table 2. Characteristics of 327 patients with hip and knee arthroplasties, with and without prosthetic joint infection, matched 1:2 by gender, age \pm 5 years, type of prosthesis, primary or revision arthroplasty and year of index surgery.

Variable	Total Knee Arthroplasty (n = 114)			Total Hip Arthroplasty (n = 123)			Partial Hip Arthroplasty (n = 90)		
	PJI (n = 38)	Non-PJI (n = 76)	p-Value *	PJI (n = 41)	Non-PJI (n = 82)	p-Value *	PJI (n = 30)	Non-PJI (n = 60)	p-Value *
Age, years—mean (standard deviation)	74 (5.7)	74 (5.8)	0.936	71 (9)	71 (8.3)	0.817	83 (6.1)	83 (6.0)	0.912
Charlson score \geq 2—no. (%)	3 (7.9)	11 (15.8)	0.240	4 (9.8)	10 (12.2)	0.772	11 (36.7)	20 (33.3)	0.754
ASA > 2—no. (%)	11 (28.9)	24 (31.6)	0.774	13 (31.7)	28 (34.1)	0.787	17 (56.7)	39 (65)	0.442
Indications for arthroplasty									
• Osteoarthritis—no. (%)	32 (84.2)	66 (86.8)	0.703	28 (68.3)	64 (78)	0.240	-	-	-
• Aseptic loosening—no. (%)	4 (10.5)	9 (11.8)	1	4 (9.8)	14 (17.1)	0.279	2 (6.7)	3 (5)	1
• Periprosthetic fracture—no. (%)	1 (2.6)	1 (1.3)	1	2 (4.9)	2 (4.9)	1	2 (6.7)	4 (6.7)	1
• Fracture—no. (%)	0	0	-	4 (9.8)	0 (0)	0.011	26 (86.7)	52 (86.7)	1
• Dislocation—no. (%)	0	0	-	3 (7.3)	0 (0)	0.035	0 (0)	1 (1.7)	1
• Rheumatoid arthritis—no. (%)	1 (2.6)	0 (0)	0.333	-	-	-	-	-	-
Functional outcome									
• Able to walk without assistance—no. (%)	22 (57.9)	59 (77.6)	0.028	15 (36.6)	61 (74.4)	<0.001	2 (6.7)	7 (11.7)	0.712
• Walking with one crutch—no. (%)	10 (26.3)	16 (21.1)	0.528	21 (51.2)	16 (19.5)	<0.001	5 (16.7)	18 (30)	0.172
• Walking without assistance or with one crutch—no. (%)	32 (84.2)	75 (98.7)	0.005	36 (87.8)	77 (93.9)	0.299	7 (23.3)	25 (41.7)	0.087
• Walking with two crutches—no. (%)	6 (15.8)	1 (1.3)	0.005	5 (12.2)	5 (6.1)	0.299	16 (53.3)	25 (41.7)	0.295
• Unable to walk—no. (%)	0	0	-	0	0	-	7 (23.3)	10 (16.7)	0.446

Table 2. Cont.

Functional ambulatory outcome in matched pairs of patients in which those with PJI were treated with DAIR	PJI treated with DAIR (n = 27)	Non-PJI (matched with DAIR-treated PJI) (n = 54)		PJI treated with DAIR (n = 29)	Non-PJI (matched with DAIR-treated PJI) (n = 58)		PJI treated with DAIR (n = 27)	Non-PJI (matched with DAIR-treated PJI) (n = 54)	
• Able to walk without assistance—no. (%)	16 (59.3)	43 (79.6)	0.052	13 (44.8)	45 (77.6)	0.002	1 (3.7)	6 (11.1)	0.415
• Walking with one crutch—no. (%)	7 (25.9)	10 (18.5)	0.440	13 (44.8)	10 (17.2)	0.006	5 (18.5)	18 (33.3)	0.163
• Walking without assistance or with one crutch—no. (%)	23 (85.2)	53 (98.1)	0.040	26 (89.7)	55 (94.8)	0.396	6 (22.2)	24 (44.4)	0.051
• Walking with two crutches—no. (%)	4 (14.8)	1 (1.9)	0.040	3 (10.3)	3 (5.2)	0.396	14 (51.9)	20 (37.0)	0.203
• Unable to walk—no. (%)	0	0	-	0	0	-	7 (25.9)	10 (18.5)	0.440
Functional ambulatory outcome in matched pairs of patients in which those with PJI were treated with prosthesis exchange	PJI treated with prosthesis exchange (n = 11)	Non-PJI matched with exchange-treat PJI (n = 22)		PJI treated with prosthesis exchange (n = 12)	Non-PJI matched with exchange-treat PJI (n = 24)		PJI treated with prosthesis exchange (n = 3)	Non-PJI matched with exchange-treat PJI (n = 6)	
• Able to walk without assistance—no. (%)	6 (54.5)	16 (72.7)	0.437	2 (16.7)	16 (66.7)	0.005	1 (33.3)	1 (16.7)	1
• Walking with one crutch—no. (%)	3 (27.3)	6 (27.3)	1	8 (66.7)	8 (25)	0.029	0	0	-
• Walking without assistance or with one crutch—no. (%)	9 (81.8)	22 (100)	0.104	10 (83.3)	22 (91.7)	0.588	1 (33.3)	1 (16.7)	1
• Walking with two crutches—no. (%)	2 (18.2)	0	0.104	2 (16.7)	2 (8.3)	0.558	2 (66.7)	5 (83.3)	1
• Unable to walk—no. (%)	0	0	-	0	0	-	0	0	-

ASA = American Society of Anesthesiologists; DAIR = debridement, antibiotics and implant retention; PJI = prosthetic joint infection. * Results in bold refer to those that are statistically significant.

3.3. Functional Ambulatory Outcomes

Table 2 and Figure 1 show the functional ambulatory status of patients with and without PJI in univariate analysis.

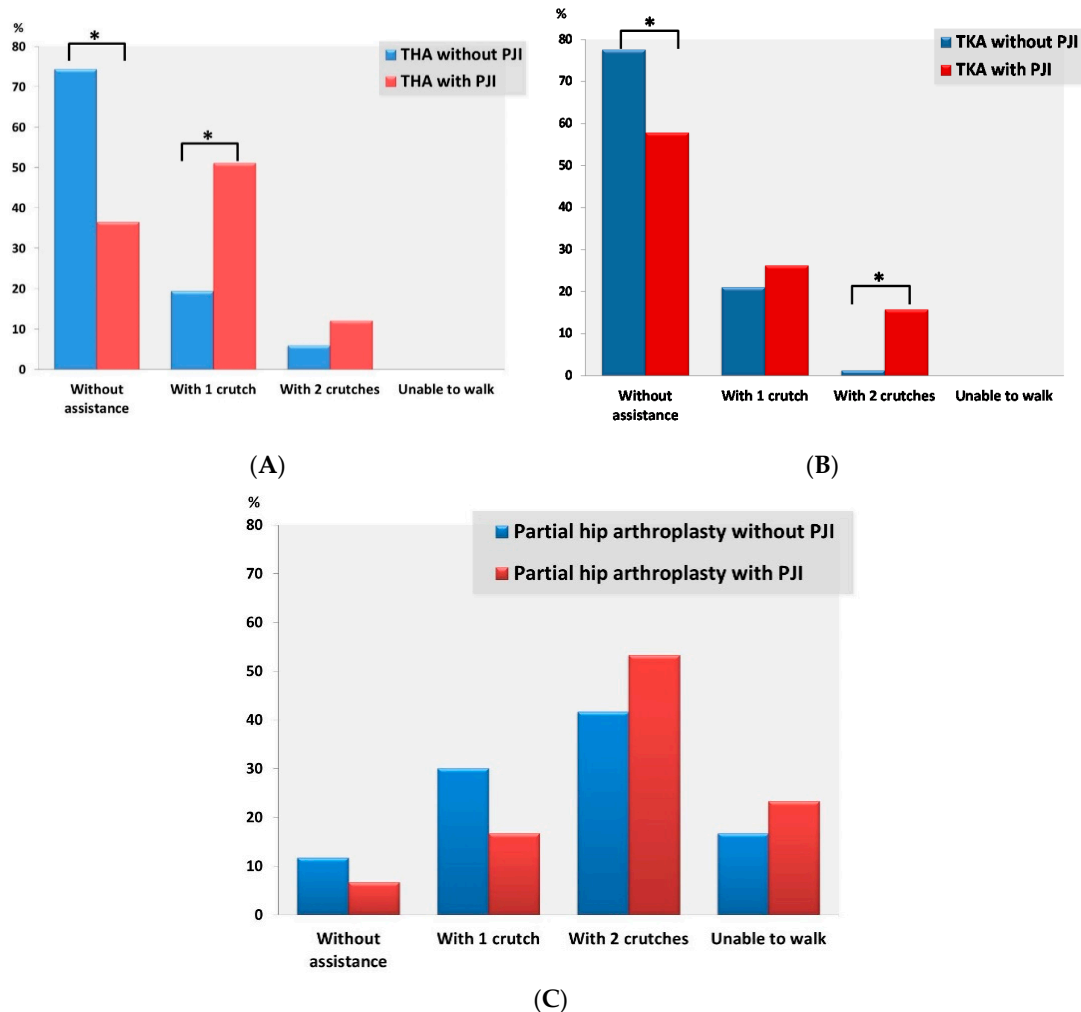


Figure 1. Functional ambulatory outcome in patients with total hip arthroplasty (A), patients with total knee arthroplasty (B), and patients with partial hip arthroplasty (C) with or without postoperative prosthetic joint infection. Total hip arthroplasty (THA), total knee arthroplasty (TKA) and PJI denote total hip arthroplasty, total knee arthroplasty and prosthetic joint infection, respectively. Statistically significant differences are marked with an asterisk (*).

Most TKA and THA patients (both with and without PJI) were able to walk unaided, but this was significantly more common in non-PJI patients in both the TKA and the THA group; otherwise, patients with TKA and PJI were almost twice as likely to require one or two crutches to walk (42.1% vs. 22.4%, $p = 0.028$), while patients with infected THAs were more than twice as likely to require an assistive device in order to walk than those with uninfected THAs (63.4% vs. 25.6%, $p < 0.001$). With respect to the matched pairs of TKA patients, in which those with PJI were treated with DAIR, differences in walking capacity between PJI and non-PJI patients remained, with non-PJI patients being more often able to walk unaided (79.6% vs. 59.3, $p = 0.052$) or to walk without assistance or with one crutch (98.1% vs. 85.2%, $p = 0.040$). Regarding matched pairs of THA patients in which PJI patients were treated with DAIR, those with uninfected THAs were significantly more likely to ambulate unaided

(77.6% vs. 44.8%, $p = 0.002$). Patients with infected TKAs and THAs treated with prosthesis exchange were more likely to require crutches to walk than their matched pairs of patients with uninfected TKA and THA, although these differences were statistically significant only in the THA group.

Most PHA patients (both with and without PJI) needed two crutches to ambulate. No statistically significant differences were found between PJI and non-PJI patients in the four categories of ambulation capacity, although PHA patients without PJI were more commonly able to walk without assistance or with one crutch, while PJI patients more often required two crutches or were unable to walk ($p = 0.051$). In PHA patients, we further compared their ambulatory ability with that prior to PHA implantation, depending on whether or not they had postoperative PJI, and found no significant differences ($p = 0.965$): (1) 11 (39.3%) PJI vs. 22 (38.6%) non-PJI patients were observed to have the same walking ability as before; (2) walking ability decreased by one stage (e.g., from walking unaided to requiring the help of one crutch) in 9 (32.2%) PJI vs. 11 (36.8%) non-PJI patients; (3) walking ability decreased by two stages in 6 (21.4%) PJI vs. 10 (17.5%) non-PJI patients; (4) a three-stage deterioration was observed in 2 (7.1%) PJI vs. 4 (7%) non-PJI patients.

In patients with TKAs, the adjusted model for clinically relevant variables identified the following factors as being independently associated with a higher risk of needing an assistive device for ambulation (vs. walking without aid): Charlson score ≥ 2 and PJI (Table 3). Similarly, in analyses of THA patients, older age and PJI were independently associated with a worse ambulatory outcome, defined as requiring an assistive device to walk (Table 4). Considering patients with total hip and knee arthroplasties together, the adjusted model found that older age (odds ratio (OR) 1.07, confidence interval (95% CI) 1.03–1.12), Charlson score ≥ 2 (OR 3.52, 95% CI 1.45–8.55) and PJI (OR 3.91, 95% CI 2.10–7.37) were risk factors for needing crutches to walk (vs. walking unaided). In the PHA patient group, a worse functional status was defined as requiring two crutches to walk or being unable to walk; in this group of patients, PJI was also identified as an independent factor associated with a worse ambulatory outcome (Table 5). Since there was collinearity between the Charlson score and the ASA classification system used to evaluate the baseline health status of patients, only one of these variables was included in the final adjusted models (Tables 3–5).

Table 3. Factors associated with requiring an assistive device for ambulation versus walking without assistance in 114 patients undergoing total knee replacements one year after the last surgical procedure.

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis	
	Walking without Assistance (n = 81)	Walking with Crutches (n = 33)	p-Value	OR (95% CI) *	p-Value
Age, years—mean (standard deviation)	74 (5.8)	75 (5.5)	0.228	1.07 (0.98–1.16)	0.120
Female gender—no. (%)	48 (59.3)	24 (72.7)	0.176	1.90 (0.75–4.81)	0.175
Charlson score ≥ 2—no. (%)	8 (9.9)	7 (21.2)	0.129	3.94 (1.15–13.53)	0.029
ASA > 2—no. (%)	23 (28.4)	12 (36.4)	0.403		
Revision arthroplasty (versus primary arthroplasty)—no. (%)	11 (13.6)	4 (12.1)	1	0.906 (0.25–3.28)	0.881
Urgent surgery (versus elective surgery)—no. (%)	2 (2.5)	0 (0)	1	-	-
Postoperative prosthetic joint infection—no. (%)	22 (27.2)	16 (48.5)	0.028	3.10 (1.26–7.57)	0.014

ASA = American Society of Anesthesiologists; CI = confidence interval; OR = odds ratio. * Results in bold refer to those that are statistically significant.

Table 4. Factors associated with requiring an assistive device for ambulation versus walking without assistance in 123 patients undergoing total hip replacements one year after the last surgical procedure.

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis	
	Walking without Assistance (n = 76)	Walking with Crutches (n = 47)	p-Value	OR (95% CI) *	p-Value
Age, years—mean (standard deviation)	69 (8.4)	74 (7.8)	0.001	1.10 (1.03–1.16)	0.003
Female gender—no. (%)	41 (53.9)	28 (59.6)	0.541	0.97 (0.39–2.45)	0.949
Charlson score ≥ 2—no. (%)	6 (7.9)	8 (17)	0.121	3.02 (0.76–12.01)	0.116
ASA > 2—no. (%)	22 (28.9)	19 (40.4)	0.189		
Revision arthroplasty (versus primary arthroplasty)—no. (%)	13 (17.1)	14 (29.8)	0.099	1.04 (0.34–3.21)	0.942
Urgent surgery (versus elective surgery)—no. (%)	3 (3.9)	10 (21.3)	0.005	3.41 (0.66–17.70)	0.145
Postoperative prosthetic joint infection—no. (%)	15 (19.7)	26 (55.3)	<0.001	5.40 (2.12–13.67)	<0.001

ASA = American Society of Anesthesiologists; CI = confidence interval; OR = odds ratio. * Results in bold refer to those that are statistically significant.

Table 5. Factors associated with requiring two crutches to walk or not being able to walk versus walking without assistance or with one crutch in patients undergoing partial hip joint replacements one year after the last surgical procedure.

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis	
	Walking without Aid or with 1 Crutch (<i>n</i> = 32)	Walking with 2 Crutches or Not Able to Walk (<i>n</i> = 58)	<i>p</i> -Value	OR (95% CI) *	<i>p</i> -Value
Age, years—mean (standard deviation)	81 (6.0)	84 (5.7)	0.010	1.08–0.99 (1.18)	0.068
Female gender—no. (%)	27 (84.4)	51 (89.9)	0.748	1.02 (0.26–4.06)	0.973
Charlson score ≥ 2 —no. (%)	7 (21.9)	24 (44.4)	0.062		
ASA > 2—no. (%)	31 (59.6)	41 (70.7)	0.026	2.59 (0.96–7.01)	0.062
Revision arthroplasty (versus primary arthroplasty)—no. (%)	5 (15.6)	7 (12.1)	0.748	2.75 (0.27–28.13)	0.393
Urgent surgery (versus elective surgery)—no. (%)	28 (87.5)	57 (98.3)	0.052	22.29 (0.77–641.97)	0.070
Postoperative prosthetic joint infection (versus uninfected arthroplasty)—no. (%)	7 (21.9)	23 (39.7)	0.087	3.054 (1.01–9.20)	0.047

ASA = American Society of Anesthesiologists; CI = confidence interval; OR = odds ratio.* Results in bold refer to those that are statistically significant.

4. Discussion

In patients with hip and knee replacements, we found that having postoperative PJI—even if successfully treated at the first attempt—was associated with a worse functional ambulatory outcome when compared with not having PJI. Patients with total hip and knee prostheses with PJI more often needed an assistive device to walk than patients without PJI. Patients with PHA and PJI were more likely to need two crutches to walk or to be unable to walk than those without PJI.

Although restoring or improving joint function is one of the main goals of joint replacement surgical procedures, few studies have evaluated the effect of PJI on the functional status of patients with hip and knee prosthesis. The studies are heterogeneous, and most of them have important methodological drawbacks that make it difficult to interpret the results. Furthermore, since there are no specific measures to determine functional outcome after PJI [25], different studies have employed a variety of measures, generally extrapolated from those used in total hip and knee arthroplasties. There is also no gold standard outcome measure for arthroplasties [25], which makes it even more difficult to interpret and compare the results of different reports.

Some studies without control groups have evaluated functional outcomes in patients with PJI treated with specific surgical strategies. According to some of them, both DAIR [26] and one-stage arthroplasty exchange [27] showed satisfactory functional results in patients with THA and PJI. A comparison of one- and two-stage arthroplasty exchanges in infected THA patients found better results with the single-stage exchange [28]. Other studies have assessed the functional outcomes of arthroplasty exchanges performed for PJI (septic revision) compared with joint revision surgery performed for noninfectious reasons (aseptic revision) in TKA and THA, with conflicting results. Thus, the results of septic revision were reported to be mostly inferior [29–32] but also similar [33–36] and even superior [37] to those of aseptic revision. The variety of indications for aseptic revision in different studies could explain, at least in part, these contradictory results [32].

In recent years, a few studies have evaluated functional outcomes after using different surgical procedures to treat PJI compared with uninfected primary THA and TKA. While some studies showed similar results after PJIs successfully treated with DAIR, as compared with non-PJI patients [10–12,14], another one found inferior outcomes in the former group [13]. Overall, the results were worse in PJI patients treated with a two-stage arthroplasty exchange than in uninfected patients [11–13,38]. The main limitations of these studies were small sample sizes, functional outcomes evaluated at different follow-up times in PJI and non-PJI patients, and failure to adjust for other variables.

We did not set out to compare the functional results of PJIs according to surgical treatment, since surgical indication is based on algorithms, mainly determined by nonmodifiable circumstances such as time after index arthroplasty [5,16]. Our aim was to assess the influence of PJIs on functional ambulatory outcome in patients with hip and knee arthroplasties, even in the best possible scenario of infections successfully treated at the first therapeutic attempt. This question has never specifically been addressed or resolved. Our study demonstrated a worse ambulatory outcome in PJI than in non-PJI patients one year after the last surgery and after adjusting for other relevant factors influencing the outcome. Due to the well-known differences between patients with PHA and those with THA, we evaluated TKA, THA and PHA groups separately. Although this reduced the statistical power of the total sample size, we found that, in each group, PJI negatively affected the ambulatory outcome of these patients. Furthermore, older age and worse baseline comorbidities were also found to be associated with poorer ambulatory capacity in patients with infected total hip and knee arthroplasties, as previously observed [10]. These factors did not reach the level of statistical significance in the group of patients with PHA, although its smaller sample size limits the value of these results.

Our study has limitations. Firstly, it has the limitations intrinsic to the retrospective design of the study, although it would be difficult and take a long time to find such a large number of patients with PJI and apply the rigorous criteria required in the current investigation using a prospective design. Due to the retrospective study design, we used a very simple scale for functional outcomes focused on walking capacity. More sophisticated outcome measures using quantitative scoring systems

have been used in previous studies, some of them specifically for total knee or hip arthroplasties [25]. Although they are a priori more appropriate and precise measures, they also have some disadvantages. First, the heterogeneity of the measures used prevents comparison between studies; furthermore, the clinical interpretation of quantitative measures is not always clear, and statistically significant differences between quantitative measures may not have clinical relevance. Our simple scale of four categories is clinically relevant and easily interpretable. Nevertheless, beyond ambulation capacity, there are other dimensions that are also important when evaluating the results of elective total joint arthroplasties, such as the patient's quality of life, level of satisfaction and other organ-specific measures [25], but these fall outside the scope of the present study. Furthermore, PJI is an important psychosocial stressor for many patients, which could have influenced their ambulatory outcome, although we could not assess this possibility [39]. Finally, preoperative walking capacity was often not available in the records of patients undergoing total hip and knee arthroplasties, and we cannot, therefore, completely exclude potential baseline differences between infected and noninfected patients. Our study has several strengths. This study evaluating the effect of PJIs on the functional ambulatory result of knee and hip arthroplasties has the largest number of patients. We also evaluated populations that have not been included in previous studies, such as patients with PHA. Finally, our study has overcome some of the methodological limitations of previous studies, making its conclusions more robust.

The results of the present study demonstrate conclusively that having a PJI diminishes the functional ambulatory result that implantation of a hip or knee prosthesis sets out to achieve. It is important to keep this in mind when planning treatment for PJIs and to advise and inform the patient accordingly. These results underscore the need to continue investing effort in the prevention of PJI.

Author Contributions: I.M. and N.B. conceived and designed the study and conducted the literature search. N.B. analysed the data. I.M., N.B., M.J., J.C.G., and X.C. interpreted the results. I.M. drafted the report. I.M., A.R., and V.P. collected the data and critically revised the report. M.J., J.C.G., J.L.-C., X.C., F.N., and M.G. critically revised the report for important intellectual content. N.B. supervised the study and critically revised the report. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (grant number PI15/1026) and cofunded by European Regional Development Fund/European Social Fund "Investing in your future".

