

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**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>



## **TESIS DOCTORAL**

# **Recambio protésico en dos tiempos tras una infección periprotésica crónica de rodilla:**

Papel de la osteotomía de la tuberosidad tibial anterior y el uso de prótesis de bisagra rotacional modular cementada en la erradicación de la infección. Subanálisis de pacientes con fracaso de un recambio en dos tiempos previo.

### **AUTORA:**

Marta Pérez Gil

### **DIRECTORES:**

Pablo S. Corona Pérez-Cardona

Lluís Carrera Calderer

Nayana Joshi Jubert

**TUTORA:** Nayana Joshi Jubert

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Universidad Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025



## AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Pablo Corona y Lluís Carrera, integrantes de la Unidad de Cirugía Séptica Osteoarticular (UCSO) del Hospital Universitario Vall d'Hebron, y a la Dra. Nayana Joshi, por su tutelaje, ayuda y consejos durante cada uno de los pasos en la realización de esta tesis, que no habría sido posible sin ellos.

A los Dres. Matías Vicente, Carles Amat (también integrantes de la UCSO), a Oriol Pujol, y a Berta Lahoz, todos ellos coautores de los artículos que forman parte de esta tesis doctoral, por su participación, apoyo y ayuda, desde el diseño hasta la publicación de los dos artículos.

A Russell Williams de Roundly-Worded.com por sus recomendaciones editoriales, y a Aldar Cabrelles por su participación en parte del estudio estadístico del primer artículo.

Al resto de los integrantes de la UCSO del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Vall d'Hebron: Dr. Carles Pigrau y Dra. Dolors Rodríguez-Pardo (internistas especializados en infecciones osteoarticulares), Dra. Mayli Lung (microbióloga), Dr. Juan Carlos Juárez (farmacólogo) y Dres. Jordi Serracanta, Jordi Aguilera, Danilo Rivas y Antonio Bulls (miembros del departamento de Cirugía Plástica), y a las enfermeras de la planta de patología séptica osteoarticular, sin el trabajo de los cuales no habría sido posible la realización de esta tesis.

Al MBA Institute por su ayuda y soporte metodológico durante la realización de ambos estudios.

A mis padres, Ferran y Francesca, a mi hermana, Gisela, y a Alex, mi marido, por su paciencia y apoyo incondicional durante la producción de este trabajo, y por el tiempo que les ha robado.



## LISTADO DE ABREVIATURAS

**TTA:** Tuberosidad tibial anterior

**PBRMC:** Prótesis de bisagra rotacional modular cementada

**PJI:** *Periprosthetic joint infection*

**TTO:** *Tibial tubercle osteotomy*

**CMRHP:** *Cemented modular rotational hinge prosthesis*

**UCSO:** Unidad de cirugía séptica osteoarticular

**IF:** *Impact Factor*; en castellano, factor de impacto

**SECOT:** Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

**ESSKA:** *European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy*

**EBJIS:** *European Bone and Joint Infection Society*

**SCCOT:** *Societat Catalana de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia*

**IPP:** Infección periprotésica

**PTR:** Protésis total de rodilla

**DM:** Diabetes mellitus

**HbA1c:** Hemoglobina glicada

**IMC:** Índice de masa corporal

**PTC:** Prótesis total de cadera

**AR:** Artritis reumatoide

**ICM:** *International Consensus Meeting*

**ADVP:** Adicto a drogas por vía parenteral

**DAIR:** *Debridement, antibiotics and implant retention*; en castellano, desbridamiento, antibióticos y retención de implante.

**GP:** Gram positivos

**CoNS:** *Coagulase-negative Staphylococci*; en castellano, estafilococos coagulasa-negativos

**BGN:** Bacilos Gram negativos

**MSIS:** *Musculoskeletal Infection Society*

**PCR:** Proteína C reactiva

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

**PMN:** Polimorfonucleares

**ESCMID:** *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

**ESGIAI:** *European Study Group for Implant-Associated Infections*

**EL:** Esterasa leucocitaria

**ELISA:** *Enzyme-linked immunosorbent assay*

**CFU:** *Colony Forming Unit*; en castellano, unidades formadoras de colonias

**NGS:** *Next-Generation Sequencing*

**FR:** Factores de riesgo

**ASA:** *American Society of Anesthesiologists*

**PMMA:** Polimetilmetacrilato

**TPNi:** Terapia de presi3n negativa incisional

**TAS:** Tratamiento antibi3tico supresivo

**CEIC:** Comit3 de 3tica de Investigaci3n Cl3nica

**CCI:** *Charlson Comorbidity Index*; en castellano, 3ndice de comorbilidad de Charlson

**PME:** Parapatelar medial extendido

**SEIMC:** Sociedad Espa3ola de Infecciones y Microbiolog3a Cl3nica





## ÍNDICE DE CONTENIDOS

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN .....  | 11 |
| ABSTRACT .....   | 14 |
| 1. INTRODUCCIÓN.....   | 17 |
| 1.1 Epidemiología de la infección periprotésica de rodilla .....                                       | 17 |
| 1.2 Factores de riesgo asociados a la IPP de rodilla .....   | 18 |
| 1.2.1 Factores de riesgo dependientes del paciente .....   | 18 |
| 1.2.2 Factores de riesgo dependientes de tratamientos o procedimientos previos a la cirugía índex..... | 19 |
| 1.2.3 Factores de riesgo perioperatorios .....   | 19 |
| 1.3 Clasificación de la infección periprotésica .....  | 20 |
| 1.4 Etiología de la infección periprotésica de rodilla .....   | 24 |
| 1.5 Patogénesis de la IPP .....  | 25 |
| 1.6 Diagnóstico de la infección periprotésica .....  | 27 |
| 1.6.1 Consensos y criterios diagnósticos .....   | 27 |
| 1.6.2 Criterios clínicos sugestivos de IPP .....   | 31 |
| 1.6.3 Criterios radiológicos sugestivos de IPP.....  | 33 |
| 1.6.4 Test séricos .....   | 34 |
| 1.6.5 Análisis del líquido sinovial .....  | 34 |
| 1.6.6 Histopatología en el diagnóstico de la IPP .....   | 35 |
| 1.6.7 Microbiología en el diagnóstico de la IPP .....  | 36 |
| 1.7 Tratamiento de la infección periprotésica de rodilla .....   | 37 |
| 1.7.1 Definición de éxito del tratamiento de la infección periprotésica.....                           | 37 |
| 1.7.2 Opciones de tratamiento ante una IPP de rodilla .....  | 40 |
| 1.7.2.1 Recambio en dos tiempos.....   | 40 |
| 1.7.2.2 Recambio en un tiempo .....  | 46 |
| 1.7.2.3 Desbridamiento, Antibióticos y Retención del Implante (DAIR) .....                             | 47 |
| 1.7.2.4 Tratamiento antibiótico supresivo .....  | 48 |
| 1.7.2.5 Artrodesis, artroplastia de resección y amputación supracondílea.....                          | 48 |
| 2 JUSTIFICACIÓN .....  | 51 |
| 3 HIPÓTESIS.....   | 54 |
| 4 OBJETIVOS.....   | 57 |
| 5 COMPENDIO DE PUBLICACIONES .....   | 60 |
| 5.1 Primera publicación .....  | 60 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 5.2   | Segunda publicación .....   | 69  |
| 5.3   | Aclaraciones sobre la metodología .....   | 81  |
| 5.3.1 | Protocolo de recambio en dos tiempos según la UCSO .....  | 82  |
| 6     | RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....   | 90  |
| 7     | RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN .....  | 106 |
| 7.1   | Discusión sobre el uso de la osteotomía de la tuberosidad tibial anterior en un protocolo de recambio en dos tiempos para el tratamiento de la infección periprotésica crónica de rodilla .....                       | 107 |
| 7.2   | Discusión sobre el uso de la prótesis Endo-Model®-M modular cementada durante la reimplantación en un protocolo de recambio en dos tiempos para el tratamiento de la infección periprotésica crónica de rodilla ..... | 109 |
| 7.3   | Discusión sobre factores predictores de éxito y de fracaso del protocolo de recambio en dos tiempos para el tratamiento de la infección periprotésica crónica de rodilla .....  | 112 |
| 7.4   | Limitaciones .....  | 114 |
| 8     | CONCLUSIONES.....   | 117 |
| 9     | LÍNEAS DE FUTURO .....  | 120 |
| 10    | BIBLIOGRAFIA .....  | 122 |



## RESUMEN

**Introducción:** La prótesis primaria de rodilla para el tratamiento de la osteoartritis es un procedimiento en auge, cada vez más frecuente debido al mayor envejecimiento de la población. Sin embargo, no está exenta de complicaciones, siendo la infección periprotésica una de las más temidas, por la pérdida de calidad de vida que supone para el paciente, así como también porque su tratamiento supone un reto para el cirujano tratante. El tratamiento más extendido para la infección periprotésica crónica, considerado como gold-standard, es el recambio protésico en dos tiempos. A pesar de ello, aún no existe un protocolo estandarizado para llevar a cabo dicho procedimiento.

**Justificación científica:** Esta tesis doctoral pretende ahondar en dos aspectos poco estudiados del protocolo de recambio en dos tiempos, el abordaje quirúrgico y el tipo de prótesis usada para la reimplantación. Ambos aspectos pueden influir en la calidad del desbridamiento quirúrgico, considerado como la piedra angular del tratamiento de cualquier infección periprotésica, y, en consecuencia, en el control final de la infección. Los resultados obtenidos durante la realización de este trabajo podrían contribuir a la modificación y mejora de nuestros protocolos quirúrgicos en la práctica clínica habitual.

**Hipótesis y objetivos:** La hipótesis de esta tesis doctoral es que un protocolo basado en el abordaje mediante osteotomía de la tuberosidad tibial anterior (TTA) asociado al uso de una prótesis en bisagra rotacional modular cementada (PBRMC) en la reimplantación aportaría unas tasas de control de la infección comparables a la literatura publicada previamente sin aumentar las complicaciones. El objetivo principal es, pues, el de analizar la influencia del abordaje quirúrgico mediante osteotomía de la TTA y el uso de una PBRMC como implante final sobre la tasa de control de la infección.

**Diseño del estudio:** Para dar respuesta a dicha hipótesis se diseñó una tesis basada en la realización de dos trabajos, ambos observacionales, de carácter retrospectivo y unicéntricos. El primero de ellos estudia la influencia de un abordaje

mediante osteotomía de la TTA durante el protocolo de recambio en dos tiempos, analizando la influencia que dicho abordaje podría tener en cuanto a control final de la infección, y comparándolo con el abordaje parapatelar medial extendido. El segundo trabajo analiza la influencia del uso de un tipo específico de PBRMC como implante final en la tasa de control de la infección, estudiando también la supervivencia y tasa de complicaciones de esta prótesis usada en un contexto séptico.

**Resultados:** La tasa de control de la infección fue similar en los dos trabajos, del 90.4% en el primer trabajo y del 87.2% en el segundo. Se detectó que un abordaje basado en una osteotomía de la TTA durante el segundo tiempo se asocia a un mayor control de la infección ( $p = 0.034$ ), y que el uso de dicho abordaje durante el protocolo de recambio en dos tiempos parece relacionarse con una tasa de control de la infección más alta cuando se compara con casos abordados únicamente con un abordaje parapatelar medial extendido ( $p = 0.28$ ). En cuanto al uso de una PBRMC como implante final, la supervivencia de la prótesis fue del 92.3%, sin detectarse ningún caso de aflojamiento aséptico.

**Conclusiones:** El uso del abordaje mediante osteotomía de la TTA (repetida o aislada) juntamente con la implantación final de una PBRMC, en un protocolo de recambio en dos tiempos, se asocia a altas tasas de control de la infección con una baja ratio de complicaciones, así como también a una alta tasa de supervivencia del implante a corto-medio plazo.



## ABSTRACT

**Introduction:** Total knee arthroplasty for osteoarthritis treatment is an increasing procedure, more common year after year due to the aging of the population. However, it is not free of complications, being the periprosthetic joint infection (PJI) one of the most feared, due to the loss of quality of life it entails for the patient and because its treatment poses a challenge for the surgeon. A two-stage prosthesis replacement is the most widely used treatment, considered gold-standard, for chronic PJI. Nevertheless, a superior two-stage treatment standardized protocol is lacking.

**Scientific justification:** This doctoral thesis aims to delve into two aspects of the two-stage replacement protocol, which have been poorly studied previously: the surgical approach and the type of prosthesis used for reimplantation. Both these aspects can have an impact on the quality of surgical debridement (considered the cornerstone of treatment for any PJI) and, consequently, on the infection control. The results obtained during this project could contribute to the modification and improvement of our surgical protocols in routine clinical practice.

**Hypothesis and objectives:** The hypothesis of this doctoral thesis is that a protocol based on a tibial tubercle osteotomy (TTO) approach combined with the use of a cemented modular rotational hinge prosthesis (CMRHP) as final implant could provide infection control rates comparable to those previously published without an increase in complication rate. The main objective, therefore, is to analyze the influence that a TTO-based surgical approach and the use of a CMRHP during reimplantation have on infection control rate.

**Study design:** To address this hypothesis, a thesis by compendium of two articles was designed; both observational, retrospective, and single-center studies. The first one examined the influence of a TTO approach during a two-stage replacement protocol, analyzing its potential impact on final infection control and comparing it with the extended medial parapatellar approach. The second study analyzed the influence of using a specific type of CMRHP as final implant on the

infection control rate; also assessing the prosthesis survival and complication rate when used in a septic setting.

**Results:** Infection control rate was similar in the two studies, 90.4% in the first one and 87.2% in the second. A TTO approach during the second stage was associated with better infection control rates ( $p = 0.034$ ). The use of this approach during a two-stage exchange protocol appears to be associated with higher infection control rates when compared to cases treated solely with a medial parapatellar approach ( $p = 0.28$ ). Regarding the use of a CMRHP as final implant, prosthesis survival was 92.3%, with no cases of aseptic loosening detected.

**Conclusions:** Use of a TTO approach (repeated or isolated) in combination with the final implantation of a CMRHP in a two-stage exchange protocol, is associated with high infection control rates and high short to medium-term implant survival, without increasing the number of complications.





## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Epidemiología de la infección periprotésica de rodilla

La infección periprotésica (IPP), definida como cualquier colonización microbiana a nivel de un implante articular, supone una devastadora complicación para el paciente, dado que incrementa significativamente la morbilidad, así como un problema grave para el cirujano, puesto que es de difícil tratamiento.

En los últimos años ha habido un incremento en el número de prótesis totales de rodilla (PTR) implantadas, debido al aumento de la población anciana, y aumento de las expectativas de calidad de vida en dicha población<sup>1</sup>.

Una de las complicaciones más frecuentes de la PTR es la IPP, que se calcula que ocurre en un 1-2% de los casos<sup>2-4</sup>. El número de IPP diagnosticadas ha ido aumentando a lo largo del tiempo y se prevé que lo siga haciendo<sup>5,6</sup>, debido al aumento de PTR implantadas en pacientes añosos y pluripatológicos<sup>6,7</sup>, así como también al aumento de la detección de la IPP (sobre todo de bajo grado, que anteriormente podía pasar desapercibida<sup>8,9</sup>), gracias a unos criterios diagnósticos con mayor sensibilidad y especificidad<sup>5</sup>.

El hecho de sufrir una IPP supone un riesgo de mortalidad al año multiplicado por 2.18 cuando se compara con la PTR primaria, y por 1.87 cuando se compara con la revisión aséptica<sup>7</sup>. Además, tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente<sup>10,11</sup> y en su funcionalidad<sup>12</sup>. Supone casi invariablemente un aumento importante en los días de ingreso hospitalario<sup>13-16</sup>.

Relacionado con todo lo anterior, el diagnóstico, manejo y tratamiento de una IPP de rodilla incrementa los gastos hospitalarios hasta 5 veces cuando se compara con el coste de un ingreso reglado por una prótesis de rodilla no complicada<sup>7,14,16</sup>, y casi 2 veces más si se compara con el gasto producido por un recambio aséptico<sup>15</sup>, suponiendo un problema económico a nivel global.

## 1.2 Factores de riesgo asociados a la IPP de rodilla

### 1.2.1 Factores de riesgo dependientes del paciente

Una de las enfermedades más prevalentes en los pacientes intervenidos de recambio protésico es la diabetes mellitus (DM)<sup>17</sup>. La DM aumenta el riesgo de infección del sitio quirúrgico y complicaciones a nivel de la herida quirúrgica<sup>18,19</sup>. El control de la hemoglobina glicada (HbA1c) y los niveles de glucosa perioperatorios<sup>20</sup> y en el postoperatorio inmediato (tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos) son importantes para modificar el riesgo de sufrir una IPP<sup>21,22</sup>.

El estado nutricional del paciente es determinante para los resultados postoperatorios tras la implantación de una prótesis. Tanto la obesidad como la malnutrición tienen efectos negativos y aumentarían el riesgo de sufrir una IPP<sup>23</sup>.

Por lo que respecta a la obesidad, un índice de masa corporal (IMC) mayor a 35 kg/m<sup>2</sup> cuatriplica el riesgo de IPP<sup>24</sup>, y un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> se ha detectado como factor de riesgo independiente en pacientes que sufren de síndrome metabólico<sup>25</sup>. La obesidad abdominal<sup>26</sup> y la adiposidad local también se han visto relacionadas con el riesgo de sufrir una IPP tras el implante de una PTR<sup>27</sup>. Además, un IMC alto parece incrementar el riesgo de fracaso de un recambio en dos tiempos tras diagnóstico de IPP<sup>28</sup>.

La malnutrición se ha relacionado con drenaje persistente a nivel de la herida quirúrgica, puesto que dificulta la cicatrización<sup>29</sup>. La malnutrición supone también un mayor riesgo de sufrir infecciones de la herida quirúrgica e IPPs<sup>30-32</sup>.

El tabaquismo supone un efecto deletéreo sobre la cicatrización por la hipoperfusión del sitio quirúrgico que provoca<sup>33</sup>. En un metaanálisis sobre la asociación del tabaquismo con las complicaciones de la herida quirúrgica y las IPP, se detectó que el uso de tabaco previo a una cirugía de artroplastia incrementa significativamente el riesgo de complicaciones locales y de sufrir una IPP<sup>34</sup>.

Pacientes exfumadores también presentaron, aunque en menor medida, mayor incidencia de IPPs<sup>34</sup>.

La artritis reumatoide (AR) parece ser un factor de riesgo independiente para IPP<sup>17,19,35</sup>, con un aumento del riesgo de 1.6 veces respecto a pacientes intervenidos por osteoartritis<sup>35</sup>. Esto se debe a la misma enfermedad y a las terapias inmunosupresoras usadas para su tratamiento<sup>36</sup>.

#### *1.2.2 Factores de riesgo dependientes de tratamientos o procedimientos previos a la cirugía índex*

El tratamiento anticoagulante previo a la cirugía protésica y el mal control del INR durante el postoperatorio inmediato aumenta la incidencia de hematomas postoperatorios y de problemas a nivel de la herida quirúrgica, correlacionándose directamente con la ratio de IPPs<sup>37</sup>.

Las inyecciones preoperatorias, sobre todo de corticoides, aumentan el riesgo de infección tras el procedimiento, probablemente debido a las propiedades inmunosupresoras de los corticoides y también a una probable contaminación de la articulación durante la inyección<sup>23,38</sup>.

El antecedente de una o varias cirugías previas por lesión multiligamentosa se ha relacionado también con una mayor incidencia de IPP<sup>18,39</sup>.

#### *1.2.3 Factores de riesgo perioperatorios*

La correcta administración de la profilaxis antibiótica preoperatoria disminuye la incidencia de complicaciones infecciosas tras la cirugía<sup>40</sup>. Es importante el tipo de antibiótico profiláctico, la dosis con respecto al peso del paciente, el tiempo desde la administración hasta la primera incisión<sup>41</sup> y la necesidad de readministración en caso de cirugía prolongada o sangrado abundante<sup>42</sup>. Actualmente no hay evidencia científica de que la extensión de la profilaxis más allá de 24 horas pueda aportar ningún beneficio<sup>41</sup>.

La preparación del sitio quirúrgico previa a la incisión también ha sido objeto de estudio y debate. Actualmente, la evidencia científica aboga por una preparación con clorhexidina alcohólica<sup>43,44</sup>, tras retirar el vello de la zona a operar, preferiblemente con depiladoras eléctricas<sup>43,44</sup>.

Otros factores que influirían son el control del tráfico en quirófano<sup>45,46</sup>, el lavado quirúrgico<sup>47</sup> y el hecho de usar doble guante y de cambiarlos con frecuencia<sup>48,49</sup>. El tiempo quirúrgico se considera un factor asociado al riesgo de IPP<sup>50,51</sup>. La transfusión de concentrados de hematíes alogénicos es considerada un factor de riesgo de IPP conocido<sup>52,53</sup>.

### 1.3 Clasificación de la infección periprotésica

A lo largo de los años se han propuesto varias formas de clasificar las IPPs. Una de las primeras fue la propuesta por Coventry et al.<sup>54</sup> en 1975 (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Clasificación de la IPP según Coventry et al.

| Tipo I                              | Tipo II                             | Tipo III                            |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Infección aguda postoperatoria      | Infección crónica                   | Infección hematógena tardía         |
| <30 días desde la cirugía<br>índice | >30 días desde la cirugía<br>índice | > 2 años desde la cirugía<br>índice |

Fuente: Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. Orthop Clin North Am. 1975 Oct;6(4):991-1003. PMID: 1178168.

Zimmerli et al.<sup>55</sup>, a su vez, definieron tres grupos bien diferenciados: 1) manifestación precoz de la infección con los primeros signos y síntomas en los primeros 3 meses después de la cirugía; 2) manifestación retrasada, con los primeros signos y síntomas entre los 3 meses y dos años tras la cirugía; 3) manifestación tardía, cuando la infección se detecta >2 años tras la cirugía índice.

Sin embargo, una de las clasificaciones más aceptada y más usada en la literatura publicada ha sido la propuesta por Tsukayama et al.<sup>56</sup>(**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Clasificación de la IPP según Tsukayama et al.

|                 |   | Clínica  | Causa más frecuente   |
|-----------------|---|--|---|
| <b>Tipo I</b>   | Cultivo intraoperatorio positivo (durante la cirugía íntex)                                 | Dolor a nivel PTR  | Estafilococos coagulasa negativo (S. epidermidis)   |
| <b>Tipo II</b>  | Infección postoperatoria precoz (<4 semanas de la cirugía)<br>A. Superficial<br>B. Profunda | Fiebre<br>Inflamación<br>Drenaje persistente por la herida | Infección exógena (inoculación en la cirugía/contaminación postoperatoria)<br>Estafilococos y BGN |
| <b>Tipo III</b> | Aguda hematógena  | Infección aguda tras período asintomático                  | Estafilococos coagulasa negativo y streptococos   |
| <b>Tipo IV</b>  | Crónica tardía (>4 semanas de la cirugía)   | Variable (fiebre, fístula, drenaje, pus, edema local)      | Estafilococos y BGN   |

Adaptado de: Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A Suppl 1:S75-80. doi: 10.2106/00004623-200300001-00014. PMID: 12540674.

A destacar también la clasificación propuesta por McPherson et al.<sup>57</sup> en 1999, aún utilizada en los estudios actuales. La clasificación de McPherson<sup>57,58</sup> es la primera que incluye datos clínicos en el sistema de estadificación (**Tablas 3 y 4**).

**Tabla 3.** Clasificación de McPherson para las IPP.

| Categoría                    | Grado | Descripción  |
|------------------------------|-------|--|
| Tipo de infección            | I     | Infección postoperatoria precoz (<4 semanas postoperatorias)   |
|                              | II    | Infección hematógena (<4 semanas de duración)  |
|                              | III   | Infección crónica (>4 semanas de duración)   |
| Estado sistémico del huésped | A     | No comprometido (ningún factor comprometedor)  |
|                              | B     | Comprometido (uno o dos factores comprometedores)  |
|                              | C     | Comprometido significativamente (>2 factores comprometedores) o uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutrófilos absolutos &lt;1000</li> <li>- Células CD4 &lt;100</li> <li>- Adicto a drogas por vía parenteral (ADVP)</li> <li>- Infección crónica activa en otra localización</li> </ul> |

|                               |   |  |
|-------------------------------|---|--|
|                               |   | - Displasia o neoplasia del sistema inmune                     |
| Estado local de la extremidad | 1 | No comprometido (ningún factor comprometedor)                  |
|                               | 2 | Comprometido (uno o dos factores comprometedores)              |
|                               | 3 | Comprometido significativamente (>2 factores comprometedores). |

Fuente: McPherson EJ, Tontz W Jr, Patzakis M, Woodsome C, Holtom P, Norris L, Shufelt C. Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 1999 Mar;28(3):161-5. PMID: 10195839.

**Tabla 4.** Factores comprometedores sistémicos y locales según la clasificación de McPherson.

| Factores comprometedores sistémicos  | Factores comprometedores locales  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad igual o mayor a 80 años</li> <li>- Alcoholismo</li> <li>- Dermatitis crónica activa o celulitis</li> <li>- Catéter permanente</li> <li>- Malnutrición crónica (albúmina <math>\leq 3</math> g/dL)</li> <li>- Tabaquismo</li> <li>- Diabetes (insulinodependiente o no)</li> <li>- Insuficiencia hepática (cirrosis)</li> <li>- Fármacos inmunosupresores</li> <li>- Malignidad (historia o activa)</li> <li>- Insuficiencia pulmonar</li> <li>- Fallo renal requiriendo diálisis</li> <li>- Enfermedad inflamatoria sistémica (artritis reumatoide, lupus eritematoso)</li> <li>- Compromiso sistema inmunitario debido a infección o enfermedad (virus de la inmunodeficiencia humana)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección activa por más de 3-4 meses</li> <li>- Incisiones múltiples (creando puentes de piel)</li> <li>- Pérdida de partes blandas debido a traumatismo previo</li> <li>- Absceso subcutáneo mayor a 8 cm<sup>2</sup></li> <li>- Fistulización cutánea que comunique con la articulación</li> <li>- Fractura periarticular previa o traumatismo sobre la articulación</li> <li>- Irradiación local previa</li> <li>- Insuficiencia vascular de la extremidad (pulsos ausentes, estasis venosa crónica, calcificación arterial significativa).</li> </ul> |

Fuente: McPherson EJ, Tontz W Jr, Patzakis M, Woodsome C, Holtom P, Norris L, Shufelt C. Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 1999 Mar;28(3):161-5. PMID: 10195839.

Por último, en 2021, Hotchen et al.<sup>11</sup> publicaron una nueva clasificación de la IPP, a partir de la modificación de la clasificación BACH (*Bone involvement, Anti-*

*microbial options, Coverage of the soft tissues, Host status*) de la osteomielitis en huesos largos<sup>59</sup>. La variable *Bone involvement* fue sustituida para esta clasificación de la IPP con una variable llamada *Joint-Specific*, siendo la clasificación conocida como JS-BACH, y teniendo como objetivo detectar a pacientes con IPP complejas de difícil tratamiento (**Figura 1**). Dicha clasificación se ha correlacionado con la tasa de recurrencia de la infección y con la calidad de vida tras cirugía por IPP.

**Figura 1.** Clasificación JS-BACH para la IPP y osteomielitis de huesos largos

|                        | For PJI:<br>Joint (prosthetic)  | For Osteomyelitis:<br>Bone involvement  | Antimicrobial options   | Coverage of ST   | Host status  |
|------------------------|---|---|---|--|--|
| <b>Uncomplicated</b>   | J1<br>Prosthetic joint infection with all of the following:<br>• Primary type implant <i>in situ</i><br>• Minimal or no bone loss*<br>• No evidence of loosening<br>• No history of periprosthetic fracture | B1<br>Cavitary infection without joint involvement (including cortical, medullary and non-segmental cortico-medullary)    | Ax<br>Unknown / culture negative<br><br>A1<br>All isolates sensitive to $\geq 80\%$ of susceptibility tests and resistant to $< 3$ susceptibility tests   | C1<br>Direct closure possible – plastic surgery expertise not required | H1<br>Well-controlled disease or patient fit and well  |
| <b>Complex</b>         | J2<br>Prosthetic joint infection with either:<br>• associated periprosthetic fracture<br>• Moderate bone loss**<br>• Prosthetic loosening<br>• Non-primary type implant <i>in situ</i>                      | B2<br>Segmental infection without joint involvement<br><br>Or<br><br>Any bone infection with associated joint involvement | A2<br>Any isolate either:<br>• Sensitive to $< 80\%$ of all susceptibility tests performed<br>• Resistant to $\geq 4$ susceptibility tests<br>• Resistant to anti-biofilm antibiotics in the presence of an implant | C2<br>Direct closure not possible – plastic surgery expertise required | H2<br>Patient with poorly controlled co-morbidity or severe co-morbidity (evidence of end organ damage)<br><br>Or<br><br>Recurrent bone infection after previous debridement |
| <b>Limited options</b> | J3<br>Prosthetic joint infection with either:<br>• Custom or tumour type implant <i>in situ</i><br>• Custom or total bone replacement required for reconstruction<br>• Major bone loss***                   | B3<br>Whole bone involvement  | A3<br>Any isolate sensitive to 0 or 1 susceptibility test   |  | H3<br>Unfit for definitive surgery despite specialist intervention<br><br>Or<br><br>Patient declines surgery   |

ST: soft tissues. Fuente: Extraído de Hotchen AJ, Wismayer MG, Robertson-Waters E, McDonnell SM, Kendrick B, Taylor A, Alvand A, McNally M. The Joint-Specific BACH classification: A predictor of outcome in prosthetic joint infection. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov 6;42:101192. Doi: 10.1016/j.eclim.2021.101192. PMID: 34805813; PMCID: PMC8585623.

En la mayoría de estas clasificaciones se usa un límite de tiempo determinado para diferenciar la infección aguda de la crónica<sup>54–58</sup>. Dichos límites de tiempo se han ido basando a lo largo de los años en las probabilidades de curación de una IPP mediante desbridamiento, antibióticos y retención del implante (DAIR), con resultados variables en la literatura<sup>60,61</sup>. Uno de los factores que más se asocia al fallo del DAIR es la presencia de un biofilm maduro. El tiempo de madurez del biofilm es poco claro. Aunque en estudios con modelos animales parece que varía



entre 2 y 6 semanas<sup>62</sup>, la formación del biofilm depende de la bacteria, el inóculo inicial y el huésped<sup>63</sup>. Por tanto, aunque las clasificaciones son necesarias para la investigación con el objetivo de homogeneizar los estudios, actualmente se considera que la historia natural de la IPP es un continuo y que la diferenciación entre IPP aguda y crónica según un intervalo de tiempo determinado es poco acurada<sup>5,64,65</sup>.

#### 1.4 Etiología de la infección periprotésica de rodilla

La etiología de la IPP ha sido ampliamente estudiada a lo largo de los años<sup>66–71</sup>. Los microorganismos que más habitualmente causarían la IPP son los gram positivos (GP), con gran parte de los estudios encontrando los *Staphylococcus* coagulasa-negativos (CoNS) como los más frecuentes, seguido por *S. Aureus*<sup>66,67,70,71</sup>.

Según el tipo de IPP, en las IPPs agudas (<3 meses) predominan los microorganismos de alta virulencia como *S. Aureus*<sup>66,67,69–71</sup>, bacilos gram negativos (BGN)<sup>66,67,69,70</sup>, y enterobacterias<sup>69,70</sup>, con alta incidencia también de CoNS<sup>67,69,70</sup>. Las IPPs retardadas (entre 3 meses y un año postoperatorios), son causadas normalmente por microorganismos de menor virulencia como los CoNS<sup>67</sup> o *Cutibacterium acnes*<sup>66,69</sup>. Por último, en las IPPs crónicas (>1 año), predominarían los CoNS, seguidos por *S. Aureus*, y con una proporción importante de anaerobios (como *C. acnes*) entre los microorganismos aislados<sup>69,70</sup>.

Los CoNS son los microorganismos más habitualmente implicados en las IPP<sup>66,67,70,71</sup>, a pesar de ser de menor virulencia que otras bacterias. Se trata de un grupo heterogéneo de microorganismos GP que tienen en común la no producción de coagulasa, y por tanto no tienen capacidad de crear émbolos sépticos<sup>72</sup>. Su mayor asociación con las IPP se basa en su capacidad formadora de biofilm<sup>70,72</sup>, haciendo que el DAIR sea menos efectivo<sup>73,74</sup>. Las características propias de este grupo de microorganismos los hace causa habitual de IPPs crónicas, en menor medida de IPPs agudas y raramente están implicados en IPPs hematógenas<sup>70</sup>.

*S. Aureus* se trata de una bacteria GP de alta virulencia, que, además de ser formadora de biofilm<sup>75</sup>, tiene la capacidad de sintetizar citotoxinas y la enzima coagulasa (es capaz de formar émbolos sépticos)<sup>76</sup>; en consecuencia es el agente causal más frecuente de las IPPs agudas<sup>66,67,69-71</sup> y hematógenas<sup>69,70,77,78</sup>.

En los últimos años, la tasa de *Staphylococcus* resistentes a la meticilina, ya sea en el caso de CoNS<sup>70</sup> como de *S. Aureus*<sup>79</sup>, parece que está en aumento, lo cual implica cambios en la antibioterapia empírica<sup>70</sup>, además de un peor pronóstico y de la necesidad de un abordaje más agresivo en muchos casos<sup>80,81</sup>.

Los BGN, los estreptococos y los enterococos son más frecuentes en las IPP agudas, y en el caso de los estreptococos, también en las IPP hematógenas<sup>70,82</sup>. Las IPPs por BGN o estreptococos parecen darse más en pacientes de edad más avanzada<sup>82,83</sup>. Las IPPs por BGN parecen tener un peor pronóstico cuando se comparan con IPPs por GP<sup>84-86</sup>.

Los anaerobios causantes de IPP, con *Cutibacterium spp* como más frecuente<sup>69-71</sup>, son causa habitual de IPP crónicas o tardías, así como también de IPP tipo I de Tsukayama<sup>56,70</sup>. Las IPP por hongos y micobacterias son raras pero de peor pronóstico y más difíciles de controlar<sup>87,88</sup>.

Las IPPs polimicrobianas (incidencia de 25-27.4%), son más frecuentes en la IPP precoz<sup>70,71</sup>, en casi todas ellas está implicado un organismo GP y se asocian más a menudo con la presencia de fistulización<sup>71</sup>.

Por último, las IPP con cultivos negativos (incidencia de 5-35%<sup>71,89,90</sup>), implican una mayor importancia de la antibioterapia empírica, que deberá continuarse por más tiempo, así como también un peor control de la infección<sup>90</sup>.

### 1.5 Patogénesis de la IPP

Hay diversos mecanismos de contaminación de las prótesis implantadas en el cuerpo; inoculación durante la cirugía, contaminación por vía hematógena y por propagación desde tejidos adyacentes<sup>91</sup>.

La más frecuente (en 2/3 de los casos) es la inoculación de microorganismos durante la cirugía<sup>3</sup>. El riesgo de infección en este caso viene determinado por la cantidad y la virulencia del patógeno inoculado, y por la resistencia del huésped a la infección<sup>91</sup>. Por esto es muy importante el entorno perioperatorio y la detección de pacientes de riesgo<sup>92</sup>. El tiempo desde la cirugía hasta que se manifiesta la infección depende en gran parte de la virulencia del microorganismo causante<sup>3</sup>.

En segundo lugar, la contaminación del implante se daría por vía hematógena, más frecuente en PTR que en otro tipo de artroplastias<sup>93</sup>; se suele manifestar de forma aguda tras un período asintomático tras la cirugía índex, y suele haber un foco infeccioso distante al implante<sup>93</sup>.

Finalmente, la contaminación se puede dar por propagación desde tejidos adyacentes<sup>91</sup> (por ejemplo, por contaminación de la herida o cirugía adyacente<sup>94</sup>).

Tras la contaminación, la mayoría de las bacterias causantes de IPP se estructuran en el llamado biofilm, un grupo de microorganismos que viven dentro de una matriz extracelular polimérica producida por ellos mismos, adheridos entre ellos y al implante en cuestión<sup>95</sup>. A diferencia de las bacterias plantónicas, que proliferan en los fluidos del cuerpo, las bacterias formadoras de biofilm tienden a permanecer en un mismo sitio, y tienen varios mecanismos de defensa gracias a la matriz extracelular polimérica anteriormente mencionada<sup>96</sup>; son más resistentes a los antibióticos y a las medidas defensivas propias del huésped<sup>96,97</sup>.

La formación del biofilm se puede resumir en cuatro fases<sup>95,98</sup> (Tabla 5):

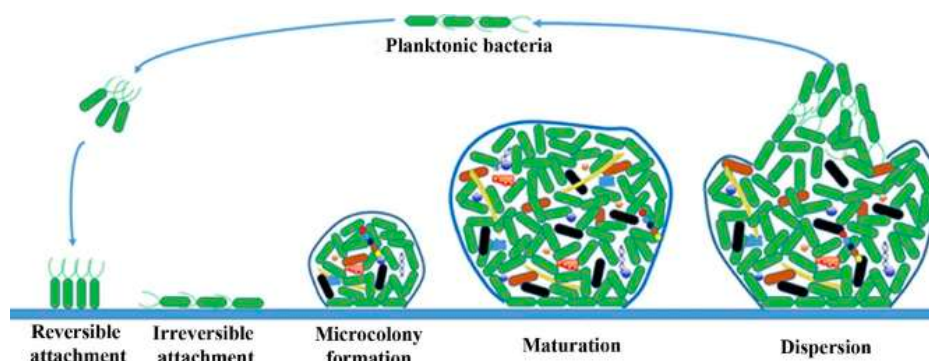
**Tabla 5.** Fases de formación del biofilm

|     |                      |   |
|-----|----------------------|---|
| I   | Fijación superficial | Adherencia de bacterias plantónicas sobre el implante, primero de forma reversible, y luego cambiando su orientación a horizontal con respecto al implante, haciendo dicha adhesión irreversible. |
| II  | Biofilm inmaduro     | Multiplicación de las bacterias adheridas en pequeños agregados e inicio de la producción de matriz extracelular polimérica.  |
| III | Biofilm maduro       | Consolidación de los agregados bacterianos  |

|    |                    |  |
|----|--------------------|--|
|    |                    | <p>Creación de un microambiente específico mediante la matriz extracelular polimérica</p> <p>Comunicación rápida entre bacterias mediante moléculas señalizadoras (<i>quorum sensing signaling</i>)</p> <p>Secreción de factores de virulencia</p> |
| IV | Fase de dispersión | Liberación de algunas bacterias y agregados, mientras el biofilm permanece adherido al implante.   |

Fuentes: Staats A, Li D, Sullivan AC, Stoodley P. Biofilm formation in periprosthetic joint infections. Ann Jt. 2021 Oct;6:43. doi: 10.21037/aoj-20-85. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34859164; PMCID: PMC8635410; y de Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. Braz J Microbiol. 2021 Dec;52(4):1701-1718. doi: 10.1007/s42770-021-00624-x. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34558029; PMCID: PMC8578483.

**Figura 2.** Fases de formación del biofilm.



Fuente: Extraído de Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. Braz J Microbiol. 2021 Dec;52(4):1701-1718. doi: 10.1007/s42770-021-00624-x. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34558029; PMCID: PMC8578483.

## 1.6 Diagnóstico de la infección periprotésica

### 1.6.1 Consensos y criterios diagnósticos

El diagnóstico de infección periprotésica (IPP) ha sido un punto de discusión en los últimos años. Hoy en día, el diagnóstico de dicha patología sigue basándose en criterios diagnósticos que se han ido ajustando y modificando a lo largo de los años. Parvizi et al., en 2011, publican uno de los primeros artículos cuyo objetivo es el de unificar dichos criterios, los cuales se basan en una propuesta realizada por la Musculoskeletal Infection Society (MSIS)<sup>99</sup>. Dos años más tarde, 400

expertos se reunieron (International Consensus Meeting – ICM) y convinieron respaldar la propuesta de definición de IPP de la MSIS<sup>100</sup> (**Tabla 6 y 7**).

**Tabla 6.** Definición de IPP según el International Consensus Meeting (ICM) de Philadelphia en 2013. Adaptación de la definición de IPP de la MSIS.

|  |   |
|--|---|
| Una IPP está presente cuando se detecta uno de los criterios mayores o 3 de los 5 criterios menores. |   |
| <b>CRITERIOS MAYORES</b>   | 2 cultivos positivos con organismos fenotípicamente idénticos   |
|  | Fístula que comunica con la articulación  |
| <b>CRITERIOS MENORES</b>   | Proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) elevadas en sangre.                         |
|  | Recuento de glóbulos blancos elevado en líquido sinovial o dos cruces (++) en el test de la esterasa leucocitaria |
|  | % de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) elevados en líquido sinovial  |
|  | Histología positiva en muestras intraquirúrgicas  |
|  | Un cultivo positivo   |

IPP: Infección periprotésica. PCR: Proteína C reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular. PMN: Polimorfonucleares. Fuente: Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty. 2014;29(7):1331.

**Tabla 7.** Niveles de los Criterios Menores

| <b>Criterio</b>            | <i>IPP aguda (&lt;90 días)</i>              | <i>IPP crónica (&gt;90 días)</i> |
|----------------------------|---|----------------------------------|
| VSG                        | No válido para IPP aguda                    | ≥30                              |
| PCR                        | ≥100  | ≥10                              |
| Recuento glóbulos blancos  | ≥10.000                                     | ≥3000                            |
| PMN                        | ≥90%  | ≥80%                             |
| Test esterasa leucocitaria | + o ++                                      | + o ++                           |
| Histología                 | >5 neutrófilos por campo en 5 campos (x400) | Igual que en IPP aguda           |

IPP: Infección periprotésica. VSG: Velocidad de Sedimentación Globular. PCR: Proteína C Reactiva. PMN: Polimorfonucleares. Fuente: Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty. 2014;29(7):1331.

Más adelante, en 2018 surgió una nueva definición de IPP basada en puntos (**Figura 3**) que demostró mayor sensibilidad y especificidad que las definiciones

previas de la MSIS y del ICM<sup>101</sup>. Sin embargo, esta definición no fue aceptada por la MSIS ni por la *European Bone and Joint Infection Society* (EBJIS).

**Figura 3.** Nueva definición de IPP basada en puntos.

| Major criteria (at least one of the following)   |  |  | Decision |
|--|--|--|----------|
| Two positive cultures of the same organism   |  |  | Infected |
| Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis |  |  |          |

| Preoperative Diagnosis | Minor criteria |                                    | Score | Decision                                   |
|------------------------|----------------|------------------------------------|-------|--|
|                        | Serum          | Elevated CRP <u>or</u> D-Dimer     | 2     | ≥6 Infected                                |
|                        |                | Elevated ESR                       | 1     |  |
|                        | Synovial       | Elevated Synovial WBC <u>or</u> LE | 3     | 2-5 Possibly Infected*<br>0-1 Not Infected |
|                        |                | Positive Alpha-defensin            | 3     |  |
|                        |                | Elevated Synovial PMN (%)          | 2     |  |
|                        |                | Elevated Synovial CRP              | 1     |  |

| Intraoperative Diagnosis | *Inconclusive pre-op score <u>or</u> dry tap |  | Score | Decision           |
|--------------------------|--|--|-------|--------------------|
|                          | Preoperative Score                           |  | -     | ≥6 Infected        |
|                          | Positive Histology                           |  | 3     | 4-5 Inconclusive** |
|                          | Positive Purulence                           |  | 3     |                    |
|                          | Single Positive Culture                      |  | 2     | ≤3 Not Infected    |

CRP: C-Reactive Protein. ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate. WBC: White Blood Cell. LE: Leukocyte Esterase. PMN: PoliMorphoNuclears. Fuente: Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, Shohat N. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. 2018 May;33(5):1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29551303.

En 2021 se publicó una definición de IPP desarrollada por la EBJIS y respaldada por la MSIS y por la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) *Study Group for Implant-Associated Infections* (ESGIAI)<sup>5</sup> (**Figura 4**), la cual sigue vigente hoy en día y es la más usada para el diagnóstico clínico y la realización de trabajos.



**Figura 4.** Criterios de la EBJIS para el diagnóstico de IPP

|  | Infection Unlikely<br>(all findings negative)   | Infection Likely<br>(two positive findings) <sup>a</sup>  | Infection Confirmed<br>(any positive finding)  |
|--|---|---|--|
| Clinical and blood workup                        |   |   |  |
| Clinical features                                | Clear alternative reason for implant dysfunction (e.g. fracture, implant breakage, malposition, tumour) | 1) Radiological signs of loosening within the first five years after implantation<br>2) Previous wound healing problems<br>3) History of recent fever or bacteraemia<br>4) Purulence around the prosthesis <sup>b</sup> | Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis |
| C-reactive protein                               |   | > 10 mg/l (1 mg/dl) <sup>c</sup>  |  |
| Synovial fluid cytological analysis <sup>d</sup> |   |   |  |
| Leukocyte count <sup>e</sup> (cells/ $\mu$ l)    | $\leq 1,500$  | > 1,500   | >3,000   |
| PMN (%) <sup>e</sup>                             | $\leq 65\%$   | > 65%   | > 80%  |
| Synovial fluid biomarkers                        |   |   |  |
| Alpha-defensin <sup>g</sup>                      |   |   | Positive immunoassay or lateral-flow assay <sup>g</sup>                                    |
| Microbiology <sup>f</sup>                        |   |   |  |
| Aspiration fluid                                 |   | Positive culture  |  |
| Intraoperative (fluid and tissue)                | All cultures negative   | Single positive culture <sup>g</sup>  | $\geq$ two positive samples with the same microorganism                                    |
| Sonication <sup>h</sup> (CFU/ml)                 | No growth   | > 1 CFU/ml of any organism <sup>g</sup>   | > 50 CFU/ml of any organism  |
| Histology <sup>e,i</sup>                         |   |   |  |
| High-power field (400x magnification)            | Negative  | Presence of $\geq$ five neutrophils in a single HPF   | Presence of $\geq$ five neutrophils in $\geq$ five HPF                                     |
|  |   |   | Presence of visible microorganisms   |
| Others   |   |   |  |
| Nuclear imaging                                  | Negative three-phase isotope bone scan <sup>e</sup>   | Positive WBC scintigraphy <sup>j</sup>  |  |

#### Summary Key

a. Infection is only likely if there is a positive clinical feature or raised serum C-reactive protein (CRP), together with another positive test (synovial fluid, microbiology, histology or nuclear imaging).

b. Except in adverse local tissue reaction (ALTR) and crystal arthropathy cases.

c. Should be interpreted with caution when other possible causes of inflammation are present: gout or other crystal arthropathy, metallosis, active inflammatory joint disease (e.g. rheumatoid arthritis), periprosthetic fracture, or the early postoperative period.

d. These values are valid for hips and knee periprosthetic joint infection (PJI). Parameters are only valid when clear fluid is obtained and no lavage has been performed. Volume for the analysis should be > 250  $\mu$ L, ideally 1 ml, collected in an EDTA containing tube and analyzed in <1h, preferentially using automated techniques. For viscous samples, pre-treatment with hyaluronidase improves the accuracy of optical or automated techniques. In case of bloody samples, the adjusted synovial WBC= synovial WBC<sub>observed</sub> - [WBC<sub>blood</sub> / RBC blood x RBC<sub>synovial fluid</sub>] should be used.

e. Not valid in cases of ALTR, haematomas, or acute inflammatory arthritis or gout.

f. If antibiotic treatment has been given (not simple prophylaxis), the results of microbiological analysis may be compromised. In these cases, molecular techniques may have a place. Results of culture may be obtained from preoperative synovial aspiration, preoperative synovial biopsies or (preferred) from intraoperative tissue samples.

g. Interpretation of single positive culture (or < 50 UFC/ml in sonication fluid) must be cautious and taken together with other evidence. If a preoperative aspiration identified the same microorganism, they should be considered as two positive confirmatory samples. Uncommon contaminants or virulent organisms (e.g. *Staphylococcus aureus* or Gram negative rods) are more likely to represent infection than common contaminants (such as coagulase-negative staphylococci, micrococci, or *Cutibacterium acnes*).

h. If centrifugation is applied, then the suggested cut-off is 200 CFU/ml to confirm infection. If other variations to the protocol are used, the published cut-offs for each protocol must be applied.

i. Histological analysis may be from preoperative biopsy, intraoperative tissue samples with either paraffin, or frozen section preparation.

j. WBC scintigraphy is regarded as positive if the uptake is increased at the 20-hour scan, compared to the earlier scans (especially when combined with complementary bone marrow scan).

Fuente: McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, Clauss M, Higuera CA, Trebše R. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. Bone Joint J. 2021 Jan;103-B(1):18-25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1. PMID: 33380199; PMCID: PMC7954183.

### 1.6.2 Criterios clínicos sugestivos de IPP

La evolución tórpid de la herida quirúrgica se ha relacionado con un aumento de riesgo de sufrir una IPP<sup>102-105</sup>. El drenaje moderado o severo en la tercera semana postoperatoria, o un drenaje de nueva aparición en la segunda semana después de la cirugía índex, se asocian fuertemente con una posible IPP<sup>106</sup>. La dehiscencia traumática de herida quirúrgica durante el primer mes postoperatorio también se ha relacionado con un aumento significativo del riesgo de IPP a medio plazo<sup>107</sup>.

**Figura 5.** Evolución tórpid de una herida quirúrgica. Necrosis cutánea y dehiscencia.



Imagen cedida por la UCSO

La historia reciente de fiebre o bacteriemia constituye un factor de riesgo de sufrir una IPP hematológica en pacientes portadores de implantes metálicos<sup>78,93</sup>.



Aunque clásicamente la presencia de pus alrededor de un implante protésico ha sido considerado como un signo inequívoco de IPP<sup>108,109</sup>, la tendencia actual es considerarlo un signo de sospecha, sin ser totalmente determinante<sup>5</sup>, ya que la purulencia es un signo subjetivo, interpretado por el cirujano.

**Figura 6.** Artrocentesis con salida de líquido sinovial de aspecto purulento en paciente portador de PTR.



Imagen cedida por la UCSO

La presencia de fistulización es el único factor clínico que, hoy en día, se considera signo inequívoco de IPP<sup>5</sup>. Cualquier defecto en las partes blandas que constituya una conexión directa entre el medio exterior y una prótesis articular debería ser considerada una fístula<sup>110</sup>, y por consiguiente ser tratado como una IPP.

**Figura 7.** Presencia de fistulización en un paciente portador de PTR.

Imagen cedida por la UCSO

#### *1.6.3 Criterios radiológicos sugestivos de IPP*

En las IPPs la radiología simple suele ser normal, pero hay varios signos radiológicos que se asocian a una posible infección protésica<sup>111</sup>: radiolucencias en los márgenes de la prótesis (más frecuentes pero poco específicas) o la presencia de gas o la reacción perióstica (menos frecuentes pero más específicos)<sup>112</sup>. El aflojamiento en los primeros años tras la implantación de una prótesis debe hacer sospechar de una causa infecciosa<sup>113–115</sup>.

Un TC marcado con isótopos en tres fases negativo tiene un alto valor predictivo negativo, siendo en este caso muy poco probable una IPP<sup>5,111</sup>. Sin embargo, se trata de una prueba que positiviza con cualquier remodelado óseo, y por lo tanto un resultado positivo es poco específico de infección<sup>111,116</sup>. Una gammagrafía con glóbulos blancos marcados positiva, sobre todo si se complementa con una gammagrafía de médula ósea, indica que probablemente exista una IPP subyacente, con una exactitud diagnóstica de entre el 83 al 98%<sup>111</sup>.

#### 1.6.4 Test séricos

La proteína C reactiva (PCR) sérica, uno de los reactantes de fase aguda más usados<sup>5,99–101</sup>, tiene una alta sensibilidad para detectar una IPP, siempre y cuando se descarten otros procesos intercurrentes<sup>5</sup>. Sin embargo, una PCR negativa no permite descartar infección, puesto que en IPPs crónicas o con cultivos negativos o en las causadas por microorganismos de baja virulencia los valores de PCR podrían ser normales<sup>8,9,117,118</sup>.

De la misma forma ocurre con otros reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) o el dímero D. En los criterios diagnósticos de la EBJIS de 2021, se decidió prescindir de ellos al entender que aportan similar información que la PCR en el diagnóstico de la IPP<sup>5</sup>.

#### 1.6.5 Análisis del líquido sinovial

El recuento leucocitario y el % de polimorfonucleares (PMN) en líquido sinovial han sido dos parámetros usados a lo largo de los años como criterio diagnóstico de IPP<sup>99–101</sup>. Sin embargo, los valores de corte han ido cambiando<sup>5,100,101,119</sup>. Además, dichos valores pueden variar dependiendo de las comorbilidades del paciente y de la articulación afectada; los valores de corte para diagnóstico de IPP de rodilla serían más bajos que los de cadera, con una especificidad y una sensibilidad similar<sup>120</sup>. Debido a dichas variaciones, en los criterios diagnósticos de la EBJIS se prefirió una definición trimodal en lo que respecta a estos parámetros (**Figura 4**)<sup>5</sup>.

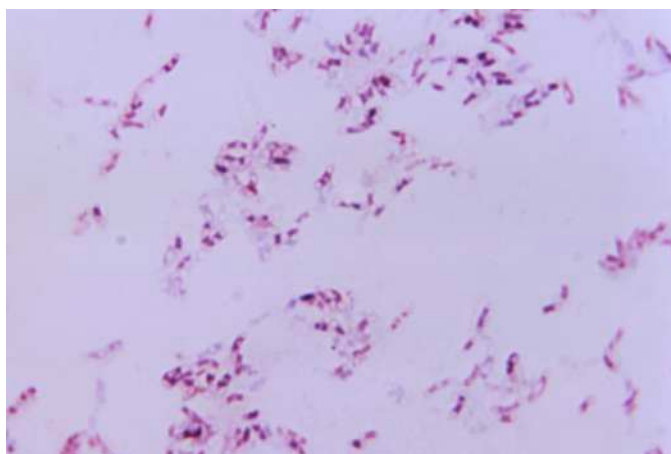
El test de la esterasa leucocitaria (EL), una enzima secretada por los neutrófilos<sup>121</sup>, muestra los niveles de esta enzima a través de un cambio de color en una tira de orina<sup>121</sup>. Fue incluida en los criterios diagnósticos en 2013<sup>100</sup>; sin embargo se decidió no incluirlo en los criterios de 2021 por ser de interpretación subjetiva y suponer una estimación cualitativa del recuento leucocitario<sup>5</sup>.

La alfa-defensina es un péptido antimicrobiano secretado por los neutrófilos en respuesta a un patógeno<sup>122</sup>. Puede detectarse en líquido sinovial mediante un test de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), o mediante un test de flujo lateral (*lateral flow test*)<sup>123</sup>. El test de ELISA se ha reportado como el test más exacto para la detección de IP (sensibilidad de entre el 97-100% y especificidad de 96-97%)<sup>123</sup>. Sin embargo, se trata de un test caro<sup>124</sup>, que no es útil cuando coexisten condiciones inflamatorias debido a una mayor tasa de falsos positivos<sup>125</sup>.

#### 1.6.6 Histopatología en el diagnóstico de la IPP

La presencia de neutrófilos en muestras de tejido periprotésico son sugestivos de IPP<sup>5,126</sup>. Se trata de una prueba con mucha más especificidad que sensibilidad, ya que algunas IPPs crónicas o provocadas por microorganismos de baja virulencia pueden dar un resultado falso negativo<sup>127</sup>. A lo largo de los años se ha discutido sobre los valores de corte de dicho parámetro que permitirían el diagnóstico de un mayor número de IPPs<sup>128–132</sup>. Puntos de corte tanto de 5 como de 10 neutrófilos/campo permitiría detectar la mayoría de IPPs; sin embargo, con un punto de corte de 5 neutrófilos/campo pasarían desapercibidas menos IPPs de baja virulencia<sup>132</sup>. Debido a esto, los neutrófilos por campo de alta definición han sido incluidos como criterio diagnóstico en el consenso de la EBJIS de 2021, en un modelo trimodal<sup>5</sup>. Otras técnicas histológicas, como la tinción de Gram, son muy específicas pero de baja sensibilidad<sup>5</sup>; no siendo útiles para descartar IPP<sup>133–135</sup>.

**Figura 8.** Tinción de Gram con presencia de múltiples bacterias gram-negativas.



Fuente: Centers for Disease Control Public Health Image Library.

### *1.6.7 Microbiología en el diagnóstico de la IPP*

El diagnóstico de una IPP se considera definitivo tras la detección en cultivos del microorganismo causante de la misma<sup>5,99–101,136</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta la existencia de falsos positivos (por contaminación de la muestra)<sup>137</sup> y falsos negativos (debido a la existencia de IPPs con cultivos negativos)<sup>138</sup>. Por esto, la interpretación del resultado de los cultivos debe contextualizarse.

La toma de cultivos preoperatoriamente mediante la artrocentesis, bajo medidas de estricta esterilidad<sup>139</sup>, es práctica habitual ante la sospecha de una IPP<sup>140</sup>. La detección del agente causante, sobre todo si se trata de un microorganismo de lento crecimiento, es más probable en muestras cuantiosas<sup>141</sup>. Asimismo, la toma de antibióticos previa a la artrocentesis se asocia a una mayor tasa de falsos negativos<sup>103,142</sup>; siendo recomendable retirar cualquier tipo de antibioterapia dos semanas antes de la toma de muestras<sup>5,138,142</sup>. Se calcula que el cultivo de líquido articular previo a la cirugía de revisión tendría una sensibilidad de 0.72 y una especificidad cercana al 0.95<sup>143</sup>.

Durante la cirugía también se deben tomar muestras para análisis microbiológico. Igual que con el cultivo preoperatorio, conviene haber retirado cualquier tipo de antibioterapia las dos semanas anteriores a la cirugía para intentar evitar falsos negativos<sup>103,142</sup>. Sin embargo, se ha visto que la profilaxis preoperatoria no altera significativamente los resultados de dichos cultivos<sup>144,145</sup>, y disminuye el riesgo de una nueva infección perioperatoria<sup>146</sup>. Las muestras intraoperatorias deben tomarse preferentemente de la interfaz prótesis-hueso<sup>147</sup>, y deben ser recogidas con instrumentos distintos para evitar la contaminación cruzada<sup>148</sup>. El número de muestras a recoger ha sido ampliamente estudiado<sup>149–153</sup>, concluyéndose recientemente que un total de 4 muestras aportaría la mayor exactitud diagnóstica<sup>151–153</sup>. Las muestras para cultivo deben ser procesadas en las primeras dos horas tras su recogida<sup>154</sup> (en caso de que no puedan ser incubadas directamente, deben mantenerse refrigeradas a 4°C<sup>155</sup>) y deben ser cultivadas por un período de 14 días (para detectar microorganismos de lento crecimiento)<sup>156</sup>.



Dos o más muestras positivas con crecimiento del mismo microorganismo son diagnósticas de IPP<sup>5</sup>; mientras que la interpretación de un solo cultivo positivo debe contextualizarse. Si el microorganismo encontrado es de alta virulencia, probablemente estamos delante de una IPP, mientras que si se trata de un contaminante habitual una infección sería menos probable<sup>5,157</sup>.

Durante los últimos años se ha demostrado que la sonicación del implante retirado y el posterior cultivo del líquido resultante de dicha sonicación, supone una mayor detección de la IPP<sup>109,158,159</sup>. Para la sonicación, el implante es sumergido en una solución de Ringer lactato<sup>160</sup>. Posteriormente se usa un instrumento que emite ondas de sonido, con el objetivo de deshacer las conexiones intracelulares que mantienen al biofilm íntegro, provocando el desprendimiento bacteriano del mismo<sup>161</sup>. Dicha técnica aumenta la sensibilidad a la hora de detectar una IPP en general, pero se ha demostrado su mayor beneficio en IPPs crónicas<sup>162</sup> y en la detección de una IPP en pacientes que han recibido antibioterapia previa reciente<sup>109,138,162</sup>. En cuanto al punto de corte para el diagnóstico de la IPP, se considera que la detección de una sola unidad formadora de colonias/ml (CFU/ml) debería hacer sospechar una IPP, mientras que >50 CFU/ml confirmarían el diagnóstico<sup>5,109,158</sup>.

La aplicación de técnicas moleculares para detección de microorganismos en muestras de cultivo no se contempla dentro de las pruebas habituales para el diagnóstico de la IPP<sup>5</sup>, y se reserva para aquellos casos en los que hay una sospecha alta de IPP con cultivos que se mantienen negativos<sup>5,138</sup>.

## 1.7 Tratamiento de la infección periprotésica de rodilla

### 1.7.1 Definición de éxito del tratamiento de la infección periprotésica

Los objetivos fundamentales del tratamiento de la IPP son: la disminución del dolor y el alivio de los síntomas, la restauración de la función articular, y el control de la infección<sup>163,164</sup>. En el caso de la IPP, el hecho de alcanzar uno de los objetivos puede ser deletéreo para otra de las metas<sup>164</sup>. Por esto, la definición de

éxito del tratamiento de la IPP debería ser, idealmente, multidimensional e incluir todos estos objetivos<sup>164,165</sup>.

Durante muchos años, dicha definición ha sido poco clara, con variaciones importantes en los estudios publicados a este respecto, lo cual dificultaba la comparación entre distintas estrategias de tratamiento<sup>89,166,167</sup>. Díaz-Ledezma et al., en 2013, es el primero en publicar un artículo cuyo objetivo principal fue el de crear un consenso sobre la definición de éxito tras el tratamiento de la IPP<sup>165</sup>. La definición final propuesta incluye los siguientes ítems, a considerar tras la cirugía de reimplantación<sup>165</sup>:

- 1) Erradicación de la infección, caracterizada por la falta de signos clínicos de fallo del tratamiento (herida curada sin fístula ni drenaje y articulación no dolorosa), y no recurrencia de la infección causada por el mismo microorganismo;
- 2) No necesidad de otras intervenciones quirúrgicas por causa de infección después de la cirugía de reimplantación, y
- 3) No fallecimiento a causa de una condición directamente relacionada con la IPP (incluyendo sepsis, fascitis necrotizante).

Solamente los ítems con acuerdo fuerte entre los participantes fueron incluidos en dicha definición<sup>165</sup>, motivo por el cual la restauración de la función no fue incluida en la definición final<sup>165</sup>. Otros defectos de la definición propuesta son que no tiene en cuenta los pacientes no reimplantados ni tampoco los fallecimientos en el período entre el primer y el segundo tiempo<sup>168–170</sup>. En un estudio realizado en 2020 se detectó un aumento de la tasa de éxito del tratamiento en un 9% al excluir a los pacientes que no fueron reimplantados; además se determinó que dicho subgrupo tenía una morbilidad aumentada respecto a los pacientes reimplantados<sup>86</sup>.

En el ICM de 2018 se valoraron los puntos débiles de la definición propuesta en 2013<sup>165</sup>, consensuándose que el punto de partida para definir el éxito o no del tratamiento debería ser la cirugía inicial tras el diagnóstico de IPP (el primer tiempo

en un recambio en dos tiempos)<sup>171</sup>. Se propuso un sistema escalonado con varios niveles para definir el éxito o fracaso del tratamiento<sup>171</sup>(**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Niveles para la definición de éxito/fracaso del tratamiento de la IPP propuestos por ICM2018.

| Nivel | Definición   | Resultado   |
|-------|--|---|
| 1     | Control de la infección sin antibioterapia continuada  | Éxito del tratamiento   |
| 2     | Control de la infección con tratamiento antibiótico supresivo  | Éxito del tratamiento   |
| 3     | Necesidad de reintervención y/o revisión y/o retención del espaciador: <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Revisión aséptica a &gt;1 año desde el inicio del tratamiento de la IPP</li> <li>B. Revisión séptica (incluyendo DAIR) a &gt;1 año desde el inicio del tratamiento de la IPP (excluyendo amputación, artroplastia de resección, y artrodesis)</li> <li>C. Revisión aséptica a &lt;1 año desde el inicio del tratamiento de la IPP</li> <li>D. Revisión séptica (incluyendo DAIR) a &lt;1 año desde el inicio del tratamiento de la IPP (excluyendo amputación, artroplastia de resección, y artrodesis)</li> <li>E. Amputación, artroplastia de resección, o artrodesis</li> <li>F. Retención del espaciador</li> </ul> | Fracaso del tratamiento no relacionado con la IPP: 3A y 3B<br><br>Fracaso del tratamiento relacionado con la IPP: 3C, 3D, 3E y 3F |
| 4     | Fallecimiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Éxito &lt; 1 año desde el inicio del tratamiento de la IPP.</li> <li>B. Éxito &gt;1 año desde el inicio del tratamiento de la IPP.</li> </ul>   | Fracaso del tratamiento no relacionado con la IPP: 4B<br><br>Fracaso del tratamiento relacionado con la IPP: 4A                   |

DAIR: Desbridamiento, antibióticos, irrigación y retención del implante. Fuente: Fillingham YA, Della Valle CJ, Suleiman LI, Springer BD, Gehrke T, Bini SA, Segreti J, Chen AF, Goswami K, Tan TL, Shohat N, Diaz-Ledezma C, Schwartz AJ, Parvizi J. Definition of Successful Infection Management and Guidelines for Reporting of Outcomes After Surgical Treatment of Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society (MSIS). J Bone Joint Surg Am. 2019 Jul 17;101(14):e69. doi: 10.2106/JBJS.19.00062. PMID: 31318814.

La desigualdad de criterios entre ambas definiciones da lugar a diferencias en la tasa de éxito del tratamiento, como ha sido demostrado por varios autores<sup>172-174</sup>, con un mayor reporte de éxito al usar la definición de Diaz-Ledezma et al<sup>165</sup>.



A pesar de la evolución en los últimos años del manejo de la IPP, aún no existe una definición universalmente aceptada de éxito del tratamiento. Los resultados de las últimas publicaciones subrayan la necesidad de unos criterios definitorios de éxito universales, con el fin de poder comparar distintas estrategias de tratamiento pudiendo encontrar diferencias entre ellas<sup>173,174</sup>.

### *1.7.2 Opciones de tratamiento ante una IPP de rodilla*

#### *1.7.2.1 Recambio en dos tiempos*

El recambio en dos tiempos es el tratamiento considerado como *gold-standard* de las IPP de rodilla, con tasas de éxito de más del 90% en algunos estudios<sup>175,176</sup>, aunque si se tienen en cuenta los pacientes no reimplantados como fracasos estas cifras caen hasta alrededor del 65-70%<sup>86,177</sup>.

El fracaso del tratamiento se ha asociado a múltiples factores de riesgo (FR): sexo masculino<sup>178,179</sup>, IMC>30 kg/m<sup>2</sup>, artritis gotosa<sup>180</sup>, insuficiencia hepática<sup>181</sup>, una puntuación en la escala de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) elevada, diabetes, anemia y enfermedades cardiovasculares<sup>182</sup>. La presencia de fistulización<sup>181</sup>, las IPP por BGN<sup>181,182</sup>, enterococos<sup>183</sup>, micobacterias y hongos<sup>179</sup>, y la positividad de los cultivos en el segundo tiempo<sup>178,179,184</sup>, implicarían también un mayor riesgo de fracaso. Los pacientes con un mayor número de cirugías previas<sup>182</sup>, un intento de DAIR<sup>181</sup> o un tiempo quirúrgico de reimplantación >4 horas<sup>180</sup> tienen más probabilidades de fallo del tratamiento.

El recambio en dos tiempos comprende un primer tiempo, en el que se realiza la retirada de la prótesis infectada, un primer desbridamiento, toma de cultivos e implantación de un espaciador; un período entre el primer y segundo tiempos o fase de espaciador, en el que se trata la infección con antibioterapia dirigida; y un segundo tiempo, tras un período libre de antibioterapia, en el que se realiza otro desbridamiento, toma de cultivos y la reimplantación protésica<sup>185-187</sup>. En ambos tiempos del recambio la calidad del desbridamiento es de vital importancia para los resultados y el control final de la infección. La calidad del

desbridamiento se ve influida por el tipo de abordaje usado y por el tipo de prótesis escogida para la reimplantación, como se detalla posteriormente en esta tesis.

#### 1.7.2.1.1 Primer tiempo del recambio en dos tiempos

Durante el primer tiempo, la prótesis infectada y el cemento usado para fijarla son retirados. Para ello, se pueden usar varios tipos de abordaje<sup>188–190</sup>, como se detalla más adelante.

Tras la retirada del implante, se toman muestras para estudio microbiológico e histológico. Siempre que haya presencia de líquido articular debe tomarse muestra del mismo, mediante aspiración con aguja y jeringuilla, y almacenarse en botes de hemocultivo para cultivo en medio aerobio y anaerobio<sup>157,191</sup>. Se toman un mínimo de 4-6 muestras sólidas para cultivo microbiológico y al menos una muestra es enviada en fresco para estudio histológico. Las muestras son enviadas al laboratorio lo más pronto posible para mantener la viabilidad de los microorganismos<sup>154</sup>.

Tras la recogida de muestras, se inicia antibioterapia endovenosa de amplio espectro, usualmente con un beta-lactámico y un glicopéptido o un lipopéptido. En caso de sospechar una IPP por un microorganismo multirresistente el beta-lactámico se sustituye por un carbapenem<sup>192</sup>. Se realiza un desbridamiento exhaustivo, retirando todo el tejido necrótico, friable o de mal aspecto. Se realiza irrigación del campo quirúrgico con suero fisiológico o con solución antiséptica<sup>193,194</sup>, generalmente mediante un sistema de lavado de baja presión<sup>195</sup>. Se procede seguidamente a la implantación del espaciador.

Existen varios tipos de espaciador que se pueden usar dependiendo de las circunstancias de cada caso. La tendencia actual es a usar en la mayoría de los casos espaciadores dinámicos (articulados) prefabricados cargados de antibiótico. Estos ofrecen ventajas al permitir la movilidad de la articulación, lo que supone una menor pérdida de stock óseo, menor rigidez articular y menor contractura de las partes blandas, facilitando la reimplantación<sup>196</sup>. Dichos espaciadores están hechos de polimetilmetacrilato (PMMA), cargado con antibióticos hidrosolubles y

resistentes a altas temperaturas; usualmente aminoglucósidos y glicopéptidos<sup>197</sup>. El espaciador suele fijarse con PMMA al que se recomienda añadir también una dosis extra de antibiótico, ya que parece mejorar la tasa de éxito del tratamiento<sup>198</sup>. En muchos casos un vástago de cemento con antibiótico, fabricado a mano y reforzado con un pin de Steinman o similar<sup>199</sup>, es conectado a los espaciadores para incrementar la estabilidad y llenar el espacio muerto intramedular. Cuando el defecto óseo es muy importante, el mecanismo extensor está gravemente afectado o las partes blandas son muy deficientes, se prefiere usar un espaciador estático<sup>200</sup>.

#### 1.7.2.1.2 Período entre tiempos o fase de espaciador

La fase de espaciador está caracterizada por los cuidados postoperatorios y el tratamiento antibiótico dirigido contra los microorganismos aislados, con el objetivo de controlar la infección previamente al segundo tiempo.

El tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro se continua hasta obtener resultados de las muestras tomadas durante el primer tiempo. Según dichos resultados, los antibióticos son seleccionados de acuerdo con el perfil de susceptibilidad de los microorganismos aislados<sup>192</sup>. En general se recomienda una pauta endovenosa por 2-6 semanas postoperatorias, y luego vía oral hasta completar 8 semanas de tratamiento<sup>192</sup>. Tras completar dicha pauta antibiótica, se suele iniciar un período llamado “vacaciones terapéuticas”<sup>201</sup>, consistente en retirar todos los antibióticos. Aunque ni la necesidad obligada de este período ni la longitud idónea del mismo ha podido determinarse<sup>202-204</sup>, generalmente se recomiendan un mínimo de dos semanas sin antibiótico antes de la reimplantación<sup>205</sup>.

Por otro lado, el mejor momento para realizar el segundo tiempo sigue en discusión hoy en día. La estabilidad o mejoría clínica, así como la normalización o tendencia a la baja de marcadores serológicos como la PCR y la VSG<sup>206-208</sup>, durante el período libre de antibioterapia, indicaría que la infección está controlada y se puede proceder a la reimplantación<sup>201</sup>. La optimización del paciente en lo que respecta a malnutrición y comorbilidades asociadas con una mayor tasa de infección es también muy importante antes del segundo tiempo<sup>208</sup>.

### 1.7.2.1.3 Segundo tiempo del recambio en dos tiempos

El segundo tiempo se lleva a cabo bajo antibioterapia dirigida contra los microorganismos aislados durante el primer tiempo, de forma profiláctica<sup>144,145</sup>. Como en el primer tiempo, es de vital importancia la calidad del desbridamiento, para lo que se pueden usar varios tipos de abordaje<sup>189,190</sup>. En muchas revisiones se puede usar, tanto en el primer como en el segundo tiempo, un abordaje parapatelar medial. Otras técnicas de abordaje específicas para casos con artrofibrosis y rigidez importante (frecuente en pacientes multioperados o con IPP) han sido descritas: plastia del cuádriceps en V-Y<sup>188</sup>, *quadriceps snip*<sup>189</sup> y la osteotomía de la tuberosidad tibial anterior (TTA)<sup>189,190</sup>. Dichos abordajes están especialmente diseñados para conseguir una correcta exposición, y, por consiguiente, un desbridamiento adecuado, en estos casos más complejos, mitigando el riesgo de avulsión del tendón rotuliano de su inserción en la TTA, lo cual puede comprometer en gran medida la función de la rodilla y es de difícil tratamiento<sup>209</sup>. De especial importancia para este trabajo es la osteotomía de la TTA, descrita por Whiteside en 1995<sup>190</sup>, que consiste en la elevación de un segmento óseo de unos 8-10 cm que incluye la TTA, manteniendo las inserciones musculares lateralmente para preservar la vascularización del fragmento. Una vez llevada a cabo la cirugía, el fragmento se reduce y se fija con múltiples alambres<sup>190</sup> (**Figura 9**). Además de proteger el aparato extensor y mejorar la exposición (y por tanto, la calidad del desbridamiento), esta técnica permite una retirada más fácil del implante previo (en el primer tiempo) y la posibilidad de una fijación más proximal de la TTA para restauración de la línea articular<sup>210</sup>. Como cualquier procedimiento, no está exento de complicaciones (migración proximal del fragmento, fracturas a nivel de la TTA o a nivel tibial, disfunción del mecanismo extensor), pero estas son poco frecuentes, alcanzándose la fusión a nivel del sitio de la osteotomía en más del 90% de los casos<sup>210</sup>.

Una vez realizado el abordaje, se procede a retirar el espaciador, tomar muestras para cultivo y realizar otro desbridamiento exhaustivo<sup>185</sup>, antes de la reimplantación protésica. Un punto importante de la cirugía del segundo tiempo es planificar el tipo de implante que se usará. Los pacientes sometidos a un recambio en dos tiempos tienen un alto riesgo de inestabilidad; al llevar varias cirugías en la

misma localización, con más o menos pérdida de stock óseo y múltiples desbridamientos con retirada de cualquier tejido potencialmente infectado, tienen una alta probabilidad de compromiso de los ligamentos colaterales<sup>211,212</sup>. Por esto, lo más frecuente es realizar la reimplantación usando una prótesis de revisión con más o menos grado de constricción<sup>213</sup>; siendo las más usadas las prótesis condilares constreñidas y las prótesis en bisagra rotacional<sup>214</sup>.

**Figura 9.** Osteotomía de la tuberosidad tibial anterior.

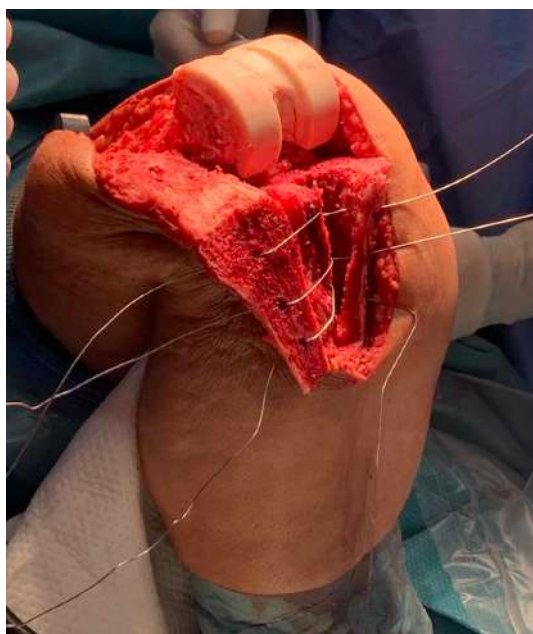


Imagen cedida por la UCSO

En concreto, las prótesis en bisagra rotacional son las preferidas en casos complejos (alto grado de inestabilidad, desajuste entre el gap en flexión y en extensión o insuficiencia del aparato extensor)<sup>214</sup>. Las prótesis en bisagra de primera generación eran altamente constreñidas, lo que significaba una alta tasa de complicaciones mecánicas a consecuencia del alto estrés transferido a la interfaz cemento-hueso<sup>215</sup>. Los diseños actuales de dichas prótesis, de bisagra rotacional, permiten la rotación articular en el plano axial<sup>216</sup>, mitigando en gran parte dicho problema, con unas tasas de supervivencia a los 10 años de más del 80%<sup>217,218</sup>. Por otro lado, existe la opción de usar prótesis de bisagra rotacional modulares, las cuales permiten al cirujano adaptarse a las circunstancias de cada caso<sup>219,220</sup>, puesto que cuentan con la posibilidad de añadir aumentos femorales o tibiales cuando sea necesario, y con vástagos de distintas longitudes que además

de llenar el espacio muerto intramedular, permiten una mejor alineación, una transmisión de cargas más favorable o baipasear una posible osteotomía de la TTA<sup>221</sup>. Sin embargo, la modularidad va asociada al riesgo inherente de fallo del componente modular (fallo mecánico en la zona donde se une un componente con otro), sobre todo en casos con grandes defectos a nivel de los cóndilos femorales o en casos con muy mala calidad ósea<sup>220</sup>. La prótesis escogida en cada caso es fijada con cemento PMMA cargado con antibiótico.

Tras el cierre, en cada vez más casos se usa una terapia de presión negativa incisional (TPNi) sobre la herida durante los primeros días postoperatorios. El uso de la TPNi se ha relacionado con la reducción de complicaciones a nivel de la herida quirúrgica; disminuye el edema, la formación de seromas y el espacio muerto, además de incrementar el riego sanguíneo y la angiogénesis<sup>222,223</sup>.

**Figura 10.** Terapia de presión negativa incisional tras la reimplantación (PICO®, Smith & Nephew; Memphis, EEUU)



Imagen cedida por la UCSO

Respecto a la antibioterapia tras el segundo tiempo, dirigida contra los microorganismos aislados en el primer tiempo, se suele mantener hasta el resultado de los cultivos. Si son negativos al cabo de 10 días, el tratamiento antibiótico se retira<sup>224</sup>. Si positivizan, es importante comentar cada caso de forma multidisciplinar. Un solo cultivo positivo puede ser considerado una contaminación, si el



microorganismo aislado se trata de un contaminante común; una recurrencia de la IPP, si se trata del mismo microorganismo aislado en el primer tiempo; o una reinfección, en caso de tratarse de un microorganismo de alta virulencia<sup>5,184</sup>. En los dos últimos casos o si más de un cultivo resulta positivo por el mismo microorganismo debe iniciarse antibiótico dirigido por 8 semanas<sup>184,225</sup>.