Conflicts of Interest: All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. Pivec, R.; Johnson, A.J.; Mears, S.C.; Mont, M.A. Hip arthroplasty. *Lancet* **2012**, *380*, 1768–1777. [[CrossRef](#)]
2. Carr, A.J.; Robertsson, O.; Graves, S.; Price, A.J.; Arden, N.K.; Judge, A.; Beard, D.J. Knee replacement. *Lancet* **2012**, *379*, 1331–1340. [[CrossRef](#)]
3. Zimmerli, W.; Sendi, P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS* **2017**, *125*, 353–364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Ariza, J.; Cobo, J.; Baraia-Etxaburu, J.; Benito, N.; Bori, G.; Cabo, J.; Corona, P.; Esteban, J.; Horcajada, J.P.; Lora-Tamayo, 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*, 189–195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Osmon, D.R.; Berbari, E.F.; Berendt, A.R.; Lew, D.; Zimmerli, W.; Steckelberg, J.M.; Rao, N.; Hanssen, A.; Wilson, W.R. Infectious Diseases Society of America Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *56*, e1–e25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Zimmerli, W.; Sendi, P. Orthopedic Implant–Associated Infections. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*; Elsevier Inc.: Oxford, UK, 2020; pp. 1430–1442.
7. Escudero-Sanchez, R.; Senneville, E.; Digumber, M.; Soriano, A.; del Toro, M.D.; Bahamonde, A.; del Pozo, J.L.; Guio, L.; Murillo, O.; Rico, A.; et al. Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: A multicentre cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 499–505. [[CrossRef](#)]
8. Tande, A.J.; Patel, R. Prosthetic Joint Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 302–345. [[CrossRef](#)]

9. Diaz-Ledezma, C.; Higuera, C.A.; Parvizi, J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: A Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2013**, *471*, 2374–2382. [[CrossRef](#)]
10. Aboltins, C.; Dowsey, M.M.; Peel, T.; Lim, W.K.; Parikh, S.; Stanley, P.; Choong, P.F. Early prosthetic hip joint infection treated with debridement, prosthesis retention and biofilm-active antibiotics: Functional outcomes, quality of life and complications. *Intern. Med. J.* **2013**, *43*, 810–815. [[CrossRef](#)]
11. Dzaja, I.; Howard, J.; Somerville, L.; Lanting, B. Functional outcomes of acutely infected knee arthroplasty: A comparison of different surgical treatment options. *Can. J. Surg.* **2015**, *58*, 402–407. [[CrossRef](#)]
12. Herman, B.V.; Nyland, M.; Somerville, L.; MacDonald, S.J.; Lanting, B.A.; Howard, J.L. Functional outcomes of infected hip arthroplasty: A comparison of different surgical treatment options. *Hip Int.* **2017**, *27*, 245–250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Grammatopoulos, G.; Bolduc, M.E.; Atkins, B.L.; Kendrick, B.J.L.; McLardy-Smith, P.; Murray, D.W.; Gundle, R.; Taylor, A.H. Functional outcome of debridement, antibiotics and implant retention in periprosthetic joint infection involving the hip. *Bone Jt. J.* **2017**, *99B*, 614–622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Barros, L.H.; Barbosa, T.A.; Esteves, J.; Abreu, M.; Soares, D.; Sousa, R. Early Debridement, antibiotics and implant retention (DAIR) in patients with suspected acute infection after hip or knee arthroplasty—Safe, effective and without negative functional impact. *J. Bone Jt. Infect.* **2019**, *4*, 300–305. [[CrossRef](#)]
15. Parvizi, J.; Tan, T.L.; Goswami, K.; Higuera, C.; Della Valle, C.; Chen, A.F.; Shohat, N. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J. Arthroplasty* **2018**, *33*, 1309–1314. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Löwik, C.A.M.; Parvizi, J.; Jutte, P.C.; Zijlstra, W.P.; Knobben, B.A.S.; Xu, C.; Goswami, K.; Belden, K.A.; Sousa, R.; Carvalho, A.; et al. Debridement, Antibiotics, and Implant Retention Is a Viable Treatment Option for Early Periprosthetic Joint Infection Presenting More Than 4 Weeks After Index Arthroplasty. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 630–636. [[CrossRef](#)]
17. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **1987**, *40*, 373–383. [[CrossRef](#)]
18. Hooper, G.J.; Rothwell, A.G.; Hooper, N.M.; Frampton, C. The Relationship Between the American Society of Anesthesiologists Physical Rating and Outcome Following Total Hip and Knee Arthroplasty. *J. Bone Jt. Surg. Am. Vol.* **2012**, *94*, 1065–1070. [[CrossRef](#)]
19. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S.; Sturdivant, R. Model-building strategies and methods for logistic regression. In *Applied Logistic Regression*; Hosmer, D.W., Lemeshow, S., Sturdivant, R., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2013; pp. 89–152. ISBN 9780761922087.
20. Sjölander, A.; Greenland, S. Ignoring the matching variables in cohort studies—When is it valid and why? *Stat. Med.* **2013**, *32*, 4696–4708. [[CrossRef](#)]
21. Lora-Tamayo, J.; Euba, G.; Ribera, A.; Murillo, O.; Pedrero, S.; García-Somoza, D.; Pujol, M.; Cabo, X.; Ariza, J. Infected hip hemiarthroplasties and total hip arthroplasties: Differential findings and prognosis. *J. Infect.* **2013**, *67*, 536–544. [[CrossRef](#)]
22. del Toro, M.D.; Nieto, I.; Guerrero, F.; Corzo, J.; del Arco, A.; Palomino, J.; Nuño, E.; Lomas, J.M.; Natera, C.; Fajardo, J.M.; et al. Are hip hemiarthroplasty and total hip arthroplasty infections different entities? The importance of hip fractures. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2014**, *33*, 1439–1448. [[CrossRef](#)]
23. Le Manach, Y.; Collins, G.; Bhandari, M.; Bessissow, A.; Boddaert, J.; Khiami, F.; Chaudhry, H.; De Beer, J.; Riou, B.; Landais, P.; et al. Outcomes after hip fracture surgery compared with elective total hip replacement. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2015**, *314*, 1159–1166. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Grammatico-Guillon, L.; Perreau, C.; Miliiani, K.; L’Heriteau, F.; Rosset, P.; Bernard, L.; Lepelletier, D.; Rusch, E.; Astagneau, P. Association of Partial Hip Replacement with Higher Risk of Infection and Mortality in France. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2017**, *38*, 123–125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Puhto, A.-P.; Parra Aguilera, S.; Diaz-Ledezma, C. What quality of life measures should be used when determining the functional outcomes of periprosthetic joint infection treatment? In *Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection*; Parvizi, J., Gehrke, T., Eds.; Data Trace Publishing Company: Brooklandville, MD, USA, 2018; pp. 249–251. ISBN 878-1-57400-157-0.
26. Westberg, M.; Grøgaard, B.; Snorrason, F. Early prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *Acta Orthop.* **2012**, *83*, 227–232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

27. Kuiper, J.W.P.; Rustenburg, C.M.E.; Willems, J.H.; Verberne, S.J.; Peters, E.J.G.; Saouti, R. Results and Patient Reported Outcome Measures (PROMs) after One-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection of the Hip: A Single-centre Retrospective Study. *J. Bone Jt. Infect.* **2018**, *3*, 143–149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Oussedik, S.I.S.; Dodd, M.B.; Haddad, F.S. Outcomes of revision total hip replacement for infection after grading according to a standard protocol. *J. Bone Joint Surg. Br.* **2010**, *92*, 1222–1226. [[CrossRef](#)]
29. Barrack, R.L.; Engh, G.; Rorabeck, C.; Sawhney, J.; Woolfrey, M. Patient satisfaction and outcome after septic versus aseptic revision total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty* **2000**, *15*, 990–993. [[CrossRef](#)]
30. Boettner, F.; Cross, M.B.; Nam, D.; Kluthe, T.; Schulte, M.; Goetze, C. Functional and Emotional Results Differ After Aseptic vs. Septic Revision Hip Arthroplasty. *HSS J.* **2011**, *7*, 235–238. [[CrossRef](#)]
31. Wang, C.J.; Hsieh, M.C.; Huang, T.W.; Wang, J.W.; Chen, H.S.; Liu, C.Y. Clinical outcome and patient satisfaction in aseptic and septic revision total knee arthroplasty. *Knee* **2004**, *11*, 45–49. [[CrossRef](#)]
32. Van Kempen, R.W.T.M.; Schimmel, J.J.P.; Van Hellemond, G.G.; Vandenuecker, H.; Wymenga, A.B. Reason for revision TKA predicts clinical outcome: Prospective evaluation of 150 consecutive patients with 2-years followup knee. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2013**, *471*, 2296–2302. [[CrossRef](#)]
33. Ghanem, E.; Restrepo, C.; Joshi, A.; Hozack, W.; Sharkey, P.; Parvizi, J. Periprosthetic infection does not preclude good outcome for revision arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2007**, *461*, 54–59. [[CrossRef](#)]
34. Romanò, C.L.; Romanò, D.; Logoluso, N.; Meani, E. Septic versus aseptic hip revision: How different? *J. Orthop. Traumatol.* **2010**, *11*, 167–174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Rajgopal, A.; Vasdev, A.; Gupta, H.; Dahiya, V. Revision Total Knee Arthroplasty for Septic versus Aseptic Failure. *J. Orthop. Surg.* **2013**, *21*, 285–289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Konrads, C.; Franz, A.; Hoberg, M.; Rudert, M. Similar Outcomes of Two-Stage Revisions for Infection and One-Stage Revisions for Aseptic Revisions of Knee Endoprostheses. *J. Knee Surg.* **2019**, *32*, 897–899. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Patil, N.; Lee, K.; Huddleston, J.I.; Harris, A.H.S.; Goodman, S.B. Aseptic versus septic revision total knee arthroplasty: Patient satisfaction, outcome and quality of life improvement. *Knee* **2010**, *17*, 200–203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. De Man, F.H.R.; Sendi, P.; Zimmerli, W.; Maurer, T.B.; Ochsner, P.E.; Ilchmann, T. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. *Acta Orthop.* **2011**, *82*, 27–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Knebel, C.; Menzemer, J.; Pohlig, F.; Herschbach, P.; Burgkart, R.; Obermeier, A.; von Eisenhart-Rothe, R.; Mühlhofer, H.M.L. Peri-Prosthetic Joint Infection of the Knee Causes High Levels of Psychosocial Distress: A Prospective Cohort Study. *Surg. Infect. (Larchmt)* **2020**. [[CrossRef](#)]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

5

Resumen global de los resultados

Resumen global de los resultados

El conocimiento de la etiología microbiana de las IPA es clave para instaurar un tratamiento antimicrobiano empírico adecuado, con el objetivo de cubrir los microorganismos causales más probables, utilizando los antibióticos de forma racional y minimizando los efectos adversos. El tratamiento empírico hace referencia mayoritariamente al que se inicia antes de tener los resultados de los cultivos y la sensibilidad de los microorganismos aislados. Pero no hay que olvidar que, un porcentaje no desdeñable de IPA, tendrán que tratarse en su totalidad de forma empírica, ante la ausencia de diagnóstico microbiológico. Por otra parte, el conocimiento de los patógenos que causan IPA perioperatoria es importante para establecer las pautas de profilaxis quirúrgica antimicrobiana en las cirugías de implante de las artroplastias.

De forma global, encontramos que el grupo de los ECN fue la causa más frecuente de IPA, mientras que *S. aureus* fue el patógeno aislado más a menudo. Sin embargo, la etiología de las IPA no fue homogénea, sino que presentó importantes variaciones dependiendo de distintos aspectos, fundamentalmente la vía de adquisición de la infección y el tiempo de presentación desde el implante de la artroplastia.

S. aureus y los estreptococos causaron casi un 70 % de los casos de IPA hematógenas. *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente, implicado en casi un 40 % de los casos, seguido de los estreptococos, en un 30 % de los casos. Dentro de los estreptococos, *Streptococcus agalactiae* fue responsable de más del 30 % de los casos. El resto de microorganismos implicados fueron principalmente las enterobacterias, con un papel destacado de *Escherichia coli* (12.5 %). Los MMR representaron algo más del 10 % de las IAH, mayoritariamente a expensas de los SARM (8.3 %).

En el caso de la infección postoperatoria, se analizó la etiología según el intervalo de tiempo desde la cirugía: primer mes, segundo y tercer mes, periodo entre el cuarto y el duodécimo mes, y más

allá de los doce meses. El primer mes, correspondiente a la IPP según la clasificación de Tsukayama, se caracterizó por presentar microorganismos más virulentos, como *S. aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y enterococos, y una mayor frecuencia de MMR e infecciones polimicrobianas. En todos estos casos, los porcentajes fueron superiores al resto de los periodos analizados, de forma estadísticamente significativa. Cuando analizamos el periodo del segundo y tercer mes post-cirugía con respecto al primer mes, encontramos un aumento significativo del porcentaje de ECN y estreptococos, y un descenso de los BGN. Si comparamos el segundo y tercer mes, con el periodo que siguió hasta un año post-cirugía, se objetivó un aumento de los ECN y un descenso de las enterobacterias. No hubo diferencias relevantes entre la etapa comprendida entre el cuarto mes y un año tras la cirugía con respecto al periodo posterior a un año.

Cuando se analizaron conjuntamente los cuatro periodos de tiempo tras el implante protésico, se observó una tendencia lineal descendente, estadísticamente significativa, en cuanto a las infecciones causadas por *S. aureus*, enterococos, enterobacterias y *P. aeruginosa*, las infecciones producidas por MMR (tanto SARM como BGN multirresistentes), y las infecciones polimicrobianas. Por el contrario, se observó una tendencia lineal creciente en cuanto a las infecciones causadas por ECN, estreptococos y *Cutibacterium* spp.

También se investigó la etiología de las IPA en el caso de un recambio protésico sin sospecha previa de infección, es decir, en el grupo CIP según la clasificación de Tsukayama. En este caso, los microorganismos más frecuentemente aislados fueron los ECN (más del 50 %), siendo *S. epidermidis* la especie más común. La segunda causa de infección fue *Cutibacterium* spp. Entre ECN y *Cutibacterium* spp. sumaron más del 70 % de todos los patógenos implicados en las IPA con CIP.

El mejor conocimiento de la etiología microbiana de las IPA puede ayudarnos a optimizar su tratamiento antibiótico, y, por tanto, contribuir a la erradicación de la infección. No obstante, el resultado del tratamiento de una IPA, no solo debe medirse en términos de curación de la infección; el resultado funcional obtenido tras la curación de la IPA constituye uno de los aspectos más relevantes del pronóstico. En este sentido, evaluamos el resultado funcional, en cuanto a la capacidad de deambulación, en los pacientes con una IPA de rodilla o cadera tratada con éxito con el primer tratamiento médico-quirúrgico empleado, y lo comparamos con pacientes similares con prótesis de rodilla o cadera que no desarrollaron infección. Tanto los pacientes con PTC como los pacientes con PTR que presentaron una IPA, necesitaron un dispositivo de apoyo para deambular (uno o dos bastones o muletas) con más frecuencia que los pacientes similares sin IPA. Y los pa-

cientes con PPC e IPA tuvieron más probabilidades de necesitar dos muletas para caminar o fueron incapaces de caminar más a menudo aquellos sin IPA. Observamos, por tanto, que a pesar de su curación con el tratamiento inicial (sin necesidad de cirugías o antibioterapia adicional), tener una IPA conllevó un peor resultado funcional deambulatorio en los pacientes con prótesis de cadera y rodilla.

6

Discusión global de los resultados obtenidos

Discusión global de los resultados obtenidos

El implante de una prótesis articular tiene como finalidad aliviar el dolor y mejorar o restaurar la funcionalidad de la articulación. Las IPA se producen en un pequeño porcentaje de pacientes, pero el número absoluto es elevado y está aumentando progresivamente, al tratarse de un tipo de cirugía que se realiza cada vez con mayor frecuencia en los países industrializados. Constituyen un evento funesto para el paciente, su entorno familiar y el sistema sanitario. Los costes, tanto económicos, como en cuanto a morbilidad, calidad de vida o resultado funcional, entre otros, siguen siendo motivo de análisis.

Los objetivos del tratamiento de las IPA incluyen la erradicación de la infección y el mantenimiento de una articulación funcional e indolora. No siempre es posible conseguir todos estos objetivos en cada paciente. El tratamiento curativo de las IPA requiere invariablemente un abordaje conjunto médico-quirúrgico.

El conocimiento de la etiología microbiana de las IPA, como en otras infecciones, es necesario para instaurar un tratamiento antimicrobiano empírico adecuado, adaptado a las circunstancias concretas del paciente. Esto es importante, porque se ha demostrado que el tratamiento inicial inadecuado de las infecciones se asocia con un peor pronóstico [203, 262]. En cualquier caso, deberán cubrirse los microorganismos más frecuentemente involucrados en la infección, utilizando los agentes con el menor espectro antimicrobiano posible [263]. No está de más recordar que la antibioterapia empírica, aunque mayoritariamente se utiliza de forma transitoria (durante unos días, hasta disponer del resultado microbiológico definitivo), en un porcentaje no desdeñable de casos constituirá el tratamiento completo (durante varios meses) de las IPA en las que no se llega a un diagnóstico microbiológico (5-35 % según estudios) [9, 150, 204, 205]. Además, trabajos recientes, han puesto de manifiesto posibles efectos deletéreos de determinados regímenes antibióticos

empíricos administrados durante los días que preceden al diagnóstico microbiológico definitivo [92]. Nuestro estudio ha encontrado diferencias muy relevantes en la etiología microbiana de las IPA, dependiendo del tipo y momento de la infección. Estos hallazgos nos permiten establecer recomendaciones sobre la pauta antibiótica empírica más adecuada en cada una de las circunstancias estudiadas. Además, constituyen un punto de partida para establecer las posibles pautas de profilaxis quirúrgica a considerar y analizar.

Algunos de nuestros hallazgos han sido objetivados en estudios previos, como la preponderancia de *S. aureus* en las infecciones agudas (postoperatorias precoces y hematógenas) y las de los ECN en las infecciones crónicas [74, 264, 265]. También las infecciones por BGN y polimicrobianas se han demostrado más frecuentes en las infecciones postoperatorias precoces que en otro tipo de IPA [9, 203, 266]. No obstante, nuestro trabajo ha caracterizado con detalle la etiología, tanto de las infecciones hematógenas, como de las perioperatorias a lo largo de distintos periodos tras el implante de la prótesis, y, finalmente, de las IPA en las que se encuentran CIP en recambios de prótesis sin sospecha previa de infección. El gran tamaño muestral del presente estudio (el mayor de los realizados hasta la fecha, según nuestro conocimiento) nos ha permitido desglosar de forma minuciosa el tipo de patógenos implicados en las distintas categorías de infección, añadiendo información sustancial a la conocida hasta ahora. Esto incluye, entre otros aspectos, el papel de los MMR (Anexo 1: cuaderno de recogida de datos).

En función de nuestros hallazgos, se pueden hacer algunas consideraciones y recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico de las IPA, dependiendo del tipo de infección:

a. IPA hematógenas:

- a.1. *S. aureus* es la causa más frecuente, implicado en casi el 40 % de las IAH. El porcentaje de SARM representa menos del 10 % de los casos en este tipo de infección; sin embargo, debe considerarse siempre la cobertura de este microorganismo, debido a la elevada mortalidad que presenta la bacteriemia por SARM, y que ésta aumenta cuando el tratamiento empírico es inadecuado [265]. Por tanto, el tratamiento antimicrobiano de las IAH incluiría los glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina) o daptomicina [103, 267]; con otras opciones, como ceftarolina o dalbavancina, la experiencia es más limitada [268–272].

- a.2. Estreptococos y *E. coli* constituyen los microorganismos más frecuentes, tras *S. aureus*. Dado el escaso porcentaje de enterobacterias BLEA, el tratamiento con cefaloporinas de tercera generación, como ceftriaxona o cefotaxima, permitiría cubrir ambos tipos de microorganismos.
- a.3. Podría por tanto, recomendarse como tratamiento empírico de las infecciones hematógenas, la asociación de los antimicrobianos mencionados en los dos puntos anteriores (a.1. y a.2).
- b. IPA posoperatoria diagnosticada en el primer mes después de la cirugía (o IPP, de acuerdo con la clasificación de Tsukayama). Constituye el tipo de infección con una etiología más compleja, dado el mayor porcentaje de infecciones producidas por MMR y polimicrobianas:
 - b.1. El régimen antibiótico tendría que cubrir los estafilococos, incluidos los estafilococos resistentes a la meticilina, por lo que las recomendaciones serían similares a las del punto a.1.
 - b.2. En este tipo de infección (IPP) es en la que se encuentran con mayor frecuencia enterobacterias y *P. aeruginosa*. En este contexto, una cefalosporina antipseudomónica como cefepime o ceftazidima podría cubrir estos patógenos. De forma general, no parecería necesario un betalactámico con actividad antipseudomónica de mayor espectro, como piperacilina / tazobactam o un carbapenem; en ambos casos, por la baja proporción de anaerobios; y en el caso del carbapenem, por el pequeño porcentaje de enterobacterias BLEA (4,3 %). No obstante, esta circunstancia debe ser matizada, teniendo en cuenta los posibles factores de riesgo de tener enterobacterias productoras de BLEA de cada paciente [273], y que es en esta categoría de infección donde se encuentra el mayor porcentaje de enterobacterias BLEA (siendo prácticamente irrelevante en el resto de tipos de infección considerados (0,3-0,8 %)).
 - b.3. La recomendación de antibioterapia empírica en esta categoría de infección incluiría la asociación de los antimicrobianos mencionados en los apartados anteriores (b.1 y b.2).
- c. IPA postoperatoria diagnosticada en el segundo o tercer mes después de la cirugía.