#### 1.7.2.1.4 Doble recambio en dos tiempos por infección recurrente

En casos con una nueva infección o recurrencia de la IPP tras un recambio en dos tiempos, se puede decidir repetir el mismo procedimiento para intentar controlar la infección. Los resultados de este segundo recambio en dos tiempos son a menudo poco satisfactorios, con unas tasas de fallo del 30-50%<sup>226,227</sup>, y con tasas de pacientes no reimplantados de entre el 22-35%<sup>227,228</sup>.

Fehring et al. determinó que la tasa de fracaso estaba altamente relacionada con la clasificación de McPherson; encontrando una tasa de éxito del 70% en pacientes tipo A de McPherson, del 50% en pacientes tipo B y del 0% en pacientes tipo C con un estado local de la extremidad tipo 3<sup>226</sup>. Otros factores que se han relacionado con el riesgo de fracaso de un segundo recambio en dos tiempos son la diabetes, la obesidad y puntuaciones altas en escalas de comorbilidad<sup>227</sup>.

Debido a las bajas tasas de éxito y a la alta morbilidad que supone un nuevo recambio en dos tiempos, deben valorarse opciones menos agresivas en pacientes con los factores de mal pronóstico mencionados<sup>226</sup>.

#### 1.7.2.2 Recambio en un tiempo

El recambio en un tiempo es un tratamiento a tener en cuenta en pacientes seleccionados, con tasas de éxito elevadas del 75-95% y menor morbilidad<sup>185</sup>. Este consiste en la retirada de los componentes previos y el cemento, toma de cultivos, un desbridamiento exhaustivo con lavado abundante y la reimplantación, todo en el mismo acto quirúrgico; seguido de antibioterapia por 6-12 semanas.

El recambio en un tiempo no se recomienda en pacientes pluripatológicos, inmunocomprometidos, sépticos, o en casos con pérdida importante de stock óseo o mal estado de partes blandas<sup>176,229</sup>. Además, para realizar dicho procedimiento con garantías es obligada la identificación preoperatoria del microorganismo causante<sup>176</sup> y que este sea fácil de tratar mediante antibioterapia. IPPs polimicrobianas, por gram negativos o por microorganismos atípicos tienen peores resultados al ser tratadas mediante un recambio en un tiempo<sup>230</sup>.

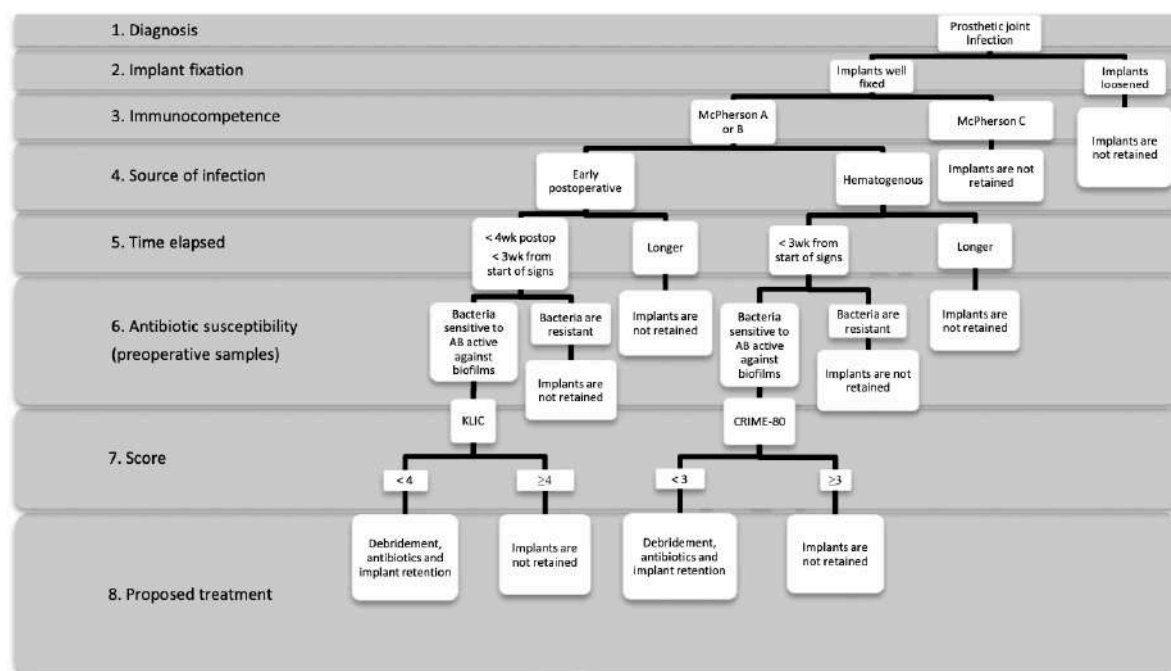
Sin duda, el recambio en un tiempo tiene varias ventajas: entre ellas reduce el riesgo asociado a tener que someterse a más de un procedimiento, el tiempo de antibioterapia, la estancia hospitalaria y los costes<sup>230,231</sup>. Por otro lado, una mejoría en la funcionalidad postoperatoria ha sido reportada en varios estudios<sup>176,232</sup>. No obstante, la mayoría de trabajos publicados a este respecto han sido realizados de forma retrospectiva, recogiendo los casos seleccionados desde un principio con un buen pronóstico para un recambio en un tiempo, y excluyendo los casos más complejos que habitualmente se tratan con el recambio en dos tiempos<sup>176,232,233</sup>. Esto implicaría un sesgo de selección que dificulta la comparación de los resultados entre ambos procedimientos<sup>229</sup>.

#### *1.7.2.3 Desbridamiento, Antibióticos y Retención del Implante (DAIR)*

Consiste en la realización de un desbridamiento exhaustivo sin retirar el implante, seguido de antibioterapia empírica de amplio espectro hasta resultado de los cultivos; una vez se sepa el microorganismo causante se aplica antibioterapia dirigida por 6-12 semanas<sup>234</sup>. El DAIR está indicado en la mayoría de IPPs agudas y hematógenas, con sintomatología de <3 semanas de evolución e implantes estables (no aflojados). Permite mantener la PTR implantada previamente, con tasas de éxito del 50-75%<sup>234,235</sup> y con una funcionalidad y una calidad de vida similar a los pacientes con PTR no complicada<sup>236,237</sup>. Son factores de mal pronóstico para un DAIR exitoso: la presencia de fractura periprotésica o prótesis de revisión, uso de cemento, bacteriemia, insuficiencia renal o hepática, inmunosupresión o PCR>115 mg/L<sup>235</sup>. Boyer et al. crearon un algoritmo para decidir cuando proceder a un DAIR o bien ir directamente a un procedimiento de revisión del implante<sup>235</sup>.



**Figura 11.** Algoritmo diagnóstico propuesto por Boyer et. al.



Fuente: Boyer, B., & Cazorla, C. (2021). Methods and probability of success after early revision of prosthetic joint infections with debridement, antibiotics and implant retention. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 107(1), 102774. doi:10.1016/j.otsr.2020.102774

#### 1.7.2.4 Tratamiento antibiótico supresivo

El tratamiento antibiótico supresivo (TAS) consiste en la administración de antibioterapia a largo plazo, por un tiempo indefinido, con el objetivo de controlar una IPP que no ha podido ser tratada según los estándares habituales o que, a pesar de un tratamiento adecuado, no ha podido ser erradicada<sup>238</sup>. Generalmente el TAS se considera un tratamiento de último recurso, no curativo, y se limita a aquellos pacientes en los que los riesgos asociados a una nueva cirugía para tratar la IPP superarían los beneficios que se prevén obtener <sup>238</sup>.

#### 1.7.2.5 Artrodesis, artroplastia de resección y amputación supracondílea

La artrodesis consiste en realizar una artroplastia de resección seguida de la fusión de la misma, ya sea mediante un clavo endomedular, un fijador externo o una placa a compresión (poco usada en contexto séptico)<sup>185,239</sup>. La artrodesis supone la pérdida completa de la flexo-extensión a nivel de la rodilla. En el contexto de la IPP esta opción se valora en casos con múltiples intentos fallidos, pérdida

muy importante de stock óseo, o grave afectación del aparato extensor<sup>240</sup>. Con la artrodesis se busca el control de la infección, que se consigue en alrededor del 85% de los casos, la fusión, que se calcula se consigue en el 70-90% de los pacientes, y evitar la amputación, lo que se consigue en alrededor del 95-85% de los casos<sup>239</sup>.

La artroplastia de resección en IPP de rodilla es un procedimiento muy poco usado, que consiste en la retirada de todos los componentes, desbridamiento y lavado exhaustivos, sin reimplantación de nuevos componentes<sup>185</sup>. Debido a los malos resultados funcionales<sup>241</sup>, se valora como opción solo en casos de IPP recalcitrante, muy baja demanda funcional o alto riesgo quirúrgico<sup>242</sup>.

La amputación supracondílea es la última opción de tratamiento tras el diagnóstico de una IPP de rodilla, solo considerada en casos extremos<sup>185</sup>. Aunque las tasas de curación de la infección son elevadas, supone la pérdida de la extremidad con todo lo que eso conlleva, en un paciente que además en muchas ocasiones es de edad avanzada, pluripatológico y frágil<sup>243</sup>. Una gran parte de pacientes no llegan a usar prótesis para la deambulación, y solo alrededor del 20% llegan a ser independientes fuera de casa<sup>244,245</sup>.



## 2 JUSTIFICACIÓN

La infección periprotésica (IPP) es una de las complicaciones más temidas por los cirujanos ortopédicos, y supone, en la mayoría de los casos, una disminución en la calidad de vida del paciente. El aumento de procedimientos de sustitución articular en pacientes más frágiles y añosos ha supuesto también un aumento en el número de IPPs y de revisiones de dichas artroplastias. Debido a este aumento de prevalencia en los últimos años, es importante ampliar nuestros conocimientos con respecto a la IPP y su tratamiento.

Existen varios protocolos de tratamiento de la IPP, pero el tratamiento considerado como “gold-standard” de la IPP crónica sigue siendo el recambio en dos tiempos, sobre todo en los casos más complejos. Hay varios puntos de este tratamiento que podrían influir en el resultado final y que han sido poco estudiados. La presente tesis pretende ampliar el conocimiento sobre dos aspectos que influyen directamente en la calidad del desbridamiento, y que, por tanto, podrían influir en el control final de la infección; el abordaje quirúrgico durante el protocolo de recambio en dos tiempos y el uso de un tipo específico de prótesis como implante final.

- El primer trabajo se centra en determinar la influencia que tiene el realizar un abordaje basado en la osteotomía de tuberosidad tibial anterior, ya sea solamente en uno de los tiempos del recambio o bien en ambos, sobre la tasa de control de la infección al final del tratamiento. También se ha valorado la incidencia de complicaciones relacionadas con este tipo de abordaje.
- El segundo trabajo valora los resultados del uso de un modelo de prótesis de bisagra rotacional modular cementada como implante final en el segundo tiempo del recambio. Se evalúa la tasa de control de la infección, la tasa de complicaciones asociadas, así como un estudio de supervivencia del implante, cuando éste es usado en un contexto séptico.

Los resultados obtenidos durante la realización de esta tesis doctoral podrían ayudar a modificar nuestros protocolos quirúrgicos en la práctica clínica habitual,

con el objetivo principal de mejorar la tasa de control de la infecci3n al final del tratamiento.



### 3 HIPÓTESIS

La presente tesis doctoral se ha llevado a cabo con la intención de valorar los resultados del recambio en dos tiempos para el tratamiento de la IPP de rodilla siguiendo un protocolo específico, consistente principalmente en la combinación de dos aspectos que mejorarían la calidad del desbridamiento y posiblemente la tasa de control de la infección final; el abordaje mediante osteotomía de la tuberosidad tibial anterior (TTA) y el uso de una prótesis de bisagra rotacional modular cementada (PBRMC) para la reimplantación.

La hipótesis primaria de la tesis es que un protocolo basado en el abordaje mediante osteotomía de la TTA, ya sea en uno o en ambos tiempos del recambio, asociado al uso de una PBRMC como implante final, aporta unas tasas de control de la infección comparables a la literatura publicada hasta el momento, sin aumentar la tasa de complicaciones.

A parte de esta hipótesis primaria o global, se exponen a continuación varias hipótesis secundarias a las que se intentará responder durante la realización de esta tesis:

1. Los pacientes sometidos a un recambio en dos tiempos por una IPP crónica de rodilla en los que se usó la osteotomía de la TTA como técnica de abordaje tanto en el primer como en el segundo tiempo presentan una mejor tasa de control de la infección al final del tratamiento, comparado con aquellos pacientes en los que no se usó en ningún momento dicho abordaje.
2. El uso de una o dos osteotomías de la TTA durante el recambio en dos tiempos no aumenta significativamente la tasa de complicaciones.
3. El uso de una prótesis de bisagra rotacional modular cementada como implante final tras un recambio en dos tiempos por IPP de rodilla se asocia a una alta tasa de control de la infección.

4. La tasa de supervivencia a corto y medio plazo de dicha pr3tesis usada en contexto s3ptico es alta, comparable a cuando se usa para pr3tesis primarias o recambios as3pticos.
5. El uso de dicha pr3tesis como implante final en un recambio en dos tiempos para tratamiento de la IPP de rodilla no se asocia a una mayor tasa de complicaciones.
6. El tratamiento de un fracaso de un recambio en dos tiempos mediante un segundo recambio en dos tiempos presenta una mayor tasa de complicaciones y un menor control de la infecci3n.





## 4 OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los datos actuales sobre el recambio en dos tiempos tras diagnóstico de una IPP crónica de rodilla, el **OBJETIVO PRINCIPAL** de esta tesis doctoral es analizar la influencia sobre la tasa de control de la infección de dos aspectos del tratamiento que contribuyen a la calidad del desbridamiento; el abordaje quirúrgico, concretamente el basado en la osteotomía de la TTA, ya sea única o repetida durante el proceso de recambio en dos tiempos, y el uso de una PBRMC durante el segundo tiempo.

A parte de lo mencionado, se ha intentado dar respuesta durante la realización de esta tesis a otras cuestiones, que conformaran los **OBJETIVOS SECUNDARIOS**, los cuales se exponen a continuación.

1. Conocer la incidencia de complicaciones asociadas a la realización de una osteotomía de la TTA durante el primer tiempo, el segundo tiempo o en ambos (doble osteotomía de la TTA).
2. Analizar si existe asociación entre el número de osteotomías de la TTA realizadas durante el recambio en dos tiempos –ninguna, una (ya sea durante el primer o el segundo tiempo) o dos (tanto en el primer como en el segundo tiempo)- y la tasa de control de la infección.
3. Analizar la supervivencia de la prótesis en bisagra rotacional modular cementada cuando ésta es usada para la reimplantación, los motivos por los cuales tuvo que realizarse una revisión o recambio, y las complicaciones asociadas al uso de una PBRMC como implante final en un contexto séptico (tras un recambio en dos tiempos para tratamiento de una IPP de rodilla).
4. Identificar posibles factores asociados a un mayor riesgo de fallo del tratamiento (no control de la infección), analizando la tasa de éxito ante la presencia de comorbilidades, complicaciones en el postoperatorio

inmediato o antecedentes quir3rgicos (por ejemplo, antecedente de un recambio previo en dos tiempos fallido).



## 5 COMPENDIO DE PUBLICACIONES

### 5.1 Primera publicaci3n

[Corona PS, P3rez M, Vicente M, Pujol O, Amat C, Carrera L. Sequential repeated tibial tubercle osteotomy in a two-stage exchange strategy: a superior approach to treating a chronically infected knee arthroplasty? Eur J Orthop Surg Traumatol. 2023 Dec;33(8):3347-3355. doi: 10.1007/s00590-023-03548-4. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37079110; PMCID: PMC10651709]

URL DDD: <https://ddd.uab.cat/record/282828>

European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology  
<https://doi.org/10.1007/s00590-023-03548-4>

ORIGINAL ARTICLE



### Sequential repeated tibial tubercle osteotomy in a two-stage exchange strategy: a superior approach to treating a chronically infected knee arthroplasty?

Pablo S. Corona<sup>1,2,3</sup> · Marta P3rez<sup>1,4</sup> · Mat3as Vicente<sup>1,2,3</sup> · Oriol Pujol<sup>1</sup> · Carles Amat<sup>1,2,3</sup> · Llu3s Carrera<sup>1,2,3,4</sup>

Received: 4 January 2023 / Accepted: 10 April 2023  
 © The Author(s) 2023

#### Abstract

**Purpose** Surgical approach can impact the reliability of the debridement after a chronic total knee periprosthetic joint infection (PJI), a factor of utmost importance to eradicate the infection. The most adequate knee surgical approach in cases of PJI is a matter of debate. The purpose of this study was to determine the influence of performing a tibial tubercle osteotomy (TTO) in a two-stage exchange protocol for knee PJI treatment.

**Methods** Retrospective cohort study examining patients managed with two-stage arthroplasty due to chronic knee PJI (2010–2019). Performance and timing of the TTO were collected. Primary end-point was infection control with a minimum FU of 12 months and according to internationally accepted criteria. Correlation between TTO timing and reinfection rate was reviewed.

**Results** Fifty-two cases were finally included. Overall success (average follow-up: 46.2 months) was 90.4%. Treatment success was significantly higher among cases addressed using TTO during the second stage (97.1% vs. 76.5%, *p* value 0.03). Only 4.8% of the patients relapsed after performing a sequential repeated TTO, that is, during both first and second stages, compared to 23.1% cases in which TTO was not done (*p* value 0.28). No complications were observed among patients in the TTO group with a significant decrease in soft tissue necrosis (*p*: 0.052).

**Conclusion** Sequential repeated tibial tubercle osteotomy during a two-stage strategy is a reasonable option and offers high rates of infection control in complex cases of knee PJI with a low rate of complications.

**Keywords** Tibial tubercle osteotomy · Periprosthetic joint infection · Two-stage revision arthroplasty · Infection control

#### Introduction

Periprosthetic joint infection (PJI) is one of the most devastating complications following total knee arthroplasty (TKA) and one of the most challenging problems an orthopedic surgeon faces [1].

Although direct exchange arthroplasty has been proven a reliable strategy in certain scenarios [2], two-stage reconstruction has been the widely accepted model of care [3]. However, a superior two-stage treatment algorithm is still lacking, and management of chronic knee PJI remains controversial [4, 5].

Surgical debridement quality is of utmost importance in all surgical protocols to eradicate infection [6]. Surgical approach can impact the reliability of the surgical debridement. Several approaches have been proposed, including an extensile medial parapatellar (EMP) approach and tibial tubercle osteotomy (TTO) [7, 8]. The latter approach likely

Pablo S. Corona and Marta P3rez have contributed equally in producing this paper.

✉ Marta P3rez  
 mpg1403@gmail.com

<sup>1</sup> Universitat Aut3noma de Barcelona (UAB), Orthopaedic Surgery Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Septic and Reconstructive Surgery Unit (UCSO), Orthopaedic Surgery Department, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Aut3noma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Musculoskeletal Tissue Engineering Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Surgery Department, Universitat Aut3noma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

Published online: 20 April 2023

Springer

allows better access, especially to the knee's difficult-to-reach lateral aspect, thus facilitating more complete debridement [9–11]. However, the influence of this approach on infection control rates after a two-stage strategy has been poorly studied, as has the rate of TTO complications in the infected scenario [9, 12, 13].

Considering all factors discussed above, we sought to analyse the influence of the surgical approach in a consecutive series of chronic knee PJI managed with a two-stage exchange strategy and to study any association between performance of a tibial tubercle osteotomy and: (1) risk of overall infection treatment failure; (2) incidence of TTO-related complications; and (3) association of TTO-timing with final outcomes.

Our primary hypothesis is that the use of a sequential repeated TTO in a two-stage strategy after chronic PJI achieves better infection control rate than in cases where an osteotomy is not performed, without increasing complication rate.

## Materials and methods

### Study design

After Institutional Review Board (IRB) approval (date: 13/11/2020, reference number: PR(ATR)283/2020), we conducted a retrospective review to identify all consecutive chronic knee PJIs managed with two-stage revision from January 2010 through December 2019. In order to homogenize the sample only cases with a single manufacturer's implant system used during the second stage were accepted. In this series, a cemented modular rotational hinge revision arthroplasty (CMRH) was used in all cases during the second stage.

### Inclusion–exclusion criteria

Two-stage strategy to manage chronic knee PJI. Use of the same CMRH implant during the second stage. Minimum follow-up of 12 months after the second stage. All included patients had an established diagnosis of chronic PJI according to an internationally accepted definition [14]. Chronic PJI was defined as any PJI present more than four weeks from the index procedure [15]. Patients who did not fit all inclusion criteria and those treated with a distal femur megaprosthesis during reimplantation were excluded from the study.

### Outcome variables

Primary end-point was infection control rate. Patient demographic variables, American Society of Anesthesiologists

(ASA) Scale, Charlson's Comorbidity Index (CCI) [16] and McPherson's host classification [17] were collected, as were the type of infected prosthesis and number of previous surgeries.

First-stage and second-stage-related variables; date of surgical procedure, TTO performance, type of spacer (static/dynamic), final modular reconstruction, microorganisms and soft tissue reconstructive procedures were reviewed. Spacer-stage variables: spacer-related complications, reoperations and TTO-related complications. Post-operative data included TTO-related complications, need for unexpected reinterventions, infection relapse.

The patients were divided into three groups according to whether tibial tubercle osteotomy had been performed, and the timing of TTO; Group A: repeated sequential TTO (during both first and second stages); Group B: single TTO (in either first or second stage) and Group C: no TTO. Osteotomy was considered healed when radiographic evidence of bridging callus formation was observed on lateral radiography.

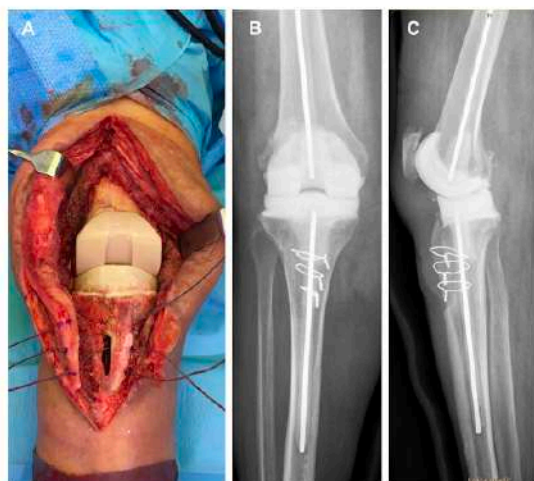
### Two-stage operative technique

Members of our centre's Septic Unit (three surgeons) performed all operations. In the first stage, the earlier prosthesis and cement were removed. An EMP approach (including neither quadriceps snip nor quadriceps turn-down) or TTO was performed; the latter being chosen when a safe mobilization of the extensor mechanism could not be achieved by an EMP approach or when correct visualization of the knee was compromised due to stiffness and rigidity. Thorough debridement and irrigation were performed. At least six solid samples were obtained for microbiological culture, as well as tissue samples for histological examination.

The TTO technique (Fig. 1a) is based on the technique described by Whiteside in 1995 [11] and which can be found elsewhere; osteotomy is normally secured with three wires cerclages, passed behind the tibial stem.

In the first stage, our technique of choice includes use of a mobile prefabricated knee spacer. In such cases, a vancomycin-gentamicin prefabricated antibiotic-cement spacer (*Vancogenx*®, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italy) is used, fixed with a vancomycin-gentamicin-loaded acrylic bone cement (*Vancogenx*® bone cement, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italy) with an extra dose of powder antibiotic [4]. Usually, a hand-made antibiotic-loaded cement stem (reinforced with a Steinmann pin) is connected to the spacers to increase stability and fill the intramedullary dead space (Fig. 1b, c). In cases of TTO, the stem is mandatory and must bypass the osteotomy by a minimum of 5 cm to avoid fracture of the tibia [18, 19]. In cases of knee infection with massive bone defects, extensor





**Fig. 1** a First stage tibial tubercle osteotomy (TTO) approach. The cerclages pass behind the spacer stem; b anteroposterior and c lateral radiography of a prefabricated mobile spacer

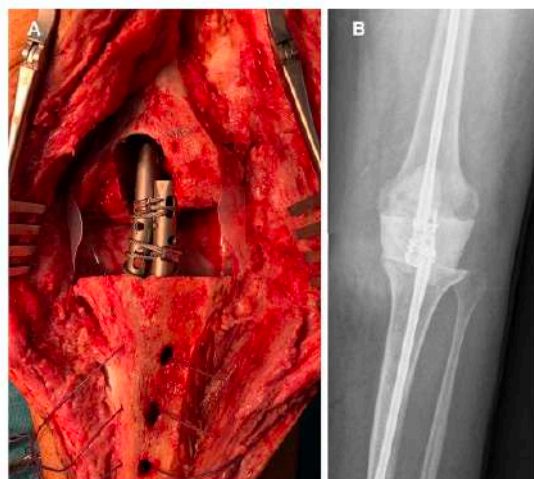
mechanism disruption, or soft tissue deficiencies, we prefer to use a static spacer [20] (Fig. 2a, b).

All patients followed similar post-operative antibiotic protocols, as recommended by an infectious-diseases expert [21], member of our specialty-dedicated unit. In general, the antibiotic treatment was selected according to the susceptibility profile of the bacteria present, and following the clinical practice guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Regarding systemic antibiotics, treatment was initiated with intravenous

antibiotics for 8–10 days, in which we usually used a beta-lactam, or a carbapenem if involvement of multi-resistant microorganism was suspected, associated or not with a glycopeptide or a lipopeptide. When final microbiological data and proper wound healing was confirmed, antibiotics were switched to oral and maintained for at least 6 weeks. Whenever possible, a combination of rifampicin with a second antibiotic was used for gram-positive infection. If susceptible, the preferred combination was rifampicin plus levofloxacin in the case of staphylococcal infection. If the selected antibiotic was linezolid, rifampicin was not added, due to the increased metabolism of linezolid which can result in decreased serum levels. In gram-negative infections, whenever susceptible, oral ciprofloxacin was administered. After cessation of antibiotic treatment, a minimum two-week antibiotic vacation period was begun. Timing of reimplantation was based on clinical improvements and laboratory values.

In the second stage, the spacer was removed, a second aggressive debridement was performed, and samples were collected. Either an EMP approach or a TTO was performed. Joint reconstruction was performed by implantation of a single design of CMRH prosthesis (Endo-Model®-M, Waldemar Link GmbH&Co.®; Hamburg; Germany), fixed with Vancogenx® bone cement (Fig. 3a, b). After both first and second stages, the patient is at rest without flexing the knee until correct evolution of the surgical incision is verified (this is usually not earlier than 10–14 days).

Following operation, systemic antibiotics against the first-stage-isolated microorganism were administered until availability of microbiological results. If, after seven to ten days, cultures were deemed negative, antibiotic treatment was withdrawn [4].



**Fig. 2** a First stage tibial tubercle osteotomy (TTO) approach with a static spacer; b anteroposterior radiography of the static spacer



**Fig. 3** a Anteroposterior and b lateral post-operative radiography showing an Endo-Model®-M knee revision prosthesis

Success of the two-stage exchange protocol was defined as infection control according to an internationally accepted definition [22]: (a) healed wound without fistula or drainage and no infection recurrence caused by the same organism strain; (b) no subsequent surgical intervention for infection after reimplantation surgery; and (c) no PJI-related mortality. In addition, need for suppressive antibiotic treatment or the onset of another PJI caused by a different microorganism were also considered failure criteria. If one or more of the stated criteria was fulfilled, treatment failure was considered as established [4].

### Statistical analysis

Demographic-clinical characteristics were summarized as counts and percentages for categorical variables. Means and confidence intervals were calculated for continuous variables. Normality was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. Groups were compared using the Chi-square or Fisher exact test (analysis of small samples) for categorical variables. Continuous variables were evaluated with the Student *t* test and ANOVA test (normal-distribution data), and the Wilcoxon–Mann–Whitney test and Kruskal–Wallis test (non-normal data). All *p* values were two-tailed; *p* values < 0.05 were considered statistically significant. A Kaplan–Meier estimate was conducted for any variable identified as a factor for better outcomes. Differences in the curves were evaluated with the Tarone–Ware test. *R* software was used to perform the aforementioned tests (*R* Core Team, 2020. *R* Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

### Results

In our database review, we detected sixty-nine cases of two-stage revision knee arthroplasty. After exclusion of patients who did not meet selection criteria (Fig. 4), fifty-two cases of chronic knee PJI who had undergone a two-stage exchange arthroplasty protocol were finally included. Of these, 53.8% were females; average patient age was  $71.5 \pm 8.2$  years. Comorbidities were common among the study population: 61.5% (32/52) were classified ASA III, 50% (26/52) were McPherson Type B, and 25% (13/52) had 3 to 5 points on CCI. In addition, 19.2% (10/52) had a PJI on a revision prosthesis, and 11.5% (6/52) were relapsed cases following previous unsuccessful two-stage replacement attempts. Patient characteristics are detailed in Table 1.

In this series, 88.5% (46/52) of the spacers implanted were dynamic; 11.5% (6/52) were static. In 56.5% (26/46) of the dynamic spacers, a hand-made stem was added (Table 2). Spacer dislocations were detected in two dynamic-spacer

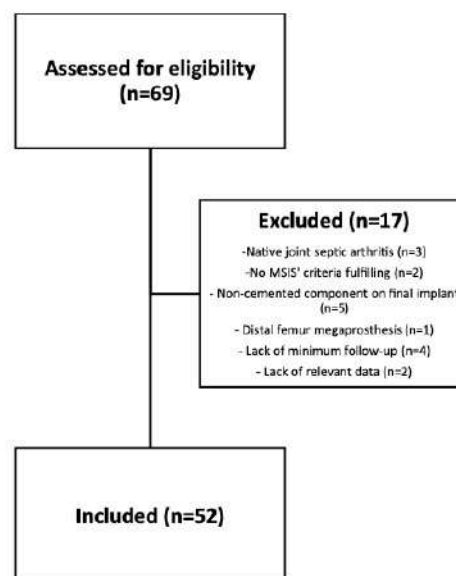


Fig. 4 Flowchart of study cases. MSIS, Musculoskeletal Infection Society

cases (3.8%); there were no spacer breakages. We found no dislocation or fracture among static spacers.

Regarding microbiological results, *coagulase-negative Staphylococcus* strains were the most frequent pathogens in our series, with isolates in 34.6% of cases, followed by *Propionibacterium Acnes* (17.3%) and *S. Aureus* (9.6%). Further information on PJI-causing microorganisms can be found in Table 2.

In 21 cases (40.4%), a repeated sequential TTO was performed in the first and second stage (Group A), making it the most frequently selected option in this series. In 18 patients (34.6%) a single osteotomy was performed (Group B), predominantly during the second stage (14 cases). In the remaining 13 patients (25%), the selected approach was an EMP approach, without TTO (Group C) (Table 3). Differences between surgeons with respect to the approach chosen were analysed, with a *p* value of 0.114 (no statistically significant differences). Regarding TTO-related complications, we found no cases of non-union, tibial fracture, TTO fracture or TTO displacement. In cases with repeated sequential TTO, osteotomy healing was uneventful in both stages of treatment. Interestingly, all patients with skin necrosis after the first stage (9.6%; 5/52) had been treated with an EMP approach (*p* value 0.052).

As principal end-point of our study, after a mean follow-up of 46.2 months (range, 13.0–113.5 months), the overall infection control rate was 90.4% (47/52), following our stringent infection control criteria. On univariate analysis, a



**Table 1** Demographics, comorbidities and infection characteristics of the 52 patients

| Variables  | All patients <i>N</i> =52 (100%) | Success <i>N</i> =47 (90.4%) | Failure <i>N</i> =5 (9.6%) | <i>p</i> |
|--|----------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------|
| Age, years; mean (IQR range)   | 71.5 (69.2–73.7)                 | 71.7 (69.2–74.2)             | 69.2 (66.5–71.9)           | 0.121    |
| Sex, male/female   | 24 (46.2)/28(53.8)               | 21 (44.7)/26(55.3)           | 3 (60)/2 (40)              | 0.352    |
| Diabetes mellitus  | 17 (32.6)                        | 15 (31.9)                    | 2 (40)                     | 1        |
| Smoking  | 1 (1.9)                          | 1 (2.1)                      | 0                          | 1        |
| Obesity  | 10 (19.2)                        | 8 (17)                       | 2 (40)                     | 0.242    |
| Alcoholism   | 1 (1.9)                          | 1 (2.1)                      | 0                          | 1        |
| Malignant neoplasm   | 8 (15.4)                         | 7 (14.9)                     | 1 (20)                     | 1        |
| Arthritis  | 4 (7.7)                          | 4 (8.5)                      | 0                          | 1        |
| Cirrhosis  | 1 (1.9)                          | 1 (2.1)                      | 0                          | 1        |
| Coagulation problems   | 7 (13.5)                         | 6 (12.8)                     | 1 (20)                     | 0.53     |
| <i>Charlson comorbidity index</i>                                      |                                  |                              |                            |          |
| ≤ 2  | 33 (63.5)                        | 30 (63.8)                    | 3 (60)                     | 0.795    |
| 3–5  | 13 (25)                          | 11 (23.4)                    | 2 (40)                     |          |
| 6–8  | 5 (9.6)                          | 5 (10.6)                     | 0                          |          |
| ≥ 9  | 1 (1.9)                          | 1 (2.1)                      | 0                          |          |
| <i>ASA scale</i>   |                                  |                              |                            |          |
| II   | 19 (36.5)                        | 16 (34)                      | 3 (60)                     | 0.411    |
| III  | 32 (61.5)                        | 30 (63.8)                    | 2 (40)                     |          |
| IV   | 1 (1.9)                          | 1 (2.1)                      | 0                          |          |
| <i>McPherson</i>   |                                  |                              |                            |          |
| Type A   | 22 (42.3)                        | 20 (42.6)                    | 2 (40)                     | 1        |
| Type B   | 26 (50)                          | 23 (48.9)                    | 3 (60)                     |          |
| Type C   | 4 (7.7)                          | 4 (8.5)                      | 0                          |          |
| <i>Infection scenario type</i>   |                                  |                              |                            |          |
| Revision prosthetic infection  | 10 (19.2)                        | 9 (19.1)                     | 1 (20)                     | 0.879    |
| Primary prosthetic infection   | 31 (59.6)                        | 28 (59.6)                    | 3 (60)                     |          |
| Primary prosthesis with previous failed DAIR                           | 5 (9.6)                          | 5 (10.6)                     | 0                          |          |
| Relapse of previous replacement due to infection                       | 6 (11.5)                         | 5 (10.6)                     | 1 (20)                     |          |
| <i>Number of previous replacement due to infection failed attempts</i> |                                  |                              |                            |          |
| No previous failed attempts  | 46 (88.5)                        | 42 (89.4)                    | 4 (80)                     | 0.473    |
| One previous failed attempt  | 6 (11.5)                         | 5 (10.6)                     | 1 (20)                     |          |
| N surgeries previous to first time; mean (IQR range)                   | 1.9 (1.6–2.3)                    | 1.9 (1.5–2.3)                | 1.8 (0.8–2.8)              | 0.975    |

TTO performed during the second stage was associated with decreased risk of treatment failure (97.1% vs. 76.5% success rate; *p* value 0.034) (Table 2). A Kaplan–Meier curve comparing the two types of approaches during the second stage was conducted, in order to estimate the outcome of cases with short follow-up. As showed in Fig. 5, 90% of cases approached by a TTO during the second stage are likely to remain without recurrence of infection at 10 years' time, versus 66.9% of cases approached by EMP (*p* value 0.04).

Overall, 95.2% of the patients who received repeated sequential TTO (Group A) were free of infection at the end of follow-up, compared to 76.9% success when a TTO was not performed (Group C) (*p* value 0.28). We observed that groups A and B had a similar infection control rate (95.2% and 94.4%, respectively). In both cases, the rate was clearly

higher than group C (76.9%), but the difference was not statistically significant (*p* value 0.28) (Table 3).

## Discussion

In this series of chronic knee PJIs managed with a two-stage strategy employing a single CMRH prosthesis during the second stage, we found an overall infection control rate of 90.4% (47/52) after a mean follow-up of 46.2 months. Sequential repeated TTO has been proven superior in this scenario, showing a tendency toward better infection control (95.2% vs 76.9% success rate; *p* value 0.28). We identified a TTO approach in the second stage as a factor for better outcomes (97.1% vs 76.5%; *p* value: 0.034).

**Table 2** Univariate analysis of all variables investigated as predictors of failure in two-stage reimplantation

| Variables                                       | All patients<br><i>N</i> = 52 (100%) | Success<br><i>N</i> = 47<br>(90.4%) | Failure<br><i>N</i> = 5<br>(9.6%) | <i>p</i> |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| <i>Spacer type</i>                              |                                      |                                     |                                   |          |
| Premade Vancomycin-Gentamicin with stem         | 26 (50)                              | 24 (51.1)                           | 2 (40)                            | 0.829    |
| Premade Vancomycin-Gentamicin without stem      | 19 (36.5)                            | 16 (34)                             | 3 (60)                            |          |
| Premade Gentamicin                              | 1 (1.9)                              | 1 (2.1)                             | 0                                 |          |
| Self-made static spacer                         | 6 (11.5)                             | 6 (12.8)                            | 0                                 |          |
| <i>PJI-causing microorganisms</i>               |                                      |                                     |                                   |          |
| Gram positive                                   | 27 (51.9)                            | 24 (51.1)                           | 3 (60)                            | 0.402    |
| Gram negative                                   | 11 (21.2)                            | 11 (23.4)                           | 0                                 |          |
| Anaerobe  | 10 (19.2)                            | 10 (21.3)                           | 0                                 |          |
| Fungus  | 0                                    | 0                                   | 0                                 |          |
| Polymicrobial                                   | 8 (15.4)                             | 8 (17)                              | 0                                 | 1        |
| <i>First stage approach</i>                     |                                      |                                     |                                   |          |
| EMP   | 27 (51.9)                            | 24 (51.1)                           | 3 (60)                            | 1        |
| TTO   | 25 (48.1)                            | 23 (48.9)                           | 2 (40)                            |          |
| <i>Second stage approach</i>                    |                                      |                                     |                                   |          |
| EMP   | 17 (32.7)                            | 13 (27.7)                           | 4 (80)                            | 0.034    |
| TTO   | 35 (67.3)                            | 34 (72.3)                           | 1 (20)                            |          |
| <i>Type of failure</i>                          |                                      |                                     |                                   |          |
| Infection relapse (same bacteria)               | 1 (1.9)                              | —                                   | 1 (20)                            | —        |
| Superinfection (different bacteria)             | 4 (7.7)                              | —                                   | 4 (80)                            | —        |
| Kept the prosthesis at the end of the follow up | 48 (92.3)                            | 47 (100)                            | 1 (20)                            | < 0.001  |

EMP extensile medial parapatellar, TTO tibial tubercle osteotomy

Bold value indicates statistically significant p-values < 0.05

**Table 3** Infection eradication results based on TTO timing

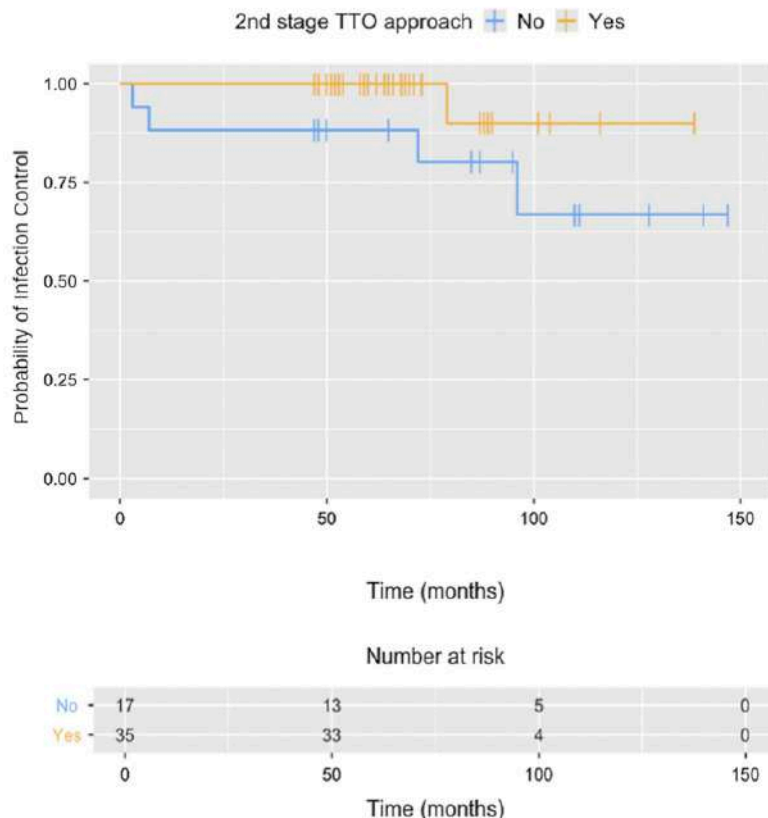
| Groups          | All patients<br>N= 52<br>(100%) | Success<br>N= 47<br>(90.4%) | Failure N= 5<br>(9.6%) | p    |
|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------|------|
| A-2 osteotomies | 21 (40.4)                       | 20 (95.2)                   | 1 (4.8)                | 0.28 |
| B-1 osteotomy   | 18 (34.6)                       | 17 (94.4)                   | 1 (5.6)                |      |
| C-0 osteotomies | 13 (25)                         | 10 (76.9)                   | 3 (23.1)               |      |

TTO is a well-established technique for optimizing joint visualization and protecting the extensor mechanism. It has yielded favourable clinical results in most published series [9, 23, 24]. In a septic scenario, TTO allows a better approach to the lateral and posterior areas of the knee, which are otherwise difficult to access. In addition, a properly performed TTO allows maintenance of lateral soft tissues and vascular supply to the osteotomized fragment, and is less traumatic to the surrounding soft tissues [12]. The result of such a tissue-friendly approach is demonstrated by our data, in which the skin necrosis rate is significantly higher (9.6% vs 0%; *p* value 0.052) among cases approached with a standard EMP as compared to TTO.