- c.1. En este tipo de infección, los ECN, la mayoría de ellos resistentes a la meticilina, constituyen un porcentaje aún mayor que en la infección el primer mes postquirúrgico. Por tanto, sería de aplicación la cobertura antiestafilocócica mencionada en los apartados a.1 y b.1.
- c.2. La proporción de enterobacterias, aunque significativamente menor que la infección del primer mes, aún supone más del 15 % de los casos, por lo que su cobertura estaría justificada. No parece, en cambio, tan clara la necesidad de un antibiótico antipseudomónico, dado el pequeño porcentaje que *P. aeruginosa* supone en esta fase, significativamente inferior a la IPA del primer mes. Por lo tanto, podría utilizarse una cefalosporina no antipseudomónica de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima), en lugar de cefepime, ceftazidima, piperacilina-tazobactam o un carbapenem.
- c.3. La suma de la antibioterapia indicada en los dos puntos anteriores podría considerarse como tratamiento empírico en este tipo de infección.
- d. IPA postoperatoria después del tercer mes. La etiología de las IPA diagnosticadas entre el cuarto y el duodécimo mes, y las diagnosticadas más allá de los 12 meses, fue completamente superponible, por lo que pueden abordarse de forma conjunta.
 - d.1. Como en los tipos de infección previos, es necesario cubrir los estafilococos resistentes a la meticilina (en este tipo de infección los ECN son los claramente predominantes). Las consideraciones terapéuticas son las reseñadas en los apartados a.1, b.1, y c.1.
 - d.2. En esta fase, el porcentaje de BGN, tanto enterobacterias como *P. aeruginosa*, disminuye notablemente. Por otra parte, este tipo de IPA requiere la extracción de la prótesis para su curación, por lo que la terapia empírica inicial podría no ser tan relevante como en los casos en los que se realiza un DAIR. Por lo tanto, en este tipo de IPA, podría ser razonable iniciar únicamente el tratamiento indicado en el apartado d.1. (cobertura de estafilococos resistentes a la meticilina)
- e. CIP (siguiendo la clasificación de Tsukayama).
 - e.1. Este tipo de infección consistiría mayoritariamente a una infección postquirúrgica crónica; de hecho, los microorganismos causales de este tipo de IPA son prácticamen-

te superponibles a los de las infecciones postoperatorias diagnosticadas más de un año tras la cirugía.

- e.2. Sin embargo, esta categoría de infección es distinta de las previas en lo que respecta a la terapia empírica. En este caso, ya se han identificado los microorganismos causales de la IPA (de ahí su nombre). El tratamiento antibiótico únicamente se iniciaría de forma empírica (versus dirigida) a la espera del antibiograma del patógeno aislado.
- e.3. Si se identifica un ECN, que es el grupo etiológico más frecuente en este caso, se indicaría tratamiento antiestafilocócico anti-SARM, tal como se ha comentado anteriormente.
- e.4. En el caso de *Cutibacterium* spp, la segunda causa más frecuente de CIP, habitualmente es sensible a la penicilina y los betalactámicos son los antibióticos más activos [274].

Como se ha comentado en la introducción, existen varias clasificaciones de las IPA. Ninguna de ellas es aceptada de forma unánime [9, 56]. La relevancia de estas clasificaciones radica en su grado de utilidad para informar la toma de decisiones óptima en cuanto al tratamiento médico y quirúrgico de las IPA.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, tanto la clásica clasificación de las IPA de Tsukayama, como la más reciente de Zimmerli, en: 1) infecciones hematógenas, 2) postoperatorias precoces (primer mes post-cirugía) y 3) postoperatorias tardías (más allá del primer mes), es útil para la decisión del tratamiento quirúrgico. Así, tanto las IAH como las IPP podrían curarse con desbridamiento y retención de implante, mientras que la curación de las infecciones postoperatorias tardías o crónicas requerirían la extracción de la prótesis. En el caso de la categoría de los CIP de la clasificación de Tsukayama, la cirugía ya habría sido realizada (recambio en un tiempo). En los últimos años, se ha sugerido, no obstante, que las IPA que se presentan en los tres primeros meses tras el implante de la prótesis, podrían curarse con DAIR [167, 168, 249, 250, 275]. Estas clasificaciones, sin embargo, no han aportado información acerca del tratamiento antimicrobiano empírico más adecuado en cada categoría. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, podría ser útil considerar una categoría adicional en las clasificaciones mencionadas, que sería la correspondiente al segundo y tercer mes tras el implante de la prótesis. Así, podría proponerse la siguiente clasificación, que incluye recomendaciones terapéuticas, tanto sobre el tratamiento quirúrgico como de terapia antimicrobiana empírica:

- Infección hematógena. El tratamiento con DAIR podría ser curativo, y la antibioterapia inicial con un antiestafilocócico anti-SARM y una cefalosporina de tercera generación podría ser adecuada.
- Infección postoperatoria precoz en el primer mes tras la cirugía. El tratamiento quirúrgico recomendado sería el DAIR. Y el tratamiento antimicrobiano sugerido sería el de mayor espectro de entre todas las categorías de IPA, con cobertura de antiestafilococos resistentes a los betalactámicos, enterobacterias (incluidas las productoras de BLEA en determinadas circunstancias) y *P. aeruginosa*.
- Infección postoperatoria precoz del segundo y tercer mes tras la cirugía. Aunque sobre este punto hay más debate, podría considerarse el tratamiento con DAIR [167, 168, 249, 250, 267, 275, 276]. Y en cuanto al tratamiento antibiótico, la cobertura antipseudomónica o frente a enterobacterias productoras de BLEA podría considerarse innecesaria, siendo el resto similar a la infección del primer mes.
- Infección postoperatoria tardía (más allá del tercer mes de la cirugía). La curación de la IPA requiere el explante de la prótesis. Si esta situación se realiza mediante el recambio de la artroplastia en dos tiempos, parece razonable utilizar únicamente un antibiótico antiestafilocócico. En el caso del recambio en un tiempo, probablemente la adición de una cefalosporina de tercera generación podría estar indicada.

Como cualquier otra recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico, esta puede ser debatible, puesto que no está claro –entre otras cosas- qué porcentaje de microorganismos podría ser razonable dejar de cubrir con la terapia antibiótica seleccionada. En el caso de la reciente guía de tratamiento de la neumonía nosocomial de la IDSA, el dintel de riesgo aceptable parece situarse en el 20 % [277]. Entre los aspectos que pueden hacer modificar las pautas sugeridas, está sin duda la gravedad de la presentación del cuadro. Por otra parte, la retirada de la prótesis para su reimplante en un segundo tiempo versus el tratamiento con DAIR o el recambio de la prótesis en un tiempo, puede influir en cuan garantista sea el tratamiento que se instaure. Por último, la duración de la terapia empírica en cada una de estas circunstancias, desde unos pocos días (hasta disponer del resultado microbiológico), hasta varias semanas o meses (en caso de ausencia de diagnóstico de la

etiología microbiana) será un aspecto de peso a considerar en la selección de la antibioterapia en el corto, medio y largo plazo.

Adicionalmente, el conocimiento de la etiología microbiana de las IPA es importante para la elección de la profilaxis quirúrgica en el implante de las artroplastias. Un estudio realizado por nuestro grupo demostró que, diferentes pautas de profilaxis quirúrgica (cefazolina, cefuroxima y vancomicina, solas o combinadas con gentamicina), evaluadas en los pacientes a los que se colocó una PTC o una PTR, globalmente mostraron actividad bactericida contra los microorganismos aislados en los cultivos intraoperatorios, aunque de distinta intensidad con los distintos regímenes profilácticos analizados (Anexo 2).

Como se ha comentado anteriormente, el éxito del tratamiento de una IPA no solo (ni siempre) se fundamenta en la erradicación microbiológica y la consiguiente curación de la infección. La funcionalidad de la articulación, la calidad de vida, y la satisfacción global del paciente, son sin duda aspectos muy relevantes cuándo se evalúa el resultado del tratamiento de la infección de una artroplastia.

En nuestro estudio nos centramos en un aspecto clave del resultado funcional de una artroplastia de rodilla y cadera, como es la capacidad de deambulación postquirúrgica. No es un aspecto que se haya analizado de forma específica en estudios previos, en los que habitualmente se han realizado otro tipo de evaluaciones del resultado funcional de este tipo de prótesis (tanto infectadas, como no infectadas). Además, la mayoría de los trabajos anteriores han analizado del resultado del tratamiento de las IPA en función de la estrategia quirúrgica terapéutica empleada. Así, se han publicado algunos artículos en los que el tratamiento con DAIR obtendría resultados funcionales similares a los de los pacientes sin IPA [246–249]. Sin embargo, en otro estudio [250] el resultado del DAIR fue peor que en los controles (pacientes sin infección); no obstante, al analizar el subgrupo de pacientes que solo requirió un desbridamiento como tratamiento quirúrgico de la infección, el resultado fue similar al de los pacientes sin IPA. De hecho, dos trabajos adicionales [247, 248] han mostrado que, si el DAIR fracasa y se requiere otra cirugía adicional, el resultado es peor que en los pacientes sin infección. En general, los estudios coinciden en que los pacientes con IPA tratados con un recambio de la prótesis en dos tiempos tienen peores resultados funcionales que los pacientes que no han tenido una IPA [247, 248]. Además, estos pacientes presentan un mayor número de complicaciones, relacionadas con el mayor número de cirugías y la posibilidad de nuevas infecciones quirúrgicas [251]. De todos modos, hay que considerar que las escalas de evaluación

del resultado funcional fueron distintas en la mayoría de los trabajos, por lo que los resultados son difíciles de comparar. Adicionalmente, el momento de evaluación del resultado funcional fue variable, no solo entre estudios, sino también entre los propios pacientes incluidos en la mayoría de estos estudios. Todos estos aspectos ponen de manifiesto la necesidad de avanzar en definir formas más homogéneas y estandarizadas de evaluar los resultados funcionales de los pacientes a los que se implanta una artroplastia, tanto en el tipo de evaluación como el momento de realizarla [149].

En nuestro estudio evaluamos la capacidad de deambulación habitual de los pacientes con prótesis de cadera y rodilla infectadas, al cabo de un año de la última cirugía, en comparación con pacientes similares que no habían tenido IPA. Para ello, utilizamos una sencilla escala que dividió la capacidad de caminar en cuatro categorías, dependiendo de la necesidad, o no, de hacer uso de algún dispositivo de soporte (una o dos muletas o bastones), o incluso de la incapacidad de caminar. El hecho de ser un estudio retrospectivo impidió hacer análisis más complejos o utilizar alguna de las escalas mencionadas anteriormente. Sin embargo, la interpretación de los resultados es sencilla y clínicamente relevante. Analizamos los tres diferentes tipos de prótesis (PTC, PTR y PPC) por separado, y en todos los grupos, se observó una peor capacidad deambulatoria en los pacientes que habían tenido una IPA que en los pacientes con similares características que no habían tenido infección. En el análisis ajustado, en los pacientes con PTC y PTR el resultado fue peor, además, si tenían una edad más avanzada y un mayor índice de comorbilidad, como se ha reflejado previamente en otros estudios [246]. En los pacientes con PPC no se alcanzó la significación estadística para estos dos factores adicionales, posiblemente por el menor tamaño muestral.

A pesar de que no era uno de los objetivos principales de nuestro estudio, al analizar el resultado en función del tratamiento quirúrgico empleado (DAIR o recambio de la prótesis), básicamente se mantuvieron los mismos resultados, a diferencia de lo encontrado en algunos estudios previos en el caso del DAIR.

Nuestros resultados demuestran de forma concluyente el efecto deletéreo de las IPA en la capacidad de deambulación posquirúrgica de los pacientes a los que se les implanta una artroplastia de rodilla y cadera. Las explicaciones pueden ser de distinta índole, como una menor movilidad durante los periodos de hospitalización o el periodo entre las dos cirugías de un recambio en dos tiempos, o incluso aspectos psicológicos, entre otros. Pero sin duda es un aspecto a tener en cuenta en el momento de analizar los riesgos quirúrgicos y de informar a los pacientes. Y particularmente, subrayan la importancia de impulsar las medidas necesarias para prevenir las IPA.

7

Conclusiones

Conclusiones

Las conclusiones obtenidas en relación con los objetivos específicos planteados son:

CONCLUSIÓN 1. Las infecciones de prótesis articulares adquiridas por vía hematógena son mayoritariamente monomicrobianas (9,7 %) y están causadas principalmente por *Staphylococcus aureus* y estreptococos (casi el 70 % de los casos), seguidas por *Escherichia coli*. Algo más del 10 % de estas infecciones se producen por micrororganismos multirresistentes (8,3 % son *S. aureus* resistentes a meticilina).

Las infecciones perioperatorias son las más frecuentes. Las precoces (que se presentan en el primer mes tras el implante de la prótesis) son más a menudo polimicrobianas (27.2 %) y están causadas por microorganismos más virulentos (*S. aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y enterococos) y multirresistentes (24 %; 11 % *S. aureus* resistentes a meticilina). En los intervalos de tiempo desde el implante de la artroplastia (primer mes, segundo y tercer mes, cuarto mes hasta el año, y más de un año tras la cirugía) se observa una tendencia lineal decreciente en cuanto a este tipo de microorganismos e infecciones, y un aumento creciente de las infecciones monomicrobianas y causadas por patógenos poco virulentos (estafilococos coagulasa negativa y *Cutibacterium* spp., principalmente).

CONCLUSIÓN 2. Las clasificaciones actuales de las infecciones de prótesis articulares son útiles para hacer recomendaciones sobre el tratamiento quirúrgico más adecuado. Sin embargo, no incluyen indicaciones sobre el tratamiento antibiótico empírico. Así, la clasificación de Tsukayama, y la más reciente clasificación de Zimmerli, coinciden en definir tres categorías de infección de prótesis articulares: 1) hematógena, 2) postoperatoria precoz, definida como la que se produce en el primer

mes tras la cirugía y 3) crónica: adquirida perioperatoriamente, que se manifiesta después del primer mes tras el implante protésico. La primera y la segunda pueden tratarse con desbridamiento quirúrgico, sin retirada de la prótesis. La tercera, requiere la retirada del implante para su curación. De acuerdo con nuestros resultados, proponemos una cuarta categoría adicional: las infecciones postoperatorias que se presentan entre el segundo y el tercer mes tras la cirugía. Estas infecciones también serían susceptibles de curarse con desbridamiento quirúrgico, sin retirada del implante. Además, las características microbianas de esta categoría la diferencian del resto de las infecciones adquiridas perioperatoriamente, lo que permite establecer recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico específicas.

CONCLUSIÓN 3. Las diferencias encontradas, en cuanto a la etiología microbiana, permiten proponer el tratamiento antibiótico empírico inicial más adecuado para cada categoría de infección protésica:

- Infección hematógena. La antibioterapia inicial podría realizarse con un antimicrobiano activo frente a los estafilococos resistentes a la meticilina (glicopéptido o daptomicina) y una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima).
- Infección postoperatoria del primer mes tras la cirugía. El tratamiento antimicrobiano propuesto sería el de mayor espectro de entre todas las categorías de infección protésica, con cobertura de antiestafilococos resistentes a los betalactámicos, enterobacterias (incluidas las productoras de BLEA en determinadas circunstancias) y *P. aeruginosa* (glicopéptido o vancomicina junto con ceftacidima, cefepime, piperacilina-tazobactam o meropenem).
- Infección postoperatoria del segundo y tercer mes tras la cirugía. La cobertura antipseudomónica o de las enterobacterias productoras de BLEA podría considerarse innecesaria, siendo el resto similar a la infección del primer mes. Podría, por tanto, recomendarse un antimicrobiano frente a estafilococos resistentes a la meticilina (glicopéptido o daptomicina) y una cefalosporina de tercera generación.
- Infección postoperatoria tardía (más allá del tercer mes de la cirugía) o crónica. Podría recomendarse la utilización empírica únicamente de un antibiótico antiestafilocócico (glicopéptido o daptomicina), en caso de realizarse recambio de la prótesis en dos tiempos. En

el caso del recambio en un tiempo, la adición de una cefalosporina de tercera generación podría estar justificada.

CONCLUSIÓN 4. Los pacientes a los que se les implanta una artroplastia de cadera y rodilla, y que desarrollan una infección de la prótesis -curada con el primer tratamiento médico-quirúrgico empleado-, tienen un peor resultado funcional deambulatorio que los pacientes sin infección. En el caso de las prótesis totales de rodilla y cadera, los pacientes con infección necesitan con mayor frecuencia un dispositivo de ayuda para la deambulación (muleta o bastón). Los pacientes con una prótesis parcial de cadera precisan de dos muletas o bastones para deambular, o son incapaces de caminar, más a menudo que los pacientes sin infección.

8

Líneas de trabajo futuro

Líneas de trabajo futuro

Muchos estudios han analizado y siguen evaluando las importantes y diversas consecuencias deletéreas de las infecciones de prótesis articulares, tanto para el paciente como para el sistema sanitario. Hemos demostrado con nuestro trabajo que los pacientes que presentan una infección de una prótesis de rodilla o cadera -y que se curan con el primer tratamiento empleado-, es decir, en el mejor escenario posible (sin necesidad de cirugías, ni antibioterapias posteriores), tienen un peor pronóstico deambulatorio que los pacientes similares sin infección de la prótesis. No obstante, es preciso evaluar mejor las consecuencias de las infecciones de las artroplastias; en primer lugar, profundizando y estandarizando las definiciones, y, en segundo lugar, realizando estudios prospectivos multicéntricos, preferentemente multinacionales. El objetivo último más relevante es la prevención de las infecciones de las prótesis articulares, pero el análisis de la eficacia, eficiencia y efectividad de las medidas preventivas a implementar debe tener en cuenta las consecuencias que se pretenden evitar.

La prevención de las infecciones de las prótesis articulares, como las de otras infecciones quirúrgicas, requiere la implementación de un conjunto de medidas. Entre las más destacadas, aunque obviamente no la única, se encuentra la profilaxis antimicrobiana empleada en la cirugía en la que se implanta la artroplastia. Esta medida ha demostrado fehacientemente su eficacia, aunque no está claro cual es la pauta profiláctica más adecuada. Es bien conocido que la profilaxis quirúrgica antimicrobiana debe cubrir los microorganismos que se encuentran más a menudo en el campo quirúrgico y que producen infecciones con más frecuencia en cada procedimiento concreto. Nuestro estudio ha permitido conocer en profundidad la etiología microbiana actual de las infecciones de prótesis articular adquiridas perioperatoriamente. Este es el punto de partida para evaluar las posibles pautas profilácticas mas eficaces. Sin embargo, mientras que ha sido una práctica común

el empleo del mismo tipo de profilaxis quirúrgica en todos los pacientes a los que se implanta una prótesis articular, probablemente debemos avanzar hacia una mayor individualización de las pautas profilácticas, teniendo en cuenta los riesgos de cada paciente o grupo de pacientes.

Finalmente, nuestro trabajo nos ha permitido sugerir una serie de pautas antimicrobianas empíricas dependiendo de la categoría de infección protésica a la que nos enfrentamos. Sin embargo, la adecuación de estas pautas debe ser demostrada.

Como consecuencia de todo lo anterior, las líneas de investigación futura planteadas pueden resumirse brevemente en las siguientes:

- Estandarizar la forma de medir las distintas consecuencias de las infecciones de prótesis articulares, teniendo en cuenta tanto la perspectiva del paciente, como la perspectiva social y económica; validar las mediciones y emplearlas en estudios multicéntricos multinacionales, con metodologías adecuadas.
- Analizar las posibles pautas profilácticas antimicrobianas a utilizar durante el implante de una artroplastia, teniendo en cuenta la etiología actual de las infecciones de prótesis articular.
- Evaluar el efecto de las pautas de tratamiento antibiótico empírico recomendadas en las distintas categorías de infección protésica en cuanto a su seguridad y eficacia.
- Identificar el perfil de pacientes con mayor riesgo de infección por microorganismos multirresistentes, de modo que se pueda optimizar tanto la profilaxis quirúrgica como el tratamiento empírico, haciendo un uso racional de los antimicrobianos disponibles.

9

Bibliografía

Bibliografía

- [1] Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, Mont MA. Hip arthroplasty. *Lancet*. 2012;380(9855):1768–1777.
- [2] Carr AJ, Robertsson O, Graves S, Price AJ, Arden NK, Judge A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2012;379(9823):1331–1340.
- [3] Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(4):780–785.
- [4] OECD. Hip and knee replacement, in *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*, OECD Publishing; 2019. OECD Publishing.
- [5] MSSI. *Indicadores y Eje de Análisis del CMBD*; 2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. Consultado el 2 de noviembre de 2020.
- [6] Domingo L, Arias J, Martínez O, Espallargues M. Catalan Arthroplasty Register. Third report (2005-2014) *Informes AQUAS*; 2017.
- [7] Schwarz EM, Parvizi J, Gehrke T, Aiyer A, Battenberg A, Brown SA, et al. 2018 international consensus meeting on musculoskeletal infection: research priorities from the general assembly questions. *J Orthop Res*. 2019;37(5):997–1006.
- [8] Programa de Vigilància de les Infeccions Nosocomials als Hospitals de Catalunya; 2018. Programa VINCat.
- [9] Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302–345.
- [10] Owens C, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect*. 2008;70:3–10.
- [11] Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect*. 2011;63(1):17–22.

- [12] Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, Barbari EF, Baddour LM, Lohse CM, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of hematogenous prosthetic joint infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2016;129(2):221–e11.
- [13] Dufour S, Piroth L, Chirouze C, Tattevin P, Becker A, Braquet P, et al.; Oxford University Press US. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection in Patients With Prosthetic Joints in the Prospective VIRSTA Cohort Study: Frequency and Time of Occurrence of Periprosthetic Joint Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz515.
- [14] Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003;163(17):2066–2072.
- [15] Anwar H, Strap J, Costerton J. Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(7):1347.
- [16] Molina-Manso D, del Prado G, Ortiz-Pérez A, Manrubia-Cobo M, Gómez-Barrena E, Cordero-Ampuero J, et al. In vitro susceptibility to antibiotics of staphylococci in biofilms isolated from orthopaedic infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(6):521–523.
- [17] Ricciardi BF, Muthukrishnan G, Masters E, Ninomiya M, Lee CC, Schwarz EM. *Staphylococcus aureus* evasion of host immunity in the setting of prosthetic joint infection: biofilm and beyond. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(3):389–400.
- [18] Alamanda V, Springer B. The prevention of infection: 12 modifiable risk factors. *Bone Joint J.* 2019;101(1_Suppl_A):3–9.
- [19] Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(9):775–782.
- [20] Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty: a register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(1):38–47.
- [21] Dowsey MM, Choong PF. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(6):1577–1581.
- [22] Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty.* 2009;24(6):105–109.