There is paucity of data regarding the results of TTO in the setting of infected TKA [13, 23–25]. A classical criticism of the technique in a septic scenario is the concern that it may lead to higher rates of complications including bony non-union, TTO-fragment fracture or proximal migration than are reported in a non-infected scenario. According to our data, TTO in a septic TKA is safe and reproducible. It is noteworthy that in our series no TTO-related complications were found, and the union rate at final follow-up was 100%—regardless of the number of TTOs performed during the process. The risk of complications associated with sequential repeated TTO during two-stage revision due to infection has been poorly studied [9, 12, 24]. To the best of our knowledge, the only investigation specifically addressing the performance of sequential repeated osteotomy in the septic arena is the series of 13 patients reported by Choi et al. [26]. In that series the authors found radiographically confirmed bony union in all cases. Proximal migration occurred in three of their cases; a partial proximal avulsion fracture of the osteotomy segment occurred in one case, following the second stage.

As primary end point in our series of chronic knee PJIs managed with a two-stage strategy using a CMRH prosthesis, we found an overall infection control rate of 90.4%

**Fig. 5** Kaplan–Meier curve. Probability of infection control depending on approach during second stage



(47/52 patients) after a mean follow-up of 46.2 months. This is especially significant when one considers the average complexity of our cases (61.5% ASA III, 50% McPherson Type B). The influence of TTO on infection control rates has been but rarely reported in the literature [27].

The rationale for this approach is based on the belief that TTO allows superior access to the infected knee, permitting much more adequate debridement. This is especially important in complex cases with multiple previous failed interventions, where stiffness and scar tissue make proper access to the joint arduous. One of the few investigations on the subject is a prospective study by Bruni D et al. [27], in which they investigated the reinfection rate in knee PJI patients treated with two-stage exchange arthroplasty using either a TTO or a quadriceps snip (QS) for exposure at the time of reimplantation. In their series, they found no difference in reinfection rates between groups. As a criticism, it should be noted that they mentioned no use of validated criteria for success. Conversely, our results support this idea: performing a TTO in the second stage (sequential or isolated) was identified as a factor for superior infection control outcomes (97.1% vs. 76.5%;  $p$  value 0.034). However,

our mean follow-up was significantly shorter than that of Bruni D et al. [27]; 46.2 months versus 144 months, respectively. To amend that to some extent, we analysed the probability of remaining without recurrence of infection with a Kaplan–Meier estimate (Fig. 5), finding that the infection control rate at 10 years' time would likely be 90% for cases approached by a TTO in the second stage, versus 66.9% in patients approached by EMP ( $p$  value 0.04).

The current study did not find a statistically significant difference in relapse rates between the group using sequential repeated TTO (Group A) and the non-osteotomy group (Group C). The incidence of infection control (76.9% for the non-osteotomy group and 95.2% for the sequential repeated TTO group), limits powering such a study. However, the 18.3% improvement in infection control suggests that use of sequential repeated TTO merits further study.

We recognize the limitations of our study. Designed as a retrospective non-randomized analysis, all data was gathered from medical records; being the inability to obtain all relevant information one of the drawbacks of our study. It is a single-institution study, hence limiting the generalization of our results. Three different surgeons operated and treated



the study's patients, which increases variability; however, all of them followed the same pre-established protocol, assisted each other in performing the procedures, and are specialised in treating musculoskeletal infections. In addition, differences between surgeons in terms of approach chosen were assessed without finding statistically significant differences. Nevertheless, the selected approach in each specific case could establish a bias. It would be logical to think that osteotomy has been chosen in the most complex cases (selection bias), but the fact of obtaining better results in TTO cases validates the usefulness of this approach in complex cases of infection. Other limitations that should be considered are the sample size and follow-up period. However, both these parameters were comparable or superior to previously published studies. Although the limited sample size impeded a solid multivariable regression analysis, in the best of our knowledge this is the largest series addressing the performance of sequential repeated osteotomy in the septic arena. Because of these limitations, our results should be interpreted with caution; studies with a longer follow-up period and larger patient bases are needed.

## Conclusions

The results of the current study suggest that a TTO (repeated or isolated) in a two-stage exchange strategy is a reasonable option and offers a high rate of infection control and low complication rate in complex cases of knee PJI.

**Acknowledgements** We wish to thank Russell Williams of Roundly-Worded.com for his editorial recommendations. We further wish to thank our entire multidisciplinary team, including Dr. Lluís Carrera, member of the Septic and Reconstructive Surgery Unit; Dr. Carles Pigrau and Dr. Dolors Rodríguez-Pardo, members of the Infectious Diseases Department; Dr. Mayli Lung, member of the Microbiology Department; Dr. Jordi Serracanta and Dr. Jordi Aguilera, members of the Plastic Surgery Department, and Dr. Juan Carlos Juarez, a member of our centre's Pharmacy Department. I would also like to acknowledge the inestimable help of Rosa Fraile Soriano, operating room nurse specialized in septic pathology. Without her help, it would be far more difficult to operate on patients of this type. We want to acknowledge that this study has been carried out as part of the Department of Surgery and Morphological Sciences thesis program of the Universitat Aut3noma de Barcelona (UAB). Finally, we want to express our gratitude to the MBA Institute for their help and methodological support in the realization of this study.

**Author contributions** All authors contributed to the study conception and design. Material preparation and data collection were performed by PSC, MP and OP. The first draft of the manuscript was written by PSC and MP and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** Open Access Funding provided by Universitat Aut3noma de Barcelona.

**Data availability** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author (Marta P3rez), upon reasonable request.

**Code availability** Not applicable.

## Declarations

**Conflict of interest** All Authors: None of the authors received payments or services, either directly or indirectly (i.e., via his or her institution), from a third party in support of any aspect of this work. One of the authors (Pablo S. Corona) has done paid speaking engagements at scientific conferences during the thirty-six months prior to submission of this work, to an entity in the biomedical arena (Tecres SpA, Sommacampagna-VR, Italy and Waldemar Link GmbH & Co.; Germany) whose products have been mentioned in the article. The author does not have any other conflict of interest with said companies. No author has had any other relationships, or has engaged in any other activities that could be perceived to influence or have the potential to influence what is written in this work.

**Ethical approval** The Drug and Clinical Research Ethics Committee of Vall d'Hebron University Hospital approved this study (date: 13/11/2020, reference number: PR(ATR)283/2020).

**Consent to participate** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Consent to publish** Consent to publish was received from all individual participants included in the study.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

1. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP et al (2010) The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop* 468(1):45–51. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0945-0>
2. Lichstein P, Gehrke T, Lombardi A, Romano C, Stockley I, Babis G et al (2014) One-stage versus two-stage exchange. *J Orthop Res* 32(Suppl 1):S141–146. <https://doi.org/10.1002/jor.22558>
3. Insall JN (1982) Infection in total knee arthroplasty. *Instr Course Lect* 31:42–48
4. Corró S, Vicente M, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lung M, Corona PS (2020) Vancomycin-Gentamicin prefabricated spacers in 2-stage revision arthroplasty for chronic hip and knee periprosthetic joint infection: insights into reimplantation microbiology and outcomes. *J Arthroplasty* 35(1):247–254. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.07.043>

5. Corona PS, Barro V, Mendez M, Cáceres E, Flores X (2014) Industrially prefabricated cement spacers: do Vancomycin- and gentamicin-impregnated spacers offer any advantage? *Clin Orthop Relat Res* 472(3):923–932. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3342-7>
6. Costerton JW (2005) Biofilm theory can guide the treatment of device-related orthopaedic infections. *Clin Orthop* 437:7–11. <https://doi.org/10.1097/00003086-200508000-00003>
7. Vaishya R, Vijay V, Demesugh DM, Agarwal AM (2016) Surgical approaches for total knee arthroplasty. *J Clin Orthop Trauma* 7(2):71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2015.11.003>
8. Windsor RE, Insall JN (1988) Exposure in revision total knee arthroplasty: the femoral peel. *Tech Orthop* 3(2):1–4
9. Chalidis BE, Ries MD (2009) Does repeat tibial tubercle osteotomy or intramedullary extension affect the union rate in revision total knee arthroplasty?: a retrospective study of 74 patients. *Acta Orthop* 80(4):426–431. <https://doi.org/10.3109/17453670903110683>
10. Masri BA, Mitchell PA, Duncan CP (2005) Removal of solidly fixed implants during revision hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 13(1):18–27. <https://doi.org/10.5435/00124635-200501000-00004>
11. Whiteside LA (1995) Exposure in difficult total knee arthroplasty using tibial tubercle osteotomy. *Clin Orthop* 321:32–35
12. Punwar SA, Fick DP, Khan RJK (2017) Tibial tubercle osteotomy in revision knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 32(3):903–907. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.08.029>
13. Kitridis D, Givissis P, Chalidis B (2020) Timing of tibial tubercle osteotomy in two-stage revision of infected total knee arthroplasty does not affect union and reinfection rate. *Syst Rev Knee* 27(6):1787–1794. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2020.09.008>
14. Parvizi J, Gehrke T (2014) Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 29(7):1331. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.009>
15. Parvizi JGT (2018) In: Proceedings of the second international consensus meeting on musculoskeletal infection. Brooklandville, Maryland: Data Trace Publishing Company
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40(5):373–383
17. McPherson EJ, Tontz W, Patzakis M, Woodsome C, Holtom P, Norris L et al (1999) Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop Belle Mead NJ* 28(3):161–165
18. DeHaan A, Shukla S, Anderson M, Ries M (2016) Tibial tubercle osteotomy to aid exposure for revision total knee arthroplasty. *JBJS Essent Surg Tech* 6(3):e32. <https://doi.org/10.2106/JBJS.ST.16.00023>
19. Maeda K, Mochizuki T, Kobayashi K, Tanifuji O, Someya K, Hokari S et al (2020) Cortical thickness of the tibial diaphysis reveals age- and sex-related characteristics between non-obese healthy young and elderly subjects depending on the tibial regions. *J Exp Orthop* 7(1):78. <https://doi.org/10.1186/s40634-020-00297-9>
20. Corona PS, Altayó M, Amat C, Vicente M, Velez R (2021) Reconstruction of infected post-traumatic bone defects of the distal femur with the Compress® implant. Preliminary results of a staged non-biological strategy. *Injury* 52(3):606–615. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.10.016>
21. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J et al (2017) Executive summary of management of prosthetic joint infections clinical practice guidelines by the Spanish society of infectious diseases and clinical microbiology (SEIMC). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 35(3):189–95. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.08.012>
22. Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J (2013) Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based International multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res* 471(7):2374–2382. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2866-1>
23. Chun KC (2019) Tibial tubercle osteotomy vs the extensile medial parapatellar approach in revision total knee arthroplasty: is tibial tubercle osteotomy a harmful approach? *J Arthroplasty* 34(12):2999–3003. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.07.015>
24. Choi HR, Burke D, Malchau H, Kwon YM (2012) Utility of tibial tubercle osteotomy in the setting of periprosthetic infection after total knee arthroplasty. *Int Orthop* 36(8):1609–1613. <https://doi.org/10.1007/s00264-012-1541-6>
25. Segur JM, Vilchez-Cavazos F, Martinez-Pastor JC, Macule F, Suso S, Acosta-Olivo C (2014) Tibial tubercle osteotomy in septic revision total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 134(9):1311–1315. <https://doi.org/10.1007/s00402-014-2064-y>
26. Choi HR, Kwon YM, Burke DW, Rubash HE, Malchau H (2012) The outcome of sequential repeated tibial tubercle osteotomy performed in 2-stage revision arthroplasty for infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 27(8):1487–1491. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.03.016>
27. Bruni D, Iacono F, Sharma B, Zaffagnini S, Marcacci M (2013) Tibial tubercle osteotomy or quadriceps snip in two-stage revision for prosthetic knee infection? A randomized prospective study. *Clin Orthop* 471(4):1305–18. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2763-z>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## 5.2 Segunda publicaci6n

[P6rez M, Vicente M, Amat C, Lahoz B, Carrera L, Corona PS. Outcomes of a cemented modular rotational-hinge design as the final implant in a two-stage replacement due to chronic knee periprosthetic joint infection. Arch Orthop Trauma Surg. 2024 Sep 17. doi: 10.1007/s00402-024-05516-x. Epub ahead of print. PMID: 39287785]

URL DDD: <https://ddd.uab.cat/record/302965>

Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery  
<https://doi.org/10.1007/s00402-024-05516-x>

### KNEE REVISION SURGERY



## Outcomes of a cemented modular rotational-hinge design as the final implant in a two-stage replacement due to chronic knee periprosthetic joint infection

Marta P6rez<sup>1,2</sup> · Mat6as Vicente<sup>1,3,4</sup> · Carles Amat<sup>1,3,4</sup> · Berta Lahoz<sup>3,4</sup> · Llu6s Carrera<sup>1,2,3,4</sup> · Pablo S. Corona<sup>1,2,3,4</sup>

Received: 19 February 2024 / Accepted: 21 August 2024  
 © The Author(s) 2024

**Keywords** Periprosthetic joint infection · Knee arthroplasty · Exchange arthroplasty · Two-stage exchange arthroplasty · Hinge knee arthroplasty · Incisional closed negative pressure wound therapy

### Introduction

Total Knee Arthroplasty (TKA) is considered a highly successful surgical intervention for osteoarthritic knee pain. It is not, however, free of complications, with data suggesting Periprosthetic Joint Infection (PJI) as a complication on the rise.

Although direct exchange arthroplasty has been proven a reliable strategy in certain scenarios, two-stage reconstruction has been the widely accepted model of care, with reported success rates exceeding 90% in early publications [1, 2]. However, a superior two-stage treatment algorithm is lacking, and management of chronic knee PJI remains controversial. Of greater concern is the fact that the true outcome of this strategy is not as successful as previously published, with series showing an infection control rate in the neighbourhood of 75% or below [3]. This reality creates

an obligation to explore new pathways to manage this difficult-to-treat scenario.

Unrelated to the adopted exchange strategy, the quality of the surgical debridement is of essential importance in achieving infection control. Unfortunately, aggressive debridement involves possible impairment of collateral ligament integrity and function, affecting the choice of revision implant to be used during the reconstructive stage. In such an unfavourable scenario, rotational-hinge knee designs have produced favourable outcomes [4, 5] but reports on results with this implant design in treatment of knee PJI are scarce in the scientific literature [6].

Based on our experience in managing patients with complex knee infections, we have evolved a comprehensive two-stage protocol which involves the use of a single model of cemented modular rotational hinge (CMRH) prosthesis as the final implant.

Considering all factors discussed above, we sought to analyse outcomes when using a CMRH revision arthroplasty in treatment of chronic knee PJI, focusing on (1) infection control rate after a two-stage procedure, (2) mid-term implant survivorship, and (3) complications related to its use in a septic context. Additionally, a univariate analysis was carried out to identify potential risk factors associated with failure of the proposed treatment protocol.

### Materials and methods

#### Study design

After Institutional Review Board (IRB) approval, we reviewed our centre's database and identified all consecutive

Marta P6rez and Pablo S. Corona contributed equally in producing this paper.

✉ Marta P6rez  
 1590363@uab.cat

<sup>1</sup> Universitat Aut6noma de Barcelona (UAB), Orthopaedic Surgery Department, Vall d'Hebron University Hospital, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Universitat Aut6noma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Septic and Reconstructive Surgery Unit (UCSO), Orthopaedic Surgery Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Musculoskeletal Tissue Engineering Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain

patients who had been diagnosed with chronic knee PJI and who had undergone a two-stage exchange arthroplasty with implantation of a specific model of CMRH prosthesis (Endo-Model®-M, Waldemar Link GmbH & Co.®; Hamburg; Germany) as the final implant, from January 2010 through December 2021.

We included all patients operated upon by any of the four surgeons in our dedicated septic unit, provided that the patients met the following criteria: (1) Established diagnosis of chronic PJI according to an internationally accepted definition [7]; (2) Two-stage exchange arthroplasty strategy; (3) Use of an Endo-Model®-M cemented implant during the second stage; (4) Minimum follow-up of 24 months after the second stage. Patients with no post-surgery tracking data, monoblock rotational hinge implants, uncemented implants, cases of distal femur substitution managed with the same implant design and cases who did not fit all inclusion criteria were excluded.

## Variables

The primary end-points were infection control rate and Endo-Model®-M survivorship. Patient demographic variables, American Society of Anaesthesiologists (ASA) Scale, Charlson's Comorbidity Index (CCI) and McPherson's host classification were retrospectively collected. First-stage- and second-stage-related variables such as type of spacer, final modular reconstruction and isolated microorganisms were reviewed. Complications and reoperations during the spacer stage were collected as well as post-second-stage data: complications, need for unexpected reinterventions, infection relapse and prosthesis loosening.

## Definitions

1. **Infection:** Chronic PJI cases were diagnosed according to the 2021 EBJIS criteria definition [7] which has been fully endorsed by EBJIS, MSIS and ESGIAI. We considered only patients who fulfilled the confirmed infection criteria.
2. **Infection control,** based on Delphi-method consensus criteria [8]: **a)** healed wound without fistula or drainage and no infection recurrence caused by the same organism strain; **b)** no subsequent surgical intervention for infection after reimplantation surgery, **c)** no PJI-related mortality. Necessity for suppressive antibiotic treatment or onset of another PJI caused by a different microorganism were also deemed treatment failures. Need for a non-infection-related early postoperative wound debridement (before discharge), due to haematoma, wound necrosis or wound dehiscence, was not consid-

ered a failure (regardless of culture results) if during follow-up there was no sign of infection recurrence.

## Operative technique description

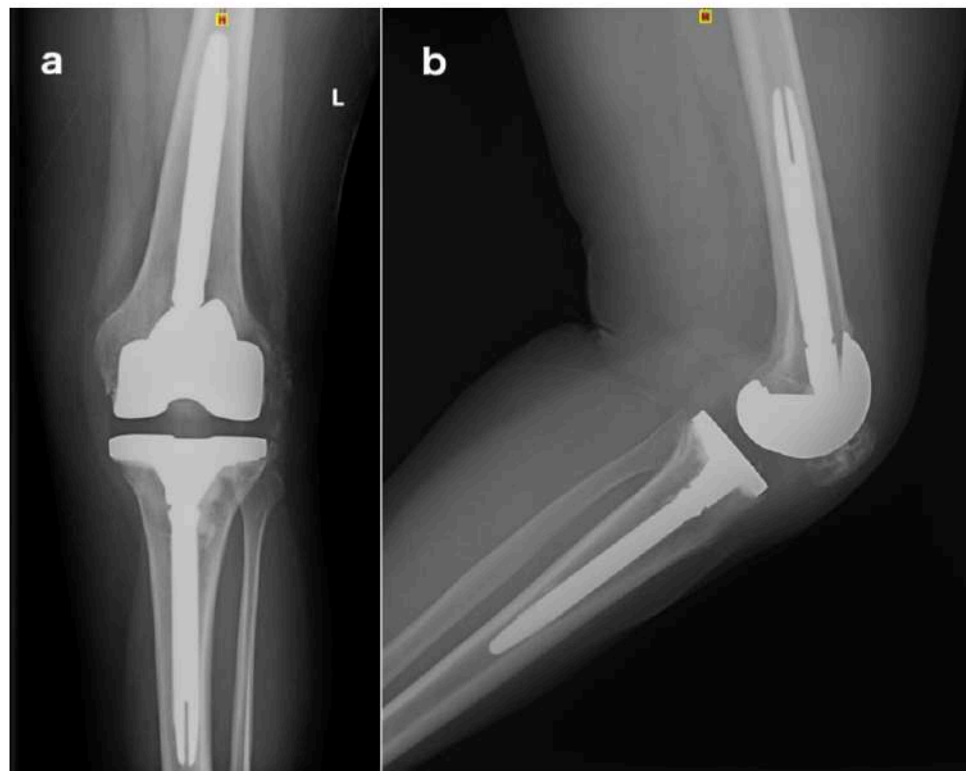
Knee exchange arthroplasty was performed in a two-stage strategy by one of the four surgeons of our dedicated Infection Unit, each following the same surgical protocol.

During the first stage a medial parapatellar approach was used and extended through a tibial tubercle osteotomy whenever a safe mobilization of the extensor mechanism could not be achieved or when correct visualization was compromised due to stiffness and rigidity [9]. The earlier prosthesis (Fig. 1) and cement were removed, and a thorough debridement was carried out.

Before administering antibiotics, at least six specimens were taken for culture. All surgical fields were irrigated with saline without additives and using a low-pressure system, followed by implantation of a prefabricated antibiotic cement spacer (Tecres, Sommacampagna, Italy) (Figs. 2, 3) fixed with a vancomycin-gentamicin-loaded acrylic bone cement (Vancogenx® bone cement, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italy) with an extra dose of antibiotic powder (specifically, 4 g of vancomycin and 4 g of tobramycin powder were added for each 40-g bag of standard-viscosity Vancogenx® bone cement). In cases of soft tissue deficiencies, extensor mechanism impairment or large bone defects, a hand-made static spacer was preferred [3].

All patients followed a post-operative antibiotic protocol guided by the infectious disease experts of our dedicated multidisciplinary unit. In general, the antibiotic treatment was selected following the clinical practice guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), always considering the antibiogram of the bacteria present. Intravenous antibiotics were administered for 8–10 days. Usually a beta-lactam was used. If involvement of multi-resistant microorganism was suspected, a carbapenem, associated or not with a glycopeptide or a lipopeptide, was preferred. When final microbiological data was available and proper wound healing was achieved, antibiotics were switched to oral and maintained for at least 6 weeks. If possible, a combination of rifampicin with a second antibiotic was used for gram-positive infection. In the case of staphylococcal infection, the preferred combination was rifampicin plus levofloxacin. In gram-negative infections, whenever susceptible, oral ciprofloxacin was administered. According to our protocol, the second-stage procedure was done only when there was no clinical recurrence of the infection, the patient presented a nutritional recovery (optimization of pre-operative albumin and total protein blood levels, and optimal blood glucose control), and a decreasing trend in C-reactive protein was observed.





**Fig. 1** **a** Anteroposterior and **b** lateral pre-operative radiography of an infected (sinus tract) revision prosthesis due to *Staphylococcus epidermidis*

In the second stage, the spacer was removed, a second aggressive debridement was performed, and samples were collected. Joint reconstruction was done by implantation of a cemented Endo-Model®-M knee implant (Waldemar Link GmbH & Co.®; Hamburg; Germany) and fixed with a vancomycin-gentamicin preloaded prefabricated bone cement (Vancogenx® bone cement, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italy) without an extra dose of antibiotics. The articular components of the prosthesis are available in four sizes (x-small, small, medium and large) with the option of adding femoral and/or tibial titanium augments in cases with compromised bone stock. The cemented modular stems are available in lengths of 50–280 mm, and are joined to the articular component by a cone assembly (Figs. 4, 5). In no case tibial or femoral cones were used, as this type of metaphyseal supplementation technology was not available in our country during the study period.

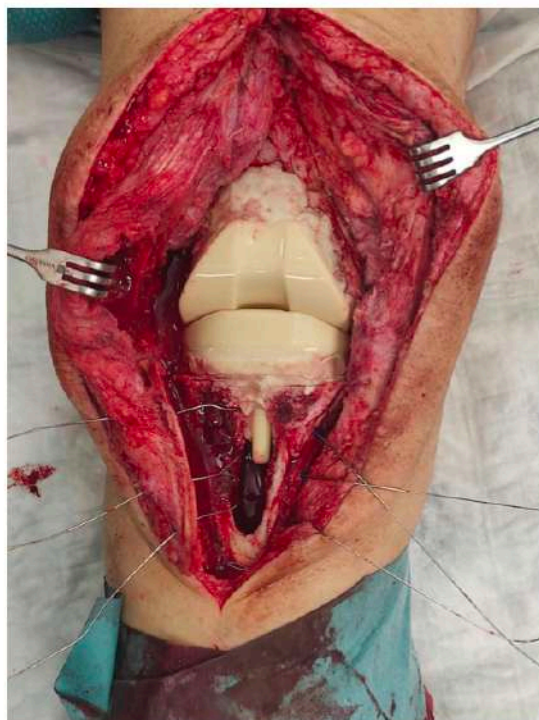
After closure, prophylactic incisional Negative Pressure Wound Therapy (iNPWT) (PICO®, Smith & Nephew; Memphis, USA) is frequently used (especially if a comorbidity related to impaired wound healing is present or in

patients with soft tissue deficiencies, as long as a flap surgery is not needed), for a minimum of 14 days (Fig. 6).

### Statistical analysis

Description of demographic and clinical characteristics was done using counts and percentages for categorical variables, and means and confidence intervals for continuous variables. Normality was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. Groups were compared using the Chi-square test or Fisher exact test for categorical variables. The student t-test and ANOVA test, or the Wilcoxon–Mann–Whitney test and Kruskal–Wallis test, were carried out for continuous variables, depending on data distribution. All p values were two-tailed. P-values < 0.05 were considered statistically significant. Probability of implant survival was represented with a Kaplan–Meier graph. All the aforementioned tests were carried out using R software (R Development Core Team, version 4.1.3).





**Fig. 2** Vancomycin–gentamicin prefabricated antibiotic cement spacer (Vancogenx®, Tecres, Sommacampagna, Italy) fixed with a vancomycin–gentamicin-loaded acrylic bone cement (Vancogenx® bone cement, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italy)

## Results

In our database review, 94 cases of knee PJI managed with an Endo-Model®-M implant were identified. After excluding ineligible cases, 78 patients were finally included (Fig. 7), with an average patient age of  $70.5 \pm 9.2$  years. Comorbidities and previous surgeries were common among the study population. Patient characteristics are detailed in Table 1.

First-stage variables such as type of spacer used and PJI-causing microorganisms can be found in Table 2.

Regarding the Endo-Model®-M components chosen during the index procedure, a small-sized articular component was used in 60.3% (47/78) of the cases, with an average femoral and tibial stem length of  $147.7 \pm 22.6$  cm and  $156.4 \pm 20.7$  cm, respectively. Prophylactic iNPWT (PICO®) was used in 51.3% (40/78) of the patients. Further information on second-stage variables can be found in Table 2.

After the second stage, complications included two cases of cutaneous necrosis (2.6%; 2/78), and need for early post-operative, non-infection-related, wound debridement

in eleven cases (14.1%; 11/78), due to either haematoma (27.3%; 3/11), extensive wound necrosis (18.2%; 2/11) or wound dehiscence (54.5%; 6/11). Per protocol, during the debridement, cultures were taken, being unexpectedly positive in six cases (54.5%; 6/11); in all such cases isolated microorganisms differed from the ones found in the first stage. Need for an extra course of antibiotic was discussed with our infectious disease experts and was deemed necessary in five out of these six cases.

Regarding the principal end-point of our study, the overall infection control rate after our two-stage exchange protocol with a minimum follow-up of 24 months (range 24–136.5 months) was of 87.2% (68/78). On univariate analysis, obesity ( $p:0.045$ ), history of cancer ( $p:0.03$ ) and need for a debridement after the second stage ( $p:0.03$ ) were identified as predictors of failure. Interestingly, use of iNPWT seems to have a positive effect against infection relapse ( $p:0.042$ ) (Table 3).

Regarding implant survivorship, the Endo-Model®-M prosthesis was deemed to have failed if it was revised or removed, as occurred in six patients; overall implant survival was 92.3% (72/78). All failures were due to infection recurrence; no aseptic loosening was detected, nor were there any problems with the modular interface. Implant failure was highest during the first post-operative year, with three of the revisions occurring during this period. The other three implants left were removed more than 5 years after the second stage, the last one being revised at almost 7 years after reimplantation. This gives us a cumulative implant survival rate of 96.2% at 1 and 5 years, and 92.3% at final follow-up. Leaving septic loosening aside, implant survival was 100% at the completion of follow-up. In addition, a Kaplan Meier curve was built to assess probability of implant survival, showing this probability as 96.2% and 74.1% at 5 and 10 years, respectively, after reimplantation (Fig. 8).

## Discussion

As regards primary end-points, in this series of chronic knee PJI managed with a two-staged protocol with an Endo-Model®-M prosthesis as the final implant, we found an overall infection control rate of 87.2% (68/78), and an implant survival rate of 92.3% (72/78), with a mean follow-up of 4.3 years. The CMRH design demonstrated excellent short-to-medium-term survivorship (cumulative implant survival rate of 96.2% at 5 years) with no aseptic loosening or modular interface failure identified in the series. To the best of our knowledge this is the largest series reporting such outcomes with the CMRH design in an infected scenario.

As mentioned, thorough joint debridement is the key step in any treatment protocol. However, aggressive debridement can affect the integrity of the knee collateral ligaments, and



**Fig. 3** **a** Anteroposterior and **b** lateral radiography of a vancomycin–gentamicin prefabricated antibiotic cement spacer (Vancogenx®, Tecres, Sommacampagna, Italy). In some cases, aiming to increase

stability and to fill the intramedullary dead space, a hand-made antibiotic-loaded cement stem (reinforced with a Steinmann pin) is connected to the spacers as can be seen in the radiographies

so influence the type of revision implant chosen for the reconstruction surgery. This is even more evident in multi-operated stiff knees or in cases of failed surgical attempts to eradicate the infection. In such difficult-to-treat scenarios, a thorough, aggressive debridement will almost inevitably produce an impairment of collateral ligament function [6]. We consider that planned use of a rotating-hinge implant allows for much more radical debridement, without raising undue concern over the final stability of the knee. The rationale for using a modular implant rather than its monoblock counterpart is the flexibility the modular implant offers for resolving the frequently associated bone defects, and for adapting the stem length to the particular features of each case. We prefer the cemented instead of the non-cemented version due to the option of designing a tailored local antibiotic therapy using the antibiotic carrier features of antibiotic-loaded bone cement. The efficacy of such a protocol is supported by our results, with an overall infection control rate of 87.2% after a mean of 51.7 months in this difficult-to-treat infected scenario. Published results using the type of implant reported in this series for septic

revision are scarce, and comparison with other, similar series is difficult, since, as far as we know, ours is the first published series on this modular implant design in cases of PJI. However, in the case of the non-modular Endomodel® implant, Pradhan et al. [10] studied 23 patients who had undergone a two-stage TKA exchange with implantation of a cemented rotational hinge prosthesis during the second stage. Of the 23 patients studied, 4 had an infection relapse. With a very similar philosophy to ours regarding aggressive debridement, but using a single-stage replacement strategy and a monoblock design, a series of 59 cases by Zahar et al. showed 93% infection control after a minimum follow-up of 9 years [6].

On univariate analysis, we detected some factors associated with increased risk of infection control failure (Table 3). Some are patient-related and thus difficult to modify, such as obesity ( $p:0.045$ ) and history of cancer ( $p:0.03$ ). The association between obesity and increased risk of PJI has been widely studied and seems consistent. Similar to our outcomes, results of a meta-analysis carried out by Guo et al. suggested that the risk of hip and knee two-stage exchange





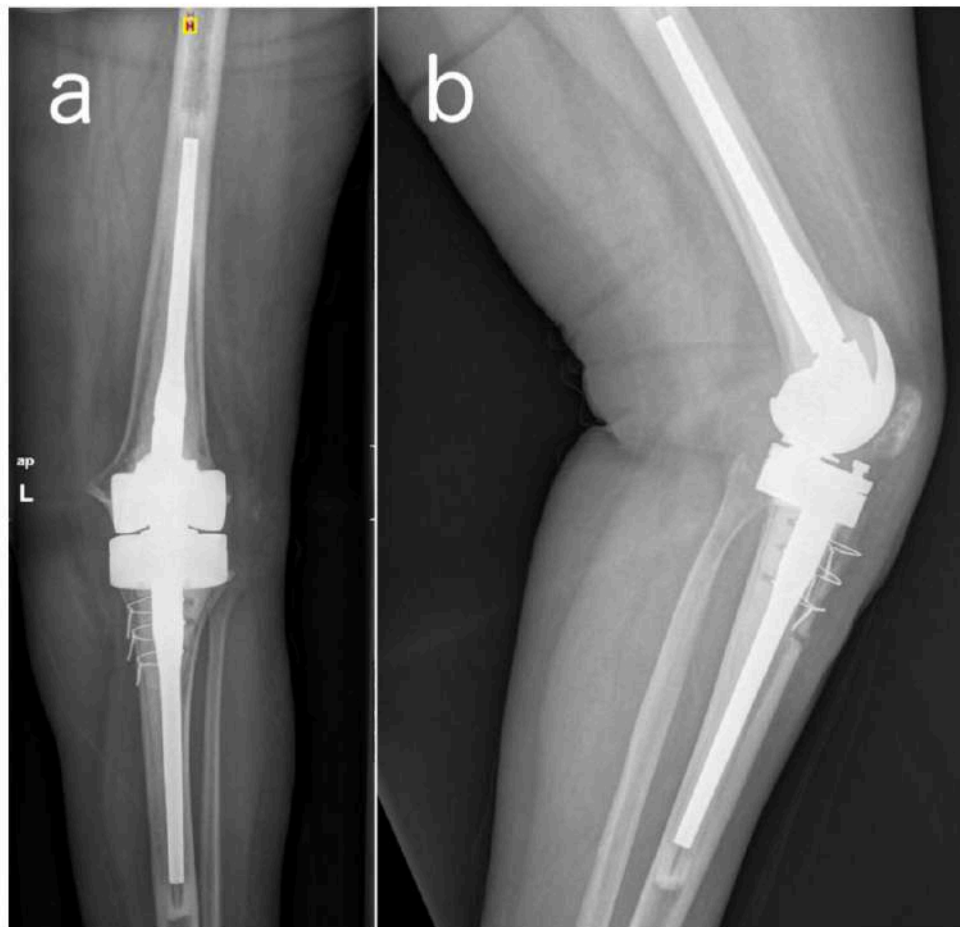
**Fig. 4** Cemented Endo-Model®-M knee implant (Waldemar Link GmbH & Co.®; Hamburg; Germany)

failure increased significantly in obese patients, with a higher association in studies performed in TKA [11]. Another study, designed as a two-to-one matched cohort study, specifically assessed the potential relationship between morbid obesity and increased risk of two-stage exchange failure, finding a 22% risk of reinfection in morbidly obese patients versus 4% risk in non-obese patients ( $p < 0.01$ ) [12]. Regarding malignancy, there are several factors that increase the risk of infection in these patients, such as immunodeficiency, disruption of natural anatomic barriers, chemotherapy, radiotherapy and increased use of medical devices such as catheters [13]. However, few studies have found malignancy a significant risk factor for PJI or a predictor for bad outcomes after PJI treatment [14]. Although direct association between malignancy and increased failure risk after two-stage exchange is not clear, immunosuppression (a condition present in most cancer patients, albeit also in other pathologies such as inflammatory diseases or AIDS) has been found as a predictor of treatment failure after a two-stage exchange protocol in studies recently published [15, 16]. The need for any acute surgical wound debridement after the second stage (regardless of culture results) was found a predictor of failure in our study. Of the 11 patients who underwent this

procedure, 63.6% (7/11) were infection-free at final follow-up, vs. 91% (61/67) when a debridement was not needed ( $p: 0.03$ ). This fact would seem to be explained by the risk of surgical site contamination after any alteration of the skin barrier in the initial phase after surgery. A similar infection control rate (63.2%) was reported by Faschingbauer et al. [17] in their 19-case study of patients requiring debridement after a two-stage prosthesis replacement. However, as far as we know, there is no literature specifically assessing the relationship between infection control and the need for debridement after the second stage. On the contrary, the potential impact of the need for a debridement between stages has been studied by some authors, with controversial results [18, 19]. Further research is needed to clarify whether the need for debridement between stages or after the second stage constitutes a predictor of bad outcomes.

Interestingly, cases where prophylactic closed iNPWT was used during the second stage show better results in terms of infection control;  $p$ -value 0.042 (Table 3). Closed iNPWT has been associated with reduced wound complications after revision total joint arthroplasty [20, 21] but, to our knowledge, ours is the first investigation showing a significant improvement of knee PJI infection control following iNPWT use. Among the suggested advantages of iNPWT in the infected setting are mechanical stabilization of the wound (reduction of wound tension), decreased oedema, seroma and subcutaneous dead space, and increased blood flow and angiogenesis—undoubtedly favourable features in such a difficult-to-heal scenario. Based on our results, with all precautions and with the need for prospective randomized studies, we believe that the use of iNPWT in these complex cases is highly recommended; it has become the standard of care in our dedicated septic unit.

Currently available rotating-hinge devices yield substantially better clinical results and implant survivorship when compared to the suboptimal outcomes with earlier designs [10]. The survival rate of the Endo-Model®-M cemented knee prosthesis in our series was 92.3% (72/78), with a mean follow-up of 4.3 years and with only three revisions in the first year and another three at more than 5 years following two-stage exchange. Each of these instances was due to septic failure. The implant under study here has demonstrated excellent short-to-medium-term survivorship (cumulative implant survival rate of 96.2% at 1 and 5 years) with no major complications registered, and no instance of aseptic loosening or modular interface failure. Although the survivability of the Endo-Model® has been studied by several authors, the majority present results with non-modular implants. Sanguineti et al. [4] included both primary surgery (25 patients) and revision cases (20 patients), only five due to chronic PJI, finding a mean prosthesis survival of 95.5% and 93.3% at 1 and 5 years post-surgery, respectively. Brown et al. [5] included 41 primary surgery cases,



**Fig. 5** a Anteroposterior and b lateral post-operative radiography showing an Endo-Model®-M knee revision prosthesis

47 aseptic revisions and 12 two-stage septic revisions in their 100-patient series. They found a cumulative implant survival rate of 99% at 1 year and 95% at 5 years, with the type of arthroplasty (primary or revision) showing no significant effect on implant survival. Koch et al. [22], with a mean follow-up period of 58 months, reported a revision rate of 29.6% in their 109-case series, which included both monoblock and modular implants, with a revision rate due to infection recurrence of 20.6%; aseptic loosening was the cause of revision in 5.6% of their patients.