- [23] Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;392:15–23.
- [24] Kapadia BH, Issa K, Pivec R, Bonutti PM, Mont MA. Tobacco use may be associated with increased revision and complication rates following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29(4):777–780.
- [25] Kapadia BH, Johnson AJ, Naziri Q, Mont MA, Delanois RE, Bonutti PM. Increased revision rates after total knee arthroplasty in patients who smoke. *J Arthroplasty.* 2012;27(9):1690–1695.
- [26] Fini M, Giavaresi G, Salamanna F, Veronesi F, Martini L, De Mattei M, et al. Harmful lifestyles on orthopedic implantation surgery: a descriptive review on alcohol and tobacco use. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(6):633–644.
- [27] Coste J, Reig S, Trojani C, Berg M, Walch G, Boileau P. The management of infection in arthroplasty of the shoulder. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(1):65–69.
- [28] Jeys L, Grimer R, Carter S, Tillman R. Periprosthetic infection in patients treated for an orthopaedic oncological condition. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(4):842–849.
- [29] Fujiwara T, Ebihara T, Kitade K, Setsu N, Endo M, Iida K, et al. Risk Factors of Periprosthetic Infection in Patients with Tumor Prostheses Following Resection for Musculoskeletal Tumor of the Lower Limb. *J Clin Med.* 2020;9(10):3133.
- [30] Cordero-Ampuero J, de Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(12):3268–3277.
- [31] Namba R, Inacio M, Paxton E. Risk factors associated with surgical site infection in 30 491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(10):1330–1338.
- [32] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(7):1710–1715.
- [33] Babu JM, Kalagara S, Durand W, Antoci V, Deren ME, Cohen E. Sarcopenia as a risk factor for prosthetic infection after total hip or knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2019;34(1):116–122.
- [34] Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(2):412–418.

- [35] Ravi B, Escott B, Shah PS, Jenkinson R, Chahal J, Bogoch E, et al. A systematic review and meta-analysis comparing complications following total joint arthroplasty for rheumatoid arthritis versus for osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):3839–3849.
- [36] Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, 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):1713–1720.
- [37] Borgas Y, Gülfe A, Kindt M, Stefánsdóttir A. Anti-rheumatic treatment and prosthetic joint infection: an observational study in 494 elective hip and knee arthroplasties. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):1–8.
- [38] Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, et al. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(5):469–475.
- [39] Cordtz RL, Zobbe K, Højgaard P, Kristensen LE, Overgaard S, Odgaard A, et al. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):281–288.
- [40] Uçkay I, Lübbecke A, Emonet S, Tovmirzaeva L, Stern R, Ferry T, et al. Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *J Infect.* 2009;59(5):337–345.
- [41] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):8–16.
- [42] Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010;362(1):9–17.
- [43] Romero-Palacios A, Petruccelli D, Main C, Winemaker M, de Beer J, Mertz D. Screening for and decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers before total joint replacement is associated with lower *S aureus* prosthetic joint infection rates. *Am J Infect Control.* 2020;48(5):534–537.
- [44] Malcolm TL, Robinson LD, Klika AK, Ramanathan D, Higuera CA, Murray TG. Predictors of *Staphylococcus aureus* colonization and results after decolonization. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2016;2016.

- [45] Scholten R, Hannink G, Willemsen K, Mascini EM, Somford MP, Schreurs BW, et al. Pre-operative *Staphylococcus aureus* screening and eradication: does it help to reduce early prosthetic joint infection? *Bone Joint J.* 2020;102(10):1341–1348.
- [46] Stambough JB, Nam D, Warren DK, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL, et al. Decreased hospital costs and surgical site infection incidence with a universal decolonization protocol in primary total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017;32(3):728–734.
- [47] Williams DM, Miller AO, Henry MW, Westrich GH, Ghomrawi HM. Cost-effectiveness of *Staphylococcus aureus* decolonization strategies in high-risk total joint arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 2017;32(9):S91–S96.
- [48] Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez-Vélez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(12):3822–3829.
- [49] Weale R, El-Bakri F, Saeed K. Pre-operative asymptomatic bacteriuria: a risk factor for prosthetic joint infection? *J Hosp Infect.* 2019;101(2):210–213.
- [50] Sousa RJ, Abreu MA, Wouthuyzen-Bakker M, Soriano AV. Is routine urinary screening indicated prior to elective total joint arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2019;34(7):1523–1530.
- [51] Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1247–1254.
- [52] Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion.* 2005;45(1):103–110.
- [53] Peel T, Dowsey M, Daffy J, Stanley P, Choong P, Buising K. Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. *J Hosp Infect.* 2011;79(2):129–133.
- [54] Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(11):2102–2109.
- [55] Signore A, Sconfienza LM, Borens O, Glaudemans AW, Cassar-Pullicino V, Trampuz A, et al. Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by

- the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(4):971–988.
- [56] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty*. 2018;33(5):1309–1314.
- [57] Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorlí L, et al. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *Int Orthop*. 2017;41(7):1315–1319.
- [58] McArthur B, Abdel M, Taunton M, Osmon D, Hanssen A. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. *Bone Joint J*. 2015;97(7):939–944.
- [59] Bilgen Ö, Atici T, Durak K, Karaeminoğullari O, Bilgen M. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res*. 2001;29(1):7–12.
- [60] Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF- α : markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(1):94–99.
- [61] Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B, et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One*. 2014;9(2):e89045.
- [62] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HR, Tan TL, Parvizi J. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(17):1419–1427.
- [63] Wang Y, Man Z, Yuan T, Cao H, Sun S. Reliability of d-dimer determination in diagnosis of peri-prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020.
- [64] Li R, Shao HY, Hao LB, Yu BZ, Qu PF, Zhou YX, et al. Plasma fibrinogen exhibits better performance than plasma D-dimer in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a multicenter retrospective study. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(7):613–619.
- [65] Arvieux C, Common H. New diagnostic tools for prosthetic joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res*, volume=105, number=1, pages=S23–S30, year=2019, publisher=Elsevier.

- [66] Gomez-Urena EO, Tande AJ, Osmon DR, Berbari EF. Diagnosis of prosthetic joint infection: cultures, biomarker and criteria. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):219–235.
- [67] Qu X, Zhai Z, Liu X, Li H, Wu C, Li Y, et al. Evaluation of white cell count and differential in synovial fluid for diagnosing infections after total hip or knee arthroplasty. *PLoS One.* 2014;9(1):e84751.
- [68] Ghanem E, Parvizi J, Burnett RSJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(8):1637–1643.
- [69] Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, Hozack WJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection diagnosis: a complete understanding of white blood cell count and differential. *J Arthroplasty.* 2012;27(9):1589–1593.
- [70] Chalmers PN, Sporer SM, Levine BR. Correlation of aspiration results with periprosthetic sepsis in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29(2):438–442.
- [71] Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(9):1869–1875.
- [72] Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(7):594–600.
- [73] Higuera CA, Zmistowski B, Malcom T, Barsoum WK, Sporer SM, Mommsen P, et al. Synovial fluid cell count for diagnosis of chronic periprosthetic hip infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(9):753–759.
- [74] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):2992.
- [75] Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(24):2242–2248.
- [76] De Vecchi E, Villa F, Bortolin M, Toscano M, Tacchini L, Romanò CL, et al. Leucocyte esterase, glucose and C-reactive protein in the diagnosis of prosthetic joint infections: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(6):555–560.

- [77] Aggarwal VK, Tischler E, Ghanem E, Parvizi J. Leukocyte esterase from synovial fluid aspirate: a technical note. *J Arthroplasty*. 2013;28(1):193–195.
- [78] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK, et al. The leukocyte esterase strip test has practical value for diagnosing periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty: a multicenter study. *J Arthroplasty*. 2017;32(11):3519–3523.
- [79] Tarabichi M, Fleischman AN, Shahi A, Tian S, Parvizi J. Interpretation of leukocyte esterase for the detection of periprosthetic joint infection based on serologic markers. *J Arthroplasty*. 2017;32(9):S97–S100.
- [80] Wang C, Li R, Wang Q, Wang C. Synovial fluid leukocyte esterase in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(3):245–253.
- [81] Li R, Lu Q, Zhou YG, Chai W, Lu SB, Chen JY. Centrifugation may change the results of leukocyte esterase strip testing in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(9):2981–2985.
- [82] Ricciardi BF, Muthukrishnan G, Masters EA, Kaplan N, Daiss JL, Schwarz EM. New developments and future challenges in prevention, diagnosis, and treatment of prosthetic joint infection. *J Orthop Res*. 2020;38(7):1423–1435.
- [83] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(17):1439–1445.
- [84] Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, Farias-Kovac M, Barsoum WK, Higuera CA. α -Defensin accuracy to diagnose periprosthetic joint infection—best available test? *J Arthroplasty*. 2016;31(2):456–460.
- [85] Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M, Lausmann C, Kendoff D, Gehrke T. How reliable is the alpha-defensin immunoassay test for diagnosing periprosthetic joint infection? A prospective study. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(2):408–415.
- [86] Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha defensin lateral flow test for diagnosis of periprosthetic joint infection: not a screening but a confirmatory test. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(9):742–750.
- [87] Plate A, Stadler L, Sutter R, Anagnostopoulos A, Frustaci D, Zbinden R, et al. Inflammatory disorders mimicking periprosthetic joint infections may result in false-positive α -defensin. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1212–e1.

- [88] Berger P, Van Cauter M, Driesen R, Neyt J, Cornu O, Bellemans J. Diagnosis of prosthetic joint infection with alpha-defensin using a lateral flow device: a multicentre study. *Bone Joint J.* 2017;99(9):1176–1182.
- [89] Gehrke T, Lausmann C, Citak M, Bonanzinga T, Frommelt L, Zahar A. The accuracy of the alpha defensin lateral flow device for diagnosis of periprosthetic joint infection: comparison with a gold standard. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(1):42–48.
- [90] Balato G, Franceschini V, Ascione T, Lamberti A, D’Amato M, Ensini A, et al. High performance of α -defensin lateral flow assay (Synovasure) in the diagnosis of chronic knee prosthetic infections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(6):1717–1722.
- [91] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(11):3254–3262.
- [92] Wang C, Wang Q, Li R, Duan JY, Wang CB. Synovial fluid C-reactive protein as a diagnostic marker for periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(16):1987.
- [93] Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, et al. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2015;97(2):173–176.
- [94] Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJ, Ottink K, Kampinga GA, Wagenmakers-Huizenga L, Jutte PC, et al. Synovial calprotectin: an inexpensive biomarker to exclude a chronic prosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2018;33(4):1149–1153.
- [95] Qin L, Li X, Wang J, Gong X, Hu N, Huang W. Improved diagnosis of chronic hip and knee prosthetic joint infection using combined serum and synovial IL-6 tests. *Bone Joint Res.* 2020;9(9):587–592.
- [96] Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(12):1807–1813.
- [97] Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, et al. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(18):1700–1711.
- [98] Fink B, Gebhard A, Fuerst M, Berger I, Schäfer P. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(3):956–964.

- [99] Bori G, Soriano A, García S, Gallart X, Mallofre C, Mensa J. Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(5):591.
- [100] Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. *Propionibacterium acnes*: an agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect.* 2007;55(2):119–124.
- [101] Grosso MJ, Frangiamore SJ, Ricchetti ET, Bauer TW, Iannotti JP. Sensitivity of frozen section histology for identifying *Propionibacterium acnes* infections in revision shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(6):442–447.
- [102] Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, et al. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol.* 2011;24(4):579–584.
- [103] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, 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.
- [104] Cahir J, Toms A, Marshall T, Wimhurst J, Nolan J. CT and MRI of hip arthroplasty. *Clin Radiol.* 2007;62(12):1163–1171.
- [105] Roth TD, Maertz NA, Parr JA, Buckwalter KA, Choplin RH. CT of the hip prosthesis: appearance of components, fixation, and complications. *Radiographics.* 2012;32(4):1089–1107.
- [106] Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling M, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(5):892–909.
- [107] Verberne SJ, Temmerman OP, Vuong BH, Raijmakers PG. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for diagnosing periprosthetic hip infection: the importance of diagnostic criteria. *Int Orthop.* 2018;42(9):2025–2034.
- [108] Johnson AJ, Zywiell MG, Stroh DA, Marker DR, Mont MA. Should gram stains have a role in diagnosing hip arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(9):2387–2391.
- [109] Morgan PM, Sharkey P, Ghanem E, Parvizi J, Clohisy JC, Burnett RSJ, et al. The value of intraoperative Gram stain in revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(9):2124–2129.

- [110] Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karau MJ, Schmidt SM, Urena EOG, et al. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2280–2287.
- [111] Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal VK, Moric M, Segreti J, Huddleston III JI, et al. Should draining wounds and sinuses associated with hip and knee arthroplasties be cultured? *J Arthroplasty.* 2013;28(8):133–136.
- [112] Cuñé J, Soriano A, Martínez JC, García S, Mensa J. A superficial swab culture is useful for microbiologic diagnosis in acute prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(2):531–535.
- [113] Qu X, Zhai Z, Wu C, Jin F, Li H, Wang L, et al. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3830–3834.
- [114] Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol.* 2001;39(12):4468–4471.
- [115] Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(8):2238–2243.
- [116] Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Optimal periprosthetic tissue specimen number for diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2017;55(1):234–243.
- [117] Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Improved diagnosis of prosthetic joint infection by culturing periprosthetic tissue specimens in blood culture bottles. *mBio.* 2016;7(1).
- [118] Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS.* 2017;125(4):353–364.
- [119] Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(11):1403–1409.
- [120] Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, et al. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure. *Clin Infect Dis.* 2015;61(3):332–341.

- [121] Esteban J, Marín M, Meseguer MA, Somolino MS. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2009.
- [122] Ariza J, Euba G, Murillo Ó. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(6):380–390.
- [123] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007;357(7):654–663.
- [124] Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, et al. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect.* 2014;69(1):35–41.
- [125] Prieto-Borja L, Auñón Á, Blanco A, Fernández-Roblas R, Gadea I, García-Cañete J, et al. Evaluation of the use of sonication of retrieved implants for the diagnosis of prosthetic joint infection in a routine setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(4):715–722.
- [126] Yan Q, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Mandrekar JN, Osmon DR, Abdel MP, et al. Comparison of diagnostic accuracy of periprosthetic tissue culture in blood culture bottles to that of prosthesis sonication fluid culture for diagnosis of prosthetic joint infection (PJI) by use of Bayesian latent class modeling and IDSA PJI criteria for classification. *J Clin Microbiol.* 2018;56(6).
- [127] Stylianakis A, Schinas G, Thomaidis PC, Papaparaskevas J, Ziogas DC, Gamaletsou MN, et al. Combination of conventional culture, vial culture, and broad-range PCR of sonication fluid for the diagnosis of prosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;92(1):13–18.
- [128] Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(7):1827–1836.
- [129] Tani S, Lepetos P, Stylianakis A, Vlamis J, Birbas K, Kaklamanos I. Superiority of the sonication method against conventional periprosthetic tissue cultures for diagnosis of prosthetic joint infections. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018;28(1):51–57.
- [130] Sebastian S, Malhotra R, Sreenivas V, Kapil A, Chaudhry R, Dhawan B. Sonication of orthopaedic implants: A valuable technique for diagnosis of prosthetic joint infections. *J Microbiol Methods.* 2018;146:51–54.

- [131] Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res.* 2011;29(4):617–622.
- [132] Sambri A, Cadossi M, Giannini S, Pignatti G, Marcacci M, Neri MP, et al. Is treatment with dithiothreitol more effective than sonication for the diagnosis of prosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2018;476(1):137.
- [133] Vasoo S, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Mandrekar JN, Hanssen AD, Abdel MP, et al. Evaluation of the FilmArray blood culture ID panel on biofilms dislodged from explanted arthroplasties for prosthetic joint infection diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2015;53(8):2790–2792.
- [134] Portillo ME, Salvadó M, Sorli L, Alier A, Martínez S, Trampuz A, et al. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J Infect.* 2012;65(6):541–548.
- [135] Wang C, Huang Z, Li W, Fang X, Zhang W. Can metagenomic next-generation sequencing identify the pathogens responsible for culture-negative prosthetic joint infection? *BMC Infect Dis.* 2020;20:1–7.
- [136] Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3501–3508.
- [137] Ryu SY, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Mandrekar JN, Patel R. Low sensitivity of periprosthetic tissue PCR for prosthetic knee infection diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(4):448–453.
- [138] Bémer P, Plouzeau C, Tande D, Léger J, Giraudeau B, Valentin AS, et al. Evaluation of 16S rRNA gene PCR sensitivity and specificity for diagnosis of prosthetic joint infection: a prospective multicenter cross-sectional study. *J Clin Microbiol.* 2014;52(10):3583–3589.
- [139] Melendez DP, Greenwood-Quaintance KE, Berbari EF, Osmon DR, Mandrekar JN, Hanssen AD, et al. Evaluation of a genus-and group-specific rapid PCR assay panel on synovial fluid for diagnosis of prosthetic knee infection. *J Clin Microbiol.* 2016;54(1):120–126.
- [140] Malandain D, Bémer P, Leroy A, Léger J, Plouzeau C, Valentin AS, et al. Assessment of the automated multiplex-PCR Unyvero i60 ITI® cartridge system to diagnose prosthetic joint infection: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(1):83–e1.

- [141] Greenwood-Quaintance KE, Uhl JR, Hanssen AD, Sampath R, Mandrekar JN, Patel R. Diagnosis of prosthetic joint infection by use of PCR-electrospray ionization mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2014;52(2):642–649.
- [142] Liu K, Fu J, Yu B, Sun W, Chen J, Hao L. Meta-analysis of sonication prosthetic fluid PCR for diagnosing periprosthetic joint infection. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196418.
- [143] Wasterlain AS, Goswami K, Ghasemi SA, Parvizi J. Diagnosis of Periprosthetic Infection: Recent Developments. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(15):1366–1375.
- [144] Thoendel MJ, Jeraldo PR, Greenwood-Quaintance KE, Yao JZ, Chia N, Hanssen AD, et al. Identification of prosthetic joint infection pathogens using a shotgun metagenomics approach. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1333–1338.
- [145] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(2):147–154.
- [146] Esteban J, Gómez-Barrena E. An update about molecular biology techniques to detect orthopaedic implant-related infections. *EFORT Open Rev.* 2021;6(2):93–100.
- [147] Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Am Jung K. Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):3022–3030.
- [148] McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians. *Bone Joint J.* 2021;103(1):18–25.
- [149] Parvizi J, Gehrke T, Chen A. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2013;95(11):1450–1452.
- [150] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1645–1654.
- [151] T Tsukayama D, 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.
- [152] Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(suppl_1):S75–S80.

- [153] McPherson E, Tontz Jr W, Patzakis M, Woodsome C, Holtom P, Norris L, et al. Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop (Belle Mead, NJ)*. 1999;28(3):161.
- [154] McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;403:8–15.
- [155] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(5):2386–2391.
- [156] Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(7):1098–1100.
- [157] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):182–194.
- [158] Tseng SW, Chi CY, Chou CH, Wang YJ, Liao CH, Ho CM, et al. Eight years experience in treatment of prosthetic joint infections at a teaching hospital in Central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012;45(5):363–369.
- [159] Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(7):2374–2382.
- [160] Zaruta DA, Qiu B, Liu AY, Ricciardi BF. Indications and guidelines for debridement and implant retention for periprosthetic hip and knee infection. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(3):347–356.
- [161] Leone S, Borre S, Monforte Ad, Mordente G, Petrosillo N, Signore A, et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis*. 2010;14:S67–S77.
- [162] Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;404:125–131.
- [163] Fehring TK, Odum SM, Berend KR, Jiranek WA, Parvizi J, Bozic KJ, et al. Failure of irrigation and debridement for early postoperative periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(1):250–257.

- [164] Mont MA, Waldman B, Banerjee C, Pacheco IH, Hungerford DS. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1997;12(4):426–433.
- [165] Berdal JE, Skra I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjørnholt J, et al. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(10):843–845.
- [166] Engesæter LB, Dale H, Schrama JC, Hallan G, Lie SA. Surgical procedures in the treatment of 784 infected THAs reported to the Norwegian Arthroplasty Register: Best survival with 2-stage exchange revision, but also good results with debridement and retention of the fixed implant. *Acta Orthop*. 2011;82(5):530–537.
- [167] Jacobs AM, Valkering LJ, Bénard M, Meis JF, Goosen JH. Evaluation one year after DAIR treatment in 91 suspected early prosthetic joint infections in primary knee and hip arthroplasty. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(5):238.
- [168] Lesens O, Ferry T, Forestier E, Botelho-Nevers E, Pavese P, Piet E, et al. Should we expand the indications for the DAIR (debridement, antibiotic therapy, and implant retention) procedure for *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections? A multicenter retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1949–1956.
- [169] Tsang SJ, Ting J, Simpson A, Gaston P. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies. *Bone Joint J*. 2017;99(11):1458–1466.
- [170] Qu GX, Zhang CH, Yan SG, Cai XZ. Debridement, antibiotics, and implant retention for periprosthetic knee infections: a pooling analysis of 1266 cases. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):358.
- [171] Ottesen CS, Troelsen A, Sandholdt H, Jacobsen S, Husted H, Gromov K. Acceptable success rate in patients with periprosthetic knee joint infection treated with debridement, antibiotics, and implant retention. *J Arthroplasty*. 2019;34(2):365–368.
- [172] Byren I, Bejon P, Atkins B, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with ‘DAIR’ (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(6):1264–1271.
- [173] Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9):930–933.

- [174] Shohat N, Goswami K, Tan TL, Yayac M, Soriano A, Sousa R, et al. 2020 Frank Stinchfield Award: Identifying who will fail following irrigation and debridement for prosthetic joint infection: a machine learning-based validated tool. *Bone Joint J.* 2020;102(7 Supple B):11–19.
- [175] Jaén N, Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, García-Ramiro S, Bosch J, Mensa J, et al. Long-term outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with retention of prosthesis. *Rev Esp Quimioter.* 2012;25(3).
- [176] Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty.* 2010;25(7):1022–1027.
- [177] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;279(19):1537–1541.
- [178] El Helou O, Berbari E, Lahr B, Eckel-Passow J, Razonable R, Sia I, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(8):961–967.
- [179] Buchholz H, Elson R, Engelbrecht E, Lodenkamper H, Rottger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1981;63(3):342–353.
- [180] Klouche S, Leonard P, Zeller V, Lhotellier L, Graff W, Leclerc P, et al. Infected total hip arthroplasty revision: one-or two-stage procedure? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98(2):144–150.
- [181] Raut V, Siney P, Wroblewski B. One-stage revision of infected total hip replacements with discharging sinuses. *J Bone Joint Surg Br.* 1994;76(5):721–724.
- [182] Rudelli S, Uip D, Honda E, Lima ALL. One-stage revision of infected total hip arthroplasty with bone graft. *J Arthroplasty.* 2008;23(8):1165–1177.
- [183] Kandel CE, Jenkinson R, Daneman N, Backstein D, Hansen BE, Muller MP, et al. Predictors of Treatment Failure for Hip and Knee Prosthetic Joint Infections in the Setting of 1-and 2-Stage Exchange Arthroplasty: A Multicenter Retrospective Cohort. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(11):ofz452.
- [184] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Board T, Kay P, Wroblewski BM, et al. One-and two-stage surgical revision of peri-prosthetic joint infection of the hip: a pooled individual participant data analysis of 44 cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(10):933–946.

- [185] Pangaud C, Ollivier M, Argenson JN. Outcome of single-stage versus two-stage exchange for revision knee arthroplasty for chronic periprosthetic infection. *EFORT Open Rev.* 2019;4(8):495–502.
- [186] Rowan FE, Donaldson MJ, Pietrzak JR, Haddad FS. The role of one-stage exchange for prosthetic joint infection. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(3):370–379.
- [187] Stockley I, Mockford B, Hoad-Reddick A, Norman P. The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(2):145–148.
- [188] McKenna PB, O’Shea K, Masterson EL. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(4):489–494.
- [189] Silvestre A, Almeida F, Renovell P, Morante E, López R. Revision of infected total knee arthroplasty: two-stage reimplantation using an antibiotic-impregnated static spacer. *Clin Orthop Surg.* 2013;5(3):180–187.
- [190] Mortazavi SJ, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):3049.
- [191] Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005;135(17-18):243–251.
- [192] Ahmed SS, Begum F, Kayani B, Haddad FS. Risk factors, diagnosis and management of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(12):1063–1070.
- [193] Sierra RJ, Trousdale RT, Pagnano MW. Above-the-knee amputation after a total knee replacement: prevalence, etiology, and functional outcome. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(6):1000–1004.
- [194] Maheshwari AV, Gioe TJ, Kalore NV, Cheng EY. Reinfection after prior staged reimplantation for septic total knee arthroplasty: is salvage still possible? *J Arthroplasty.* 2010;25(6):92–97.
- [195] Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2012;36(1):65–71.

- [196] Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, MacDonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(10):2730–2736.
- [197] Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016.
- [198] Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, Del Toro M, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):O911–O919.
- [199] Puhto AP, Puhto T, Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(11):1143–1148.
- [200] Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, et al. Short-versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(3):310–316.
- [201] Escudero-Sanchez R, Senneville E, Digumber M, Soriano A, Del Toro M, Bahamonde A, et al. Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(4):499–505.
- [202] Moran E, Masters S, Berendt A, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins B. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* 2007;55(1):1–7.
- [203] Peel T, Cheng A, Choong P, Buising K. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. *J Hosp Infect.* 2012;82(4):248–253.
- [204] Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1113–1119.
- [205] Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):732–e1.
- [206] Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(10):1434–45.

- [207] Marculescu C, Berbari E, Hanssen A, Steckelberg J, Harmsen S, Mandrekar J, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):471–478.
- [208] Sharma D, Douglas J, Coulter C, Weinrauch P, Crawford R. Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric peri-operative antibiotics. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008;16(3):339–342.
- [209] Lee J, Kang CI, Lee J, Joung M, Moon S, Wi Y, et al. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect*. 2010;75(4):273–276.
- [210] Cobo J, San Miguel LG, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz J, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(11):1632–1637.
- [211] Wang FD, Wang YP, Chen CF, Chen HP. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(6):717–722.
- [212] Pandey R, Berendt A, Athanasou N, Group OCS, et al. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000;120(10):570–574.
- [213] Triffault-Fillit C, Ferry T, Laurent F, Pradat P, Dupieux C, Conrad A, et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):353–358.
- [214] Zeller V, Kerroumi Y, Meyssonier V, Heym B, Metten MA, Desplaces N, et al. Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint-infection microbiological patterns in a large cohort. *J Infect*. 2018;76(4):328–334.
- [215] Benito N, Franco M, Coll P, Gálvez ML, Jordán M, López-Contreras J, et al. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties. *J Orthop Res*. 2014;32(5):633–637.
- [216] Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg*. 2014;27(05):399–406.

- [217] Papadopoulos A, Ribera A, Mavrogenis AF, Rodriguez-Pardo D, Bonnet E, Salles MJ, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative prosthetic joint infections: Role of surgery and impact of colistin administration. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(3):294–301.
- [218] Cobo J, Del Pozo JL. Prosthetic joint infection: diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(9):787–802.
- [219] Li Gq, Guo Ff, Ou Y, Dong Gw, Zhou W. Epidemiology and outcomes of surgical site infections following orthopedic surgery. *Am J Infect Control*. 2013;41(12):1268–1271.
- [220] Lamagni T, Elgohari S, Harrington P. Trends in surgical site infections following orthopaedic surgery. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(2):125–132.
- [221] Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol RJ, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(6):653–658.
- [222] Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med*. 2006;166(12):1289–1294.
- [223] Wu CJ, Lee HC, Lee NY, Shih HI, Ko NY, Wang LR, et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(2):135–143.
- [224] Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(11):1045–1051.
- [225] Zardi EM, Franceschi F. Prosthetic joint infection. A relevant public health issue. *J Infect Public Health*. 2020.
- [226] Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;27(8):61–65.
- [227] Garrido-Gómez J, Arrabal-Polo M, Girón-Prieto M, Cabello-Salas J, Torres-Barroso J, Parra-Ruiz J. Descriptive analysis of the economic costs of periprosthetic joint infection of the knee for the public health system of Andalusia. *J Arthroplasty*. 2013;28(7):1057–1060.

- [228] Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(24):2177–2184.
- [229] Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality during total hip periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2019;34(7):S337–S342.
- [230] Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP. Mortality during total knee periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(12):3783–3788.
- [231] Gundtoft PH, Pedersen AB, Varnum C, Overgaard S. Increased mortality after prosthetic joint infection in primary THA. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(11):2623–2631.
- [232] Fischbacher A, Borens O. Prosthetic-joint infections: Mortality over the last 10 years. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(4):198–202.
- [233] Guren E, Figved W, Frihagen F, Watne LO, Westberg M. Prosthetic joint infection—a devastating complication of hemiarthroplasty for hip fracture. *Acta Orthop*. 2017;88(4):383–389.
- [234] Knebel C, Menzemer J, Pohlig F, Herschbach P, Burgkart R, Obermeier A, et al. Peri-Prosthetic Joint Infection of the Knee Causes High Levels of Psychosocial Distress: A Prospective Cohort Study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21(10):877–883.
- [235] Puhto AP, Parra Aguilera S, Diaz-Ledezma C. What quality of life measures should be used when determining the functional outcomes of periprosthetic joint infection treatment? Parvizi, J., Gehrke, T.; 2018.
- [236] ICHOM. Hip & knee osteoarthritis data collection reference guide; 2017. International Consortium for Health Outcomes Measurement. Version 2.2.1.
- [237] Rolfson O, Bohm E, Franklin P, Lyman S, Denissen G, Dawson J, et al. Patient-reported outcome measures in arthroplasty registries. Part I. Overview and rationale for patient-reported outcome measures. *Acta Orthop*. 2016;87(S1):3–8.
- [238] Rolfson O, Bohm E, Franklin P, Lyman S, Denissen G, Dawson J, et al. Patient-reported outcome measures in arthroplasty registries. Part II. Recommendations for selection, administration, and analysis. *Acta Orthop*. 2016;87(S1):9–23.
- [239] Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell J, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008;16(1):58–65.
- [240] Helwig P, Morlock J, Oberst M, Hauschild O, Hübner J, Borde J, et al. Periprosthetic joint infection—effect on quality of life. *Int Orthop*. 2014;38(5):1077–1081.

- [241] Aboltins C, Dowsey M, Peel T, Lim WK, Choong P. Good quality of life outcomes after treatment of prosthetic joint infection with debridement and prosthesis retention. *J Orthop Res.* 2016;34(5):898–902.
- [242] North-Pikesville HB. Patient–reported outcomes summit for total joint arthroplasty report. *J Arthroplasty.* 2015;30:1860–1862.
- [243] Lyman S, Lee YY, Franklin PD, Li W, Mayman DJ, Padgett DE. Validation of the HOOS, JR: a short-form hip replacement survey. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(6):1472–1482.
- [244] Lyman S, Lee YY, Franklin PD, Li W, Cross MB, Padgett DE. Validation of the KOOS, JR: a short-form knee arthroplasty outcomes survey. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(6):1461–1471.
- [245] Núñez M, Vilchez Cavazos F, Nunez Juarez E, Martinez-Pastor JC, Maculé Beneyto F, Suso S, et al. Measuring outcomes: pain and quality of life 48 months after acute postoperative total knee prosthetic joint infection. *Pain Pract.* 2015;15(7):610–617.
- [246] Aboltins C, Dowsey M, Peel T, Lim WK, Parikh S, Stanley P, et al. Early prosthetic hip joint infection treated with debridement, prosthesis retention and biofilm-active antibiotics: functional outcomes, quality of life and complications. *Intern Med J.* 2013;43(7):810–815.
- [247] Dzaja I, Howard J, Somerville L, Lanting B. Functional outcomes of acutely infected knee arthroplasty: a comparison of different surgical treatment options. *Can J Surg.* 2015;58(6):402.
- [248] Herman BV, Nyland M, Somerville L, MacDonald SJ, Lanting BA, Howard JL. Functional outcomes of infected hip arthroplasty: a comparison of different surgical treatment options. *Hip Int.* 2017;27(3):245–250.
- [249] Barros LH, Barbosa TA, Esteves J, Abreu M, Soares D, Sousa R. Early Debridement, antibiotics and implant retention (DAIR) in patients with suspected acute infection after hip or knee arthroplasty-safe, effective and without negative functional impact. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(6):300.
- [250] Grammatopoulos G, Bolduc M, Atkins B, Kendrick B, McLardy-Smith P, Murray D, et al. Functional outcome of debridement, antibiotics and implant retention in periprosthetic joint infection involving the hip: a case–control study. *Bone Joint J.* 2017;99(5):614–622.
- [251] De Man FHR, Sendi P, Zimmerli W, Maurer TB, Ochsner PE, Ilchmann T. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according

to a strict algorithm: 22 one-stage and 50 two-stage revisions with a mean follow-up time of 5 (2–17) years. *Acta Orthop*. 2011;82(1):27–34.

- [252] Oussedik S, Dodd M, Haddad F. Outcomes of revision total hip replacement for infection after grading according to a standard protocol. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(9):1222–1226.
- [253] Barrack RL, Engh G, Rorabeck C, Sawhney J, Woolfrey M. Patient satisfaction and outcome after septic versus aseptic revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2000;15(8):990–993.
- [254] Boettner F, Cross MB, Nam D, Kluthe T, Schulte M, Goetze C. Functional and emotional results differ after aseptic vs septic revision hip arthroplasty. *HSS J*. 2011;7(3):235–238.
- [255] Wang CJ, Hsieh MC, Huang TW, Wang JW, Chen HS, Liu CY. Clinical outcome and patient satisfaction in aseptic and septic revision total knee arthroplasty. *Knee*. 2004;11(1):45–49.
- [256] van Kempen RW, Schimmel JJ, van Hellemond G, Vandenneucker H, Wymenga AB. Reason for revision TKA predicts clinical outcome: prospective evaluation of 150 consecutive patients with 2-years followup. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(7):2296–2302.
- [257] Ghanem E, Restrepo C, Joshi A, Hozack W, Sharkey P, Parvizi J. Periprosthetic infection does not preclude good outcome for revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;461:54–59.
- [258] Romano CL, Romano D, Logoluso N, Meani E. Septic versus aseptic hip revision: how different? *J Orthop Traumatol*. 2010;11(3):167–174.
- [259] Rajgopal A, Vasdev A, Gupta H, Dahiya V. Revision total knee arthroplasty for septic versus aseptic failure. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013;21(3):285–289.
- [260] Konrads C, Franz A, Hoberg M, Rudert M. Similar outcomes of two-stage revisions for infection and one-stage revisions for aseptic revisions of knee endoprostheses. *J Knee Surg*. 2019;32(09):897–899.
- [261] Patil N, Lee K, Huddleston JI, Harris AH, Goodman SB. Aseptic versus septic revision total knee arthroplasty: patient satisfaction, outcome and quality of life improvement. *Knee*. 2010;17(3):200–203.
- [262] Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):156–167.

- [263] Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi G, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:S1–S25.
- [264] Kahl BC, Becker K, Löffler B. Clinical significance and pathogenesis of staphylococcal small colony variants in persistent infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):401–427.
- [265] Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603–661.
- [266] Tornero E, Martínez-Pastor JC, Bori G, García-Ramiro S, Morata L, Bosch J, et al. Risk factors for failure in early prosthetic joint infection treated with debridement. Influence of etiology and antibiotic treatment. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2014;12(3):129–134.
- [267] Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, de 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 (English ed).* 2017;35(3):189–195.
- [268] Buzón Martín L, Mora Fernández M, Perales Ruiz JM, Ortega Lafont M, Álvarez Paredes L, Morán Rodríguez MÁ, et al. Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: A proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(6).
- [269] Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Steininger C, Traby L, et al. Real-world experience with dalbavancin therapy in gram-positive skin and soft tissue infection, bone and joint infection. *Infection.* 2019;47(6):1013–1020.
- [270] Athans V, Kenney RM, Wong J, Davis SL. Outpatient use of ceftaroline fosamil versus vancomycin for osteoarticular infection: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3568–3574.
- [271] Reinoso JC, Cardenal JA. Utilidad potencial de ceftarolina fosamil en las infecciones osteoarticulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:32–37.
- [272] Pani A, Colombo F, Agnelli F, Frantellizzi V, Baratta F, Pastori D, et al. Off-label use of ceftaroline fosamil: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(5):562–571.
- [273] Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(8):932–942.

- [274] Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):870–926.
- [275] Löwik CA, Parvizi J, Jutte PC, Zijlstra WP, Knobben BA, Xu C, et al. Debridement, Antibiotics, and Implant Retention Is a Viable Treatment Option for Early Periprosthetic Joint Infection Presenting More Than 4 Weeks After Index Arthroplasty. *Clin Infect Dis.* 2020;71(3):630–636.
- [276] Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al. The not-so-good prognosis of streptococcal periprosthetic joint infection managed by implant retention: the results of a large multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1742–1752.
- [277] Erb CT, Patel B, Orr JE, Bice T, Richards JB, Metersky ML, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(12):2258–2260.

10

Anexo

Anexo

10.1. ANEXO 1

Cuaderno de recogida de datos utilizado para el estudio "*The different microbial etiology of prosthetic joint infections according to route of acquisition and time after prosthesis implantation, including the role of multidrug-resistant organisms*".

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

"Etiología de la infección de prótesis articular en España en la última década: análisis evolutivo y de factores de riesgo de multirresistencia antibiótica"

No olvide consultar las definiciones a pie de tabla y al final del documento

Siglas utilizadas en el texto (por orden alfabético):

- AB = Antibiótico
- ASA = American Society of Anesthesiologists
- BGN = Bacilo/s gram negativo/s
- CIP = Cultivos intraoperatorios positivos
- IAH = Infección aguda hemátogena
- ICT = Infección crónica tardía Infección crónica tardía
- IPP = Infección postoperatoria precoz
- IQ = Intervención quirúrgica
- No-S = No sensible (incluye sensibilidad intermedia y resistente)
- NS/NC = Desconocido ("no sabe/no contesta")
- S = Sensible
- SCN = Estafilococos coagulasa negativa
- TMT-SMZ = Trimetropim-sulfametoxazol

(A rellenar por el centro coordinador) Código IDENTIFICACION 5 dígitos (código centro 2 cifras, número de episodio consecutivo): _ _ _ _ _ (ej. paciente 1 del centro 01: 01001; paciente 54 del centro 13: 13054)

Código Centro (2 cifras): _ _ Número de episodio (consecutivo) que se incluye: _ _ _
 Número de historia clínica en su hospital: _____

A- Datos de la infección de prótesis articular

- Fecha de diagnóstico de la infección:** (dd/mm/aaaa)¹: ___/___/____. Señalar lo que proceda, (1 ó más): fecha inicio síntomas / fecha obtención muestras microbiología / otro: _____
- Clasificación de la infección** (criterios de Tsukayama)²:
 - * Infección postoperatoria precoz (IPP) * Infección crónica tardía (ICT)
 - * Infección aguda hematógena (IAH) * Cultivos intraoperatorios positivos

B- Datos del paciente

- Fecha de nacimiento** (dd/mm/aaaa): ___/___/____
- Sexo:** varón mujer
- Índice de Charlson modificado**, puntuación total: _____. Señalar en la tabla, **subrayando en negrita** lo que proceda:

DM no complicada	(1)	DM complicada	(2)
EPOC	(1)	Enfermedad renal	(2)
IAM	(1)	Neoplasia hematológica	(2)
ICC	(1)	Hemiplejia/AVC	(2)
Vasculopatía periférica	(1)	Neoplasia no M1	(2)
Demencia	(1)	Enfermedad hepática grave	(3)
Enfermedad tejido conectivo	(1)	Neoplasia M1	(6)
Úlcus	(1)	SIDA	(6)
Enfermedad hepática leve	(1)		

- En caso de “enfermedad del tejido conectivo”:**
 - **Artritis reumatoide:** Sí No NS/NC
 - **Otra “enfermedad del tejido conectivo”:** Sí No NS/NC
 - En caso afirmativo, especificar cuál: _____
- Clasificación de la ASA de la intervención quirúrgica (IQ) considerada “de probable adquisición de la infección” (no aplicable a las IAH):**³ I II III IV ¿?
- Tratamiento inmunosupresor crónico:**⁴ Sí No NS/NC
 - En caso afirmativo, especificación del tratamiento inmunosupresor recibido: (principios activos y dosis promedio último mes):

7. Posibles factores de riesgo de microorganismos multirresistentes: (subrayar/negrita lo que corresponda en cada factor: No, Sí o Desconocido)

7.1. <u>Estancia/domicilio en centro socio sanitario o residencia, previo</u> *	No	Sí	NS/NC
7.1. <u>En los 90 días previos:</u> *			
o Ha recibido tratamiento antibiótico (AB) 7 días o más	No	Sí	NS/NC
o Ha estado hospitalizado en un hospital de agudos 2 días o más	No	Sí	NS/NC
7.3. <u>En los 30 días previos:</u> *			
o Hemodiálisis u otro tipo de diálisis	No	Sí	NS/NC
o Terapia endovenosa en domicilio / hospital de día	No	Sí	NS/NC
o Curas/otros cuidados complejos de enfermería en domicilio / ambulatorios	No	Sí	NS/NC

* A la IQ de probable adquisición de la infección³ en el caso de las IPP, ICT y CIP, o al diagnóstico de la infección en el caso de la IAH

8. Número de días de ingreso previos a la IQ de probable adquisición de la infección:⁵ ____

C- Datos de la prótesis infectada

1. Indicación de la prótesis:

- Indicación de prótesis primaria (subrayar/negrita lo que proceda o añadir): artrosis, fractura, artritis reumatoide, artritis postraumática, tumor, otras (necrosis avascular, displasia de cadera, secuelas de artritis séptica...), desconocida
- En caso de cirugía de revisión, especificar causa (subrayar/negrita lo que proceda o añadir): aflojamiento aséptico, infección..., desconocida

2. Fecha de colocación de la prótesis: (dd/mm/aaaa): ____/____/____

3. Localización de la prótesis: rodilla cadera hombro otro ,
especificar: _____

4. Prótesis total parcial

5. Número de prótesis en esa localización: primaria secundaria terciaria

6. Prótesis no cementada / cementada

- en prótesis cementada, ¿el cemento llevaba antibiótico? Sí No NS/NC
- o si procede, especificar antibiótico: _____

7. Fecha de la IQ considerada de probable adquisición de la infección³ (si es distinta de la colocación de la prótesis): (dd/mm/aaaa): ____/____/____

- Especificar tipo de cirugía realizada y motivo (ej: osteosíntesis de fractura periprotésica):

D- Datos del diagnóstico y el microorganismo

Señalar en negrita/subrayar lo que proceda:

	¿Cursada muestra?	Nº de muestras cursadas	¿Cuántas obtenidas antes del inicio de AB?*	Nº de muestras positivas	Microorganismo/s identificado/s **
Exudado de herida quirúrgica o fístula	No	NS/NC			1.
	Sí				2.
Líquido articular	No	NS/NC			1.
	Sí				2.
Biopsia membrana sinovial	No	NS/NC			1.
	Sí				2.
Muestras intraoperatorias	No	NS/NC			1.
	Sí				2.
Hemocultivos	No	NS/NC			1.
	Sí				2.

* Se considerará que las muestras se han obtenido antes del inicio del tratamiento antibiótico, si no ha recibido antibióticos en los **14 días** previos a la obtención de las mismas

** Los microorganismos con la **misma identificación de género y especie** (o sólo género en los casos que sólo se haya llegado a identificación de género) **y** con el **mismo antibiograma** se identificarán en cada muestra con el mismo número (ej. 1. *Staphylococcus epidermidis*). Si tienen **mismo género y especie** (o género en su caso), pero **distinto antibiograma**, se identificarán con un número diferente (ej. 1. *S. epidermidis*, 2. *S. epidermidis* = aislamiento de *S. epidermidis* con dos antibiogramas distintos). Añadir más números si fuera necesario

* **Microorganismos MULTIRRESISTENTES: Antibiograma**

* **Bacilos gram negativos (BGN) no multirresistentes: Sensibilidad a quinolonas**

* **Estafilococos coagulasa negativa (SCN): Sensibilidad a “panestafilocócicos”**

- Se describirán los **antibiogramas de los microorganismos identificados como multirresistentes**.⁶ (tablas del ANEXO)
- **En los bacilos gram negativos, no multirresistentes**, se recogerá la siguiente información:
 - ¿Resistencia a ciprofloxacino? Sí No NS/NC
 - ¿Resistencia a nalidixico? Sí No NS/NC
- **En los SCN, ser recogerá la siguiente información:** (subrayar/negrita lo que corresponda)

Glicopéptidos	Vancomicina	S	No-S	Desconocido
	Teicoplanina	S	No-S	Desconocido
Lipopéptidos	Daptomicina	S	No-S	Desconocido
Oxazolidinonas	Linezolid	S	No-S	Desconocido
Streptograminas	Quinupristin-dalfopristin	S	No-S	Desconocido

1. **Microorganismo 1:** _____.