We consider that modularity offers an inherent advantage in this type of case, allowing for adaptation of the implant to each case's particular circumstances. As with any other modular implant, concerns exist over the possibility of modular component failure. In our series of 78 modular cases, we have not observed a single case of failure in modular

components of this particular design, supporting the safety of such an approach in chronically infected knee prosthesis cases. To the best of our knowledge, this feature has not been previously published.

We acknowledge the limitations of our study. The first lies in the study's retrospective nature. Retrospective studies rely on chart notes from which important data may be lacking, potentially increasing bias incidence. A second major limitation is our lack of a comparison group; absence of a control group makes it impossible to compare results directly with those treated with another hinge design or non-hinged prosthesis. However, a comparative study is far removed from the objectives of the present study, which focuses on clinical outcomes of a specific comprehensive exchange arthroplasty protocol. Third, four different surgeons carried out the study's procedures,



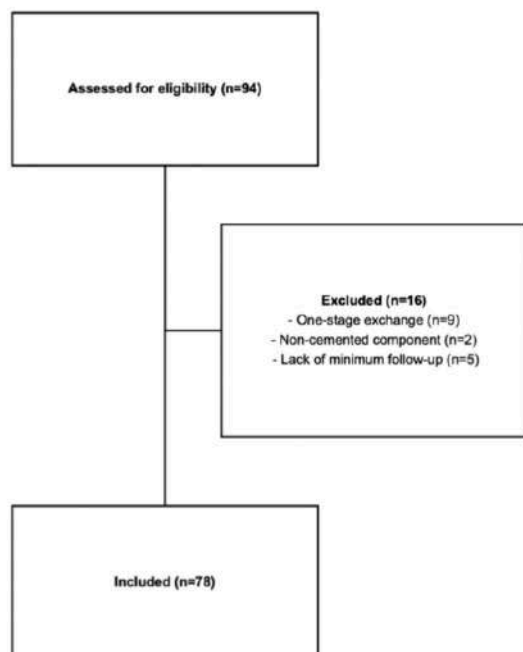


**Fig. 6** Prophylactic incisional Negative Pressure Wound Therapy -iNPWT (PICO®, Smith&Nephew; Memphis, USA)

inevitably adding some variability of results. To balance this fact to some degree, all four surgeons were familiar with the protocol described and followed it faithfully; additionally, regarding infection control rate and implant survivorship, no statistically significant differences were found between them. Other limitations to consider are the sample size and the follow-up period; even so, both of these factors were comparable or superior to those of previously published studies. Although the limited sample size impeded a solid multivariable regression analysis, to our knowledge this is the largest series assessing the results of the Endo-Model® M prosthesis when used as the final implant in a two-stage exchange protocol. Finally, we recognize that all our patients were treated at a single, high-volume, specialized centre. It is difficult to extrapolate our results to smaller or less-experienced units. Ideally, patients such as these should be referred only to centres with extensive experience in treating this type of complex case.

## Conclusions

In conclusion, our results suggest that the use of a CMRH design in a two-stage exchange arthroplasty strategy may be associated with high rates of infection control and an anecdotal incidence of aseptic loosening or modular component failure.



**Fig. 7** Flowchart of study cases

**Table 1** Demographics, comorbidities and infection characteristics of the 78 patients studied

| Variables   | All patients<br>N = 78 (100%) | Success<br>N = 68 (87.2%) | Failure<br>N = 10 (12.8%) | <i>p</i>     |
|---|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
| Age, years; mean (IQR range)                          | 70.5 (46–86)                  | 70.9                      | 67.7                      | 0.116        |
| Sex, male/female                                      | 35(44.9) / 43(55.1)           | 30(44.1) / 38(55.9)       | 5(50) / 5(50)             | 0.746        |
| Diabetes mellitus                                     | 22(28.2)                      | 19(27.9)                  | 3(30)                     | 1            |
| Smoking   | 4(5.1)                        | 4(5.9)                    | 0                         | 1            |
| Obesity   | 18(23.1)                      | 13(19.1)                  | 5(50)                     | <b>0.045</b> |
| Alcoholism  | 2(2.6)                        | 2(2.9)                    | 0                         | 1            |
| Malignant neoplasm                                    | 11(14.1)                      | 7(10.3)                   | 4(40)                     | <b>0.03</b>  |
| Arthritis   | 5(6.4)                        | 5(7.4)                    | 0                         | 1            |
| Cirrhosis   | 1(1.3)                        | 1(1.5)                    | 0                         | 1            |
| Coagulation problems                                  | 8(10.3)                       | 6(8.8)                    | 2(20)                     | 0.53         |
| Charlson Comorbidity Index                            |                               |                           |                           |              |
| ≤2  | 20(25.6)                      | 17(25.0)                  | 3(30)                     | 0.365        |
| 3–5   | 42(53.8)                      | 38(55.9)                  | 4(40)                     |              |
| 6–8   | 11(14.1)                      | 8(11.8)                   | 3(30)                     |              |
| ≥9  | 5(6.4)                        | 5(7.4)                    | 0                         |              |
| ASA Scale   |                               |                           |                           |              |
| I   | 2(2.6)                        | 2(2.9)                    | 0                         | 0.476        |
| II  | 31(39.7)                      | 27(39.7)                  | 4(40)                     |              |
| III   | 43(55.1)                      | 38(55.9)                  | 5(50)                     |              |
| IV  | 2(2.6)                        | 1(1.5)                    | 1(10)                     |              |
| McPherson   |                               |                           |                           |              |
| Type A  | 34(43.6)                      | 30(44.1)                  | 4(40)                     | 0.678        |
| Type B  | 38(48.7)                      | 32(47.1)                  | 6(60)                     |              |
| Type C  | 6(7.7)                        | 6(8.8)                    | 0                         |              |
| Infection scenario type                               |                               |                           |                           |              |
| Revision prosthetic infection                         | 13(16.7)                      | 11(16.2)                  | 2(20)                     | 0.091        |
| Primary prosthetic infection                          | 46(59.0)                      | 41(60.3)                  | 5(50)                     |              |
| Primary prosthesis with previous failed DAIR          | 11(14.1)                      | 11(16.2)                  | 0                         |              |
| Relapse of previous replacement due to infection      | 8(10.3)                       | 5(7.4)                    | 3(30)                     |              |
| N surgeries previous to first stage; mean (IQR range) | 2.06 (0–6)                    | 2.0                       | 2.7                       | 0.104        |

Statistically significant *p* values are in bold (*p* < 0.05)

**Table 2** Univariate analysis of variables investigated as predictors of failure in two-stage reimplantation

| Variables                                  | All patients<br>N=78 (100%) | Success<br>N= 68 (87.2%) | Failure<br>N= 10 (12.8%) | <i>p</i>     |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>Spacer type</b>                         |                             |                          |                          |              |
| Premade Vancomycin-Gentamicin with stem    | 34 (43.6)                   | 30 (44.1)                | 4 (40)                   | 0.663        |
| Premade Vancomycin-Gentamicin without stem | 24 (30.8)                   | 20 (29.4)                | 4 (40)                   |              |
| Premade Gentamicin                         | 3 (3.8)                     | 2 (2.9)                  | 1 (10)                   |              |
| Self-made static spacer                    | 17 (21.8)                   | 16 (23.5)                | 1 (10)                   |              |
| <b>PJI-causing microorganisms</b>          |                             |                          |                          |              |
| CoNS                                       | 23 (29.5)                   | 17 (25)                  | 6 (60)                   | 0.434        |
| <i>P. Acnes</i>                            | 7 (9)                       | 7 (10.3)                 | 0                        |              |
| Methicillin-sensitive <i>S. Aureus</i>     | 4 (5.1)                     | 4 (5.9)                  | 0                        |              |
| <i>E. Faecalis</i>                         | 2 (2.6)                     | 1 (1.5)                  | 1 (10)                   |              |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                    | 2 (2.6)                     | 2 (2.9)                  | 0                        |              |
| <i>Streptococcus</i> spp.                  | 2 (2.6)                     | 1 (1.5)                  | 1 (10)                   |              |
| Other microorganisms (single-isolated)     | 6 (7.7)                     | 6 (8.8)                  | 0                        |              |
| Polymicrobial                              | 11 (14.1)                   | 11 (16.2)                | 0                        |              |
| Negative cultures                          | 21 (26.9)                   | 19 (27.9)                | 2 (20)                   |              |
| <b>First stage approach</b>                |                             |                          |                          |              |
| EMP  | 35 (44.9)                   | 30 (44.1)                | 5 (50)                   | 0.746        |
| TTO  | 43 (55.1)                   | 38 (55.9)                | 5 (50)                   |              |
| <b>Second stage approach</b>               |                             |                          |                          |              |
| EMP  | 21 (26.9)                   | 16 (23.5)                | 5 (50)                   | 0.112        |
| TTO  | 57 (73.1)                   | 52 (76.5)                | 5 (50)                   |              |
| <b>Articular component size</b>            |                             |                          |                          |              |
| X-Small                                    | 6 (7.7)                     | 5 (7.5)                  | 1 (10)                   | 0.294        |
| Small                                      | 47 (60.3)                   | 43 (64.2)                | 4 (40)                   |              |
| Medium                                     | 24 (30.8)                   | 19 (28.4)                | 5 (50)                   |              |
| <b>Femoral augments</b>                    |                             |                          |                          |              |
| Yes  | 2 (2.6)                     | 2 (2.9)                  | 0                        | 1            |
| No   | 76 (97.4)                   | 66 (97.1)                | 10 (100)                 |              |
| <b>Tibial augments</b>                     |                             |                          |                          |              |
| Yes  | 45 (57.7)                   | 37 (54.4)                | 8 (80)                   | 0.177        |
| No   | 33 (42.3)                   | 31 (45.6)                | 2 (20)                   |              |
| <b>Wound dressing after second stage</b>   |                             |                          |                          |              |
| iNPWT                                      | 40 (51.3)                   | 38 (55.9)                | 2 (20)                   | <b>0.042</b> |
| Standard wound dressing                    | 38 (48.7)                   | 30 (44.1)                | 8 (80)                   |              |
| <b>Complications after second stage</b>    |                             |                          |                          |              |
| <b>Cutaneous necrosis</b>                  |                             |                          |                          | 1            |
| Yes  | 2 (2.6)                     | 2 (2.9)                  | 0                        | <b>0.03</b>  |
| No   | 76 (97.4)                   | 66 (97.1)                | 10 (100)                 |              |
| <b>Need for early debridement</b>          |                             |                          |                          |              |
| Yes  | 11 (14.1)                   | 7 (10.3)                 | 4 (40)                   | <b>0.03</b>  |
| No   | 67 (85.9)                   | 61 (89.7)                | 6 (60)                   |              |

Statistically significant *p* values are in bold (*p* < 0.05)

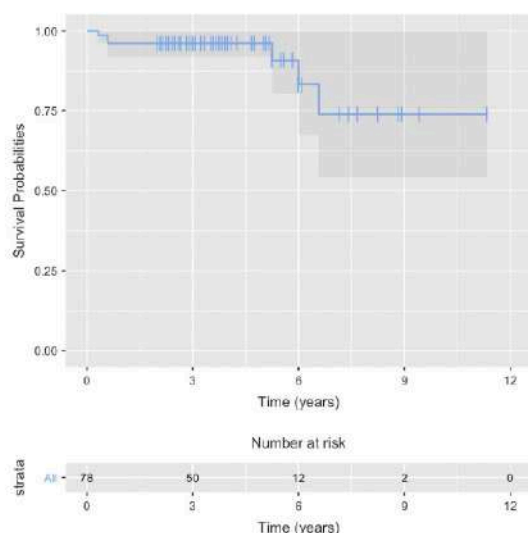
PJI periprosthetic joint infection, CoNS coagulase-negative *Staphylococcus*, EMP extensile medial parapatellar, TTO tibial tubercle osteotomy, iNPWT incisional Negative Pressure Wound Therapy

**Table 3** Variables detected as predictors of success/failure in our two-stage reimplantation protocol on univariate analysis

| Variables   | All patients<br>N = 78 (100%) | Success<br>N = 68 (87.2%) | Failure<br>N = 10 (12.8%) | p            |
|---|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
| <b>Patient comorbidities</b>                      |                               |                           |                           |              |
| Obesity (BMI $\geq 30$ )                          | 18 (23.1)                     | 13/18 (72.2%)             | 5/18 (27.8%)              | <b>0.045</b> |
| Non-obese patients (BMI < 30)                     | 60 (76.9)                     | 55/60 (91.7%)             | 5/60 (8.3%)               |              |
| Malignant neoplasm history                        | 11 (14.1)                     | 7/11 (63.6%)              | 4/11 (36.4%)              | <b>0.03</b>  |
| Absence of malignant neoplasm history             | 67 (85.9)                     | 61/67 (91%)               | 6/67 (9%)                 |              |
| <b>Protocol variables</b>                         |                               |                           |                           |              |
| Use of iNPWT after second stage                   | 40 (51.3)                     | 38/40 (95%)               | 2/40 (5%)                 | <b>0.042</b> |
| Use of standard wound dressing after second stage | 38 (48.7)                     | 30/38 (78.9%)             | 8/38 (21.1%)              |              |
| <b>Complications after second stage</b>           |                               |                           |                           |              |
| Need for surgical debridement                     | 11 (14.1)                     | 7/11 (63.6%)              | 4/11 (36.4%)              | <b>0.03</b>  |
| No need for surgical debridement                  | 67 (85.9)                     | 61/67 (91%)               | 6/67 (9%)                 |              |

Statistically significant *p* values are in bold (*p* < 0.05)

*BMI* body mass index, *iNPWT* incisional Negative Pressure Wound Therapy


**Fig. 8** Kaplan-Meier curve. Probability of implant survival

**Acknowledgments** We wish to thank Russell Williams of Roundly-Worded.com for his editorial recommendations. We further wish to thank our entire multidisciplinary team, including Dr. Jordi Serracanta, Danilo Rivas and Dr. Antonio Bulls, members of the Plastic Surgery Department, and Dr. Juan Carlos Juarez, a member of our centre's Pharmacy Department. We would also like to acknowledge the inestimable help of our infectious diseases team, with Dr. Carles Pigrau and Dr. Dolors Rodríguez-Pardo. We also want to thank the help of our microbiology team, Dra. Paula Salmeron, Dr. Sara, and Dra. Mayli Lung; without their help it would be far more difficult to operate on patients of this type. We want to acknowledge that this study has been carried out as part of the Department of Surgery and Morphological Sciences thesis program of the Universitat Aut3noma de Barcelona

(UAB). Finally, we want to express our gratitude to the MBA Institute for their help and methodological support in the realization of this study.

**Author contributions** All authors contributed to the study conception and design. Material preparation and data collection were performed by MP, PSC and BL. The first draft of the manuscript was written by MP and PSC and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** Open Access Funding provided by Universitat Aut3noma de Barcelona. This work received no outside financial support. The study was conducted as part of the routine work of our institution.

**Data and Materials availability** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

## Declarations

**Conflict of interest statement** All Authors: None of the authors received payments or services, either directly or indirectly (i.e., via his or her institution), from a third party in support of any aspect of this work. One of the authors (PC) has done paid speaking engagements at scientific conferences during the thirty-six months prior to submission of this work, to an entity in the biomedical arena (Tecres SpA, Sommacampagna - VR, Italy and Waldemar Link GmbH & Co.; Germany) whose products have been mentioned in the article. The author does not have any other conflict of interest with said companies. No author has had any other relationships, or has engaged in any other activities that could be perceived to influence or have the potential to influence what is written in this work.

**Ethics approval and consent** This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of Vall d'Hebron Research Institute (Date: 2023-07-07/No. PR(AT)257/2023). Informed consent was obtained from all patients included in the study.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing,



adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

1. Cordero-Ampuero J, Esteban J, García-Cimbrelo E, Munuera L, Escobar R (2007) Low relapse with oral antibiotics and two-stage exchange for late arthroplasty infections in 40 patients after 2–9 years. *Acta Orthop* 78(4):511–519. <https://doi.org/10.1080/17453670710014167>
2. Henderson MH, Booth RE (1991) The use of an antibiotic-impregnated spacer block for revision of the septic total knee arthroplasty. *Semin Arthroplasty* 2(1):34–39
3. Corona PS, Vicente M, Carrera L, Rodríguez-Pardo D, Corró S (2020) Current actual success rate of the two-stage exchange arthroplasty strategy in chronic hip and knee periprosthetic joint infection. *Bone Jt J* 102-B(12):1682–8. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.102B12.BJJ-2020-0792.R1>
4. Sanguineti F, Mangano T, Formica M, Franchin F (2014) Total knee arthroplasty with rotating-hinge Endo-Model prosthesis: clinical results in complex primary and revision surgery. *Arch Orthop Trauma Surg* 134(11):1601–1607. <https://doi.org/10.1007/s00402-014-2061-1>
5. Brown LR, Clement ND, MacDonald DJ, Breusch SJ (2019) The survivorship of the link endo-rotational hinge total knee arthroplasty: 5–12-year follow-up of 100 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 139(1):107–112. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3064-0>
6. Zahar A, Kendoff DO, Klatte TO, Gehrke TA (2016) Can good infection control be obtained in one-stage exchange of the infected TKA to a rotating hinge design? 10-year results. *Clin Orthop Relat Res* 474(1):81–87. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4408-5>
7. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. (2021) The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians. *Bone Jt J* 1:103–B(1):18–25. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1>
8. Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J (2013) Success after treatment of periprosthetic joint infection: a delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res* 471(7):2374–2382. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2866-1>
9. Corona PS, Pérez M, Vicente M, Pujol O, Amat C, Carrera L (2023) Sequential repeated tibial tubercle osteotomy in a two-stage exchange strategy: a superior approach to treating a chronically infected knee arthroplasty? *Eur J Orthop Surg Traumatol* 20:33(8):3347–55. <https://doi.org/10.1007/s00590-023-03548-4>
10. Pradhan NR, Bale L, Kay P, Porter ML (2004) Salvage revision total knee replacement using the Endo-Model® rotating hinge prosthesis. *Knee* 11(6):469–473. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2004.03.001>
11. Guo J, Wu S, Wang H, Chen W, Deng X (2021) Correlation between body mass index and two-stage revision failure of periprosthetic joint infection following total joint arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg* 29(3):230949902110552. <https://doi.org/10.1177/23094990211055231>
12. Watts CD, Wagner ER, Houdek MT, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, et al. (2014) Morbid Obesity: A Significant Risk Factor for Failure of Two-Stage Revision Total Knee Arthroplasty for Infection. *J Bone Jt Surg* 17:96(18):e154. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.01289>
13. Rolston KVI (2017) Infections in cancer patients with solid tumors: a review. *Infect Dis Ther* 6(1):69–83. <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0146-1>
14. Davis JS, Metcalf S, Clark B, Robinson JO, Huggan P, Luey C, et al (2022) Predictors of Treatment Success After Periprosthetic Joint Infection: 24-Month Follow up From a Multicenter Prospective Observational Cohort Study of 653 Patients. *Open Forum Infect Dis* 1:9(3):ofac048. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac048>
15. Fagotti L, Tatka J, Salles MJC, Queiroz MC (2018) Risk factors and treatment options for failure of a two-stage exchange. *Curr Rev Musculoskelet Med* 11(3):420–427. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9504-1>
16. Zhang B, Liu Z, Liu S, Liu B, Li M, Li W, et al (2022) Retrospective Study from a Single Center to Identify Risk Factors Associated with Reinfection in Patients Undergoing 2-Stage Revision Surgery for Periprosthetic Joint Infection. *Med Sci Monit* 13:28:e936973. <https://doi.org/10.12659/MSM.936973>
17. Faschingbauer M, Boettner F, Bieger R, Weiner C, Reichel H, Kappe T (2018) Outcome of irrigation and debridement after failed two-stage reimplantation for periprosthetic joint infection. *BioMed Res Int* 11(2018):1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/2875018>
18. Ma CY, Lu YD, Bell KL, Wang JW, Ko JY, Wang CJ et al (2018) Predictors of treatment failure after 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty: a 2- to 10-year follow-up. *J Arthroplasty* 33(7):2234–2239. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.007>
19. Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG (2012) Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop* 36(1):65–71. <https://doi.org/10.1007/s00264-011-1267-x>
20. Newman JM, Siqueira MBP, Klika AK, Molloy RM, Barsoum WK, Higuera CA (2019) Use of closed incisional negative pressure wound therapy after revision total hip and knee arthroplasty in patients at high risk for infection: a prospective. *Randomized Clin Trial J Arthroplasty* 34(3):554–559.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.11.017>
21. Hester T, Mahmood S, Mofatt F (2015) Is Single use portable incisional negative pressure wound therapy system suitable for revision arthroplasty? *Adv Orthop Surg* 30(2015):1–4. <https://doi.org/10.1155/2015/247324>
22. Koch KA, Spranz DM, Westhauser F, Bruckner T, Lehner B, Alvand A et al (2023) Impact of comorbidities and previous surgery on mid-term results of revision total knee arthroplasty for periprosthetic joint infection. *J Clin Med* 12(17):5542. <https://doi.org/10.3390/jcm12175542>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### 5.3 Aclaraciones sobre la metodología

Para dar respuesta a las hipótesis y objetivos de esta tesis doctoral, se han identificado de forma retrospectiva todos los pacientes diagnosticados de IPP crónica de rodilla y tratados mediante un recambio en dos tiempos en nuestro centro, con implantación en el segundo tiempo de un modelo específico de prótesis de bisagra rotacional modular cementada (PBRMC), concretamente una Endo-Model®-M (Waldemar Link GmbH & Co.®; Hamburgo; Alemania).

Esta revisión retrospectiva para identificación de la muestra a estudio se ha realizado en dos puntos distintos en el tiempo durante la producción de esta tesis; la primera vez a finales de 2020 y la segunda a mediados-finales del 2023, para ampliación de la muestra a estudio. Debido a la continua discusión, ajuste y mejoría de los criterios diagnósticos de la IPP a lo largo de los años, dos consensos distintos han sido usados para la inclusión de pacientes:

- De acuerdo con los criterios diagnósticos para IPP definidos en 2013 por el ICM<sup>100</sup>, en la primera revisión a finales de 2020.
- De acuerdo con los criterios diagnósticos para IPP definidos por la EBJIS, en la segunda revisión a mediados-finales de 2023, puesto que en aquel momento dichos criterios ya estaban completamente respaldados por la MSIS y la ESGIAI<sup>5</sup>. Sin embargo, todos los casos incluidos en 2020 cumplieron los criterios de la EBJIS para ser incluidos también en 2023.

En ambas revisiones, sólo se tuvieron en cuenta y se recogieron aquellos casos con IPP tipo IV según la clasificación de Tsukayama<sup>56</sup>.

Todos los pacientes incluidos en esta tesis fueron sometidos a un mismo protocolo de recambio en dos tiempos, preestablecido por la UCSO, y llevado a cabo por los cirujanos ortopédicos pertenecientes a dicha unidad. Seguidamente se expone este protocolo, ampliamente detallado, para la mejor comprensión de la presente tesis doctoral.

### *5.3.1 Protocolo de recambio en dos tiempos según la UCSO*

Previo al inicio del protocolo, cada paciente es evaluado en consultas externas. Se revisan extensamente sus antecedentes patológicos y quirúrgicos, especialmente su historia ortopédica. Se valora el estado local de la extremidad que se va a tratar (presencia de fistulización, trofismo distal, etc.) para escoger previamente la mejor estrategia y prever de antemano posibles complicaciones. Siempre que sea posible se intentará una artrocentesis para cultivo preoperatorio de líquido articular. En todos los casos se realizará una analítica sanguínea con reactantes de fase aguda y estudio del perfil nutricional. Siempre que el estado del paciente lo permita, se intentará previo al primer tiempo la optimización de comorbilidades que puedan tener un impacto negativo para el resultado del protocolo, como la diabetes o la malnutrición. En caso de estar bajo tratamiento antibiótico, este se retirará mínimo dos semanas antes del primer tiempo.

Durante el primer tiempo, la prótesis infectada y el cemento son retirados. Para ello se usa un abordaje parapatelar medial extendido (PME) o un abordaje mediante osteotomía de la TTA, basada en la técnica descrita por Whiteside<sup>190</sup>. El abordaje mediante osteotomía de la TTA se prefiere cuando con un abordaje PME no se consigue una correcta eversión de la patela (para proteger el aparato extensor) o cuando no se consigue una correcta exposición debido a la anquilosis y rigidez propias de la rodilla de estos pacientes. Tras el abordaje y la retirada del implante previo, y antes de la administración de antibioterapia empírica, como mínimo 6 muestras sólidas son obtenidas para cultivo microbiológico, así como también una muestra para estudio histológico. En caso de derrame articular, se toman muestras para cultivo del líquido articular. Se procede luego a un desbridamiento y lavado exhaustivos, con mínimo 9 L de suero salino sin aditivos usando un sistema de baja presión. Tras recambio de guantes, batas y nuevo entallado estéril, se procede normalmente a implantar un espaciador dinámico prefabricado.



En el protocolo de la UCSO normalmente se usa un espaciador prefabricado (**Figura 12**) con vancomicina-gentamicina (Vancogenx®, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italia), fijado con cemento PMMA cargado también con vancomicina-gentamicina (Vancogenx® bone cement, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italia). A cada bolsa de 40gr de cemento se le añaden 4 gr de tobramicina en polvo y 4 gr de vancomicina en polvo como dosis extra de antibiótico<sup>184</sup>. En muchos casos, un vástago de cemento con antibiótico hecho a mano (reforzado con un pin de Steinman) se conecta a los componentes del espaciador (femoral y tibial) para incrementar la estabilidad y llenar el espacio muerto intramedular. En los casos en los que se ha realizado un abordaje mediante osteotomía de la TTA, dicho vástago es obligatorio y debe baipasear la osteotomía un mínimo de 5 cm para evitar complicaciones como la fractura tibial.

**Figura 12.** Espaciador dinámico prefabricado con vancomicina-gentamicina (Vancogenx®, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italia) en un paciente con osteotomía de la TTA durante el primer tiempo quirúrgico de una prótesis de rodilla infectada.



Imagen cedida por la UCSO

En pacientes con defectos óseos masivos, disrupción del mecanismo extensor o mal estado de partes blandas se prefiere usar un espaciador estático. En estos casos en la UCSO se usa habitualmente un espaciador hecho a mano (**Figura 13**), consistente en dos clavos recubiertos de antibiótico (Trigen® Meta-Nail®; Smith&Nephew;Memphis, EEUU). Dichos clavos se recubren de cemento con vancomicina y gentamicina, añadiendo una dosis extra de 2gr de tobramicina y 2gr de vancomicina en polvo por cada bolsa de 40 gr de cemento. Los clavos son introducidos de forma anterógrada en la tibia y retrógrada en el fémur, y conectados con cerclajes en el espacio femorotibial. Dicho espacio se rellena con cemento PMMA cargado con vancomicina y gentamicina, añadiéndole 4 gr de tobramicina y 4 gr de vancomicina en polvo por bolsa de cemento. Tras la implantación del espaciador escogido, se procede al cierre por planos, previa estabilización de la osteotomía de la TTA mediante 3 cerclajes.

**Figura 13.** Espaciador estático hecho a mano según la técnica empleada por la UCSO.

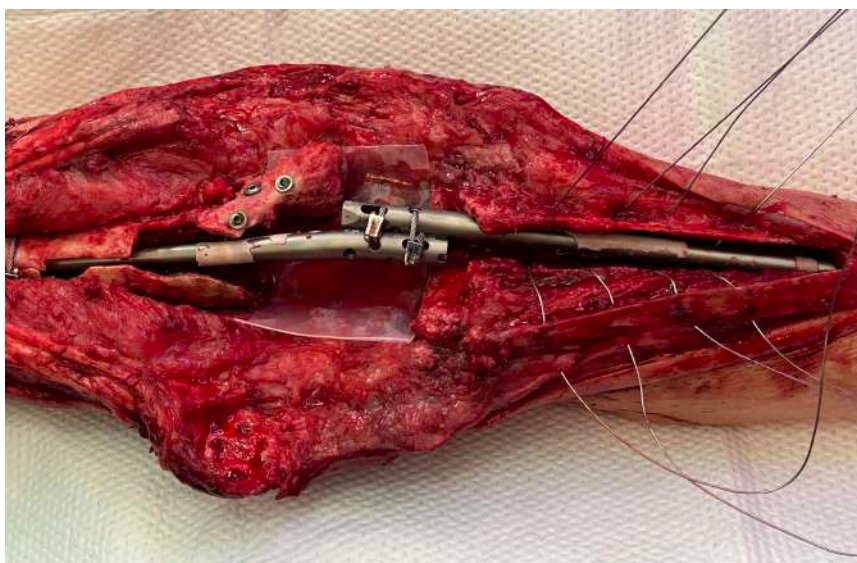


Imagen cedida por la UCSO

Todos los pacientes son tratados con antibioterapia postquirúrgica, recomendada por un médico internista especializado en infecciones osteoarticulares, miembro de la UCSO. En general, la terapia antibiótica es seleccionada de acuerdo con el antibiograma de los microorganismos aislados, y siguiendo las guías clínicas de la Sociedad Española de Infecciones y Microbiología

Clínica (SEIMC)<sup>192</sup>. El tratamiento se inicia con antibiótico endovenoso por 8-10 días, en los cuales se usa generalmente un beta-lactámico, o un carbapenem si se sospecha una IPP por microorganismo multirresistente, asociado o no con un glicopéptido o lipopéptido. Cuando ya se dispone de los resultados de los cultivos intraoperatorios y la herida quirúrgica evoluciona correctamente, los antibióticos son secuenciados a vía oral y mantenidos durante un mínimo de 6 semanas. Siempre que sea posible, en caso de IPP por un gram positivo, se usa una combinación de rifampicina con otro antibiótico dirigido; en caso de infección por estafilococo se prefiere una combinación de rifampicina con levofloxacin. En caso de que el antibiótico escogido sea el linezolid, la rifampicina no se añade, ya que dicha combinación incrementa el metabolismo del linezolid y podría disminuir sus niveles en sangre. En infecciones por gram negativos, se administra generalmente ciprofloxacino, siempre que el microorganismo sea sensible a dicho antibiótico.

Una vez completada la pauta antibioterápica, se inician un mínimo de dos semanas sin antibiótico. De acuerdo con el protocolo de la UCSO, la reimplantación se lleva a cabo solo cuando no hay signos clínicos de infección, el paciente presenta un estado nutricional favorable (optimización preoperatoria de la albúmina y niveles de proteína totales, así como también correctos niveles de glucemia), y se observa una tendencia descendente en los niveles de PCR. En caso contrario, se plantea repetir el primer tiempo.

Durante el segundo tiempo, previo abordaje ya sea vía PME o bien mediante una osteotomía de la TTA, el espaciador se retira y un segundo desbridamiento exhaustivo es llevado a cabo, con toma de muestras para cultivo como en el primer tiempo. La reimplantación es llevada a cabo (al menos en el caso de los pacientes incluidos en esta tesis) con una PBRMC, concretamente una Endo-Model®-M (Waldemar Link GmbH&Co.®; Hamburgo; Alemania), fijada con cemento PMMA (Vancogex® bone cement, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italia), en esta ocasión sin dosis extra de antibiótico en polvo. Los componentes articulares de dicha prótesis están disponibles en cuatro tallas distintas (*x-small*, *small*, *medium* y *large*) con la opción de añadir aumentos de titanio a nivel femoral y/o tibial, en casos con defectos óseos. Los vástagos cementados modulares están disponibles en

distintas longitudes (de 50-280mm) y se conectan al componente articular mediante un dispositivo en forma de cono.

**Figura 14.** Imágenes intraoperatorias del segundo tiempo con implantación de una prótesis Endo-Model®-M (Waldemar Link GmbH&Co.®; Hamburgo; Alemania), fijada con cemento PMMA (Vancogenx® bone cement, Tecres SpA, Sommacampagna, Verona, Italia). A la izquierda, implantación de una prótesis Endo-Model®-M con reconstrucción del aparato extensor. A la derecha, implantación de una prótesis Endo-Model®-M mediante abordaje basado en osteotomía de la TTA, ya sintetizada con 3 cerclajes.



Imágenes cedidas por la UCSO

Postoperatoriamente, se administran en todos los casos antibióticos contra los microorganismos aislados durante el primer tiempo, hasta obtener resultados de los cultivos de la cirugía de reimplantación. Si, después de 7-10 días, estos cultivos se consideran negativos, el tratamiento antibiótico es discontinuado. Si resultan positivos, cada caso es comentado de forma multidisciplinar, sobre todo ante un solo cultivo positivo.

Un solo cultivo positivo puede ser considerado una contaminación, si el microorganismo aislado se trata de un contaminante común; una recurrencia de la IPP, si se trata del mismo microorganismo aislado en el primer tiempo; o una reinfección, en caso de tratarse de un microorganismo de alta virulencia. Si en comité multidisciplinar se considera que un cultivo positivo se trata de una recurrencia o reinfección, o si más de un cultivo resulta positivo por el mismo microorganismo, debe iniciarse antibiótico dirigido por 8 semanas.

Además, durante el postoperatorio inmediato, los pacientes se mantienen en reposo sin movilizar la rodilla hasta que se observa una correcta evolución de la herida quirúrgica. En muchos casos (especialmente en pacientes con comorbilidades que se asocian con una peor evolución de la herida quirúrgica o en pacientes con deficiencia a nivel de partes blandas en los que no ha sido necesario un colgajo), se aplica sobre la herida quirúrgica, de forma incisional, un apósito con terapia de presión negativa (TPNi - PICO®) que se mantiene por 2 semanas.

**Figura 15.** Radiografías postoperatorias de una prótesis Endo-Model®-M (anteroposterior y perfil). Nótese la estabilización de la osteotomía de la TTA mediante tres cerclajes.



Imagen cedida por la UCSO



Despu3s del alta hospitalaria, se realiza un seguimiento estrecho en consultas externas, con una primera visita a las dos semanas; luego al mes, 3 meses y 6 meses, y, finalmente, al a3o tras la cirug3a. Despu3s de esta visita, si no se han identificado complicaciones, los pacientes reimplantados son controlados con una visita cada dos a3os.



## 6 RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

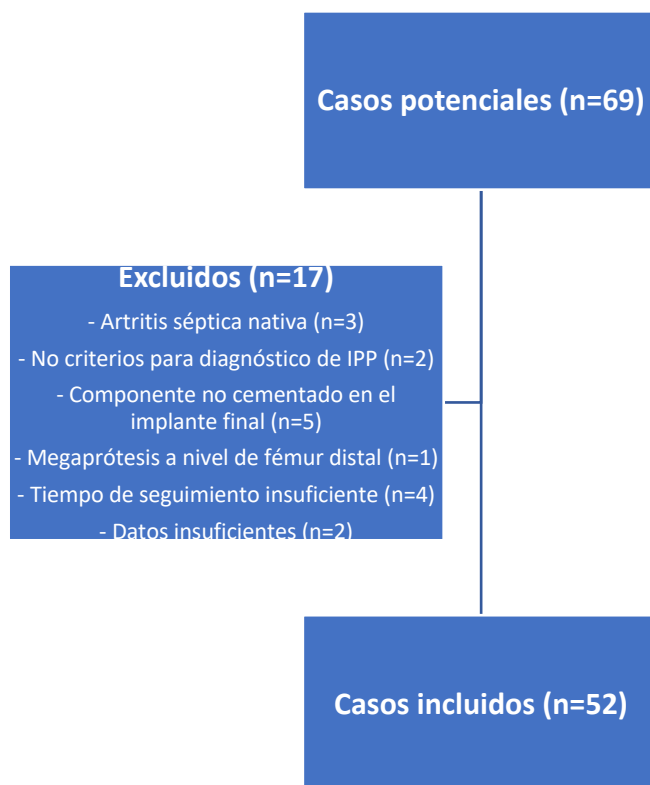
Como se ha mencionado anteriormente, los resultados obtenidos durante la realización de esta tesis doctoral se basan en la revisión retrospectiva de todos los pacientes diagnosticados de IPP crónica de rodilla y tratados por cirujanos pertenecientes a la UCSO mediante un estricto protocolo de recambio en dos tiempos. Dicha revisión retrospectiva se realizó en dos puntos distintos en el tiempo, dando lugar a dos muestras de pacientes que, aunque comparten algunos casos, difieren en cuanto a tamaño muestral:

- Tras la primera revisión, a finales de 2020, se incluyeron 52 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.
- Tras la segunda revisión, para ampliación de la muestra, a mediados-finales de 2023, el tamaño muestral fue de 78 casos. Todos los pacientes incluidos en la primera revisión fueron incluidos también en la segunda.

A partir de estas dos muestras se han obtenido todos los resultados de la presente tesis doctoral.

Tras la primera revisión retrospectiva de nuestra base de datos, se detectaron 69 pacientes intervenidos de recambio en dos tiempos de rodilla entre enero de 2010 y diciembre de 2019. Después de excluir los casos que no cumplían con los criterios de selección, finalmente 52 pacientes con IPP crónica de rodilla y tratados mediante un recambio en dos tiempos fueron incluidos (**Figura 16**).

**Figura 16.** Diagrama de pacientes incluidos y excluidos tras la primera revisión retrospectiva de nuestra base de datos.



De estos pacientes, un 53.8% eran mujeres, con una edad media de  $71.5 \pm 8.2$  años. Se detectó una alta tasa de comorbilidad en la muestra, con un 61.5% de los pacientes (32/52) clasificados como ASA III, un 50% de casos (26/52) tipo B en la clasificación de McPherson, y un 25% (13/52) con 3 a 5 puntos en el índice de comorbilidad de Charlson. Además, en un 19.2% de los casos (10/52) la IPP detectada fue en una prótesis de revisión, y un 11.5% de los pacientes (6/52) tuvieron la IPP tras un recambio previo en dos tiempos fallido (**Tabla 9**).

**Tabla 9.** Descripción de la muestra tras la primera revisión retrospectiva de nuestra base de datos.

| Variables                                 | Todos los pacientes<br>N = 52<br>(100%) | Éxito del tratamiento<br>N= 47<br>(90.4%) | Fracaso del tratamiento<br>N= 5 (9.6%) | p     |
|---|---|---|--|-------|
| Edad, años; media (rango intercuartilico) | 71.5 (69.2–73.7)                        | 71.7 (69.2–74.2)                          | 69.2 (66.5–71.9)                       | 0.121 |
| Sexo, hombre/mujer                        | 24(46.2) / 28(53.8)                     | 21(44.7) / 26(55.3)                       | 3(60) / 2 (40)                         | 0.352 |
| Diabetes Mellitus                         | 17(32.6)                                | 15(31.9)                                  | 2(40)                                  | 1     |

|  |   |              |              |              |       |
|--|---|--------------|--------------|--------------|-------|
| Tabaquismo   |   | 1(1.9)       | 1(2.1)       | 0            | 1     |
| Obesidad   |   | 10(19.2)     | 8(17)        | 2(40)        | 0.242 |
| Alcoholismo  |   | 1(1.9)       | 1(2.1)       | 0            | 1     |
| Neoplasia maligna  |   | 8(15.4)      | 7(14.9)      | 1(20)        | 1     |
| Artritis   |   | 4(7.7)       | 4(8.5)       | 0            | 1     |
| Cirrosis   |   | 1(1.9)       | 1(2.1)       | 0            | 1     |
| Problemas de coagulación   |   | 7(13.5)      | 6(12.8)      | 1(20)        | 0.53  |
| Índice de comorbilidad de Charlson   |   |              |              |              |       |
|  | ≤2  | 33(63.5)     | 30(63.8)     | 3(60)        | 0.795 |
|  | 3-5   | 13(25)       | 11(23.4)     | 2(40)        |       |
|  | 6-8   | 5(9.6)       | 5(10.6)      | 0            |       |
|  | ≥9  | 1(1.9)       | 1(2.1)       | 0            |       |
| Escala de ASA  |   |              |              |              |       |
|  | II  | 19(36.5)     | 16(34)       | 3(60)        | 0.411 |
|  | III   | 32(61.5)     | 30(63.8)     | 2(40)        |       |
|  | IV  | 1(1.9)       | 1(2.1)       | 0            |       |
| Clasificación de McPherson   |   |              |              |              |       |
|  | Tipo A  | 22(42.3)     | 20(42.6)     | 2(40)        | 1     |
|  | Tipo B  | 26(50)       | 23(48.9)     | 3(60)        |       |
|  | Tipo C  | 4(7.7)       | 4(8.5)       | 0            |       |
| Tipo de escenario de infección   |   |              |              |              |       |
|  | Infección en prótesis de revisión                         | 10(19.2)     | 9(19.1)      | 1(20)        | 0.879 |
|  | Infección en prótesis primaria                            | 31(59.6)     | 28(59.6)     | 3(60)        |       |
|  | Infección en prótesis primaria con un DAIR previo fallido | 5(9.6)       | 5(10.6)      | 0            |       |
|  | Infección tras un recambio previo fallido                 | 6(11.5)      | 5(10.6)      | 1(20)        |       |
| Número de intentos previos fallidos de recambio en dos tiempos             |   |              |              |              |       |
| No intentos de recambio en dos tiempos previo                              |   | 46(88.5)     | 42(89.4)     | 4(80)        | 0.473 |
| Un intento de recambio en dos tiempos previo fallido                       |   | 6(11.5)      | 5(10.6)      | 1(20)        |       |
| Número de cirugías previas al primer tiempo; media (rango intercuartílico) |   | 1.9(1.6–2.3) | 1.9(1.5–2.3) | 1.8(0.8–2.8) | 0.975 |

En esta serie, el 88.5% (46/52) de los espaciadores implantados fueron dinámicos; mientras que solo un 11.5% (6/52) fueron estáticos. En un 56.5% de los espaciadores dinámicos (26/46) se añadió un vástago hecho a mano (**Tabla 10**). Se detectaron dos luxaciones en la fase de espaciador, ambas en espaciadores dinámicos (3.8%). No se detectó ninguna rotura de espaciador, ni estático ni dinámico.

En cuanto a los resultados microbiológicos, los estafilococos coagulasa-negativos fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, concretamente en un 34.6% de los casos, seguidos del *Cutibacterium acnes* (17.3%) y del *S. Aureus* (9.6%). En la **Tabla 10** se detalla más información respecto a los microorganismos causantes de la IPP en esta serie.

**Tabla 10.** Análisis univariante de todas las variables investigadas como predictores de fracaso del recambio en dos tiempos tras la primera revisión retrospectiva de nuestra base de datos.

| Variables   | Todos los pacientes<br>N = 52 (100%) | Éxito<br>N= 47 (90.4%) | Fracaso<br>N= 5 (9.6%) | p                |
|---|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| <b>Tipo de espaciador</b>                               |                                      |                        |                        |                  |
| Prefabricado de vancomicina-gentamicina con vástago     | 26 (50)                              | 24 (51.1)              | 2 (40)                 | 0.829            |
| Prefabricado de vancomicina-gentamicina sin vástago     | 19 (36.5)                            | 16 (34)                | 3 (60)                 |                  |
| Prefabricado de gentamicina                             | 1 (1.9)                              | 1 (2.1)                | 0                      |                  |
| Espaciador estático                                     | 6 (11.5)                             | 6 (12.8)               | 0                      |                  |
| <b>Microorganismos causantes de la IPP</b>              |                                      |                        |                        |                  |
| Gram positivos  | 27 (51.9)                            | 24 (51.1)              | 3 (60)                 | 0.402            |
| Gram negativos  | 11 (21.2)                            | 11 (23.4)              | 0                      |                  |
| Anaerobios  | 10 (19.2)                            | 10 (21.3)              | 0                      |                  |
| Hongos  | 0                                    | 0                      | 0                      |                  |
| IPP polimicrobiana                                      | 8 (15.4)                             | 8 (17)                 | 0                      | 1                |
| <b>Abordaje en el primer tiempo</b>                     |                                      |                        |                        |                  |
| PME   | 27 (51.9)                            | 24 (51.1)              | 3 (60)                 | 1                |
| Osteotomía de la TTA                                    | 25 (48.1)                            | 23 (48.9)              | 2 (40)                 |                  |
| <b>Abordaje en el segundo tiempo</b>                    |                                      |                        |                        |                  |
| PME   | 17 (32.7)                            | 13 (27.7)              | 4 (80)                 | <b>0.034</b>     |
| Osteotomía de la TTA                                    | 35 (67.3)                            | 34 (72.3)              | 1 (20)                 |                  |
| <b>Tipo de fracaso</b>                                  |                                      |                        |                        |                  |
| Recaída (misma bacteria)                                | 1 (1.9)                              | -                      | 1 (20)                 | -                |
| Superinfección (bacteria diferente)                     | 4 (7.7)                              | -                      | 4 (80)                 | -                |
| <b>Mantuvieron la prótesis al final del seguimiento</b> | 48 (92.3)                            | 47 (100)               | 1 (20)                 | <b>&lt;0.001</b> |

Leyenda: PME: parapatelar medial extendido; TTA: tuberosidad tibial anterior. En negrita, los valores estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

En 21 casos (40.4%), una osteotomía de la TTA fue usada como abordaje tanto en el primer como en el segundo tiempo (Grupo A), haciendo de esta la opción más habitual en esta serie de pacientes. En 18 de los casos (34.6%) se hizo

solamente una osteotomía durante todo el protocolo de recambio en dos tiempos (Grupo B), predominantemente durante el segundo tiempo (14 casos). En los 13 pacientes restantes (25%), el abordaje seleccionado fue el PME en ambos tiempos, sin osteotomía de la TTA (Grupo C) (**Tabla 11**). Las diferencias entre los distintos cirujanos en cuanto al abordaje escogido fueron analizadas, con una p de 0.114 (diferencias no estadísticamente significativas).

**Tabla 11.** Éxito o fracaso del tratamiento según el número de osteotomías de la TTA realizadas durante el protocolo de recambio en dos tiempos.

| Grupos                             | Todos los pacientes<br>N = 52 (100%) | Éxito<br>N= 47 (90.4%) | Fracaso<br>N= 5 (9.6%) | p    |
|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------|
| <b>A – 2 osteotomías de la TTA</b> | 21 (40.4)                            | 20 (95.2)              | 1 (4.8)                | 0.28 |
| <b>B – 1 osteotomía de la TTA</b>  | 18 (34.6)                            | 17 (94.4)              | 1 (5.6)                |      |
| <b>C – 0 osteotomías de la TTA</b> | 13 (25)                              | 10 (76.9)              | 3 (23.1)               |      |

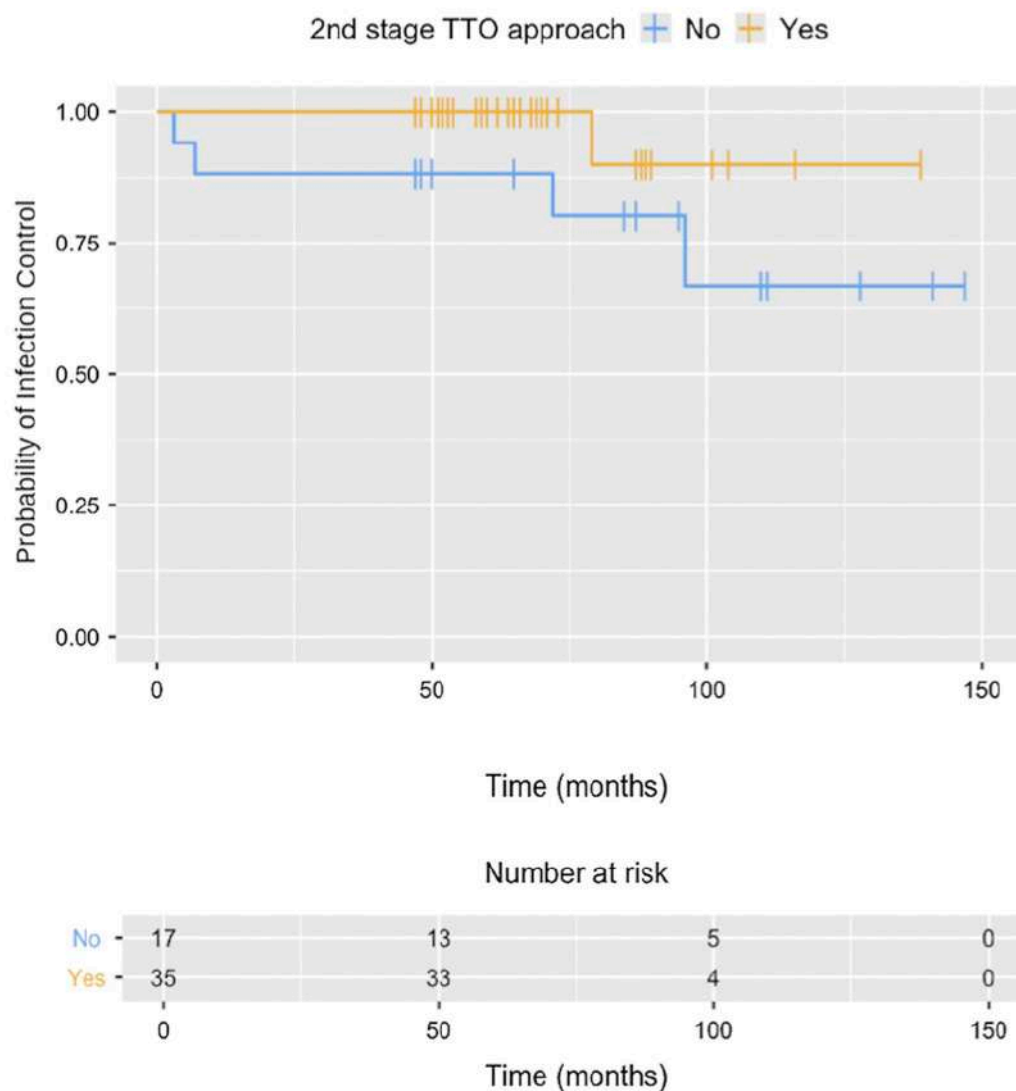
Leyenda: TTA: tuberosidad tibial anterior

En cuanto a las complicaciones relacionadas con el abordaje mediante la osteotomía de la TTA, no se detectó ningún caso de no unión, fractura tibial, ni de fractura o desplazamiento de la TTA. En casos con abordaje mediante osteotomía de la TTA secuencial (durante el primer tiempo y la reimplantación), se obtuvo una consolidación sin problemas en ambos tiempos. Curiosamente, todos los pacientes con necrosis cutánea después del primer tiempo (9.6%; 5/2) fueron abordados mediante un abordaje PME (p de 0.052).

La tasa de control de la infección obtenida tras un seguimiento medio de 46.2 meses (rango, 13-113.5 meses) fue del 90.4% (47/52). En el análisis univariante, una osteotomía de la TTA realizada durante el segundo tiempo fue asociada con una disminución del riesgo de fracaso del tratamiento (tasa de control de la infección del 97.1%, en contraste con un 76.5% en caso de un abordaje mediante PME; p = 0.034) (**Tabla 10**). Se realizó una curva de Kaplan-Meier comparando los dos tipos de abordaje durante el segundo tiempo, con el objetivo de estimar el resultado más probable de los casos con un seguimiento corto. Como se muestra en la Kaplan-Meier (**Figura 17**), el 90% de los casos abordados mediante osteotomía de la TTA durante el segundo tiempo probablemente se mantendrán sin

recurrencia de la infección en 10 años, en contraste con un 66.9% de los casos abordados mediante un abordaje PME ( $p = 0.04$ ).

**Figura 17.** Curva de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de control de la infección dependiendo del abordaje usado durante el segundo tiempo.



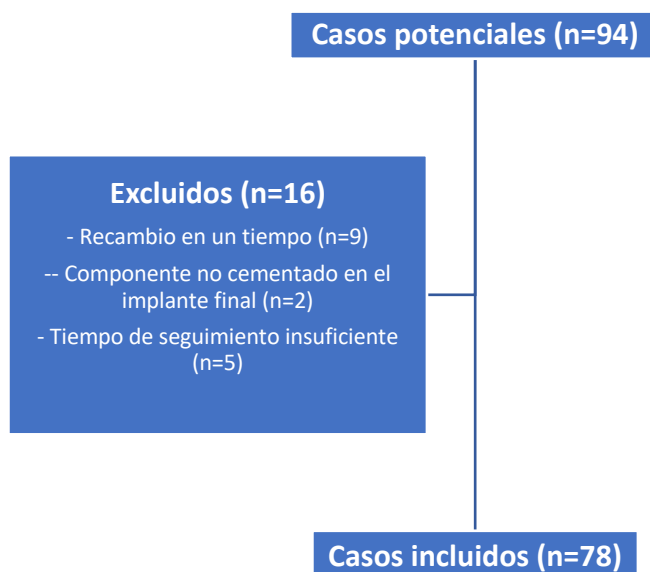
En resumen, el 95.2% de los pacientes que se abordaron mediante una osteotomía de la TTA en ambos tiempos (osteotomía de la TTA secuencial o repetida; Grupo A) estaban libres de infección al final del seguimiento, comparado con un éxito de solo el 76.9% cuando no se realizó ninguna osteotomía de la TTA durante el protocolo de recambio en dos tiempos (Grupo C) ( $p = 0.28$ ). Se observó que los grupos A y B tienen una tasa de control de la infección similar (del 95.2% y 94.4%, respectivamente). En ambos casos, dicha tasa es claramente más alta que



la del grupo C (76.9%), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.28$ ) (**Tabla 11**).

Para responder al resto de cuestiones planteadas en esta tesis doctoral, relacionadas en gran medida con el uso de una PBRMC como implante final durante la reimplantación (supervivencia de dicha prótesis y complicaciones asociadas a su uso en contexto séptico), se realizó una nueva revisión retrospectiva de nuestra base de datos a mediados-finales de 2023, con el objetivo de ampliar la muestra a estudio. En esta segunda revisión se identificaron 94 casos de IPP de rodilla tratados mediante una Endo-Model®-M entre enero de 2010 y diciembre de 2021. Después de excluir los casos que no cumplían con los criterios de inclusión, la n final fue de 78 pacientes (**Figura 18**).

**Figura 18.** Diagrama de pacientes incluidos y excluidos tras la segunda revisión retrospectiva de nuestra base de datos.



Con una media de edad de  $70.5 \pm 9.2$  años y un 55.1% (43/78) de mujeres, se detectó una alta tasa de comorbilidades en esta segunda muestra a estudio: con el 53.8% de los pacientes (42/78) obteniendo de 3 a 5 puntos en el índice de comorbilidad de Charlson, un 55.1% de los casos (43/78) clasificándose como ASA III y un 48.7% (38/78) como tipo B en la clasificación de McPherson. Las cirugías previas al primer tiempo fueron comunes, con un número medio de 2.06 (rango 0-

6) y con un 10.3% de los pacientes (8/78) habiéndose sometido a un recambio previo en dos tiempos fallido (**Tabla 12**).

**Tabla 12.** Características demográficas y comorbilidades de los pacientes tras la segunda revisión retrospectiva de nuestra base de datos.

| Variables  | Todos los pacientes<br>N = 78 (100%) | Éxito<br>N= 68 (87.2%)   | Fracaso<br>N= 10 (12.8%) | p            |
|--|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| Edad, años; media (rango intercuartílico)                                  | 70.5 (46–86)                         | 70.9                     | 67.7                     | 0.116        |
| Sexo, hombre/mujer   | 35 (44.9) /<br>43 (55.1)             | 30 (44.1) /<br>38 (55.9) | 5 (50) /5 (50)           | 0.746        |
| Diabetes mellitus  | 22 (28.2)                            | 19 (27.9)                | 3 (30)                   | 1            |
| Tabaquismo   | 4 (5.1)                              | 4 (5.9)                  | 0                        | 1            |
| Obesidad   | 18 (23.1)                            | 13 (19.1)                | 5 (50)                   | <b>0.045</b> |
| Alcoholismo  | 2 (2.6)                              | 2 (2.9)                  | 0                        | 1            |
| Neoplasia maligna  | 11 (14.1)                            | 7 (10.3)                 | 4 (40)                   | <b>0.03</b>  |
| Artritis   | 5 (6.4)                              | 5 (7.4)                  | 0                        | 1            |
| Cirrosis   | 1 (1.3)                              | 1 (1.5)                  | 0                        | 1            |
| Problemas de coagulación   | 8 (10.3)                             | 6 (8.8)                  | 2 (20)                   | 0.53         |
| Índice de comorbilidad de Charlson   |                                      |                          |                          |              |
| ≤2   | 20 (25.6)                            | 17 (25.0)                | 3 (30)                   | 0.365        |
| 3-5  | 42 (53.8)                            | 38 (55.9)                | 4 (40)                   |              |
| 6-8  | 11 (14.1)                            | 8 (11.8)                 | 3 (30)                   |              |
| ≥9   | 5 (6.4)                              | 5 (7.4)                  | 0                        |              |
| Escala de ASA  |                                      |                          |                          |              |
| I  | 2 (2.6)                              | 2 (2.9)                  | 0                        | 0.476        |
| II   | 31 (39.7)                            | 27 (39.7)                | 4 (40)                   |              |
| III  | 43 (55.1)                            | 38 (55.9)                | 5 (50)                   |              |
| IV   | 2 (2.6)                              | 1 (1.5)                  | 1 (10)                   |              |
| McPherson  |                                      |                          |                          |              |
| Tipo A   | 34 (43.6)                            | 30 (44.1)                | 4 (40)                   | 0.678        |
| Tipo B   | 38 (48.7)                            | 32 (47.1)                | 6 (60)                   |              |
| Tipo C   | 6 (7.7)                              | 6 (8.8)                  | 0                        |              |
| Tipo de escenario de infección   |                                      |                          |                          |              |
| Infección en prótesis de revisión  | 13 (16.7)                            | 11 (16.2)                | 2 (20)                   | 0.091        |
| Infección en prótesis primaria   | 46 (59.0)                            | 41 (60.3)                | 5 (50)                   |              |
| Infección en prótesis primaria con un DAIR previo fallido                  | 11 (14.1)                            | 11 (16.2)                | 0                        |              |
| Infección tras un recambio previo fallido                                  | 8 (10.3)                             | 5 (7.4)                  | 3 (30)                   |              |
| Número de cirugías previas al primer tiempo; media (rango intercuartílico) | 2.06 (0–6)                           | 2.0                      | 2.7                      | 0.104        |

Las variables del primer tiempo como el tipo de espaciador usado y los microorganismos causantes de la IPP se muestran en la **Tabla 13**. En cuanto a los componentes de la Endo-Model®-M escogidos durante la reimplantación, el componente articular de medida pequeña fue usado en el 60.3% de los casos (47/78), con una media de longitud del vástago femoral de  $147.7 \pm 22.6$  cm y del

vástago tibial de  $156.4 \pm 20.7$  cm. La terapia de presión negativa incisional (PICO®) fue usada en el 51.3% de los pacientes (40/78). Otras variables del segundo tiempo se muestran también en la **Tabla 13**.

**Tabla 13.** Análisis univariante de todas las variables investigadas como predictores de fracaso del recambio en dos tiempos tras la segunda revisión retrospectiva de nuestra base de datos.

| Variables                           |   | Todos los<br>pacientes<br>N = 78 (100%) | Éxito<br>N= 68 (87.2%) | Fracaso<br>N= 10 (12.8%) | p     |
|-------------------------------------|---|---|------------------------|--------------------------|-------|
| Tipo de espaciador                  |   |   |                        |                          |       |
|                                     | Prefabricado de vancomicina-gentamicina con vástago | 34 (43.6)                               | 30 (44.1)              | 4 (40)                   | 0.663 |
|                                     | Prefabricado de vancomicina-gentamicina sin vástago | 24 (30.8)                               | 20 (29.4)              | 4 (40)                   |       |
|                                     | Prefabricado de gentamicina                         | 3 (3.8)                                 | 2 (2.9)                | 1 (10)                   |       |
|                                     | Espaciador estático                                 | 17 (21.8)                               | 16 (23.5)              | 1 (10)                   |       |
| Microorganismos causantes de la IPP |   |   |                        |                          |       |
|                                     | Estafilococos coagulase negativos                   | 23 (29.5)                               | 17 (25)                | 6 (60)                   | 0.434 |
|                                     | <i>P. Acnes</i>                                     | 7 (9)                                   | 7 (10.3)               | 0                        |       |
|                                     | <i>S. Aureus</i> meticilin-sensible                 | 4 (5.1)                                 | 4 (5.9)                | 0                        |       |
|                                     | <i>E. Faecalis</i>                                  | 2 (2.6)                                 | 1 (1.5)                | 1 (10)                   |       |
|                                     | <i>Pseudomonas</i> spp.                             | 2 (2.6)                                 | 2 (2.9)                | 0                        |       |
|                                     | <i>Streptococcus</i> spp.                           | 2 (2.6)                                 | 1 (1.5)                | 1 (10)                   |       |
|                                     | Otros microorganismos                               | 6 (7.7)                                 | 6 (8.8)                | 0                        |       |
|                                     | IPP polimicrobiana                                  | 11 (14.1)                               | 11 (16.2)              | 0                        |       |
|                                     | Cultivos negativos                                  | 21 (26.9)                               | 19 (27.9)              | 2 (20)                   |       |
| Abordaje en el primer tiempo        |   |   |                        |                          |       |
|                                     | PME   | 35 (44.9)                               | 30 (44.1)              | 5 (50)                   | 0.746 |
|                                     | Osteotomía de la TTA                                | 43 (55.1)                               | 38 (55.9)              | 5 (50)                   |       |
| Abordaje en el segundo tiempo       |   |   |                        |                          |       |
|                                     | PME   | 21 (26.9)                               | 16 (23.5)              | 5 (50)                   | 0.112 |
|                                     | Osteotomía de la TTA                                | 57 (73.1)                               | 52 (76.5)              | 5 (50)                   |       |
| Tamaño del componente articular     |   |   |                        |                          |       |
|                                     | XS  | 6 (7.7)                                 | 5 (7.5)                | 1 (10)                   | 0.294 |
|                                     | S   | 47 (60.3)                               | 43 (64.2)              | 4 (40)                   |       |
|                                     | M   | 24 (30.8)                               | 19 (28.4)              | 5 (50)                   |       |
| Aumento femoral                     |   |   |                        |                          |       |
|                                     | Sí  | 2 (2.6)                                 | 2 (2.9)                | 0                        | 1     |
|                                     | No  | 76 (97.4)                               | 66 (97.1)              | 10 (100)                 |       |
| Aumento tibial                      |   |   |                        |                          |       |
|                                     | Sí  | 45 (57.7)                               | 37 (54.4)              | 8 (80)                   | 0.177 |
|                                     | No  | 33 (42.3)                               | 31 (45.6)              | 2 (20)                   |       |
| Apósito tras el segundo tiempo      |   |   |                        |                          |       |
|                                     | TPNi  | 40 (51.3)                               | 38 (55.9)              | 2 (20)                   | 0.042 |

|  |   |           |           |          |             |
|--|---|-----------|-----------|----------|-------------|
|  | Apósito estándar  | 38 (48.7) | 30 (44.1) | 8 (80)   |             |
|  | <b>Complicaciones tras el segundo tiempo</b>                      |           |           |          |             |
|  | <b>Necrosis cutánea</b>   |           |           |          | 1           |
|  | Sí  | 2 (2.6)   | 2 (2.9)   | 0        |             |
|  | No  | 76 (97.4) | 66 (97.1) | 10 (100) |             |
|  | <b>Necesidad de desbridamiento en el postoperatorio inmediato</b> |           |           |          | <b>0.03</b> |
|  | Sí  | 11 (14.1) | 7 (10.3)  | 4 (40)   |             |
|  | No  | 67 (85.9) | 61 (89.7) | 6 (60)   |             |

Leyenda: IPP: infección periprotésica; PME: parapatelar medial extendido; TTA: tuberosidad tibial anterior; TPNi: Terapia de presión negativa incisional. En negrita, los valores estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

Tras el segundo tiempo, sufrieron necrosis cutánea un 2.6% de los casos (2/78), y un 14.1% (11/78) precisaron de desbridamiento de la herida quirúrgica en el postoperatorio inmediato, debido a hematoma (27.3%; 3/11), necrosis de la herida quirúrgica (18.2%; 2/11) o dehiscencia (54.5%; 6/11). Aunque en estos casos la sospecha de infección era baja, por protocolo se tomaron muestras de cultivo, que fueron positivas en seis casos (54.5%; 6/11); en todos ellos el microorganismo aislado fue distinto a los microorganismos causantes de la IPP. Cinco de estos seis pacientes fueron tratados con una tanda extra de antibioterapia, tras discutir los casos en comité con nuestro internista experto en infecciones osteomusculares.

La tasa de control de infección final después de aplicar nuestro protocolo de recambio en dos tiempos, y con un seguimiento mínimo de 24 meses (rango 24-136.5 meses) fue del 87.2% (68/78) en esta serie de pacientes. En el análisis univariante, la obesidad ( $p = 0.045$ ), la historia de cáncer ( $p = 0.03$ ) y la necesidad de desbridamiento tras la reimplantación ( $p = 0.03$ ) fueron identificados como predictores de fracaso. Por el contrario, el uso de la TPNi parece tener un efecto positivo sobre el control de la infección ( $p = 0.042$ ) (**Tabla 14**).

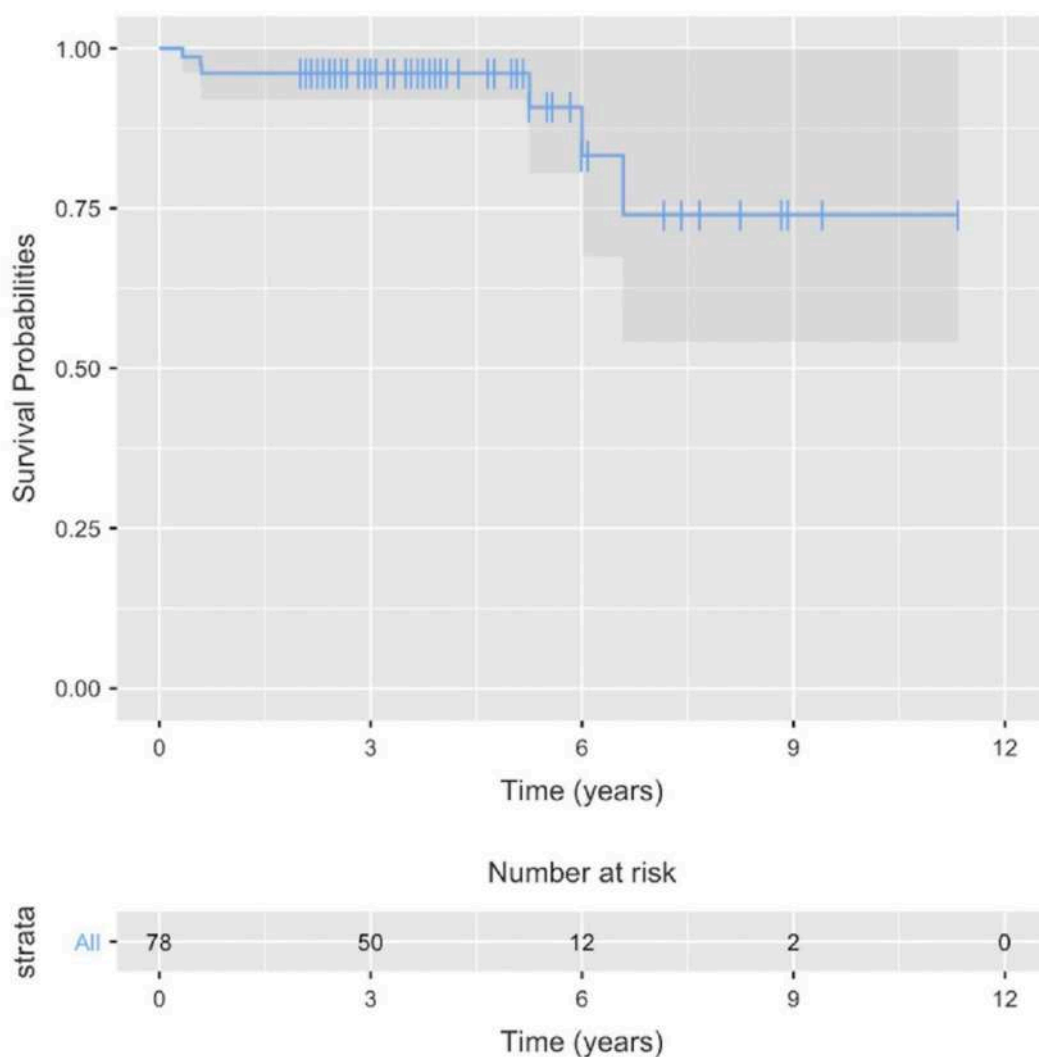
**Tabla 14.** Variables detectadas como predictores de éxito/fracaso de nuestro protocolo de recambio en dos tiempos en el análisis univariante tras la segunda revisión retrospectiva de nuestra base de datos.

| Variables                             |  | Todos los<br>pacientes<br>N = 78 (100%) | Éxito<br>N= 68 (87.2%) | Fracaso<br>N= 10 (12.8%) | p     |
|---------------------------------------|--|---|------------------------|--------------------------|-------|
| Variables dependientes del paciente   |  |   |                        |                          |       |
|                                       | Obesidad (IMC ≥ 30)                            | 18 (23.1)                               | 13/18 (72.2%)          | 5/18 (27.8%)             | 0.045 |
|                                       | Pacientes no obesos (IMC < 30)                 | 60 (76.9)                               | 55/60 (91.7%)          | 5/60 (8.3%)              |       |
|                                       | Historia de neoplasia maligna                  | 11 (14.1)                               | 7/11 (63.6%)           | 4/11 (36.4%)             | 0.03  |
|                                       | No antecedente de neoplasia maligna            | 67 (85.9)                               | 61/67 (91%)            | 6/67 (9%)                |       |
| Variables dependientes del protocolo  |  |   |                        |                          |       |
|                                       | Uso de TPNi tras la reimplantación             | 40 (51.3)                               | 38/40 (95%)            | 2/40 (5%)                | 0.042 |
|                                       | Uso de apósito estándar tras la reimplantación | 38 (48.7)                               | 30/38 (78.9%)          | 8/38 (21.1%)             |       |
| Complicaciones tras la reimplantación |  |   |                        |                          |       |
|                                       | Necesidad de desbridamiento                    | 11 (14.1)                               | 7/11 (63.6%)           | 4/11 (36.4%)             | 0.03  |
|                                       | No necesidad de desbridamiento                 | 67 (85.9)                               | 61/67 (91%)            | 6/67 (9%)                |       |

Leyenda: IMC: Índice de masa corporal; TPNi: Terapia de presión negativa incisional. En negrita, los valores estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

Respecto a la supervivencia del implante, se consideró que éste había fallado en caso de revisión o reemplazo, como ocurrió en 6 pacientes; siendo la supervivencia final del 92.3% (72/78). Todos los fallos fueron debidos a recurrencia de la infección, sin detectarse en ningún caso aflojamiento aséptico, ni problemas con la interfaz modular (interfaz entre los componentes del implante). Durante el primer año postoperatorio, la necesidad de revisión o reemplazo del implante fue más frecuente, con tres de las revisiones ocurriendo en este período. Los otros tres implantes fueron retirados más allá de 5 años tras el segundo tiempo, uno de ellos se revisó a casi 7 años tras la reimplantación. Por lo tanto, la supervivencia acumulada de la Endo-Model®-M cementada en nuestra serie es de 96.2% al año y a los 5 años, y del 92.3% al final del seguimiento. Si dejamos de lado los fallos por causa séptica, la supervivencia del implante a estudio sería del 100%. Se realizó una curva de Kaplan Meier para evaluar la probabilidad de la supervivencia del implante a lo largo de los años, mostrando una probabilidad del 96.2% a los 5 años y del 74.1% a los 10 años tras la reimplantación (**Figura 19**).

**Figura 19.** Curva de Kaplan Meier sobre la probabilidad de supervivencia del implante.



Como se ha comentado en apartados previos, durante la realización de esta tesis se han detectado 8 casos de pacientes sometidos a nuestro protocolo tras un recambio en dos tiempos previo fallido, sobre los que se ha realizado un subanálisis. Este subgrupo de pacientes es de especial interés debido a su mayor complejidad y a suponer un 11.5% de los pacientes incluidos tras la primera revisión (6/52) y un 10.3% de los incluidos tras la segunda (8/78).

Con una media de edad de 69.4 años (rango 53-78) y una mayoría de hombres (75%; 6/8), se trata de un subgrupo con una alta tasa de comorbilidades: en el índice de comorbilidad de Charlson, la mayoría de los casos obtuvieron entre



3 y 5 puntos (62.5%; 5/8), seguidos de dos pacientes que obtuvieron de 6 a 8 puntos (25%; 2/8). El 75% de los casos (6/8) fueron clasificados como ASA III. En cuanto a la clasificación de McPherson, un 50% (4/8) fueron clasificados como tipo A, y el otro 50% (4/8) como tipo B. El número de cirugías previas antes de este segundo intento de recambio en dos tiempos fue de 3.5 (**Tabla 15**).

**Tabla 15.** Descripción del subgrupo de 8 pacientes con fracaso de un recambio en dos tiempos previo.

| Variables  | Todos los pacientes<br>N = 8 (100%) | Éxito del tratamiento<br>N= 5 (62.5%) | Fracaso del tratamiento<br>N= 3 (37.5%) | p     |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|---|-------|
| Edad, años; media (rango intercuartílico)                                  | 69.4 (67.5-75.5)                    | 71.0 (72-77)                          | 66.7 (63-73)                            | 0.594 |
| Sexo, hombre/mujer   | 6 (75) / 2 (25)                     | 4 (80) / 1 (20)                       | 2 (66.7) / 1 (33.3)                     | 1     |
| Diabetes Mellitus  | 3 (37.5)                            | 2 (40)                                | 1 (33.3)                                | 1     |
| Tabaquismo   | 0                                   | 0                                     | 0                                       |       |
| Obesidad   | 2 (25)                              | 0                                     | 2 (66.7)                                | 0.107 |
| Alcoholismo  | 0                                   | 0                                     | 0                                       |       |
| Neoplasia maligna  | 2 (25)                              | 0                                     | 2 (66.7)                                | 0.107 |
| Artritis   | 0                                   | 0                                     | 0                                       |       |
| Cirrosis   | 0                                   | 0                                     | 0                                       |       |
| Problemas de coagulación   | 1 (12.5)                            | 1 (20)                                | 0                                       | 1     |
| Índice de comorbilidad de Charlson   |                                     |                                       |   |       |
| ≤2   | 1 (12.5)                            | 1 (20)                                | 0                                       | 0.101 |
| 3-5  | 5 (62.5)                            | 4 (80)                                | 1 (33.3)                                |       |
| 6-8  | 2 (25)                              | 0                                     | 2 (66.7)                                |       |
| ≥9   | 0                                   | 0                                     | 0                                       |       |
| Escala de ASA  |                                     |                                       |   |       |
| II   | 2 (25)                              | 2 (40)                                | 0                                       | 0.464 |
| III  | 6 (75)                              | 3 (60)                                | 3 (100)                                 |       |
| IV   | 0                                   | 0                                     | 0                                       |       |
| Clasificación de McPherson   |                                     |                                       |   |       |
| Tipo A   | 4 (50)                              | 3 (60)                                | 1 (33.3)                                | 1     |
| Tipo B   | 4 (50)                              | 2 (40)                                | 2 (66.7)                                |       |
| Tipo C   | 0                                   | 0                                     | 0                                       |       |
| Número de cirugías previas al primer tiempo; media (rango intercuartílico) | 3.5 (3-4.25)                        | 3.4 (3-4)                             | 3.7 (3-4.5)                             | 0.785 |

Las variables del primer y segundo tiempo, así como las complicaciones tras la reimplantación, se incluyen en la **Tabla 16**.

**Tabla 16.** Análisis univariante de las variables del primer y segundo tiempo en el subgrupo de 8 pacientes con fracaso de un recambio en dos tiempos previo.

| Variables                             |  | Todos los<br>pacientes<br>N = 8 (100%) | Éxito<br>N= 5 (62.5%) | Fracaso<br>N= 3 (37.5%) | p     |
|---------------------------------------|--|--|-----------------------|-------------------------|-------|
| Tipo de espaciador                    |  |  |                       |                         |       |
|                                       | Prefabricado de vancomicina-gentamicina con vástago        | 4 (50)                                 | 2 (40)                | 2 (66.7)                | 0.292 |
|                                       | Prefabricado de vancomicina-gentamicina sin vástago        | 1 (12.5)                               | 1 (20)                | 0                       |       |
|                                       | Prefabricado de gentamicina                                | 1 (12.5)                               | 0                     | 1 (33.3)                |       |
|                                       | Espaciador estático  | 2 (25)                                 | 2 (40)                | 0                       |       |
| Microorganismos causantes de la IPP   |  |  |                       |                         |       |
|                                       | Estafilococos coagulasa negativos                          | 4 (50)                                 | 2 (40)                | 2 (66.7)                | 0.292 |
|                                       | <i>S. Aureus</i> meticilin-resistente                      | 1 (12.5)                               | 1 (20)                |                         |       |
|                                       | <i>E. Faecalis</i>   | 1 (12.5)                               | 0                     | 1 (33.3)                |       |
|                                       | Cultivos negativos   | 2 (25)                                 | 2 (40)                |                         |       |
| Abordaje en el primer tiempo          |  |  |                       |                         |       |
|                                       | PME  | 2 (25)                                 | 1 (20)                | 1 (33.3)                | 1     |
|                                       | Osteotomía de la TTA                                       | 6 (75)                                 | 4 (80)                | 2 (66.7)                |       |
| Abordaje en el segundo tiempo         |  |  |                       |                         |       |
|                                       | PME  | 1 (12.5)                               | 1 (20)                | 0                       | 1     |
|                                       | Osteotomía de la TTA                                       | 7 (87.5)                               | 4 (80)                | 3 (100)                 |       |
| Tamaño del componente articular       |  |  |                       |                         |       |
|                                       | XS   | 0                                      | 0                     | 0                       | 0.464 |
|                                       | S  | 5 (62.5)                               | 4 (80)                | 1 (33.3)                |       |
|                                       | M  | 3 (37.5)                               | 1 (20)                | 2 (66.7)                |       |
| Aumento femoral                       |  |  |                       |                         |       |
|                                       | Sí   | 1 (12.5)                               | 1 (20)                | 0                       | 1     |
|                                       | No   | 7 (87.5)                               | 4 (80)                | 3 (100)                 |       |
| Aumento tibial                        |  |  |                       |                         |       |
|                                       | Sí   | 6 (75)                                 | 4 (80)                | 2 (66.7)                | 1     |
|                                       | No   | 2 (25)                                 | 1 (20)                | 1 (33.3)                |       |
| Apósito tras el segundo tiempo        |  |  |                       |                         |       |
|                                       | TPNi   | 2 (25)                                 | 0                     | 2 (66.7)                | 0.107 |
|                                       | Apósito estándar   | 6 (75)                                 | 5 (100)               | 1 (33.3)                |       |
| Complicaciones tras el segundo tiempo |  |  |                       |                         |       |
|                                       | Necrosis cutánea   |  |                       |                         | 0.375 |
|                                       | Sí   | 0                                      | 0                     | 0                       |       |
|                                       | No   | 8 (100)                                | 5 (100)               | 3 (100)                 |       |
|                                       | Necesidad de desbridamiento en el postoperatorio inmediato |  |                       |                         |       |
|                                       | Sí   | 1 (12.5)                               | 0                     | 1 (33.3)                |       |
|                                       | No   | 7 (87.5)                               | 5 (100)               | 2 (66.7)                |       |

Leyenda: IPP: infección periprotésica; PME: parapatelar medial extendido; TTA: tuberosidad tibial anterior; TPNi: Terapia de presión negativa incisional.