Si multirresistente: ANTIBIOGRAMA correspondiente (copiar y pegar la tabla del ANEXO). **Si es un BGN no multirresistente**, información punto previo. **Si es un SCN**, información tabla previa.

2. **Microorganismo 2:** _____.

Si multirresistente: ANTIBIOGRAMA correspondiente (copiar y pegar la tabla del ANEXO). **Si es un BGN no multirresistente**, información punto previo. **Si es un SCN**, información tabla previa.

ANEXO

Seleccionar la tabla de ANTIBIOGRAMA que corresponda, según el microorganismo (1-estafilococos, 2-enterococos, 3-enterobacterias, 4-*P. aeruginosa*, 5-*Acinetobacter* spp.)

1- ANTIBIOGRAMA DE *Staphylococcus aureus*

Subrayar/negrita lo que corresponda: S (sensible), No-S (no sensible) o Desconocido:

Categoría de antimicrobiano	Agente antimicrobiano	Resultados de pruebas de sensibilidad antimicrobiana		
Aminoglicósidos	Gentamicina	S	No-S	Desconocido
Ansamicinas	Rifampicina	S	No-S	Desconocido
Cefalosporinas anti-SARM	Ceftarolina	S	No-S	Desconocido
Beta-lactámicos antiestafilocócicos	Oxacilina	S	No-S	Desconocido
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	S	No-S	Desconocido
	Moxifloxacino	S	No-S	Desconocido
Inhibidores de la vía del folato	TMT-SMZ	S	No-S	Desconocido
Fucidinas	Ácido fusídico	S	No-S	Desconocido
Glicopéptidos	Vancomicina	S	No-S	Desconocido
	Teicoplanina	S	No-S	Desconocido
	Telavancina	S	No-S	Desconocido
Glicilciclinas	Tigeciclina	S	No-S	Desconocido
Lincosamidas	Clindamicina	S	No-S	Desconocido
Lipopéptidos	Daptomicina	S	No-S	Desconocido
Macrólidos	Eritromicina	S	No-S	Desconocido
Oxazolidinonas	Linezolid	S	No-S	Desconocido
Anfenicoles	Cloranfenicol	S	No-S	Desconocido
Ácidos fosfónicos	Fosfomicina	S	No-S	Desconocido
Estreptograminas	Quinupristin-dalfopristin	S	No-S	Desconocido
Tetraciclinas	Tetraciclina	S	No-S	Desconocido
	Doxiciclina	S	No-S	Desconocido
	Minociclina	S	No-S	Desconocido

2- ANTIBIOGRAMA DE ENTEROCOCOS

Subrayar/negrita lo que corresponda: S (sensible), No-S (no sensible) o Desconocido:

Categoría de antimicrobiano	Agente antimicrobiano	Resultados de pruebas de sensibilidad AB			Especies con resistencia intrínseca a categorías o agentes AB
Aminoglicósidos (excepto estreptomina)	Gentamicina (alto nivel)	S	No-S	Desconocido	
Estreptomina	Estreptomina (alto nivel)	S	No-S	Desconocido	
Carbapenemes	Imipenem	S	No-S	Desconocido	<i>Enterococcus faecium</i>
	Meropenem	S	No-S	Desconocido	
	Doripenem	S	No-S	Desconocido	
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	S	No-S	Desconocido	
	Levofloxacino	S	No-S	Desconocido	
	Moxifloxacino	S	No-S	Desconocido	
Glicopéptidos	Vancomicina	S	No-S	Desconocido	
	Teicoplanina	S	No-S	Desconocido	
Glicilciclinas	Tigeciclina	S	No-S	Desconocido	
Lipopéptidos	Daptomicina	S	No-S	Desconocido	
Oxazolidinonas	Linezolid	S	No-S	Desconocido	
Penicilinas	Ampicilina	S	No-S	Desconocido	
Estreptograminas	Quinupristin-dalfopristin	S	No-S	Desconocido	<i>Enterococcus faecium</i>
Tetraciclinas	Doxiciclina	S	No-S	Desconocido	
	Tigeciclina	S	No-S	Desconocido	

3- ANTIBIOGRAMA DE ENTEROBACTERIAS**Mecanismo de resistencia:**

- beta-lactamasa de espectro extendido: Sí No NS/NC
- ampC plasmídica: Sí No NS/NC
- carbapenemasa: Sí No NS/NC

Subrayar/negrita lo que corresponda: S (sensible), No-S (no sensible) o Desconocido:

Categoría de antimicrobiano	Agente antimicrobiano	Resultados de pruebas de sensibilidad AB	Especies con resistencia intrínseca a categorías o agentes AB
Aminoglicósidos	Gentamicina	S No-S Desconocido	<i>Providencia rettgeri</i> , <i>Providencia stuartii</i>
	Tobramicina	S No-S Desconocido	<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Amikacina	S No-S Desconocido	
	Netilmicina	S No-S Desconocido	<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Cefalosporinas anti-SARM	Ceftarolina (aprovada sólo para <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i>)	S No-S Desconocido	
Penicilinas antipseudomónicas + inhibidores beta-lactamasas	Ticarcilina-clavulánico	S No-S Desconocido	<i>Escherichia hermanii</i>
	Piperacillin-tazobactam	S No-S Desconocido	<i>E. hermanii</i>
Carbapenemes	Ertapenem	S No-S Desconocido	
	Imipenem	S No-S Desconocido	
	Meropenem	S No-S Desconocido	
	Doripenem	S No-S Desconocido	
Cefalosporinas de espectro no extendido: 1ª y 2ª generación	Cefazolina	S No-S Desconocido	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus penneri</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>Serratia marcescens</i>
	Cefuroxima	S No-S Desconocido	<i>M. morganii</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. marcescens</i>
Cefalosporinas de espectro extendido: 3ª y 4ª generación	Cefotaxime o ceftriaxone	S No-S Desconocido	
	Ceftazidime	S No-S Desconocido	
	Cefepime	S No-S Desconocido	
Cefamicinas	Cefoxitina	S No-S Desconocido	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> ,
	Cefotetan	S No-S Desconocido	
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	S No-S Desconocido	
Inhibidores de la vía de los folatos	TMT-SMZ	S No-S Desconocido	
Glicilciclinas	Tigeciclina	S No-S Desconocido	<i>M. morganii</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Monobactams	Aztreonam	S No-S Desconocido	

Categoría de antimicrobiano	Agente antimicrobiano	Resultados de pruebas de sensibilidad AB	Especies con resistencia intrínseca a categorías o agentes AB
Penicilinas	Ampicilina	S No-S Desconocido	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Escherichia hermannii</i> , <i>H. alvei</i> , <i>Klebsiellae spp.</i> , <i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
Penicilinas + inhibidores de beta-lactamasas	Amoxicilina-ácido claculánico	S No-S Desconocido	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>M. morgani</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
	Ampicilina-sulbactam	S No-S Desconocido	<i>C. freundii</i> , <i>C. koseri</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>S. marcescens</i>
Acidos fosfónicos	Fosfomicina	S No-S Desconocido	
Anfenicoles	Cloranfenicol	S No-S Desconocido	
Polimixinas	Colistina	S No-S Desconocido	<i>M. morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
Tetraciclinas	Tetraciclina	S No-S Desconocido	<i>M. morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Doxiciclina	S No-S Desconocido	<i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Minociclina	S No-S Desconocido	<i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>

4- ANTIBIOGRAMA DE **PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

Subrayar/negrita lo que corresponda: **S (sensible)**, **No-S (no sensible)** o **Desconocido**:

Categoría de antimicrobiano	Agente antimicrobiano	Resultados de pruebas de sensibilidad antimicrobiana
Aminoglicósidos	Gentamicina	S No-S Desconocido
	Tobramicina	S No-S Desconocido
	Amikacina	S No-S Desconocido
	Netilmicina	S No-S Desconocido
Carbapenemes antipseudomónicos	Imipenem	S No-S Desconocido
	Meropenem	S No-S Desconocido
	Doripenem	S No-S Desconocido
Cefalosporinas antipseudomónicas	Ceftazidima	S No-S Desconocido
	Cefepime	S No-S Desconocido
Fluorquinolonas antipseudomónicas	Ciprofloxacina	S No-S Desconocido
	Levofloxacina	S No-S Desconocido
Penicilinas + beta-lactamasas antipseudomónicas	Piperacillin-tazobactam	S No-S Desconocido
	Ticarcilina-clavulánico	S No-S Desconocido
Monobactam	Aztreonam	S No-S Desconocido
Acidos fosfónicos	Fosfomicina	S No-S Desconocido
Polimixinas	Colistina	S No-S Desconocido
	Polimixina	S No-S Desconocido

5- ANTIBIOGRAMA DE *ACINETOBACTER SPP***Subrayar/negrita lo que corresponda: S (sensible), No-S (no sensible) o Desconocido:**

Categoría de antimicrobiano	Agente antimicrobiano	Resultados de pruebas de sensibilidad antimicrobiana
Aminoglicósidos	Gentamicina	S No-S Desconocido
	Tobramicina	S No-S Desconocido
	Amikacina	S No-S Desconocido
	Netilmicina	S No-S Desconocido
Carbapenemes antipseudomónicos	Imipenem	S No-S Desconocido
	Meropenem	S No-S Desconocido
	Doripenem	S No-S Desconocido
Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	Cefotaxima	S No-S Desconocido
	Ceftriaxona	S No-S Desconocido
	Ceftacidima	S No-S Desconocido
	Cefepime	S No-S Desconocido
Fluorquinolonas antipseudomónicas	Ciprofloxacina	S No-S Desconocido
	Levofloxacina	S No-S Desconocido
Penicilinas + inhibidores de beta-lactamasas	Ampicilina-sulbactam	S No-S Desconocido
Penicilinas + beta-lactamasas antipseudomónicas	Piperacilina-tazobactam	S No-S Desconocido
	Ticarcilina - clavulánico	S No-S Desconocido
Inhibidores de folatos	TMT-SMZ	S No-S Desconocido
Polimixinas	Colistina	S No-S Desconocido
	Polimixina B	S No-S Desconocido
Tetraciclinas	Tetraciclina	S No-S Desconocido
	Doxicilina	S No-S Desconocido
	Minociclina	S No-S Desconocido

NOTAS

- 1. Fecha de diagnóstico de la infección:** se considerará como tal cuando se sospechó clínicamente la infección o, *caso de que esta información no esté disponible*, la fecha de obtención de las muestras microbiológicas diagnósticas o de diagnóstico definitivo de la infección (cirugía, obtención de pus en artrocentesis...)
- 2. Clasificación de la infección según los criterios de Tsukayama:**
 - Infección postoperatoria precoz (IPP): Infección desarrollada menos de un mes tras el implante de la artroplastia (se considerará como tal cuando el *inicio de los síntomas* y/o el *diagnóstico de la infección* se produzcan < 30 días tras la colocación de la prótesis)
 - Infección crónica tardía (ICT): La desarrollada un mes o más después de la colocación de la prótesis (inicio de los síntomas y/o diagnóstico de la infección ≥ 30 días) y que evoluciona con un curso clínico insidioso
 - Infección aguda hematógena (IAH): Infección asociada con un antecedente sospechado o documentado de bacteriemia y caracterizada por un comienzo agudo de los síntomas en la articulación afectada con la prótesis

- Cultivos intraoperatorios positivos (CIP): Cultivo positivo de *al menos dos muestras* obtenidas en el momento de una revisión de una prótesis, *habiéndose obtenido al menos 5 cultivos* en la revisión. La cirugía habría sido realizada bajo un diagnóstico de “aflojamiento aséptico” y *sin sospecha previa de infección*
- 3. Intervención quirúrgica (IQ) considerada “de probable adquisición de la infección”**: En la mayoría de los casos se tratará de la cirugía de colocación de la prótesis; sin embargo, si hay cirugías posteriores sobre la prótesis -sin que haya evidencia de infección en dichas cirugías (ej. por luxación de la prótesis, por fractura periprotésica)-, se considerará la IQ previa más próxima al diagnóstico de infección.
 - 4. Tratamiento inmunosupresor crónico**: recepción del mismo durante los 30 días previos a la “IQ de probable adquisición de la infección” en el caso de las IPP, ICT y CIP, o al diagnóstico de la infección en el caso de la IAH
 - 5. Número de días de ingreso previos a la IQ de probable adquisición de la infección**: Se considerará -en el caso de las IPP, ICT y CIP- como 0, si ingresó el mismo día de la IQ, 1 día a partir de cada noche pasada en el hospital antes de la cirugía; en el caso de las IAH se incluirán los días previos al inicio de los síntomas si el paciente se diagnostica durante un ingreso hospitalario.
 - 6. Microorganismo multirresistente**: Se seguirá la definición propuesta en Clin Microbiol Infect 2012 Mar; 18:268-81 (microorganismos: *S. aureus*, enterococos, enterobacterias, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp). Para valorar si un microorganismo es multirresistente, se analizará su antibiograma de acuerdo con las tablas contenidas en el ANEXO. En caso de que sea “NO sensible” a al menos un antibiótico de 3 ó más de los grupos antibióticos incluidos, se considera multirresistente. No será necesario especificar los datos de antibiograma de los microorganismos no incluidos en las tablas.

10.2. ANEXO 2

Artículo publicado por nuestro grupo de trabajo. Titulado: "*Intraoperative bacterial contamination and activity of different antimicrobial prophylaxis regimens in primary knee and hip replacement*".



Article

Intraoperative Bacterial Contamination and Activity of Different Antimicrobial Prophylaxis Regimens in Primary Knee and Hip Replacement

Alba Rivera ^{1,2}, Alba Sánchez ^{1,2}, Sonia Luque ³, Isabel Mur ^{4,5,6}, Lluís Puig ⁷ , Xavier Crusi ⁸, José Carlos González ⁸, Luisa Sorlí ^{6,9,10}, Aránzazu González ⁸ , Juan Pablo Horcajada ^{4,9}, Ferran Navarro ^{1,2} and Natividad Benito ^{4,5,6,*}

- ¹ Department of Microbiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau—Institut d’Investigació Biomèdica Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; mrivera@santpau.cat (A.R.); asanchezmor@santpau.cat (A.S.); FNavarror@santpau.cat (F.N.)
- ² Department of Genetic and Microbiology, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
- ³ Department of Pharmacy, Hospital del Mar—Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain; sluque@parcdesalutmar.cat
- ⁴ Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain; imur@santpau.cat (I.M.); jhorcajada@parcdesalutmar.cat (J.P.H.)
- ⁵ Infectious Disease Unit, Department of Internal Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau—Institut d’Investigació Biomèdica Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain
- ⁶ Bone and Joint Infection Study Group of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GEIO-SEIMC), 28003 Madrid, Spain; lsorli@parcdesalutmar.cat
- ⁷ Department of Orthopedic Surgery and Traumatology, Hospital del Mar—Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain; lpuig@parcdesalutmar.cat
- ⁸ Department of Orthopedic Surgery and Traumatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau—Institut d’Investigació Biomèdica Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; XCrusi@santpau.cat (X.C.); JGonzalezR@santpau.cat (J.C.G.); agonzalez@santpau.cat (A.G.)
- ⁹ Department of Infectious Diseases, Hospital del Mar—Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain
- ¹⁰ Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, 08003 Barcelona, Spain
- * Correspondence: nbenito@santpau.cat



Citation: Rivera, A.; Sánchez, A.; Luque, S.; Mur, I.; Puig, L.; Crusi, X.; González, J.C.; Sorlí, L.; González, A.; Horcajada, J.P.; Navarro, F.; et al. Intraoperative Bacterial Contamination and Activity of Different Antimicrobial Prophylaxis Regimens in Primary Knee and Hip Replacement. *Antibiotics* **2021**, *10*, 18. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010018>

Received: 2 November 2020

Accepted: 23 December 2020

Published: 27 December 2020

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Surgical antimicrobial prophylaxis (SAP) is important for the prevention of prosthetic joint infections (PJIs) and must be effective against the microorganisms most likely to contaminate the surgical site. Our aim was to compare different SAP regimens (cefazolin, cefuroxime, or vancomycin, alone or combined with gentamicin) in patients undergoing total knee (TKA) and hip (THA) arthroplasty. In this preclinical exploratory analysis, we analyzed the results of intraoperative sample cultures, the ratio of plasma antibiotic levels to the minimum inhibitory concentrations (MICs) for bacteria isolated at the surgical wound and ATCC strains, and serum bactericidal titers (SBT) against the same microorganisms. A total of 132 surgical procedures (68 TKA, 64 THA) in 128 patients were included. Cultures were positive in 57 (43.2%) procedures (mostly for coagulase-negative staphylococci and *Cutibacterium* spp.); the rate was lower in the group of patients receiving combination SAP (adjusted OR 0.475, CI95% 0.229–0.987). The SAP regimens evaluated achieved plasma levels above the MICs in almost all of intraoperative isolates (93/94, 98.9%) and showed bactericidal activity against all of them (SBT range 1:8–1:1024), although SBTs were higher in patients receiving cefazolin and gentamicin-containing regimens. The potential clinical relevance of these findings in the prevention of PJIs remains to be determined.

Keywords: surgical antimicrobial prophylaxis; knee arthroplasty; hip arthroplasty; prosthetic joint infection; surgical site infection prevention; prosthetic joint infection prevention; intraoperative cultures; antibiotic levels; serum bactericidal titer

1. Introduction

Prosthetic joint infection (PJI) is a serious complication associated with substantial morbimortality and economic costs [1]. Microorganisms introduced at the time of surgery, contiguous spread from adjacent infected tissue, and hematogenous seeding from a remote site are considered the usual routes of infection, although the former is believed to be the most frequent [1]. The risk of infection developing after microbial contamination of the surgical field depends on the dose and virulence of the pathogen and the patient's resistance to infection [2]. Surgical antimicrobial prophylaxis (SAP), considered to be one of the most important preventive strategies, can help offset this by reducing the risk of surgical site infections (SSIs), including PJIs [3,4]. The goal of SAP is to eradicate bacteria inoculated into the wound at the time of surgery. From a pharmacodynamic point of view, antimicrobial levels should be maintained above the minimal inhibitory concentration (MIC) of the pathogens most likely to contaminate the surgical field for the whole duration of the operation [5–7]. Cefazolin or cefuroxime (first- and second-generation cephalosporins, respectively) and vancomycin in cases of beta-lactam allergy, are the antibiotics most commonly used and recommended in current guidelines, although there are no data supporting the superiority of one class of antimicrobials over another for SAP in total joint replacement [5,6]. Furthermore, studies have suggested that a growing proportion of SSIs (including PJIs) following arthroplasty procedures are caused by organisms resistant to first- and second-generation cephalosporins, including both Gram-positive (mainly methicillin-resistant staphylococci), and Gram-negative bacteria (such as some Enterobacterales or *Pseudomonas aeruginosa*) [8–11]. In light of this, various expanded combination SAP regimens have been proposed and analyzed in small clinical studies, with different effects but no conclusive results because of their methodological limitations [12–17]. Consequently, routine prophylactic use of dual antibiotics (such as cephalosporins and aminoglycosides or cephalosporins and vancomycin) is not currently recommended [18].

Conclusively demonstrating the superiority of one SAP regimen over another in clinical studies involves overcoming a number of problems. Ideally, randomized controlled trials would be conducted, but these would require an extraordinarily large number of participants (thousands) due to the relatively low incidence of PJI (1–2%). Furthermore, follow-up duration would be extremely long—at least two years—to take account of delayed cases of PJI. [19]. Before considering any clinical trial, therefore, the prophylactic regimens to be compared should be carefully evaluated. A preclinical exploratory analysis of potential SAP regimens using microbiological, pharmacokinetic (PK), and pharmacodynamic (PD) studies could be a very useful step. Using this approach, the aim of our study was to compare intraoperative bacterial contamination and the activity of six SAP regimens against microorganisms isolated in the surgical wounds of patients undergoing elective primary total knee (TKA) and hip (THA) arthroplasty surgery. We analyzed the following data obtained at the end of surgical procedures: (1) bacteria isolated from surgical wounds (rate and etiology); (2) free plasma antibiotic concentrations relative to the MICs of the isolated microorganisms and some reference American Type Culture Collection (ATCC) strains; and (3) serum bactericidal titers (SBTs) against the same microorganisms.

2. Patients and Methods

2.1. Setting and Patients

This prospective study was conducted at two acute care university hospitals in Barcelona, Spain (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Hospital del Mar). The Institutional Review Boards of the two participating hospitals approved the study.

Patients undergoing elective primary total knee and hip replacement surgery between June 2016 and March 2020 were included. Three orthopedists recruited patients who agreed to participate in the study and provided written informed consent. Each of the four cephalosporin-containing regimens was sequentially administered to consecutively enrolled patients; penicillin-allergic patients received vancomycin or vancomycin and gentamicin. Preoperative whole-body bathing or showering with chlorhexidine soap

on the day of the surgical procedure and the night before was indicated. Alcoholic 2% chlorhexidine was used as antiseptic for skin preparation before surgical incision.

A minimum follow-up of one year was planned after prosthesis implantation in order to diagnose possible postoperative PJIs; this minimum period of follow-up is still ongoing in some patients.

2.2. Surgical Antimicrobial Prophylaxis Regimens

Patients received cefazolin (2 g), cefuroxime (1.5 g), or vancomycin (15 mg/kg total body weight), alone or in combination with gentamicin (5 mg/kg total body weight) as SAP. Antibiotics were administered intravenously within 60 min prior to incision, except for vancomycin, which was given up to 120 min prior to incision.

2.3. Sample Collection

Blood samples (3–5 mL) were collected at the end of surgery in heparinized and gelose-containing tubes. After centrifugation, serum and plasma samples were stored at $-80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ until testing for antimicrobial levels and SBT titers.

Five standard perioperative tissue samples were collected from each patient at the end of surgery and sent for culture. All samples were obtained after implantation of the prosthesis and before wound closure. In TKA surgery, two tissue samples were collected from around the femur, two from around the tibia, and one from the subcutaneous tissue. In THA surgery, two tissue samples were collected from around the acetabulum, two from around the femur, and one from the subcutaneous tissue.

2.4. Determination of Antibiotic Levels

Plasma concentrations of cefazolin and cefuroxime were determined by a validated high-performance liquid chromatography (HPLC) method with a UV-Vis spectrophotometric detector, and those of gentamicin and vancomycin by chemiluminescent microparticle immunoassay (Alinity, Abbott). For the HPLC assay, 100 μL of each plasma sample was mixed with 200 μL of methanol and vortexed for 10 s. The mixture was then centrifuged for 5 min at $15,000 \times g$ in a refrigerated centrifuge and 20 μL of the supernatant was injected into the system for the assay (Alliance e2695, and 2487 HPLC Absorbance UV-Vis Detector, Waters). The method was shown to be sensitive and specific for the measurement of cefazolin and cefuroxime in plasma. The assay response was linear (coefficient of linearity >0.99) over the full range of concentrations assayed (0.5–200 mg/L for cefazolin and 0.5–100 mg/L for cefuroxime). The limit of quantification was 0.5 mg/L for both cefazolin and cefuroxime. Imprecision values were $< 15\%$ over the entire range of calibration standards, and accuracy was within the range of 85–115% for all concentrations. Total measured concentrations of cefazolin, cefuroxime and vancomycin were adjusted to free concentrations, assuming protein binding of 80%, 40% and 50%, respectively [20,21]. Protein binding of gentamicin was considered to be negligible [21,22].

Antibiotic levels were considered appropriate when their free plasma concentration was above the MIC of pathogens isolated from the wound at the time of the prosthetic joint implant surgery, or the MIC of the ATCC strains studied.

2.5. Microbiological Methods

Tissue samples were homogenized in 1 ml of sterile saline using a sterile mortar and pestle, and 100 μL volumes were inoculated onto each plate of blood agar (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France) and chocolate agar (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France), both incubated in aerobic conditions, and Schaedler agar (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France) incubated in anaerobic conditions. The remaining homogenate was inoculated into thioglycollate broth. Cultures were incubated for seven days at $35 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bacterial isolates were identified using MALDI-TOF (Bruker, Bremen, Germany). Antimicrobial susceptibility was determined by either gradient diffusion (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italy) or disk diffusion (Rosco Diagnostica, Taastrup, Denmark) and interpreted according to

EUCAST [23]. Bacterial isolates were tested against the antibiotics used in each prophylaxis. For staphylococci, resistance to cefazolin or cefuroxime was inferred from resistance to ceftiofur.

While microbiological diagnosis of PJI requires that at least two of a minimum of five intraoperative cultures (obtained at the surgery to treat the infection) yield the same microorganism, however the present study represented a different scenario. Prosthetic joint implantation is clean surgery, and therefore, a very low bacterial inoculum is expected in the surgical field. For this reason, we considered any growth on any of the plates as a positive culture, and a patient with a single positive culture was rated as having a positive intraoperative culture. Culture-positive results were blinded, and patients were not given antimicrobial treatment on the basis of these results. The only antibiotic administered to patients was the surgical prophylaxis.

SBT was performed with sera collected at the time of surgical closure from patients with positive intraoperative cultures and measured against the patient's respective bacterial isolates. In addition, SBT was performed with sera from patients with positive intraoperative cultures and a subset of patients with negative cultures against the reference strains *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 and *P. aeruginosa* ATCC 27853. The assays were performed by the microdilution method, according to the Clinical Laboratory Standards Institute guidelines [24], with some modifications.

Two-fold serial dilutions of patient serum were prepared in cation-adjusted Mueller Hinton broth (Thermo Scientific, USA) or Mueller Hinton supplemented with lysed horse blood (Thermo Scientific, USA). The dilution range was 1:2–1:1024. Plates were incubated at 35 ± 2 °C for 24 h or 48 h. The SBT titer was defined as the highest dilution of patient serum at which a $\geq 99.9\%$ reduction in the starting inoculum was achieved. Reciprocal SBT values were used to calculate median SBTs.

2.6. Statistical Methods

Categorical variables were summarized as percentages of the total sample for that variable, and continuous variables as means and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), depending on their homogeneity. The Wilcoxon rank-sum and Chi-squared tests (or Fisher's exact tests when appropriate) were used to evaluate group differences for continuous and categorical variables, respectively. A multivariate logistic regression model was used to identify factors independently associated with a higher risk of having positive intraoperative cultures. Any variable tested in univariate analysis with a p -value less than 0.25, together with all variables of known clinical importance, were selected as candidates for the first multivariate model. We then followed the purposeful selection of covariates method described by Hosmer and Lemeshow [25]. Final parameter estimates are shown as odds ratios (ORs) with their corresponding 95% confidence intervals (CIs). p -values of < 0.05 were considered to be significant for all statistical tests. Data were analyzed using IBM® SPSS®, version 26.0.

3. Results

3.1. Patients and Surgical Antimicrobial Prophylaxis

A total of 132 surgical procedures for joint replacement (68 TKA and 64 THA) were performed in 128 patients (four patients underwent two different procedures at different times). Seventy-two (56.3%) patients were female, and the median age was 71 years (SD 8.6) (Table 1). The SAP regimens administered were: cefazolin, in 22 (16.7%) procedures, cefuroxime in 20 (15.2%), vancomycin in 11 (8.3%), cefazolin plus gentamicin in 39 (29.5%), cefuroxime plus gentamicin in 20 (15.2%) and vancomycin plus gentamicin in 20 (15.2%).

During a median follow-up of 15 months (interquartile range, IQR, of 21), two PJIs (1.5%) were diagnosed. A 72-year-old woman with no underlying pathology, BMI 33, ASA II, and an uneventful 88-min surgery in which she received cefuroxime as prophylaxis, presented a THA infection caused by *S. aureus* (methicillin-susceptible) five weeks after

prosthesis implantation. Free plasma concentration of cefuroxime at the end of the surgery was 9 mg/L. The second was a TKA infection caused by *Morganella morganii*, which occurred one month after a 100-min surgery. The patient was a 74-year-old diabetic woman, BMI 38.5 and ASA III, who received cefazolin plus gentamicin as SAP. In this case, free plasma concentration of cefazolin was 15.4 mg/L and gentamicin 15.2 mg/L. Both patients had negative intraoperative cultures during prosthesis implantation.

Table 1. Patients undergoing primary total knee and hip arthroplasty surgical procedures, with and without positive intraoperative cultures.

Variable	Intraoperative Cultures		p-Value	Multivariate Analysis	p-Value
	Positive (n = 57)	Negative (n = 75)		OR (CI 95%)	
Sex—number of males or females with positive cultures/total number of males or females, respectively (%)			0.023	2.412 (1.170–4.973)	0.017
- Male	31/57 (54.4)				
- Female	26/75 (37.7)				
Age, years—mean (SD)	71 (9.6)	72 (7.9)	0.615		
BMI—mean (SD)	29.9 (5.1)	29.1 (4.9)	0.393		
Antimicrobial prophylaxis—number of culture-positive patients with each type of prophylaxis/total of patients receiving each type of prophylaxis (%)					
- Cefazolin	9/22 (40.9)				
- Cefuroxime	13/20 (65)		0.293		
- Vancomycin	6/11 (54.5)				
- Cefazolin	9/22 (40.9)				
- Cefazolin + gentamicin	14/39 (35.9)		0.698		
- Cefuroxime	13/20 (65)				
- Cefuroxime + gentamicin	9/20 (45)		0.204		
- Vancomycin	6/11 (54.5)				
- Vancomycin + gentamicin	6/20 (30)		0.180		
- Cefazolin, cefuroxime, and vancomycin	29/79 (36.7)				
- Cefazolin + gentamicin, cefuroxime + gentamicin and vancomycin + gentamicin	28/53 (52.8)		0.067	0.475 (0.229–0.987)	0.046
Prosthesis location —number of patients with a hip or knee prosthesis and positive cultures/total number of patients with hip or knee prostheses, respectively (%)			0.406		
- Hip	30/64 (46.9)				
- Knee	27/68 (39.7)				
Surgery duration , minutes—mean (SD)	75 (18.8)	78 (20.2)	0.363		

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

3.2. Intraoperative Cultures

At least one of the five tissue samples taken yielded positive culture results in 57 (43.2%) surgical procedures: 39.7% (27/68) were TKA and 46.9% (30/64) THA. The number of positive samples per patient ranged from one to five (median 2, IQR 1). There were no substantial differences in culture yield between subcutaneous tissue samples (20 positive culture samples from 57 procedures, 35.1%) and those from deep tissue (the four deep

samples yielded positive cultures in 25, 17, 20 and 25 cases, respectively, with a mean of 21.8, 38.2%).

Table 1 shows the characteristics of patients undergoing primary THA and TKA, with and without positive intraoperative cultures. With respect to single-drug prophylaxis, patients receiving cefazolin had the lowest percentage of positive cultures, while patients with combined SAP regimens less frequently had positive intraoperative cultures than those with a single drug, although these differences were not statistically significant. In the adjusted analysis, we found that males had a two-fold higher risk of positive cultures than women, while gentamicin-containing SAP regimens were associated with a lower risk of positive cultures.

Overall, a total of 94 bacterial isolates—all of them Gram-positive bacteria—were identified. The most frequently isolated microorganisms were coagulase-negative staphylococci (CoNS), 42 (44.7%), followed by *Cutibacterium* spp., 34 (36.2%). The predominant individual species was *Cutibacterium acnes* (35.1%). Polymicrobial isolation occurred in 23 (40.4%) culture-positive surgical procedures (14 of 30 THA [46.7%] and 9 of 27 TKA [36.3%]; $p = 0.451$). *Cutibacterium* spp. or CoNS were isolated in more than half of culture-positive surgeries (Table 2). *Cutibacterium* spp. was more frequently found in THA than in TKA surgery.

Table 2. Bacterial species isolated from intraoperative samples during total hip and knee replacement surgical procedures with positive cultures.

Bacterial Species	Surgical Procedures (n = 57)	THA (n = 30)	TKA (n = 27)	p-Value *
<i>Cutibacterium</i> species—n (%)	34 (59.6)	22 (73.3)	12 (44.4)	0.026
- <i>Cutibacterium acnes</i>	33	21	12	0.051
- <i>Cutibacterium avidum</i>	1	1	0	
Coagulase-negative staphylococci—n (%)	30 (52.6)	15 (50)	15 (55.6)	0.675
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	19 (33.3)	8 (26.7)	11 (40.7)	0.399
- <i>Staphylococcus hominis</i>	12 (21.1)	8 (26.7)	4 (14.8)	0.441
- <i>Staphylococcus warneri</i>	3	1	2	
- <i>Staphylococcus simulans</i>	2	2	0	
- <i>Staphylococcus capitis</i>	1	1	0	
- <i>Staphylococcus caprae</i>	1	1	0	
- <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0	1	
- <i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	1	0	1	
- <i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	1	1	0	
<i>Micrococcus luteus</i> —n (%)	8 (14.0)	4 (13.3)	4 (14.8)	
<i>Corynebacterium</i> species—n (%)	4 (7.0)	3	1	
- <i>Corynebacterium afermentans</i>	1	0	1	
- <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1	1	0	
- <i>Corynebacterium accolens</i>	1	1	0	
- <i>Corynebacterium mucifaciens</i>	1	1	0	
- <i>Corynebacterium propinquum</i>	1	1	0	
- <i>Corynebacterium simulans</i>	1	0	1	
<i>Paenibacillus lautus</i>	1	1	0	
<i>Actinomyces neuii</i>	1	1	0	
<i>Dermabacter hominis</i>	1	0	1	
<i>Kocuria rhizophila</i>	1	1	0	

THA, total hip arthroplasty; TKA, total knee arthroplasty. * Statistically significant differences between percentages were considered when an organism or group of organisms was isolated in more than ten surgical procedures.

3.3. Susceptibility of Bacterial Isolates and ATCC Strains, Antibiotic Plasma Levels and Serum Bactericidal Titers

Supplementary Table S1 shows in detail the following data of patients with intra-operative positive cultures: plasma levels of antibiotics used as SAP, bacteria isolated and the corresponding MICs of the antimicrobials administered, and SBT against the isolated bacteria.

Cefazolin MICs determined in 38 bacterial isolates obtained from patients receiving this antibiotic (with or without gentamicin) ranged from 0.032–64 mg/L. There were five (13.2%) cefazolin-resistant isolates, of which four were CoNS and one was *Paenibacillus lautus*. Cefuroxime MICs for 37 isolates ranged from 0.016 to 16 mg/L, one (2.6%) of which was resistant (*S. epidermidis*). MICs of vancomycin were determined in 16 isolates with a range of 0.125–2 mg/L; none of the isolates showed resistance. MICs of gentamicin for 42 strains ranged from 0.047 to 24 mg/L, with 22 (52.4%) resistant isolates (*C. acnes* and one *Staphylococcus warneri*).

Overall, 94.5% (86/91) of bacterial isolates were susceptible to the particular SAP regimen administered (or to at least one of the antibiotics in a combination regimen). With respect to single-drug cephalosporin prophylaxis, 82.3% (14/17) and 96% (24/25) of isolates were susceptible to cefazolin and cefuroxime, respectively. The rate of susceptible isolates was higher for combinations with cephalosporins plus gentamicin: 95.2% (20/21) in the case of cefazolin, and 100% (13/13) in the case of cefuroxime, although these differences were not statistically significant. Plasma levels of antimicrobials used in prophylaxis were determined in 130 (98.5%) patients (blood samples could not be obtained from two patients). Median plasma levels and ratios to MIC are shown in Table 3.

Table 3. Prophylactic plasma antimicrobial levels in culture-positive surgical procedures and ratios of these antimicrobial levels to the minimum inhibitory concentrations (MICs) for bacteria isolated in the surgical field.

Antimicrobial Used as Prophylaxis	Free Plasma Concentration (mg/L), Median (Range)	Free Plasma Concentration (mg/L)/ MIC (mg/L), Median (Range)
Cefazolin	17.3 (11.2–33.2)	44.4 (0.3–1037.5)
Cefuroxime	24.2 (11–44.2)	81.6 (1.1–1833.5)
Gentamicin	12.3 (8.5–19.4)	9.01(0.6–323.4)
Vancomycin	7.8 (4.6–19.05)	25.6(3.5–152.4)

Free plasma concentrations of cefazolin exceeded the MIC in 94.7% (36/38) of the isolates tested. Only two isolates (*P. lautus* and *S. warneri*) presented MICs above the plasma concentration. In the case of cefuroxime and vancomycin, free plasma concentrations were higher than the MICs in all isolates tested. Gentamicin plasma levels were higher than the MIC in all isolates except eight (seven strains of *C. acnes* and one strain of *S. warneri*), 80.9% (34/42). In all these cases, except for *S. warneri*, the plasma concentrations of antibiotic used in combination with gentamicin were above the MIC.

SBTs were performed with serum samples obtained from patients with positive intra-operative cultures against the bacteria isolated from the surgical field of each patient (Figure 1, Table 4, and Supplementary Table S1). In four patients, SBT could not be performed due to a lack of serum.

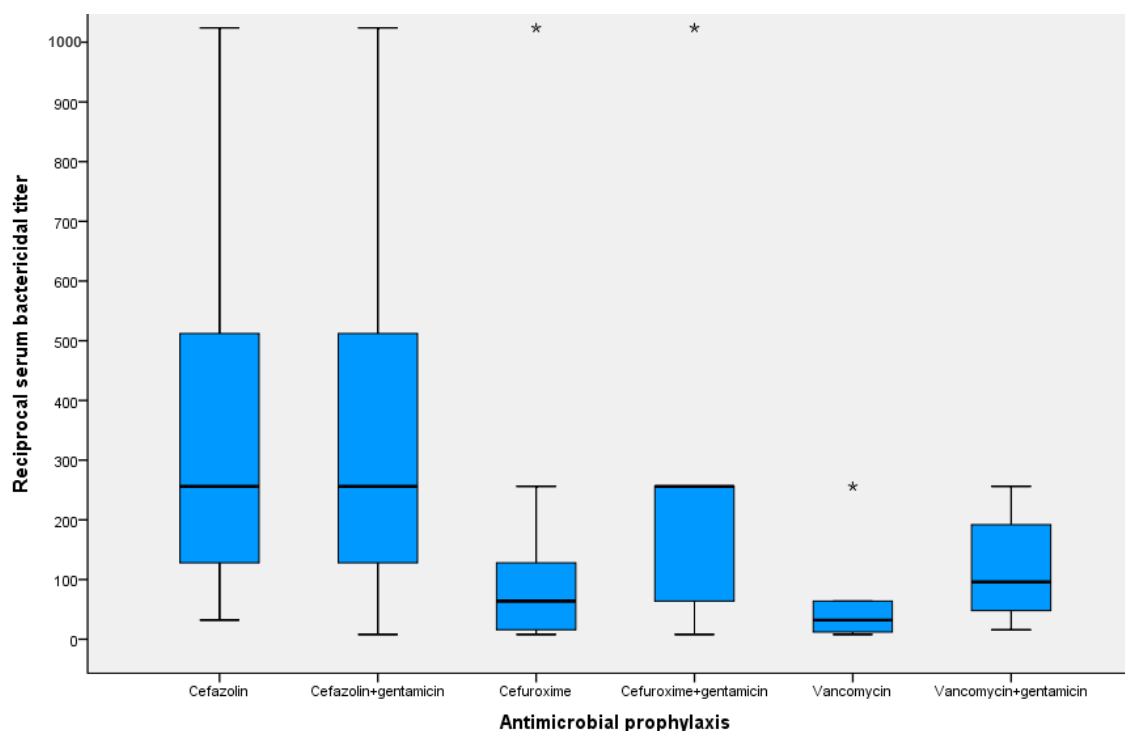


Figure 1. Reciprocal serum bactericidal titers against bacteria isolated in the surgical field for each surgical antimicrobial prophylaxis regimen. * Outliers are marked with an asterisk (*); outlier is defined as a data point that is located outside 1.5 times the interquartile range above the upper quartile and below the lower quartile.

Table 4. Reciprocal serum bactericidal titers against bacteria isolated in the surgical field and reference strains for each antimicrobial prophylaxis.

Antimicrobial Prophylaxis	Reciprocal Serum Bactericidal Titer—Median (Range)				
	Isolates from the Surgical Field	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
Cefazolin	256 (32–1024)	256 (32–512)	256 (64–1024)	64 (16–256)	<2 (<2)
Cefazolin+Gentamicin	256 (8–1024)	512 (32–1024)	256 (32–1024)	64 (16–256)	8 (<2–16)
Cefuroxime	64 (8–1024)	64 (16–512)	32 (8–64)	8 (2–32)	<2 (<2)
Cefuroxime+Gentamicin	256 (8–1024)	256 (64–512)	128 (8–128)	32 (16–32)	4 (<2–4)
Vancomycin	32 (8–256)	12 (8–32)	12 (8–16)	<2 (<2–2)	<2 (<2)
Vancomycin+Gentamicin	64 (16–256)	256 (256–512)	128 (32–256)	32 (16–64)	4 (4–8)

Overall, SBTs ranged from 1:8 to 1:1024. Statistically significant differences between the six SAP regimens studied ($p < 0.001$) were observed. Among patients receiving single-drug prophylaxis, SBTs were higher with cefazolin than with both cefuroxime and vancomycin ($p = 0.001$ and $p = 0.002$, respectively), while no differences were observed between cefuroxime and vancomycin ($p = 0.278$). Globally, patients receiving combined prophylaxis with gentamicin had higher SBTs than those receiving single-drug prophylaxis ($p = 0.009$), although these differences were only relevant with cefuroxime (vs. cefuroxime plus gentamicin) ($p = 0.023$) and vancomycin (vs. vancomycin plus gentamicin) ($p = 0.098$), and were not observed with cefazolin (vs. cefazolin plus gentamicin) ($p = 0.780$). Of note, serum bactericidal activity was detected (SBTs ranging from 1:16 to 1:128) in four methicillin-resistant CoNS isolates from patients who received only cefazolin or cefuroxime (despite the fact that methicillin resistance implies resistance to all beta-lactams, cephalosporins included). Moreover, an SBT of 1:16 was found against one *S. warneri* isolate, which was the

only one in which plasma levels of both prophylactic antibiotics (cefazolin and gentamicin) did not exceed the MIC (Supplementary Table S1).

The bactericidal activity of each SAP regimen was also assessed by comparing SBTs performed against the reference strains *S. epidermidis* ATCC 12228, *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 and *P. aeruginosa* ATCC 27853 (Table 4). For this, 93 sera samples (53 from patients with positive intraoperative cultures and 40 with negative cultures) were tested. The results of SBTs against the Gram-positive bacteria *S. epidermidis* and *S. aureus* were very similar to those observed against isolates taken from the surgical field (all of them also Gram-positive bacteria). Overall, patients receiving gentamicin-containing SAP regimens had higher SBT titers than those who received single-agent prophylaxis, although this difference was not observed in the cefazolin groups. With respect to single-drug prophylaxis, the highest SBTs were found for cefazolin. Bactericidal activity against the Gram-negative bacterium, *E. coli* ATCC 25922, was observed with all SAP regimens, except for vancomycin alone (because of the intrinsic resistance to vancomycin of Gram-negative bacteria). SBTs against this *E. coli* strain followed the same pattern as for Gram-positive bacteria (highest SBT titers with cefazolin groups, and higher SBTs with gentamicin-containing cefuroxime and vancomycin regimens than with single cefuroxime and vancomycin prophylaxis); however, all SAP regimens (except vancomycin alone) showed four-fold lower median titers than against Gram-positive bacteria. Bactericidal activity against the Gram-negative bacterium *P. aeruginosa* ATCC 27853 was only observed in sera from patients treated with combinations with gentamicin (which correlates with the intrinsic resistance of this strain against cefazolin, cefuroxime and vancomycin), but with median SBTs four- to eight-fold lower than against *E. coli* ATCC 25922.

Antibiotic plasma levels and MICs of drugs used in prophylaxis against the reference strains are shown in Table 5. For *P. aeruginosa* ATCC 27853, none of the antibiotics except gentamicin achieved plasma levels above the MIC. For the remaining reference strains tested, all the antibiotics showed plasma levels above the MIC, except for vancomycin and *E. coli* ATCC 25922.

Table 5. Antibiotic plasma levels in surgical procedures with positive ($n = 53$) and negative ($n = 40$) intraoperative cultures and MICs of antimicrobial agents used in prophylaxis against ATCC reference strains.