La tasa de control de la infección en los pacientes con un recambio en dos tiempos previo fallido fue significativamente más baja que en la muestra total, con solo un 62.5% (5/8) de pacientes libres de infección al final del seguimiento en este subgrupo, en comparación con una tasa de control de la infección del 90% (63/70) en el resto de los pacientes ( $p=0.028$ ), pudiéndose considerar el antecedente de un recambio en dos tiempos previo fallido un factor de riesgo de fracaso del tratamiento. Ninguna de las variables analizadas en este subgrupo de 8 pacientes fue identificada como factor predictor de fracaso, como se puede observar en las **tablas 15 y 16** (en todas las variables,  $p > 0.05$ ; estadísticamente no significativo).

Respecto a la tasa de supervivencia del implante en el subgrupo, esta es del 75% (6/8) al final del seguimiento, versus un 94.3% (66/70) en el resto de casos ( $p=0.052$ ). De los tres pacientes con fracaso del tratamiento, en uno se trató la recidiva de la IPP mediante antibioterapia supresiva, con mantenimiento del implante. A los dos pacientes restantes se les retiró la prótesis Endo-Model®-M con sustitución de la misma por un espaciador, con intencionalidad de realizar otro intento de recambio en dos tiempos.



## 7 RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

En ambas series de IPPs de rodilla presentadas en esta tesis doctoral, tratadas mediante un protocolo de recambio en dos tiempos y usando en las dos una prótesis Endo-Model®-M modular cementada como implante final, se obtuvieron tasas de control de la infección similares; del 90.4% (47/52), con un seguimiento medio de 46.2 meses, tras la primera revisión retrospectiva de la base de datos, y del 87.2% (68/78), con un seguimiento medio de 51.7 meses, tras la segunda.

Como se ha mencionado en apartados previos, el objetivo principal de esta tesis doctoral es analizar la influencia sobre la tasa de control de la infección y los resultados finales de dos aspectos que contribuyen a la calidad del desbridamiento durante el protocolo de recambio en dos tiempos tras el diagnóstico de IPP crónica de rodilla; concretamente el abordaje quirúrgico basado en la osteotomía de la TTA y el uso de una PBRMC durante el segundo tiempo.

Durante la realización de esta tesis se ha constatado que el abordaje mediante osteotomía de la TTA secuencial y repetida parece ser una buena opción en el contexto de un paciente complejo diagnosticado de IPP crónica, con tendencia a un mejor control de la infección al usar este abordaje (tasa de éxito del 95.2% comparada con un 76.9% cuando el abordaje PME se usó en ambos tiempos;  $p = 0.28$ , no significativa probablemente por la  $n$  limitada). Además, se ha identificado el abordaje mediante TTA durante la reimplantación como factor predictor de éxito del tratamiento (tasa de control de la infección 97.1% en contraste con un 76.5% en los casos en los que se usó un abordaje PME durante el segundo tiempo;  $p = 0.034$ ).

También se ha analizado la supervivencia del implante, la cual fue del 92.3% (72/78) al final del seguimiento, demostrando que el implante a estudio tiene una excelente supervivencia a corto-medio plazo (supervivencia acumulada a los 5 años del 96.2%) sin detectarse ningún caso de aflojamiento aséptico ni fallo en las

interfaces modulares en nuestra serie. Hasta donde sabemos, la serie presentada es la más larga reportando resultados del uso de esta PBRMC en un contexto séptico.

### 7.1 Discusión sobre el uso de la osteotomía de la tuberosidad tibial anterior en un protocolo de recambio en dos tiempos para el tratamiento de la infección periprotésica crónica de rodilla

El abordaje mediante la osteotomía de la TTA es una técnica estandarizada y segura, usada sobre todo para optimizar la visualización de la articulación al mismo tiempo que se protege el mecanismo extensor de la rodilla. En varias series publicadas se han reportado buenos resultados usando este tipo de abordaje<sup>246-248</sup>. En un contexto séptico, la osteotomía de la TTA permite un abordaje más amplio con mejor visualización a nivel de las áreas laterales y posteriores de la rodilla, que de otra manera son de difícil acceso. Además, una osteotomía de la TTA correctamente realizada mantiene las inserciones laterales y por tanto la vascularización del fragmento osteotomizado, siendo menos traumático para los tejidos blandos circundantes<sup>249</sup>. Esto último se constata en esta tesis doctoral, en la que se detectó una tasa de necrosis cutánea indudablemente más alta en aquellos pacientes en los que se usó un abordaje PME (9.6% en comparación con el 0% al usar una osteotomía de la TTA;  $p = 0.052$ , estadísticamente no significativo).

El impacto de un abordaje mediante osteotomía de la TTA en el contexto de una IPP crónica de rodilla ha sido poco estudiado en la literatura<sup>246,248,250,251</sup>. Una de las críticas clásicas al uso de este abordaje en pacientes sépticos es el hecho de que puede conllevar unas tasas más elevadas de complicaciones, incluyendo no unión, fractura o migración proximal de la TTA. De acuerdo con los resultados obtenidos, la osteotomía de la TTA parece ser un abordaje seguro y reproducible en contexto de IPP de rodilla. En nuestra serie no se ha identificado ninguna complicación relacionada con dicho abordaje, y la tasa de unión al final del seguimiento fue del 100%, sin influir el número de osteotomías de la TTA realizadas durante el protocolo. El riesgo de complicaciones asociadas al uso de la osteotomía de la TTA secuencial y repetida (durante el primer y el segundo tiempo del



recambio) ha sido escasamente estudiada previamente<sup>246,247,249</sup>. Por lo que nosotros sabemos, la única investigación que trata específicamente el uso de la osteotomía de la TTA secuencial en contexto séptico es la de Choi et al.<sup>252</sup>. En esta serie de 13 pacientes, la tasa de consolidación de la TTA fue del 100% y las complicaciones asociadas al uso de la TTA fueron la migración proximal en tres de los pacientes y una fractura-avulsión proximal parcial del segmento osteotomizado tras la reimplantación en uno de los casos reportados.

La influencia de la osteotomía de la TTA en las tasas de control de la infección ha sido raramente reportada en publicaciones previas<sup>189</sup>. La razón de usar dicho abordaje se basa en la creencia de que la osteotomía de la TTA permite una mayor accesibilidad a la rodilla infectada, permitiendo un desbridamiento más exhaustivo. Esto es especialmente importante en casos complejos con múltiples intervenciones previas, en los que la rigidez y el tejido cicatricial dificultan el acceso a la articulación. Una de las pocas investigaciones sobre el impacto del abordaje en la tasa de éxito final es el estudio prospectivo de Bruni et al.<sup>189</sup>. En dicho trabajo investigaron la tasa de reinfección en pacientes con IPP de rodilla tratados mediante recambio en dos tiempos comparando el uso de un abordaje basado en una osteotomía de la TTA (39 pacientes) con un abordaje mediante *quadriceps snip* (42 casos) durante la reimplantación. No se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de reinfección entre los grupos. Como crítica a esta publicación, cabe destacar que no se menciona en el artículo el uso de criterios de éxito del tratamiento validados. Por el contrario, en esta tesis se ha identificado el uso de la osteotomía de la TTA durante la reimplantación (aislada o secuencial) como factor predictor de un mejor resultado del tratamiento (tasa de control de la infección del 97.1%, versus del 76.5% cuando se usó en ambos tiempos un abordaje PME;  $p = 0.034$ ). Sin embargo, el seguimiento medio en nuestro trabajo fue mucho más corto que el de Bruni et al.<sup>189</sup>; 46.2 meses en comparación con 144 meses, respectivamente. Para enmendar dicho aspecto en la medida de lo posible, se analizó la probabilidad de permanecer sin recurrencia de infección con una curva de Kaplan Meier (**Figura 17**), encontrando que la tasa de control de la infección a los 10 años en los casos abordados mediante osteotomía de la TTA sería probablemente del 90%, en comparación con un 66.9% en aquellos abordados mediante PME ( $p = 0.04$ ).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de control de la infección al comparar los pacientes con osteotomía de la TTA secuencial (Grupo A) y los pacientes en los que se usó un abordaje PME en ambos tiempos (Grupo C), seguramente debido a un tamaño muestral demasiado pequeño como para detectar diferencias. Sin embargo, la mejoría de hasta un 18.3% en la tasa de éxito de los pacientes del grupo A sugiere que el uso de la osteotomía de la TTA de forma secuencial en el recambio en dos tiempos merece más estudio en un futuro.

## 7.2 Discusión sobre el uso de la prótesis Endo-Model®-M modular cementada durante la reimplantación en un protocolo de recambio en dos tiempos para el tratamiento de la infección periprotésica crónica de rodilla

Como se ha mencionado en apartados previos de esta tesis, un desbridamiento exhaustivo es el paso clave en cualquier protocolo de tratamiento de la IPP. Sin embargo, un desbridamiento agresivo puede afectar la integridad de los ligamentos colaterales de la rodilla, influenciando el tipo de implante escogido para la cirugía de reimplantación. Esto es aún más evidente en pacientes multioperados y con rodillas rígidas o anquilosadas debido a los múltiples intentos de erradicar la IPP; en estos casos la disfunción de los ligamentos colaterales es casi siempre inevitable<sup>253</sup>. Consideramos que el uso planificado de un implante de bisagra rotacional para la reimplantación permite un desbridamiento más radical, sin tener que preocuparse de la estabilidad final de la rodilla. Al usar un implante modular antes que una prótesis monoblock se consigue flexibilidad para resolver los frecuentes defectos óseos, y la capacidad de adaptar la longitud del vástago a las características particulares de cada caso. De igual forma, se prefiere en nuestro caso el uso de un implante cementado, en gran parte debido a que el uso de cemento con antibiótico permite una diseminación local del mismo, muy útil en contexto séptico. La eficacia del uso de una PBRMC como implante final es soportada por los resultados obtenidos en esta tesis, con una alta tasa de control de la infección.

La literatura publicada sobre el uso de la Endo-Model®-M modular cementada en contexto séptico es escasa, y la comparación de nuestros resultados con otras series similares es difícil, ya que, por lo que sabemos, nuestra serie es la primera publicada que reporta resultados de este tipo de implante cuando se usa para la reimplantación final tras un recambio en dos tiempos por IPP crónica de rodilla. Sin embargo, Pradhan et al.<sup>254</sup> estudió 23 pacientes sometidos a un recambio en dos tiempos con implantación de una prótesis en bisagra rotacional cementada, no modular, durante el segundo tiempo. De estos 23 pacientes estudiados, en 4 no se pudo erradicar la IPP. Zahar et al.<sup>253</sup> reportó una tasa de control de la infección del 93% tras un seguimiento mínimo de 9 años en su serie de 59 casos tratados mediante recambio en un tiempo con implantación de una prótesis de revisión no modular.

Con el uso de las prótesis en bisagra rotacional actuales se obtienen mejores resultados clínicos, con una mejor supervivencia del implante, que con diseños anteriores<sup>254</sup>. La supervivencia de la prótesis de rodilla Endo-Model®-M modular cementada fue del 92.3% (72/78) en esta tesis, con un seguimiento medio de 4.3 años y con solo tres de las revisiones ocurriendo en el primer año; las otras tres prótesis fueron reemplazadas tras más de cinco años después del segundo tiempo. Todas las revisiones fueron debidas a la recurrencia de la IPP. El implante a estudio ha demostrado una excelente supervivencia a corto-medio plazo (supervivencia acumulada al año y a los cinco años del 96.2%) sin detectarse complicaciones mayores, aflojamiento aséptico o fallo de la interfaz modular en ninguno de los casos. Aunque la supervivencia de la Endo-Model® ha sido estudiada por varios autores, la mayoría presentan resultados de la versión monoblock del implante. Sanguineti et al.<sup>255</sup> incluyó tanto PTR primarias (25 pacientes) como casos de revisión (20 pacientes); solo cinco de estas revisiones fueron debidas a IPP crónica, con una supervivencia del implante del 95.5% y del 93.3% al año y a los cinco años postoperatorios, respectivamente. Brown et al.<sup>256</sup>, en su serie de 100 pacientes, incluyó 41 casos de cirugía primaria, 47 revisiones por aflojamiento aséptico y 12 pacientes sometidos a recambio en dos tiempos debido a IPP. En este trabajo la tasa de supervivencia del implante fue del 99% al año y del 95% a los 5 años, sin encontrarse diferencias significativas según el tipo de artroplastia (primaria o de

revisión). Koch et al.<sup>257</sup>, con un seguimiento medio de 58 meses, halló en su serie de 109 casos, donde se incluían tanto implantes modulares como monoblock, una tasa de revisión del 29.6% (de causa séptica en el 20.6%, y por aflojamiento aséptico en el 5.6% de los casos).

En lo que respecta al subgrupo de pacientes con un recambio en dos tiempos previo fallido, la tasa de supervivencia del implante fue del 75% (6/8 pacientes) al final del seguimiento, comparado con un 94.3% (66/70) en el resto de los casos ( $p=0.052$ ). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (probablemente debido a la limitada muestra de pacientes sometidos a más de un recambio en dos tiempos), sin duda existe una tendencia a una menor supervivencia de la prótesis a estudio en este subgrupo de pacientes. En la escasa literatura publicada, se reportan tasas de supervivencia del implante a los dos años de entre el 65-74% en los casos con más de un recambio en dos tiempos<sup>226-228</sup>, consistente con los resultados obtenidos en esta tesis. Sin embargo, de estos estudios el único que especifica el tipo de prótesis usada como implante final en este segundo recambio en dos tiempos es el de Fehring et al.<sup>226</sup>, con solo 21 de 45 casos con implantación de una prótesis de bisagra rotacional. La heterogeneidad de los estudios disponibles limita en gran medida la comparativa entre las distintas series publicadas y el subgrupo de 8 pacientes presentado en esta tesis, no pudiendo sacar conclusiones claras en lo que respecta a la supervivencia del implante en los casos con más de un recambio en dos tiempos. Sin duda, trabajos con un mayor tamaño muestral y de más calidad son necesarios en un futuro.

Personalmente, consideramos que la modularidad ofrece una ventaja inherente en casos complejos como los que se presentan en esta tesis, permitiendo la adaptación del implante a cada caso particular. Como con cualquier otro implante modular, preocupa la posibilidad de fallo a nivel de la interfaz de los distintos componentes. En la presente tesis no se ha observado ningún caso de fracaso a nivel de la interfaz modular de la prótesis a estudio, cosa que respalda el uso de este implante en casos de IPP crónica de rodilla.

### 7.3 Discusión sobre factores predictores de éxito y de fracaso del protocolo de recambio en dos tiempos para el tratamiento de la infección periprotésica crónica de rodilla

Durante la realización de esta tesis se detectaron varios factores asociados con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento (**Tabla 14**).

Algunas de estas variables son dependientes del paciente y por lo tanto difíciles de modificar, como la obesidad ( $p = 0.045$ ) y la historia de cáncer ( $p = 0.03$ ). La asociación entre obesidad y riesgo incrementado de IPP ha sido ampliamente estudiada y parece consistente. De forma similar a lo detectado en esta tesis, los resultados de un metaanálisis llevado a cabo por Guo et al.<sup>28</sup> sugieren que el riesgo de fracaso del recambio en dos tiempos de cadera y rodilla se ve incrementado significativamente en los pacientes obesos, con una mayor asociación en estudios realizados en IPP de rodilla. Otro trabajo estudió específicamente la relación potencial entre la obesidad mórbida y el riesgo de fracaso del recambio en dos tiempos, encontrando un riesgo de reinfección del 22% en pacientes obesos mórbidos, comparado con un 4% en pacientes no obesos ( $p < 0.01$ )<sup>258</sup>. En cuanto a la historia de cáncer, se conoce que hay varios factores que incrementan el riesgo de infección en estos pacientes, como la inmunodeficiencia, la disrupción de barreras anatómicas naturales, la quimioterapia, la radioterapia y el uso de catéteres<sup>259</sup>. Sin embargo, pocos estudios han identificado la malignidad como factor de riesgo de IPP o como factor predictor de malos resultados tras el tratamiento de una IPP<sup>260</sup>. Aunque no hay una asociación clara entre la malignidad y un mayor riesgo de fracaso del recambio en dos tiempos, la inmunosupresión (presente en muchos pacientes afectos de cáncer, aunque también en otras patologías como enfermedades inflamatorias o en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida) sí se ha detectado como factor predictor de fracaso en estudios recientemente publicados<sup>261,262</sup>.

La necesidad de desbridamiento en el postoperatorio inmediato tras la reimplantación (sin tener en cuenta los resultados de los cultivos tomados durante el desbridamiento) se ha detectado como un factor predictor de fracaso. De los 11 pacientes que se sometieron a dicho procedimiento, 63.3% (7/11) estaban libres de

infección al final del seguimiento, comparado con un 91% (61/67) cuando un desbridamiento no fue necesario ( $p = 0.03$ ). Este hecho podría explicarse por el riesgo de contaminación del sitio quirúrgico tras cualquier alteración de la barrera cutánea en el postoperatorio inmediato. Una tasa de control de la infección similar (del 63.2%) fue reportada por Faschingbauer et al.<sup>263</sup> en su serie de 19 casos que requirieron un desbridamiento tras la cirugía de reimplantación. Sin embargo, no hay literatura que analice específicamente la relación entre el control de la infección y la necesidad de desbridamiento tras el segundo tiempo. Por el contrario, el potencial impacto de necesitar un desbridamiento en la fase de espaciador (entre el primer y el segundo tiempo) ha sido estudiado por varios autores, con resultados controvertidos<sup>180,264</sup>. Sin duda, son necesarios más estudios y de mayor calidad para clarificar si la necesidad de desbridamiento entre estadíos o tras la reimplantación constituye un predictor de fracaso del tratamiento.

Paralelamente, al realizar el análisis sobre el subgrupo de 8 pacientes con un recambio en dos tiempos previo fallido se observó una tasa de control de la infección mucho menor en este grupo, en comparación con el resto de los pacientes (tasa de control de la infección del 62.5% versus el 90%;  $p=0.028$ ), pudiendo considerar este antecedente como un factor de riesgo de fracaso del tratamiento. Aunque no hay muchos estudios que analicen los resultados en pacientes sometidos a más de un procedimiento de recambio en dos tiempos, la literatura publicada hasta el momento es consistente con los resultados obtenidos, reportando tasas de control de la infección bajas en este subgrupo<sup>226–228</sup>. Similar a los resultados obtenidos en esta tesis, Kheir et al.<sup>228</sup>, en su estudio realizado sobre una muestra de pacientes con IPP de rodilla y de cadera, encontró una tasa de éxito de un segundo recambio en dos tiempos del 62%. Una tasa de éxito aún más baja es reportada por Steinicke et al.<sup>227</sup>; de los 27 pacientes con IPP de rodilla y un recambio en dos tiempos previo fallido, solo 13 estaban libres de infección tras otro recambio en dos tiempos (tasa de control de la infección del 48.1%). Una tasa de control similar, del 51%, es reportada por Fehring et al.<sup>226</sup> en su serie de 45 casos; sin embargo, en este estudio se detectó que la tasa de éxito era dependiente de la clasificación de McPherson, con un 70% de éxito en los pacientes tipo A comparado con un 25% en los tipo C ( $p=0.06$ ). Los pacientes tipo B tuvieron una tasa de éxito



intermedia del 51.9%. Aunque en esta tesis no se ha encontrado ningún factor predictor de fracaso en este subgrupo de pacientes, probablemente debido a una *n* pequeña, los resultados obtenidos son consistentes con los de Fehring et al<sup>226</sup>, con una tasa de éxito del 75% (3/4) en pacientes tipo A de McPherson y del 50% en los tipo B (2/4) (**Tabla 15**). Aunque se precisan más estudios y de mayor calidad, las probabilidades de éxito tras un segundo recambio en dos tiempos parecen mucho más limitadas que en el primer recambio, sobre todo en pacientes pluripatológicos e inmunocomprometidos, teniendo que barajar en estos casos otras opciones (como la artrodesis o la amputación) a parte de otro intento de recambio en dos tiempos.

Curiosamente, en esta tesis se ha detectado una mejor tasa de control de la infección en los casos en los que se usó un apósito con TPNi de forma profiláctica tras el segundo tiempo;  $p = 0.042$  (**Tabla 14**). La TPNi se ha asociado con una reducción en las complicaciones sobre la herida quirúrgica tras las artroplastias de revisión<sup>222,223</sup>, pero, que sepamos, este trabajo es el primero que muestra una mejoría significativa de las tasas de control de la infección tras su uso en contexto de IPP de rodilla. Entre las ventajas de la TPNi en el paciente séptico destacan la estabilización mecánica de la herida (reduce la tensión de la misma), la disminución del edema, de la formación de seromas y del espacio muerto a nivel subcutáneo, así como el incremento en el riego sanguíneo y la angiogénesis de la zona. Basándonos en los resultados obtenidos durante la realización de esta tesis, creemos que el uso de TPNi en casos complejos afectados de IPP de rodilla y tratados mediante recambio en dos tiempos es altamente recomendable. Aun así, son necesarios estudios prospectivos y randomizados sobre este aspecto para poder asegurar la relación entre el uso de la TPNi y el mejor control de la IPP.

#### 7.4 Limitaciones

Esta tesis tiene sin duda limitaciones, que se exponen a continuación. En primer lugar, se basa en un diseño retrospectivo; todos los datos fueron recogidos de la historia clínica registrada de cada paciente, donde puede faltar información relevante, con el incremento en la incidencia de sesgo que esto significa. Otra característica que podría aumentar la variabilidad y el riesgo de sesgo es el hecho

de que los pacientes fueron tratados por varios cirujanos distintos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos ellos están especializados en el tratamiento de las infecciones musculoesqueléticas, tratando un gran volumen de pacientes cada año, y que todos siguieron un mismo protocolo, asistiéndose entre ellos en las intervenciones. Además, las posibles discrepancias entre los distintos cirujanos fueron estudiadas, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Otras limitaciones que considerar son el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento; sin embargo, ambos parámetros son comparables o superiores a estudios previamente publicados. Aunque el tamaño muestral limitado ha impedido un análisis multivariante, hasta donde sabemos, las dos series presentadas en esta tesis son de las más extensas en la literatura que trata sobre el abordaje mediante osteotomía de la TTA y sobre el uso y los resultados de la Endo-Model®-M modular cementada en pacientes afectos de IPP crónica de rodilla. Finalmente, todos los pacientes incluidos fueron tratados en un solo centro altamente especializado y que trata un alto volumen de casos cada año. Esta última característica consiste una debilidad, por la dificultad de extrapolar los resultados obtenidos, pero también una fortaleza, ya que la homogeneidad en el tratamiento y seguimiento de dichos pacientes da validez a nuestros resultados. Aun así, debido a las limitaciones mencionadas, los resultados presentados deben interpretarse con cautela; estudios con un seguimiento ampliado y con una muestra más grande son necesarios.



## 8 CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos durante la realización de esta tesis permiten llegar a varias conclusiones, que se presentan a continuación:

1. El uso del abordaje mediante osteotomía de la TTA (ya sea repetida o aislada) en un protocolo de recambio en dos tiempos, parece una opción razonable en casos complejos de IPP de rodilla; ofrece una alta tasa de control de la infección juntamente con una baja ratio de complicaciones. De hecho, durante la realización de esta tesis, se ha identificado el uso de la osteotomía de la TTA durante la reimplantación (aislada o secuencial) como factor predictor de un mejor resultado del tratamiento (tasa de control de la infección del 97.1%, versus del 76.5% cuando se usó en ambos tiempos un abordaje PME;  $p = 0.034$ ).
2. Aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ( $p=0.28$ ), existe una tendencia hacia el mejor control de la infección cuando una osteotomía de la TTA es usada como abordaje en ambos tiempos del protocolo, o como mínimo en una de las cirugías (tasas de control de la IPP del 95.2 y del 94.4%, respectivamente, comparado con un 76.9% cuando se usó un abordaje PME durante el primer y el segundo tiempo). Además, está asociada con una tendencia a la reducción de la necrosis cutánea tras el primer tiempo ( $p=0.052$ ).
3. El uso de una PBRMC como implante final en un protocolo de recambio en dos tiempos por IPP de rodilla está asociada a una alta tasa de control de la infección, comparable con la literatura publicada, así como a una alta tasa de supervivencia del implante a corto-medio plazo, similar a las tasas publicadas en series de casos no infectados, con complicaciones como el aflojamiento aséptico o el fallo de la interfaz modular ocurriendo de forma anecdótica.

4. La obesidad, la historia de c3ncer, la necesidad de desbridamiento de la herida quir3rgica en el postoperatorio inmediato y el antecedente de un recambio en dos tiempos previo fallido son factores que incrementan el riesgo de fracaso en un protocolo de recambio en dos tiempos. Por el contrario, el uso de la TPNi sobre la herida quir3rgica tras la reimplantaci3n parece aumentar la tasa de 3xito del tratamiento.



## 9 LÍNEAS DE FUTURO

Esta tesis abre las puertas a futuras líneas de investigación, puesto que durante la realización de la misma se han detectado aspectos potencialmente interesantes y que deberían ser estudiados mediante trabajos diseñados específicamente para ello.

Durante la realización de esta tesis doctoral se ha detectado una mayor tasa de éxito al usar la TPNi sobre la herida quirúrgica tras la reimplantación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos resultados se han obtenido a partir de datos retrospectivos y con un tamaño muestral limitado. Más investigación, mediante trabajos prospectivos y aleatorizados, con un tamaño muestral adecuado, es necesaria para dilucidar el verdadero impacto que pueda tener el uso de la TPNi en el recambio en dos tiempos tras diagnóstico de IPP de rodilla.

En segundo lugar, ha quedado patente la escasez de trabajos y de información válida en cuanto a los pacientes con un recambio en dos tiempos previo fallido que se someten a otro procedimiento de recambio en dos tiempos. El pequeño tamaño muestral (solamente 8 pacientes) de los casos presentados en esta tesis impide poder sacar conclusiones claras sobre este subgrupo de pacientes, y los trabajos publicados previamente son muy heterogéneos y con tamaños muestrales limitados. Son necesarios en el futuro trabajos a poder ser multicéntricos, con el objetivo de aumentar el tamaño muestral, y más homogéneos, para poder explorar los resultados de un segundo recambio en dos tiempos tras uno previo fallido, y así poder ofrecer a este subgrupo de pacientes las mejores opciones terapéuticas, basadas en la evidencia científica.





## 10 BIBLIOGRAFIA

1. 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 Jt Surg.* 2007 Apr;89(4):780–5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
2. Weinstein EJ, Stephens-Shields AJ, Newcomb CW, Silibovsky R, Nelson CL, O'Donnell JA, et al. Incidence, Microbiological Studies, and Factors Associated With Prosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty. *JAMA Netw Open.* 2023 Oct 31;6(10):e2340457. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.40457
3. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev.* 2019 Jul;4(7):482–94. doi: 10.1302/2058-5241.4.180092
4. Marang-van De Mheen PJ, Bragan Turner E, Liew S, Mutalima N, Tran T, Rasmussen S, et al. Variation in Prosthetic Joint Infection and treatment strategies during 4.5 years of follow-up after primary joint arthroplasty using administrative data of 41397 patients across Australian, European and United States hospitals. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Dec;18(1):207. doi: 10.1186/s12891-017-1569-2
5. 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 Jt J.* 2021 Jan 1;103-B(1):18–25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1
6. Kurtz SM, Lau EC, Son MS, Chang ET, Zimmerli W, Parvizi J. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J Arthroplasty.* 2018 Oct;33(10):3238–45. doi: 10.1016/j.arth.2018.05.042
7. Xu Y, Huang TB, Schuetz MA, Choong PFM, \_\_. Mortality, patient-reported outcome measures, and the health economic burden of prosthetic joint infection. *EFORT Open Rev.* 2023 Sep 1;8(9):690–7. doi: 10.1530/EOR-23-0078
8. Kheir MM, Tan TL, Shohat N, Foltz C, Parvizi J. Routine Diagnostic Tests for Periprosthetic Joint Infection Demonstrate a High False-Negative Rate and Are Influenced by the Infecting Organism. *J Bone Jt Surg.* 2018 Dec 5;100(23):2057–65. doi: 10.2106/JBJS.17.01429
9. Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. The serum level of C-reactive protein alone cannot be used for the diagnosis of prosthetic joint infections, especially in those caused by organisms of low virulence. *Bone Jt J.* 2018 Nov;100-B(11):1482–6. doi: 10.1302/0301-620X.100B11.BJJ-2018-0514.R1
10. Walter N, Rupp M, Hierl K, Koch M, Kerschbaum M, Worlicek M, et al. Long-Term Patient-Related Quality of Life after Knee Periprosthetic Joint Infection. *J Clin Med.* 2021 Feb 25;10(5):907. doi: 10.3390/jcm10050907
11. Hotchen AJ, Wismayer MG, Robertson-Waters E, McDonnell SM, Kendrick B, Taylor A, et al. The Joint-Specific BACH classification: A predictor of outcome in prosthetic joint infection. *eClinicalMedicine.* 2021 Dec;42:101192. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101192

12. Mur I, Jordán M, Rivera A, Pomar V, González JC, López-Contreras J, et al. Do Prosthetic Joint Infections Worsen the Functional Ambulatory Outcome of Patients with Joint Replacements? A Retrospective Matched Cohort Study. *Antibiotics*. 2020 Dec 5;9(12):872. doi: 10.3390/antibiotics9120872
13. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection Burden for Hip and Knee Arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008 Oct;23(7):984–91. doi: 10.1016/j.arth.2007.10.017
14. Kapadia BH, McElroy MJ, Issa K, Johnson AJ, Bozic KJ, Mont MA. The Economic Impact of Periprosthetic Infections Following Total Knee Arthroplasty at a Specialized Tertiary-Care Center. *J Arthroplasty*. 2014 May;29(5):929–32. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.017
15. Kasch R, Merk S, Assmann G, Lahm A, Napp M, Merk H, et al. Comparative Analysis of Direct Hospital Care Costs between Aseptic and Two-Stage Septic Knee Revision. Steffens D, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jan 20;12(1):e0169558. doi: 10.1371/journal.pone.0169558
16. Morcos MW, Kooner P, Marsh J, Howard J, Lanting B, Vasarhelyi E. The economic impact of periprosthetic infection in total knee arthroplasty. *Can J Surg*. 2021 Apr;64(2):E144–8. doi: 10.1503/cjs.012519
17. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related Risk Factors for Postoperative Mortality and Periprosthetic Joint Infection in Medicare Patients Undergoing TKA. *Clin Orthop*. 2012 Jan;470(1):130–7. doi: 10.1007/s11999-011-2043-3
18. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. Viridi AS, editor. *PLOS ONE*. 2016 Mar 3;11(3):e0150866. doi: 10.1371/journal.pone.0150866
19. Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Ann Transl Med*. 2015;3(16). doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.26
20. Tarabichi M, Shohat N, Kheir MM, Adelani M, Brigati D, Kearns SM, et al. Determining the Threshold for HbA1c as a Predictor for Adverse Outcomes After Total Joint Arthroplasty: A Multicenter, Retrospective Study. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):S263-S267.e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.065
21. Reátegui D, Sanchez-Etayo G, Núñez E, Tió M, Popescu D, Núñez M, et al. Perioperative hyperglycaemia and incidence of post-operative complications in patients undergoing total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Jul;23(7):2026–31. doi: 10.1007/s00167-014-2907-7
22. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative Hyperglycemia and Postoperative Infection after Lower Limb Arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 Mar;5(2):412–8. doi: 10.1177/193229681100500231
23. Lucenti L, Testa G, Caldaci A, Sammartino F, Cicio C, Ilardo M, et al. Preoperative Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection: A Narrative Review of the Literature. *Healthcare*. 2024 Mar 15;12(6):666. doi: 10.3390/healthcare12060666
24. Iannotti F, Prati P, Fidanza A, Iorio R, Ferretti A, Pèrez Prieto D, et al. Prevention of

Periprosthetic Joint Infection (PJI): A Clinical Practice Protocol in High-Risk Patients. *Trop Med Infect Dis.* 2020 Dec 11;5(4):186. doi: 10.3390/tropicalmed5040186

25. Ledford CK, Kumar AR, Guier CG, Fruth KM, Pagnano MW, Berry DJ, et al. Does Metabolic Syndrome Impact the Risk of Reoperation, Revision, or Complication After Primary Total Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2023 Feb;38(2):259–65. doi: 10.1016/j.arth.2022.08.040

26. Blackburn AZ, Katakam A, Roberts T, Humphrey TJ, Salimy MS, Egan CR, et al. Visceral Fat as a Risk Factor for Periprosthetic Joint Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2023 Sep;38(9):1839-1845.e1. doi: 10.1016/j.arth.2023.02.048

27. Heifner JJ, Sakalian PA, Rowland RJ, Corces A. Local adiposity may be a more reliable predictor for infection than body mass index following total knee arthroplasty: a systematic review. *J Exp Orthop.* 2023 Jan;10(1):110. doi: 10.1186/s40634-023-00680-2

28. Guo J, Wu S, Wang H, Chen W, Deng X. Correlation between body mass index and two-stage revision failure of periprosthetic joint infection following total joint arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg.* 2021 Sep;29(3):230949902110552. doi: 10.1177/23094990211055231

29. Jaber FM, Parvizi J, Haytmanek TC, Joshi A, Purtill J. Procrastination of Wound Drainage and Malnutrition Affect the Outcome of Joint Arthroplasty. *Clin Orthop.* 2008 Jun;466(6):1368–71. doi: 10.1007/s11999-008-0214-7

30. Tsantes AG, Papadopoulos DV, Lytras T, Tsantes AE, Mavrogenis AF, Korompilias AV, et al. Association of malnutrition with periprosthetic joint and surgical site infections after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2019 Sep;103(1):69–77. doi: 10.1016/j.jhin.2019.04.020

31. Greene KA, Wilde AH, Stulberg BN. Preoperative nutritional status of total joint patients. *J Arthroplasty.* 1991 Dec;6(4):321–5. doi: 10.1016/s0883-5403(06)80183-x

32. Yi PH, Frank RM, Vann E, Sonn KA, Moric M, Della Valle CJ. Is Potential Malnutrition Associated With Septic Failure and Acute Infection After Revision Total Joint Arthroplasty? *Clin Orthop.* 2015 Jan;473(1):175–82. doi: 10.1007/s11999-014-3685-8

33. Zevin S. Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatol.* 1998 Sep 10;16(5):557–64. doi: 10.1016/s0738-081x(98)00038-8

34. Bedard NA, DeMik DE, Owens JM, Glass NA, DeBerg J, Callaghan JJ. Tobacco Use and Risk of Wound Complications and Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Primary Total Joint Arthroplasty Procedures. *J Arthroplasty.* 2019 Feb;34(2):385-396.e4. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.089

35. Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, Engesæter LB, Furnes O, Havelin LI, et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: A prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *Arthritis Care Res.* 2010 Apr;62(4):473–9. doi: 10.1002/acr.20036

36. 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 Oct;21(5):469–75. doi: 10.1007/s10165-011-0423-x
37. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does “Excessive” Anticoagulation Predispose to Periprosthetic Infection? *J Arthroplasty*. 2007 Sep;22(6):24–8. doi: 10.1016/j.arth.2007.03.007
38. Yang X, Li L, Ren X, Nie L. Do preoperative intra-articular injections of corticosteroids or hyaluronic acid increase the risk of infection after total knee arthroplasty? A meta-analysis. *Bone Jt Res*. 2022 Mar 1;11(3):171–9. doi: 10.1302/2046-3758.113.BJR-2021-0350.R1
39. Pancio SI, Sousa PL, Krych AJ, Abdel MP, Levy BA, Dahm DL, et al. Increased Risk of Revision, Reoperation, and Implant Constraint in TKA After Multiligament Knee Surgery. *Clin Orthop*. 2017 Jun;475(6):1618–26. doi: 10.1007/s11999-017-5230-z
40. Fernández AH, Monge V, Garcinuño MA. Surgical antibiotic prophylaxis: effect in postoperative infections. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(4):369–74. doi: 10.1023/a:1012794330908
41. Badge H, Churches T, Xuan W, Naylor JM, Harris IA. Timing and duration of antibiotic prophylaxis is associated with the risk of infection after hip and knee arthroplasty. *Bone Jt Open*. 2022 Mar 1;3(3):252–60. doi: 10.1302/2633-1462.33.BJO-2021-0181.R1
42. Wolfhagen N, Boldingh QJJ, De Lange M, Boermeester MA, De Jonge SW. Intraoperative Redosing of Surgical Antibiotic Prophylaxis in Addition to Preoperative Prophylaxis Versus Single-dose Prophylaxis for the Prevention of Surgical Site Infection: A Meta-analysis and GRADE Recommendation. *Ann Surg*. 2022 Jun;275(6):1050–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000005436
43. Alamanda VK, Springer BD. Perioperative and Modifiable Risk Factors for Periprosthetic Joint Infections (PJI) and Recommended Guidelines. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018 Sep;11(3):325–31. doi: 10.1007/s12178-018-9494-z
44. Egerci OF, Yapar A, Dogruoz F, Selcuk H, Kose O. Preventive strategies to reduce the rate of periprosthetic infections in total joint arthroplasty; a comprehensive review. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 2024 Apr 18 [cited 2024 Nov 8]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00402-024-05301-w>. doi: 10.1007/s00402-024-05301-w
45. Allo MD, Tedesco M. Operating Room Management: Operative Suite Considerations, Infection Control. *Surg Clin North Am*. 2005 Dec;85(6):1291–7. doi: 10.1016/j.suc.2005.09.001
46. Babkin Y, Raveh D, Lifschitz M, Itzchaki M, Wiener-Well Y, Kopuit P, et al. Incidence and risk factors for surgical infection after total knee replacement. *Scand J Infect Dis*. 2007 Jan;39(10):890–5. doi: 10.1080/00365540701387056
47. Ho YH, Wang YC, Loh EW, Tam KW. Antiseptic efficacies of waterless hand rub, chlorhexidine scrub, and povidone-iodine scrub in surgical settings: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect*. 2019 Apr;101(4):370–9. doi: 10.1016/j.jhin.2018.11.012
48. Klaber I, Ruiz P, Schweitzer D, Lira MJ, Botello E, Wozniak A. Contamination rate of the surgical gowns during total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Jul;139(7):1015–9. doi: 10.1007/s00402-019-03211-w
49. Ludwick L, Chisari E, Ong C, Krueger C, Courtney PM, Parvizi J. Gloves Contamination During Revision Surgery for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2024 Feb;39(2):480–2. doi:

10.1016/j.arth.2023.07.007

50. Scigliano NM, Carender CN, Glass NA, Deberg J, Bedard NA. OPERATIVE TIME AND RISK OF SURGICAL SITE INFECTION AND PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Iowa Orthop J.* 2022 Jun;42(1):155-161.
51. Anis HK, Sodhi N, Klika AK, Mont MA, Barsoum WK, Higuera CA, et al. Is Operative Time a Predictor for Post-Operative Infection in Primary Total Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2019 Jul;34(7):S331–6. doi: 10.1016/j.arth.2018.11.022
52. Peel TN, Mihov K, Pulido L. QUESTION 1: Does allogeneic blood transfusion increase the risk of surgical site infection/periprosthetic joint infection (SSI/PJI)?
53. Kim JL, Park JH, Han SB, Cho IY, Jang KM. Allogeneic Blood Transfusion Is a Significant Risk Factor for Surgical-Site Infection Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2017 Jan;32(1):320–5. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.026
54. Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am.* 1975 Oct;6(4):991–1003.
55. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of Infection Associated with Prosthetic Joints. *Infection.* 2003 Mar 1;31(2):99–108. doi: 10.1007/s15010-002-3079-9
56. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF INFECTION AFTER TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: *J Bone Jt Surg-Am Vol.* 2003;85:75–80. doi: 10.2106/00004623-200300001-00014
57. McPherson EJ, Tontz W, Patzakakis 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 Mar;28(3):161–5.
58. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop.* 2002 Oct;(403):8–15.
59. Hotchen AJ, Dudareva M, Ferguson JY, Sendi P, McNally MA. The BACH classification of long bone osteomyelitis. *Bone Jt Res.* 2019 Oct;8(10):459–68. doi: 10.1302/2046-3758.810.BJR-2019-0050.R1
60. Geurts JAP, Janssen DMC, Kessels AGH, Walenkamp GHIM. Good results in postoperative and hematogenous deep infections of 89 stable total hip and knee replacements with retention of prosthesis and local antibiotics. *Acta Orthop.* 2013 Dec;84(6):509–16. doi: 10.3109/17453674.2013.858288
61. Fehring TK, Odum SM, Berend KR, Jiranek WA, Parvizi J, Bozic KJ, et al. Failure of Irrigation and Débridement for Early Postoperative Periprosthetic Infection. *Clin Orthop.* 2013 Jan;471(1):250–7. doi: 10.1007/s11999-012-2373-9
62. Carli AV, Bhimani S, Yang X, Shirley MB, De Mesy Bentley KL, Ross FP, et al. Quantification of Peri-Implant Bacterial Load and in Vivo Biofilm Formation in an Innovative, Clinically Representative Mouse Model of Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Surg.* 2017 Mar 15;99(6):e25. doi: 10.2106/JBJS.16.00815
63. Lovati AB, Bottagisio M, De Vecchi E, Gallazzi E, Drago L. Animal Models of Implant-Related Low-Grade Infections. A Twenty-Year Review. In: Drago L, editor. *A Modern Approach to Biofilm-*