Antimicrobial (n)	Free Plasma Concentration (mg/L), Median (Range)	MIC (mg/L)			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
Cefazolin (56)	17.3 (6.5–35.4)	0.5	0.5	3	>256
Cefuroxime (21)	25.7 (11–44.2)	0.75	0.5	6	>256
Gentamicin (54)	12.55 (8.5–19.4)	0.125	0.38	0.75	1.5
Vancomycin (16)	7.65 (4.6–19.05)	1.5	1	>256	>256

4. Discussion

Antimicrobial prophylaxis plays a crucial role in reducing the incidence of PJIs, although there is no consensus about antibiotic choice [26]. Some observational clinical studies have analyzed the effect of different SAP regimens on SSI/PJI rates following arthroplasty surgery, with conflicting results. Babu et al. compared five different antimicrobial prophylactic regimens in elective primary TKA and found no differences in the incidence of PJI or the pathogens involved [27]. Wyles et al. evaluated different SAPs in patients undergoing primary TKA or THA and found higher rates of PJI when non-cefazolin antibiotics were used [28]. Tornero et al. found a significant decrease in the PJI rate when teicoplanin was added to cefuroxime during primary arthroplasty, thanks to the decrease in Gram-positive bacterial infections [13]. Similar results were reported by

Barbero-Allende et al. with the addition of teicoplanin to cefazolin [17]. Another study found that the addition of gentamicin to cefazolin (or vancomycin in penicillin-allergic patients) reduced the SSI rate following THA [15]. These studies, however, have significant methodological limitations that prevent definitive conclusions from being drawn. Due to the difficulty of conducting sound clinical trials to compare the effect of different SAPs on PJI prevention, we evaluated six prophylactic regimens (cefazolin, cefuroxime and vancomycin as single agents or combined with gentamicin) in a preclinical exploratory study using microbiological and PK/PD analysis. We compared contamination of the surgical field, plasma antibiotic levels relative to the MICs of microorganisms isolated in wounds and some reference ATCC strains, and SBTs against the same bacteria.

Despite advances in preventive measures, intraoperative contamination of the surgical field in orthopedic surgery remains frequent. Contamination can originate from many sources, including the patients' microbiota, surgical personnel, surgical instruments, or the operating room environment [29–31]. Our results showed an overall intraoperative contamination rate of 43.2%, consisting of Gram-positive bacteria often found in normal cutaneous microbiota. This percentage is in the upper range limit of rates observed in prior studies [32–36], although neither the number of samples per patient, nor the collection method or specific anatomical location were standardized and indeed varied widely between studies. Furthermore, fewer samples per patient were taken and the swab was the most frequent collection method, which has lower sensitivity and specificity than tissue samples [37]. In accordance with previous studies, the most frequent organisms isolated were CoNS and *C. acnes*, both of which form part of the skin microbiota and are considered to be of low virulence, although they are a common cause of PJI, especially CoNS [9,38]. After a median follow-up of 15 months, two patients (1.5%) developed PJI. In both cases, previous intraoperative cultures were negative. According to these results, and those observed in previous studies, intraoperative contamination during primary TKA and THA surgery is common, but cannot be used to identify patients at increased risk of PJI [32–36]. On the other hand, factors such as longer duration of surgery [35] and high body mass index [32] have been associated with an increased risk of contamination. Other studies have shown that the use of iodinated drapes reduced intraoperative contamination in patients undergoing primary knee arthroplasty [39]. In our study, after adjusting for clinically relevant variables, we found that the group of patients receiving gentamicin-containing SAP combinations had a lower percentage of positive intraoperative cultures than the group that received only one drug. Nevertheless, the potential clinical relevance of these results and their influence on the risk of developing PJI remain to be determined. In fact, because the influence of intraoperative contamination on SSIs has not been conclusively proven, one publication has posited a new hypothesis about the pathogenesis of SSI [40]. The authors proposed that pathogens located in areas remote from the SSI, such as the teeth or gastrointestinal tract, could be transported in immune cells (macrophages or neutrophils) to the wound site and cause wound infection. We agree with the authors that further studies using genetic approaches can help to more clearly determine the significance of intraoperative contamination or other potential sources of infection in order to improve the SSI prevention strategies.

We analyzed the possible usefulness of SBT to evaluate the activity of antimicrobial agents used in prophylaxis. SBT assesses the antibacterial activity of a drug in the patient's serum [41,42]. These tests have been used in the past to guide antimicrobial therapy in severe infections such as endocarditis and osteomyelitis, but are practically abandoned in routine contemporary clinical practice because they are technically demanding and their usefulness has been questioned. Nevertheless, the advantage of SBT over standard antimicrobial susceptibility methods is that it integrates PK/PD factors. Indeed, some studies have breathed new life into this technique by showing its usefulness for monitoring antimicrobial therapy in patients with difficult-to-treat or multidrug-resistant infections [43–45]. Although SBT titers of 1:8 have been reported to correlate with successful outcomes of infection [41,42], the SBT titer required for surgical prophylaxis is unknown. Considering

the breakpoint accepted for therapeutics, our study found that bactericidal activity was maintained throughout the surgical procedure against all isolates recovered from intraoperative samples (SBT range 1:8–1:1024), regardless of the prophylaxis used. Among the reference ATCC strains tested, staphylococci corroborated these results. For Gram-negative reference strains, bactericidal activity was observed against *E. coli* ATCC 25922 with all prophylactic regimens except vancomycin, while activity against *P. aeruginosa* ATCC 27853 was observed only with gentamicin combinations. These results correlate with the intrinsic resistance of both species to vancomycin, as well as the additional intrinsic resistance of *P. aeruginosa* to ceftazidime and cefturoxime. The consistency of the results obtained using SBT supports its potential utility for assessing SAP.

Although high rates of resistance to beta-lactams have been found among pathogens causing PJI [8,10,38,46], particularly CoNS, most of the bacteria cultured from intraoperative samples in our study were susceptible to the cephalosporins administered. SAP may be able to eliminate these susceptible strains, but may also select for resistant ones that could cause PJI. Interestingly, the SBTs in patients receiving ceftazidime or cefturoxime alone were particularly high against methicillin-resistant staphylococci. This could be related to our finding that antibiotic plasma levels at the end of the surgical procedure were well above the MICs for the organisms encountered in intraoperative cultures, which is considered to be the goal of SAP [5,6]. This, in conjunction with the low bacterial load, would be enough to achieve bacterial eradication. Nevertheless, bactericidal activity against Gram-positive isolates was obtained even in cases where antimicrobial plasma concentrations did not exceed or were slightly above the MIC. This was also true for methicillin-resistant staphylococci isolates, which suggests that currently recommended prophylactic regimens with ceftazidime or cefturoxime continue to show activity even against these resistant Gram-positive bacteria. However, as expected, bactericidal activity was not enough against some Gram-negative isolates such as *P. aeruginosa*—intrinsically resistant to first- and second-generation cephalosporins and vancomycin—showing high MICs that greatly exceed the plasma concentration. Combination prophylaxis with gentamicin could play a role against these microorganisms or other ceftazidime- or cefturoxime-resistant Gram-negative bacteria. This could be particularly relevant because some studies have reported an increased frequency of Gram-negative bacilli causing PJIs [8]. Furthermore, we found that the addition of gentamicin increased the antimicrobial activity of cefturoxime and vancomycin against bacteria isolated from surgical wounds, as well as ATCC staphylococci and *E. coli* reference strains. Ceftazidime had higher activity than cefturoxime or vancomycin. Although the potential clinical implications of these findings need to be clarified, they should be borne in mind in order to design additional studies about arthroplasty surgery prophylaxis.

This study has some limitations. In the analysis of intraoperative cultures, any number of colonies was considered positive, which may have led to overestimating the positive culture rate in the surgical field. Bacterial contamination can occur at any time during analytical sample processing, and this possibility cannot be ruled out. Conversely, the lack of bacterial growth does not necessarily imply surgical site sterility because of the limitations of current techniques in detecting all bacteria present in the surgical field. We did not randomly assign patients to receive the different SAP regimens. While randomization is expected to produce comparable intervention groups and eliminate potential sources of bias in treatment assignment, this cannot be excluded in the present study. To overcome this limitation, we adjusted for clinically relevant covariates in the analysis stage; however, we cannot rule out the potential effect of unknown confounding or prognostic variables. Furthermore, although we performed an extensive microbiological and PK/PD study with different SAPs and found consistent results, its applicability in the prevention of SSIs/PJIs remains to be determined. It should also be considered that SAP is only part of the measures for prevention of SSI and that a patient's intrinsic characteristics and perioperative factors have a major influence on the development of these infections.

In conclusion, the six antimicrobial prophylactic regimens evaluated (ceftazidime, cefturoxime and vancomycin, alone and combined with gentamicin) showed good activ-

ity against the microorganisms isolated from intraoperative tissue samples—including cephalosporins against methicillin-resistant CoNS—and achieved plasma levels above the MICs in almost all of them. Intraoperative bacterial contamination was less frequent in the combination group than in the group receiving single-drug prophylaxis. Although all the prophylactic regimens showed good activity against the intraoperative bacteria and staphylococcal reference strains (all of them Gram-positive bacteria), cefazolin with or without gentamicin displayed the greatest activity; cefuroxime and vancomycin as single drugs had lower activity than when combined with gentamicin. With respect to Gram-negative bacteria, SBT demonstrated, as expected, that vancomycin alone was the only SAP without activity against the *E. coli* reference strain, and that only gentamicin-containing regimens were active against the *P. aeruginosa* reference strain. The potential clinical relevance of these findings in the prevention of PJI remains to be determined. SBT was shown to be a potentially reliable tool for assessing antimicrobial surgical prophylaxis.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/1/18/s1>, Table S1: Antibiotic plasma levels of patients with intraoperative positive cultures, bacterial species from surgical samples, MICs of antimicrobials used in prophylaxis and serum bactericidal titers against the isolated bacteria.

Author Contributions: Conceptualization, A.R., F.N., J.P.H. and N.B.; methodology, A.R., A.S., S.L., F.N. and N.B.; validation, S.L., J.P.H., F.N.; formal analysis, A.R. and N.B.; investigation, A.S., S.L., I.M., L.P., X.C., J.C.G., L.S. and A.G.; data curation, L.S., I.M., L.P., X.C., J.C.G. and A.G.; writing—original draft preparation, A.R.; writing—review and editing, A.S., S.L., I.M., L.P., X.C., J.C.G., L.S., A.G., J.P.H., F.N. and N.B.; supervision, A.R. and N.B.; funding acquisition, N.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (grant number PI15/1026). Co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund “Investing in your future”.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and the Hospital del Mar (October 28th 2015 and March 2nd 2016, respectively).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Tande, A.J.; Patel, R. Prosthetic Joint Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 302–345. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Owens, C.D.; Stoessel, K. Surgical site infections: Epidemiology, microbiology and prevention. *J. Hosp. Infect.* **2008**, *70*, 3–10. [[CrossRef](#)]
3. Batty, L.M.; Lanting, B. Contemporary Strategies to Prevent Infection in Hip and Knee Arthroplasty. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* **2020**, *13*, 400–408. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gallo, J.; Nieslanikova, E. Prevention of Prosthetic Joint Infection: From Traditional Approaches towards Quality Improvement and Data Mining. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 2190. [[CrossRef](#)]
5. Aboltins, C.A.; Berdal, J.E.; Casas, F.; Corona, P.S.; Cuellar, D.; Ferrari, M.C.; Hendershot, E.; Huang, W.; Kuo, F.; Malkani, A.; et al. Hip and Knee Section, Prevention, Antimicrobials (Systemic): Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J. Arthroplast.* **2019**, *34*, S279–S288. [[CrossRef](#)]
6. Bratzler, D.W.; Dellinger, E.P.; Olsen, K.M.; Perl, T.M.; Auwaerter, P.G.; Bolon, M.K.; Fish, D.N.; Napolitano, L.M.; Sawyer, R.G.; Slain, D.; et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am. J. Heal. Pharm.* **2013**, *70*, 195–283. [[CrossRef](#)]
7. Talbot, T.R. Surgical Site Infections and Antimicrobial Prophylaxis. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*; Elsevier: New York, NY, USA, 2019; pp. 3891–3904. [[CrossRef](#)]
8. Benito, N.; Franco, M.; Ribera, A.; Soriano, A.; Rodriguez-Pardo, D.; Sorli, L.; Fresco, G.; Fernandez-Sampedro, M.; del Toro, M.D.; Guio, L.; et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: A multicentre cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2016**, *22*, 732. [[CrossRef](#)]

9. Peel, T.N.; Cheng, A.C.; Busing, K.L.; Choong, P.F.M. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: Are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 2386–2391. [[CrossRef](#)]
10. Siljander, M.P.; Sobh, A.H.; Baker, K.C.; Baker, E.A.; Kaplan, L.M. Multidrug-Resistant Organisms in the Setting of Periprosthetic Joint Infection—Diagnosis, Prevention, and Treatment. *J. Arthroplast.* **2018**, *33*, 185–194. [[CrossRef](#)]
11. Berríos-Torres, S.I.; Yi, S.H.; Bratzler, D.W.; Ma, A.; Mu, Y.; Zhu, L.; Jernigan, J.A. Activity of commonly used antimicrobial prophylaxis regimens against pathogens causing coronary artery bypass graft and arthroplasty surgical site infections in the United States, 2006–2009. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **2014**, *35*, 231–239. [[CrossRef](#)]
12. Sewick, A.; Makani, A.; Wu, C.; O'Donnell, J.; Baldwin, K.D.; Lee, G.-C. Does dual antibiotic prophylaxis better prevent surgical site infections in total joint arthroplasty? *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2012**, *470*, 2702–2707. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Tornero, E.; García-Ramiro, S.; Martínez-Pastor, J.C.; Bori, G.; Bosch, J.; Morata, L.; Sala, M.; Basora, M.; Mensa, J.; Soriano, A. Prophylaxis with Teicoplanin and Cefuroxime Reduces the Rate of Prosthetic Joint Infection after Primary Arthroplasty. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 831–837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Courtney, P.M.; Melnic, C.M.; Zimmer, Z.; Anari, J.; Lee, G.-C. Addition of Vancomycin to Cefazolin Prophylaxis Is Associated with Acute Kidney Injury After Primary Joint Arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2015**, *473*, 2197–2203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Bosco, J.A.; Tejada, P.R.R.; Catanzano, A.J.; Stachel, A.G.; Phillips, M.S. Expanded Gram-Negative Antimicrobial Prophylaxis Reduces Surgical Site Infections in Hip Arthroplasty. *J. Arthroplast.* **2016**, *31*, 616–621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Tucker, A.; Hegarty, P.; Magill, P.J.; Blaney, J.; Armstrong, L.V.; McCaffrey, J.E.; Beverland, D.E. Acute Kidney Injury After Prophylactic Cefuroxime and Gentamicin in Patients Undergoing Primary Hip and Knee Arthroplasty—A Propensity Score-Matched Study. *J. Arthroplast.* **2018**, *33*, 3009–3015. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Barbero-Allende, J.M.; García-Sánchez, M.; Montero-Ruiz, E.; Vallés-Purroy, A.; Plasencia-Arriba, M.Á.; Sanz-Moreno, J. Dual prophylaxis with teicoplanin and cefazolin in the prevention of prosthetic joint infection. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2019**, *37*, 588–591. [[CrossRef](#)]
18. Parvizi, J.; Ghazavi, M. Committee of the Consensus Meeting M of PA. Optimal Timing and Antibiotic Prophylaxis in Periprosthetic Joint Infection (PJI): Literature Review and World Consensus (Part Three). *Shafa Orthop. J.* **2015**, *2*, e2355.
19. Yusuf, E.; Croughs, P. Vancomycin prophylaxis in prosthetic joint surgery? *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 3–5. [[CrossRef](#)]
20. Rybak, M.; Lomaestro, B.; Rotschafer, J.C.; Moellering, R.; Craig, W.; Billeter, M.; Dalovisio, J.R.; Levine, D.P. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am. J. Heal. Pharm.* **2009**, *66*, 82–98. [[CrossRef](#)]
21. Ulldemolins, M.; Roberts, J.A.; Rello, J.; Paterson, D.L.; Lipman, J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin. Pharmacokinet.* **2011**, *50*, 99–110. [[CrossRef](#)]
22. Bailey, D.N.; Briggs, J.R. Gentamicin and Tobramycin Binding to Human Serum in Vitro. *J. Anal. Toxicol.* **2004**, *28*, 187–189. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 9.0. 2019. Available online: <http://www.eucast.org>. (accessed on 23 December 2020).
24. National Committee for Clinical and Laboratory Standards. *Methodology for the Serum Bactericidal Test.; Approved Guideline*; NCCLS document M21-A: Wayne, PA, USA, 1999.
25. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S.; Sturdivant, R. Model-building strategies and methods for logistic regression. In *Applied Logistic Regression*; Hosmer, D.W., Lemeshow, S., Sturdivant, R., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2013; pp. 89–152.
26. Siddiqi, A.; Forte, S.A.; Docter, S.; Bryant, D.; Sheth, N.P.; Chen, A.F. Perioperative antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty. *J. Bone Jt. Surg.* **2019**, *101*, 828–842. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Babu, S.; Al-Obaidi, B.; Jardine, A.; Jonas, S.; Al-Hadithy, N.; Satish, V. A comparative study of 5 different antibiotic prophylaxis regimens in 4500 total knee replacements. *J. Clin. Orthop. Trauma* **2020**, *11*, 108–112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Wyles, C.C.; Hevesi, M.; Osmon, D.R.; Park, M.A.; Habermann, E.B.; Lewallen, D.G.; Berry, D.J.; Sierra, R.J. 2019 John Charnley Award: Increased risk of prosthetic joint infection following primary total knee and hip arthroplasty with the use of alternative antibiotics to cefazolin: The value of allergy testing for antibiotic prophylaxis. *Bone Jt. J.* **2019**, *101-B*, 9–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Bitkover, C.Y.; Marcusson, E.; Ransjö, U. Spread of coagulase-negative staphylococci during cardiac operations in a modern operating room. *Ann. Thorac. Surg.* **2000**, *69*, 1110–1115. [[CrossRef](#)]
30. Parvizi, J.; Barnes, S.; Shohat, N.; Edmiston, C.E. Environment of care: Is it time to reassess microbial contamination of the operating room air as a risk factor for surgical site infection in total joint arthroplasty? *Am. J. Infect. Control.* **2017**, *45*, 1267–1272. [[CrossRef](#)]
31. Wildeman, P.; Tevell, S.; Eriksson, C.; Lagos, A.C.; Söderquist, B.; Stenmark, B. Genomic characterization and outcome of prosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1–14. [[CrossRef](#)]
32. Font-Vizcarra, L.; Tornero, E.; Bori, G.; Bosch, J.; Mensa, J.; Soriano, A. Relationship between intraoperative cultures during hip arthroplasty, obesity, and the risk of early prosthetic joint infection: A prospective study of 428 patients. *Int. J. Artif. Organs* **2011**, *34*, 870–875. [[CrossRef](#)]
33. Frank, C.B.; Adams, M.; Kroeber, M.; Wentzensen, A.; Heppert, V.; Schulte-Bockholt, D.; Guehring, T. Intraoperative subcutaneous wound closing culture sample: A predicting factor for periprosthetic infection after hip- and knee-replacement? *Arch. Orthop. Trauma Surg.* **2011**, *131*, 1389–1396. [[CrossRef](#)]

34. Haenle, M.; Podbielski, A.; Ellenrieder, M.; Mundt, A.; Krentz, H.; Mittelmeier, W.; Skripitz, R. Bacteriology swabs in primary total knee arthroplasty. *GMS Hyg. Infect. Control.* **2013**, *8*. [[CrossRef](#)]
35. Jonsson, E.Ö.; Johannesdottir, H.; Robertsson, O.; Mogensen, B. Bacterial contamination of the wound during primary total hip and knee replacement. Median 13 years of follow-up of 90 replacements. *Acta Orthop.* **2014**, *85*, 159–164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Knobben, B.A.S.; Engelsma, Y.; Neut, D.; Van Der Mei, H.C.; Busscher, H.J.; Van Horn, J.R. Intraoperative contamination influences wound discharge and periprosthetic infection. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2006**, *452*, 236–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Aggarwal, V.K.; Higuera, C.; Deirmengian, G.; Parvizi, J.; Austin, M.S. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2013**, *471*, 3196–3203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Benito, N.; Mur, I.; Ribera, A.; Soriano, A.; Rodriguez-Pardo, D.; Sorli, L.; Cobo, J.; Fernandez-Sampedro, M.; del Toro, M.D.; Guio, L.; et al. The Different Microbial Etiology of Prosthetic Joint Infections according to Route of Acquisition and Time after Prosthesis Implantation, Including the Role of Multidrug-Resistant Organisms. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 673. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Scheidt, S.; Walter, S.; Randau, T.M.; Köpf, U.S.; Jordan, M.C.; Hischebeth, G.T.R. The Influence of Iodine-Impregnated Incision Drapes on the Bacterial Contamination of Scalpel Blades in Joint Arthroplasty. *J. Arthroplast.* **2020**, *35*, 2595–2600. [[CrossRef](#)]
40. Alverdy, J.C.; Hyman, N.; Gilbert, J. Re-examining causes of surgical site infections following elective surgery in the era of asepsis. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, e38–e43. [[CrossRef](#)]
41. Stratton, C.W. The usefulness of the serum bactericidal test in orthopedic infections. *Orthopedics* **1984**, *7*, 1579–1580.
42. Harley, W.B.; Stratton, C.W. The serum bactericidal test revisited. *Infect. Dis. Newsl.* **1993**, *12*, 61–64. [[CrossRef](#)]
43. Gaibani, P.; Lombardo, D.; Bartoletti, M.; Ambretti, S.; Campoli, C.; Giannella, M.; Tedeschi, S.; Conti, M.; Mancini, R.; Landini, M.P.; et al. Comparative serum bactericidal activity of meropenem-based combination regimens against extended-spectrum beta-lactamase and KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2019**, *38*, 1925–1931. [[CrossRef](#)]
44. Spaziante, M.; Franchi, C.; Taliani, G.; d'Avolio, A.; Pietropaolo, V.; Biliotti, E.; Esvan, R.; Venditti, M. Serum bactericidal activity levels monitor to guide intravenous dalbavancin chronic suppressive therapy of inoperable staphylococcal prosthetic valve endocarditis: A case report. *Open. Forum Infect. Dis.* **2019**, *6*, 10–12. [[CrossRef](#)]
45. Zaghi, I.; Gaibani, P.; Campoli, C.; Bartoletti, M.; Giannella, M.; Ambretti, S.; Viale, P.; Lewis, R.E. Serum bactericidal titres for monitoring antimicrobial therapy: Current status and potential role in the management of multidrug-resistant Gram-negative infections. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 1338–1344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Ravi, S.; Zhu, M.; Luey, C.; Young, S.W. Antibiotic resistance in early periprosthetic joint infection. *ANZ J. Surg.* **2016**, *86*, 1014–1018. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]