Related Orthopaedic Implant Infections [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2024 Nov 15]. p. 29–50. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 971). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/5584\\_2016\\_157](http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_157) doi: 10.1007/5584\_2016\_157

64. Wouthuyzen M, Soriano A, Lange J. QUESTION 1: What is the recommended time interval that would divide acute and chronic periprosthetic joint infection (PJI) (4 weeks, 90 days, etc.)?
65. Christopher ZK, McQuivey KS, Deckey DG, Haglin J, Spangehl MJ, Bingham JS. Acute or chronic periprosthetic joint infection? Using the ESR/CRP ratio to aid in determining the acuity of periprosthetic joint infections. *J Bone Jt Infect.* 2021 Jun 8;6(6):229–34. doi: 10.5194/jbji-6-229-2021
66. Zimmerli W. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med.* 2004;351:1645-1654 doi: 10.1056/NEJMra040181
67. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TSJ, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital. *J BONE Jt Surg.* 2006;88(7). doi: 10.1302/0301-620X.88B7.17150
68. Fulkerson E, Valle CJD, Wise B, Walsh M, Preston C, Cesare PED. Antibiotic Susceptibility of Bacteria Infecting Total Joint Arthroplasty Sites. 2006 Jun;88(6):1231-7. doi: 10.2106/JBJS.E.00004
69. 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 Mar;25(3):353–8. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.035
70. Benito N, Mur I, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí 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 May 13;8(5):673. doi: 10.3390/jcm8050673
71. Tai DBG, Patel R, Abdel MP, Berbari EF, Tande AJ. Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a database study. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Feb;28(2):255–9. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.006
72. Charalambous LT, Kim BI, Schwartz AM, Case A, Seidelman JL, Hendershot EF, et al. Prosthetic Knee Infection With Coagulase-Negative Staphylococcus: A Harbinger of Poor Outcomes. *J Arthroplasty.* 2022 Jun;37(6):S313–20. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.050
73. Becker K, Both A, Weißelberg S, Heilmann C, Rohde H. Emergence of coagulase-negative staphylococci. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Apr 2;18(4):349–66. doi: 10.1080/14787210.2020.1730813
74. Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clin Microbiol Infect.* 2019 Sep;25(9):1071–80. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.012
75. De Buys M, Moodley K, Cakic JN, Pietrzak JRT. Staphylococcus aureus colonization and periprosthetic joint infection in patients undergoing elective total joint arthroplasty: a narrative review. *EFORT Open Rev.* 2023 Sep 1;8(9):680–9. doi: 10.1530/EOR-23-0031
76. Gao Z, Du Y, Piao S, Sun J, Li X, Zhou Y. Comparison between the Staphylococci aureus and coagulase-negative staphylococci infected total joint arthroplasty treated by two-stage revision: A retrospective study with two year minimum follow-up. *J Orthop Sci.* 2019 Jan;24(1):109–15. doi:



10.1016/j.jos.2018.04.017

77. Kwiecinski JM, Horswill AR. Staphylococcus aureus bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. *Curr Opin Microbiol.* 2020 Feb;53:51–60. doi: 10.1016/j.mib.2020.02.005
78. Honkanen M, Jämsen E, Karppelin M, Huttunen R, Eskelinen A, Syrjänen J. Periprosthetic Joint Infections as a Consequence of Bacteremia. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Jun 1;6(6):ofz218. doi: 10.1093/ofid/ofz218
79. Hays MR, Kildow BJ, Hartman CW, Lyden ER, Springer BD, Fehring TK, et al. Increased Incidence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Knee and Hip Prosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2023 Jun;38(6):S326–30. doi: 10.1016/j.arth.2023.02.025
80. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Bori G, Mensa J, Soriano A. Prosthetic joint infections due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible staphylococci treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* 2013 Dec;26(4):353–9.
81. Rudelli BA, Giglio PN, De Carvalho VC, Pécora JR, Gurgel HMC, Gobbi RG, et al. Bacteria drug resistance profile affects knee and hip periprosthetic joint infection outcome with debridement, antibiotics and implant retention. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Dec;21(1):574. doi: 10.1186/s12891-020-03570-1
82. Kherabi Y, Zeller V, Kerroumi Y, Meyssonier V, Heym B, Lidove O, et al. Streptococcal and Staphylococcus aureus prosthetic joint infections: are they really different? *BMC Infect Dis.* 2022 Dec;22(1):555. doi: 10.1186/s12879-022-07532-x
83. Hsieh P, Lee MS, Hsu K, Chang Y, Shih H, Ueng SW. Gram-Negative Prosthetic Joint Infections: Risk Factors and Outcome of Treatment. *Clin Infect Dis.* 2009 Oct;49(7):1036–43. doi: 10.1086/605593
84. Gonzalez MR, Gonzalez J, Patel RV, Werenski JO, Lizcano JD, Gram-negative PJI Collaborative Group, et al. Microbiology, Treatment, and Postoperative Outcomes of Gram-Negative Prosthetic Joint Infections—A Systematic Review of the Literature. *J Am Acad Orthop Surg [Internet].* 2024 Sep 5 [cited 2024 Nov 21]; Available from: <https://journals.lww.com/10.5435/JAAOS-D-23-01203>. doi: 10.5435/JAAOS-D-23-01203
85. Kalbian IL, Goswami K, Tan TL, John N, Foltz C, Parvizi J, et al. Treatment Outcomes and Attrition in Gram-Negative Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2020 Mar;35(3):849–54. doi: 10.1016/j.arth.2019.09.044
86. Corona PS, Vicente M, Carrera L, Rodríguez-Pardo D, Corró S. Current actual success rate of the two-stage exchange arthroplasty strategy in chronic hip and knee periprosthetic joint infection: insights into non-completed second-stage cases. *Bone Jt J.* 2020 Dec 1;102-B(12):1682–8. doi: 10.1302/0301-620X.102B12.BJJ-2020-0792.R1
87. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, Clinical, and Surgical Features of Fungal Prosthetic Joint Infections: A Multi-Institutional Experience. *J Bone Jt Surg.* 2009 Nov 1;91(Supplement\_6):142–9. doi: 10.2106/JBJS.I.00574
88. Dobos K, Suh GA, Tande AJ, Kappagoda S. Prosthetic joint infections caused by

*Mycobacterium avium* complex: a series of five cases. J Bone Jt Infect. 2022 Jul 6;7(4):137–41. doi: 10.5194/jbji-7-137-2022

89. 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 Oct;470(10):2730–6. doi: 10.1007/s11999-012-2358-8
90. Tan TL, Kheir MM, Shohat N, Tan DD, Kheir M, Chen C, et al. Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: An Update on What to Expect. JBJS Open Access. 2018 Sep 25;3(3):e0060. doi: 10.2106/JBJS.OA.17.00060
91. Rivera A, Sánchez A, Luque S, Mur I, Puig L, Crusi X, et al. Intraoperative Bacterial Contamination and Activity of Different Antimicrobial Prophylaxis Regimens in Primary Knee and Hip Replacement. Antibiotics. 2020 Dec 27;10(1):18. doi: 10.3390/antibiotics10010018
92. Gallo J, Nieslanikova E. Prevention of Prosthetic Joint Infection: From Traditional Approaches towards Quality Improvement and Data Mining. J Clin Med. 2020 Jul 11;9(7):2190. doi: 10.3390/jcm9072190
93. Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. Clin Microbiol Infect. 2019 Jul;25(7):845–50. doi: 10.1016/j.cmi.2018.10.010
94. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. Clin Microbiol Rev. 2014 Apr;27(2):302–45. doi: 10.1128/CMR.00111-13
95. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. Braz J Microbiol. 2021 Dec;52(4):1701–18. doi: 10.1007/s42770-021-00624-x
96. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. Nat Rev Microbiol. 2010 Sep;8(9):623–33. doi: 10.1038/nrmicro2415
97. McConoughey SJ, Howlin R, Granger JF, Manring MM, Calhoun JH, Shirtliff M, et al. Biofilms in Periprosthetic Orthopedic Infections. Future Microbiol. 2014 Aug;9(8):987–1007. doi: 10.2217/fmb.14.64
98. Staats A, Li D, Sullivan AC, Stoodley P. Biofilm formation in periprosthetic joint infections. Ann Jt. 2021 Oct;6:43–43. doi: 10.21037/aoj-20-85
99. 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 Nov;469(11):2992–4. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9
100. Parvizi J, Gehrke T. Definition of Periprosthetic Joint Infection. J Arthroplasty. 2014 Jul;29(7):1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009
101. 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 May;33(5):1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078
102. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors Associated with Prolonged Wound Drainage After Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: J Bone Jt Surg. 2007 Jan;89(1):33–8. doi: 10.2106/JBJS.F.00163

103. Shahi A, Boe R, Bullock M, Hoedt C, Fayyad A, Miller L, et al. The risk factors and an evidence-based protocol for the management of persistent wound drainage after total hip and knee arthroplasty. *Arthroplasty Today*. 2019 Sep;5(3):329–33. doi: 10.1016/j.artd.2019.05.003
104. Wagenaar FCBM, Löwik CAM, Zahar A, Jutte PC, Gehrke T, Parvizi J. Persistent Wound Drainage After Total Joint Arthroplasty: A Narrative Review. *J Arthroplasty*. 2019 Jan;34(1):175–82. doi: 10.1016/j.arth.2018.08.034
105. Almeida RP, Mokete L, Sikhauli N, Sekeitto AR, Pietrzak J. The draining surgical wound post total hip and knee arthroplasty: what are my options? A narrative review. *EFORT Open Rev*. 2021 Oct;6(10):872–80. doi: 10.1302/2058-5241.6.200054
106. Scheper H, Mahdad R, Elzer B, Löwik C, Zijlstra W, Gosens T, et al. Wound drainage after arthroplasty and prediction of acute prosthetic joint infection: prospective data from a multicentre cohort study using a telemonitoring app. *J Bone Jt Infect*. 2023 Feb 13;8(1):59–70. doi: 10.5194/jbji-8-59-2023
107. Gausden EB, Shirley MB, Abdel MP, Sierra RJ. Increased risk of periprosthetic joint infection after acute, traumatic wound dehiscence following primary total knee arthroplasty. *Bone Jt J*. 2021 Jun 1;103-B(6 Supple A):191–5. doi: 10.1302/0301-620X.103B6.BJJ-2020-2425.R1
108. Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic Infection: What Are the Diagnostic Challenges? *J Bone Jt Surg*. 2006 Dec;88(suppl\_4):138–47. doi: 10.2106/JBJS.F.00609
109. 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 Aug 16;357(7):654–63. doi: 10.1056/NEJMoa061588
110. Lange J, Otero J, Lichstein P, Elkins JM. QUESTION 3: What is the definition of a sinus tract?
111. Signore A, Sconfienza LM, Borens O, Glaudemans AWJM, 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 Apr;46(4):971–88. doi: 10.1007/s00259-019-4263-9
112. Math KR, Zaidi SF, Petchprapa C, Harwin SF. Imaging of Total Knee Arthroplasty. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2006;10(01):047–63. doi: 10.1055/s-2006-934216
113. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Sorli L, Martínez S, Horcajada JP, et al. Prosthesis Failure Within 2 Years of Implantation Is Highly Predictive of Infection. *Clin Orthop*. 2013 Nov;471(11):3672–8. doi: 10.1007/s11999-013-3200-7
114. Ribera A, Morata L, Moranas J, Agulló JL, Martínez JC, López Y, et al. Clinical and microbiological findings in prosthetic joint replacement due to aseptic loosening. *J Infect*. 2014 Sep;69(3):235–43. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.003
115. Schiffner E, Latz D, Karbowski A, Grassmann JP, Thelen S, Windolf J, et al. Loosening of total knee arthroplasty – always aseptic? *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Mar;11:S234–8. doi: 10.1016/j.jcot.2019.05.001
116. Sconfienza LM, Signore A, Cassar-Pullicino V, Cataldo MA, Gheysens O, Borens O, et al.

Diagnosis of peripheral bone and prosthetic joint infections: overview on the consensus documents by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur Radiol.* 2019 Dec;29(12):6425–38. doi: 10.1007/s00330-019-06326-1

117. McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ, Osmon DR, Hanssen AD. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. *Bone Jt J.* 2015 Jul;97-B(7):939–44. doi: 10.1302/0301-620X.97B7.35500

118. Bingham JS, Hassebrock JD, Christensen AL, Beauchamp CP, Clarke HD, Spangehl MJ. Screening for Periprosthetic Joint Infections With ESR and CRP: The Ideal Cutoffs. *J Arthroplasty.* 2020 May;35(5):1351–4. doi: 10.1016/j.arth.2019.11.040

119. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med.* 2004 Oct;117(8):556–62. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.022

120. Ottink KD, Strahm C, Muller-Kobold A, Sendi P, Wouthuyzen-Bakker M. Factors to Consider When Assessing the Diagnostic Accuracy of Synovial Leukocyte Count in Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Infect.* 2019 Aug 2;4(4):167–73. doi: 10.7150/jbji.34854

121. Li R, Li X, Yu B, Li X, Song X, Li H, et al. Comparison of Leukocyte Esterase Testing of Synovial Fluid with Synovial Histology for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *Med Sci Monit.* 2017 Sep 15;23:4440–6. doi: 10.12659/msm.906705

122. Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, Harwig SS, Daher K, Bainton DF, et al. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest.* 1985 Oct 1;76(4):1427–35. doi: 10.1172/JCI112120

123. Bonanzinga T, Ferrari MC, Tanzi P, Vandenbulcke F, Zahar A, Marcacci M. The role of alpha defensin in prosthetic joint infection (PJI) diagnosis: a literature review. *EFORT Open Rev.* 2019 Jan;4(1):10–3. doi: 10.1302/2058-5241.4.180029

124. Chen Y, Kang X, Tao J, Zhang Y, Ying C, Lin W. Reliability of synovial fluid alpha-defensin and leukocyte esterase in diagnosing periprosthetic joint infection (PJI): a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg.* 2019 Dec;14(1):453. doi: 10.1186/s13018-019-1395-3

125. 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  $\alpha$ -defensin. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Nov;24(11):1212.e1-1212.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.019

126. Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J Clin Pathol.* 1999 Feb;52(2):118–23. doi: 10.1136/jcp.52.2.118

127. Fourcade C, Gomez-Brouchet A, Bouige A, Krin G, Bicart-See A, Marlin P, et al. Can we rely on histopathological results for the diagnosis of prosthetic joint infection? *Infect Dis Now.* 2023 Aug;53(5):104706. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104706

128. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH, et al. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology.* 2009 Jun;54(7):847–53. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x

129. 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 Jt Surg-Am Vol.* 2012 Sep;94(18):1700–11. doi: 10.2106/JBJS.J.00756
130. Zhao X, Guo C, Zhao GS, Lin T, Shi ZL, Yan SG. Ten Versus Five Polymorphonuclear Leukocytes as Threshold in Frozen Section Tests for Periprosthetic Infection: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2013 Jun;28(6):913–7. doi: 10.1016/j.arth.2012.10.015
131. Bémer P, Léger J, Milin S, Plouzeau C, Valentin AS, Stock N, et al. Histopathological Diagnosis of Prosthetic Joint Infection: Does a Threshold of 23 Neutrophils Do Better than Classification of the Periprosthetic Membrane in a Prospective Multicenter Study? Patel R, editor. *J Clin Microbiol.* 2018 Sep;56(9):e00536-18. doi: 0.1128/JCM.00536-18
132. Sigmund IK, McNally MA, Luger M, Böhler C, Windhager R, Sulzbacher I. Diagnostic accuracy of neutrophil counts in histopathological tissue analysis in periprosthetic joint infection using the ICM, IDSA, and EBJIS criteria. *Bone Jt Res.* 2021 Aug 1;10(8):536–47. doi: 10.1302/2046-3758.108.BJR-2021-0058.R1
133. Ghanem E, Ketonis C, Restrepo C, Joshi A, Barrack R, Parvizi J. Periprosthetic infection: where do we stand with regard to Gram stain? *Acta Orthop.* 2009 Jan;80(1):37–40. doi: 10.1080/17453670902804943
134. 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 Jt Surg-Am Vol.* 2009 Sep;91(9):2124–9. doi: 10.2106/JBJS.H.00853
135. Zywiell MG, Stroh DA, Johnson AJ, Marker DR, Mont MA. Gram stains have limited application in the diagnosis of infected total knee arthroplasty. *Int J Infect Dis.* 2011 Oct;15(10):e702–5. doi: 10.1016/j.ijid.2011.05.015
136. Aggarwal VK, Rasouli MR, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: Current concept. *Indian J Orthop.* 2013 Feb;47(1):10–7. doi: 10.4103/0019-5413.106884
137. Deirmengian C, Toler K, Sharma V, Miamidian JL, McLaren A. The False-Positive Rate of Synovial Fluid Culture at a Single Clinical Laboratory Using Culture Bottles. *Cureus* 024 Mar 6;16(3):e55641. doi: 10.7759/cureus.55641
138. Wouthuyzen-Bakker M. Cultures in periprosthetic joint infections, the imperfect gold standard? *EFORT Open Rev.* 2023 Apr 1;8(4):175–9. doi: 10.1530/EOR-22-0115
139. Chiodo CP, Logan C, Blauwet CA. Aspiration and Injection Techniques of the Lower Extremity. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018 Aug 1;26(15):e313–20. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00762
140. Quinlan ND, Jennings JM. Joint aspiration for diagnosis of chronic periprosthetic joint infection: when, how, and what tests? *Arthroplasty.* 2023 Sep 2;5(1):43. doi: 10.1186/s42836-023-00199-y
141. Rockov ZA, Clarke HD, Grys TE, Chang YHH, Schwartz AJ. Is There an Optimal Cutoff for Aspiration Fluid Volume in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection? *J Arthroplasty.* 2020 Aug;35(8):2217–22. doi: 10.1016/j.arth.2020.03.011
142. Goh GS, Parvizi J. Think Twice before Prescribing Antibiotics for That Swollen Knee: The

Influence of Antibiotics on the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *Antibiotics*. 2021 Jan 26;10(2):114. doi: 10.3390/antibiotics10020114

143. 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 Nov;51(11):3830–4. doi: 10.1128/JCM.01467-13

144. Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal V, Mont M, Parvizi J, Della Valle CJ. The Chitranjan Ranawat Award: Should Prophylactic Antibiotics Be Withheld Before Revision Surgery to Obtain Appropriate Cultures? *Clin Orthop*. 2014 Jan;472(1):52–6. doi: 10.1007/s11999-013-3016-5

145. Wouthuyzen-Bakker M, Benito N, Soriano A. The Effect of Preoperative Antimicrobial Prophylaxis on Intraoperative Culture Results in Patients with a Suspected or Confirmed Prosthetic Joint Infection: a Systematic Review. Patel R, editor. *J Clin Microbiol*. 2017 Sep;55(9):2765–74. doi: 10.1128/JCM.00640-17

146. Spangehl M. Preoperative Prophylactic Antibiotics in Total Hip and Knee Arthroplasty: What, When, and How. *J Arthroplasty*. 2022 Aug;37(8):1432–4. doi: 10.1016/j.arth.2022.01.019

147. Bjerkan G, Witsø E, Nor A, Viset T, Løseth K, Lydersen S, et al. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. *J Med Microbiol*. 2012 Apr 1;61(4):572–81. doi: 10.1099/jmm.0.036087-0

148. Makki D, Abdalla S, El Gamal T, Harvey D, Jackson G, Platt S. Is it necessary to change instruments between sampling sites when taking multiple tissue specimens in musculoskeletal infections? *Ann R Coll Surg Engl*. 2018 Sep;100(7):563–5. doi: 10.1308/rcsann.2018.0097

149. DeHaan A, Huff T, Schabel K, Doung YC, Hayden J, Barnes P. Multiple Cultures and Extended Incubation for Hip and Knee Arthroplasty Revision: Impact on Clinical Care. *J Arthroplasty*. 2013 Sep;28(8):59–65. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.037

150. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson H, Peto TEA, et al. Prospective Evaluation of Criteria for Microbiological Diagnosis of Prosthetic-Joint Infection at Revision Arthroplasty. *J Clin Microbiol*. 1998 Oct;36(10):2932–9. doi: 10.1128/JCM.36.10.2932-2939.1998

151. 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. Forbes BA, editor. *J Clin Microbiol*. 2017 Jan;55(1):234–43. doi: 10.1128/JCM.01914-16

152. Gandhi R, Silverman E, Courtney PM, Lee GC. How Many Cultures Are Necessary to Identify Pathogens in the Management of Total Hip and Knee Arthroplasty Infections? *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2825–8. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.009

153. Bémer P, Léger J, Tandé D, Plouzeau C, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, et al. How Many Samples and How Many Culture Media To Diagnose a Prosthetic Joint Infection: a Clinical and Microbiological Prospective Multicenter Study. Forbes BA, editor. *J Clin Microbiol*. 2016 Feb;54(2):385–91. doi: 10.1128/JCM.02497-15

154. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 31;67(6):e1–94. doi: 10.1093/cid/ciy381

155. Van Cauter M, Cornu O, Yombi JC, Rodriguez-Villalobos H, Kaminski L. The effect of storage delay and storage temperature on orthopaedic surgical samples contaminated by *Staphylococcus Epidermidis*. Arez AP, editor. PLOS ONE. 2018 Mar 19;13(3):e0192048. doi: 10.1371/journal.pone.0192048
156. 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 Dec;47(11):1403–9. doi: 10.1086/592973
157. Portillo ME, Sancho I. Advances in the Microbiological Diagnosis of Prosthetic Joint Infections. Diagnostics. 2023 Feb 20;13(4):809. doi: 10.3390/diagnostics13040809
158. 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 Apr;29(4):617–22. doi: 10.1002/jor.21286
159. Bellova P, Knop-Hammad V, Königshausen M, Mempel E, Frieler S, Gessmann J, et al. Sonication of retrieved implants improves sensitivity in the diagnosis of periprosthetic joint infection. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Dec;20(1):623. doi: 10.1186/s12891-019-3006-1
160. RODRIGUEZ-MERCHAN EC. The role of sonication in the diagnosis of periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. Arch Bone Jt Surg [Internet]. 2021 Nov [cited 2024 Dec 21];(Online First). Available from: <https://doi.org/10.22038/abjs.2020.44329.2212>
161. Silva NDS, De Melo BST, Oliva A, De Araújo PSR. Sonication protocols and their contributions to the microbiological diagnosis of implant-associated infections: a review of the current scenario. Front Cell Infect Microbiol. 2024 May 13;14:1398461. doi: 10.3389/fcimb.2024.1398461
162. Peng G, Liu Q, Guan Z, Liu M, Sun X, Zhu X, et al. Diagnostic accuracy of sonication fluid cultures from prosthetic components in periprosthetic joint infection: an updated diagnostic meta-analysis. J Orthop Surg. 2023 Mar 8;18(1):175. doi: 10.1186/s13018-023-03662-3
163. Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. Hip Pelvis. 2018 Sep 30;30(3):138–46. doi: 10.5371/hp.2018.30.3.138
164. Cardenal JA, Reinoso JC, Artetxe JBE, Hernández N de B, Tuneu GB, Cabo J, et al. Management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC).
165. 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 Jul;471(7):2374–82. doi: 10.1007/s11999-013-2866-1
166. El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Marculescu CE, Razonable RR, Steckelberg JM, et al. Management of prosthetic joint infection treated with two-stage exchange: the impact of antimicrobial therapy duration. Curr Orthop Pract. 2011 Jul;22(4):333–8.
167. Estes CS, Beauchamp CP, Clarke HD, Spangehl MJ. A Two-stage Retention Débridement Protocol for Acute Periprosthetic Joint Infections. Clin Orthop. 2010 Aug;468(8):2029–38. doi: 10.1007/s11999-010-1293-9
168. Tan TL, Goswami K, Fillingham YA, Shohat N, Rondon AJ, Parvizi J. Defining Treatment Success After 2-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection. J Arthroplasty. 2018



Nov;33(11):3541–6. doi: 10.1016/j.arth.2018.06.015

169. Gomez MM, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The Fate of Spacers in the Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Surg.* 2015 Sep 16;97(18):1495–502. doi: 10.2106/JBJS.N.00958

170. Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Bergeson AG, Adams JB, Sneller MA. Two-stage Treatment of Hip Periprosthetic Joint Infection Is Associated With a High Rate of Infection Control but High Mortality. *Clin Orthop.* 2013 Feb;471(2):510–8. doi: 10.1007/s11999-012-2595-x

171. Fillingham YA, Della Valle CJ, Suleiman LI, Springer BD, Gehrke T, Bini SA, et al. Definition of Successful Infection Management and Guidelines for Reporting of Outcomes After Surgical Treatment of Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society (MSIS). *J Bone Jt Surg.* 2019 Jul;101(14):e69. doi: 10.2106/JBJS.19.00062

172. Borsinger TM, Pierce DA, Hanson TM, Werth PM, Orem AR, Moschetti WE. Is the Proportion of Patients with “Successful” Outcomes After Two-stage Revision for Prosthetic Joint Infection Different When Applying the Musculoskeletal Infection Society Outcome Reporting Tool Compared with the Delphi-based Consensus Criteria? *Clin Orthop.* 2021 Jul;479(7):1589–97.

173. Zielinski MR, Ziemba-Davis M, Meneghini RM. Comparison of Delphi Consensus Criteria and Musculoskeletal Infection Society Outcome Reporting Tool Definitions of Successful Surgical Treatment of Periprosthetic Knee Infection. *J Arthroplasty.* 2024 Sep;39(9):2357–62. doi: 10.1016/j.arth.2024.04.007

174. Lunz A, Geisbüsch A, Omlor GW, Horsch A, Renkawitz T, Lehner B. Differences in Success Rate of Two-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection of the Knee Depending on the Applied Definition. *J Arthroplasty.* 2024 Sep;S0883540324009458. doi: 10.1016/j.arth.2024.09.007

175. Lichstein P, Su S, Hedlund H, Suh G, Maloney WJ, Goodman SB, et al. Treatment of Periprosthetic Knee Infection With a Two-stage Protocol Using Static Spacers. *Clin Orthop.* 2016 Jan;474(1):120–5. doi: 10.1007/s11999-015-4443-2

176. Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is Single-stage Revision According to a Strict Protocol Effective in Treatment of Chronic Knee Arthroplasty Infections? *Clin Orthop.* 2015 Jan;473(1):8–14. doi: 10.1007/s11999-014-3721-8

177. Wang Q, Goswami K, Kuo FC, Xu C, Tan TL, Parvizi J. Two-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection: The Rate and Reason for the Attrition After the First Stage. *J Arthroplasty.* 2019 Nov;34(11):2749–56. doi: 10.1016/j.arth.2019.06.021

178. Chen YC, Lin YC, Chang CH, Lee SH, Chang Y. Risk Factors for Treatment Failure in Patients Who Have Knee Periprosthetic Joint Infection Treated With Two-Stage Exchange Arthroplasty as Well as Their Fate. *J Arthroplasty.* 2023 Feb;38(2):355–60. doi: 10.1016/j.arth.2022.08.033

179. Lee WS, Park KK, Cho BW, Park JY, Kim I, Kwon HM. Risk factors for early septic failure after two-stage exchange total knee arthroplasty for treatment of periprosthetic joint infection. *J Orthop Traumatol.* 2024 Feb 12;25(1):6. doi: 10.1186/s10195-024-00750-w

180. Ma CY, Lu YD, Bell KL, Wang JW, Ko JY, Wang CJ, et al. Predictors of Treatment Failure After 2-Stage Reimplantation for Infected Total Knee Arthroplasty: A 2- to 10-Year Follow-Up. *J*

Arthroplasty. 2018 Jul;33(7):2234–9. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.007

181. 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 Nov 1;6(11):ofz452. doi: 10.1093/ofid/ofz452

182. Sabry FY, Buller L, Ahmed S, Klika AK, Barsoum WK. Preoperative Prediction of Failure Following Two-Stage Revision for Knee Prosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty*. 2014 Jan;29(1):115–21. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.016

183. Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Della Valle CJ, Shen M, et al. Periprosthetic Joint Infections Caused by Enterococci Have Poor Outcomes. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):933–47. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.017

184. Corró S, Vicente M, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lung M, Corona PS. Vancomycin-Gentamicin Prefabricated Spacers in 2-Stage Revision Arthroplasty for Chronic Hip and Knee Periprosthetic Joint Infection: Insights Into Reimplantation Microbiology and Outcomes. *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):247–54. doi: 10.1016/j.arth.2019.07.043

185. Vasso M, Capasso L, Corona K, Pola E, Toro G, Schiavone Panni A. Periprosthetic knee infection: treatment options. *Orthop Rev [Internet]*. 2022 Nov 3 [cited 2024 Dec 24];14(4). Available from: <https://orthopedicreviews.openmedicalpublishing.org/article/37537-periprosthetic-knee-infection-treatment-options>

186. Petis SM, Perry KI, Mabry TM, Hanssen AD, Berry DJ, Abdel MP. Two-Stage Exchange Protocol for Periprosthetic Joint Infection Following Total Knee Arthroplasty in 245 Knees without Prior Treatment for Infection: *J Bone Jt Surg*. 2019 Feb;101(3):239–49. doi: 10.2106/JBJS.18.00356

187. Franceschini M, Pedretti L, Cerbone V, Sandiford NA. Two stage revision: indications, techniques and results. *Ann Jt*. 2022 Jan;7:4–4. doi: 10.21037/aoj-20-84

188. Barrack RL, Smith P, Munn B, Engh G, Rorabeck C. Comparison of Surgical Approaches in Total Knee Arthroplasty: *Clin Orthop*. 1998 Nov;356:16–21. doi: 10.1097/00003086-199811000-00004

189. Bruni D, Iacono F, Sharma B, Zaffagnini S, Marcacci M. Tibial Tubercle Osteotomy or Quadriceps Snip in Two-stage Revision for Prosthetic Knee Infection? A Randomized Prospective Study. *Clin Orthop*. 2013 Apr;471(4):1305–18. doi: 10.1007/s11999-012-2763-z

190. Whiteside LA. Exposure in difficult total knee arthroplasty using tibial tubercle osteotomy. *Clin Orthop*. 1995 Dec;(321):32–5.

191. 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*. 2010 Aug;468(8):2238–43. doi: 10.1007/s11999-010-1254-3

192. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2017 Mar;35(3):189–95. doi: 10.1016/j.eimc.2016.08.012

193. Oleo-Taltavull R, Vicente Gomà-Camps M, Joshi Jubert N, Corona PS. Efficacy of the

preformulated irrigation solution Bactisure® in acute periprosthetic joint infection debridement surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2024 Nov 16;25(1):775. doi: 10.1186/s13063-024-08663-z

194. Siddiqi A, Abdo ZE, Springer BD, Chen AF. Pursuit of the ideal antiseptic irrigation solution in the management of periprosthetic joint infections. *J Bone Jt Infect*. 2021 May 26;6(6):189–98. doi: 10.5194/jbji-6-189-2021

195. Mian HM, Lyons JG, Perrin J, Froehle AW, Krishnamurthy AB. A review of current practices in periprosthetic joint infection debridement and revision arthroplasty. *Arthroplasty*. 2022 Sep 1;4(1):31. doi: 10.1186/s42836-022-00136-5

196. Nahhas CR, Chalmers PN, Parvizi J, Sporer SM, Berend KR, Moric M, et al. A Randomized Trial of Static and Articulating Spacers for the Treatment of Infection Following Total Knee Arthroplasty. *J Bone Jt Surg*. 2020 May 6;102(9):778–87. doi: 10.2106/JBJS.19.00915

197. Iarikov D, Demian H, Rubin D, Alexander J, Nambiar S. Choice and Doses of Antibacterial Agents for Cement Spacers in Treatment of Prosthetic Joint Infections: Review of Published Studies. *Clin Infect Dis*. 2012 Dec 1;55(11):1474–80. doi: 10.1093/cid/cis735

198. Warwick HS, Tan TL, Rangwalla K, Shau DN, Barry JJ, Hansen EN. Effect of Antibiotic Spacer Dosing on Treatment Success in Two-Stage Exchange for Periprosthetic Joint Infection. *JAAOS Glob Res Rev* 2024 Feb 22;8(2):e23.00103. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-23-00103

199. Gililand JM, Carlson VR, Fehring K, Springer BD, Griffin WL, Anderson LA. Balanced, Stemmed, and Augmented Articulating Total Knee Spacer Technique. *Arthroplasty Today*. 2020 Dec;6(4):981–6. doi: 10.1016/j.artd.2020.08.006

200. Mazzucchelli L, Rosso F, Marmotti A, Bonasia DE, Bruzzone M, Rossi R. The use of spacers (static and mobile) in infection knee arthroplasty. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015 Dec;8(4):373–82. doi: 10.1007/s12178-015-9293-8

201. Restrepo C, Schmitt S, Backstein D, Alexander BT, Babic M, Brause HD et al. Antibiotic Treatment and Timing of Reimplantation. *J Orthop Res*. 2014 Jan :32 Suppl 1:S136-40. doi: 10.1002/jor.22557.

202. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Mar 1;65(3):569–75. doi: 10.1093/jac/dkp469

203. Tan TL, Kheir MM, Rondon AJ, Parvizi J, George J, Higuera CA, et al. Determining the Role and Duration of the “Antibiotic Holiday” Period in Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2018 Sep;33(9):2976–80.

204. Fraval A, Wang J, Tarabichi S, Parvizi J. Optimal timing for reimplantation in the setting of two stage revision for prosthetic joint infection. *Rev Esp Cir Ortopédica Traumatol*. 2023 May;67(3):246–52. doi: 10.1016/j.recot.2023.02.006

205. Chang CH, Tsai SW, Hsu KH, Chang MC, Chen WM, Su YP. The efficacy of a drug holiday test on two-stage revision for infected total knee arthroplasty. *J Chin Med Assoc*. 2019 Jun;82(6):500–4. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000055

206. Gooding CR, Masri BA, Duncan CP, Greidanus NV, Garbuz DS. Durable Infection Control

- and Function With the PROSTALAC Spacer in Two-stage Revision for Infected Knee Arthroplasty. *Clin Orthop*. 2011 Apr;469(4):985–93. doi: 10.1007/s11999-010-1579-y
207. Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the Role of Serological Testing Between Stages of Two-stage Reconstruction of the Infected Prosthetic Knee? *Clin Orthop*. 2011 Apr;469(4):1002–8. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7
208. Sousa R, Carvalho A, Soares D, Abreu MA. Interval between two-stage exchanges: what is optimal and how do you know? *Arthroplasty*. 2023 Jul 5;5(1):33. doi: 10.1186/s42836-023-00185-4
209. Bonnin M, Lustig S, Hutten D. Extensor tendon ruptures after total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016 Feb;102(1):S21–31. doi: 10.1016/j.otsr.2015.06.025
210. Divano S, Camera A, Biggi S, Tornago S, Formica M, Felli L. Tibial tubercle osteotomy (TTO) in total knee arthroplasty, is it worth it? A review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018 Mar;138(3):387–99. doi: 10.1007/s00402-018-2888-y
211. Menken LG, Berliner ZP, Korshunov Y, Cooper HJ, Hepinstall MS, Scuderi GR, et al. Risk of Instability After Revision Total Knee Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection. *Orthopedics*. 2022 May;45(3):145–50. doi: 10.3928/01477447-20220128-11
212. Chen MJW, Hung JF, Chang CH, Lee SH, Shih HN, Chang YH. Periprosthetic knee infection reconstruction with a hinged prosthesis: Implant survival and risk factors for treatment failure. *The Knee*. 2020 Jun;27(3):1035–42. doi: 10.1016/j.knee.2020.03.004
213. Touzopoulos P, Drosos GI, Ververidis A, Kazakos K. Constrained Implants in Total Knee Replacement. *Surg Technol Int*. 2015 May;26:307–16.
214. Yoon JR, Cheong JY, Im JT, Park PS, Park JO, Shin YS. Rotating hinge knee versus constrained condylar knee in revision total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Guild G, editor. PLOS ONE*. 2019 Mar 25;14(3):e0214279. doi: 10.1371/journal.pone.0214279
215. Dauwe J, Vandenneucker H. Indications for primary rotating-hinge total knee arthroplasty. Is there consensus? *Acta Orthop Belg*. 2018 Sep;84(3):245–50.
216. León-Román VE, García-Mato D, López-Torres II, Vaquero-Martín FJ, Calvo-Haro JA, Pascau J, et al. The knee prosthesis constraint dilemma: Biomechanical comparison between varus-valgus constrained implants and rotating hinge prosthesis. A cadaver study. *J Orthop Res*. 2021 Jul;39(7):1533–9. doi: 10.1002/jor.24844
217. Cottino U, Abdel MP, Perry KI, Mara KC, Lewallen DG, Hanssen AD. Long-Term Results After Total Knee Arthroplasty with Contemporary Rotating-Hinge Prostheses: *J Bone Jt Surg*. 2017 Feb;99(4):324–30. doi: 10.2106/JBJS.16.00307
218. Matar HE, Bloch BV, James PJ. Satisfactory medium- to long-term outcomes of cemented rotating hinge prosthesis in revision total knee arthroplasty: a specialist centre study with minimum four years' follow-up. *Bone Jt Open*. 2023 Oct 16;4(10):776–81. doi: 10.1302/2633-1462.410.BJO-2022-0032.R1
219. Crawford DA, Berend KR, Morris MJ, Adams JB, Lombardi AV. Results of a Modular Revision System in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2792–8. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.076
220. Conlisk N, Howie CR, Pankaj P. The role of complex clinical scenarios in the failure of

modular components following revision total knee arthroplasty: A finite element study. *J Orthop Res*. 2015 Aug;33(8):1134–41. doi: 10.1002/jor.22894

221. Neumann DRP, Hofstaedter T, Dorn U. Follow-Up of a Modular Rotating Hinge Knee System in Salvage Revision Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012 May;27(5):814–9. doi: 10.1016/j.arth.2011.08.015

222. Hester T, Mahmood S, Moftah F. Is Single Use Portable Incisional Negative Pressure Wound Therapy System Suitable for Revision Arthroplasty? *Adv Orthop Surg*. 2015 Nov 30;2015:1–4. doi: 10.1155/2015/247324

223. Newman JM, Siqueira MBP, Klika AK, Molloy RM, Barsoum WK, Higuera CA. Use of Closed Incisional Negative Pressure Wound Therapy After Revision Total Hip and Knee Arthroplasty in Patients at High Risk for Infection: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *J Arthroplasty*. 2019 Mar;34(3):554–559.e1. doi: 10.1016/j.arth.2018.11.017

224. Saade A, Urvoy JM, Luque Paz D, Baldeyrou M, Common H, Ropars M, et al. Microbiology and antibiotics after second-stage revision of periprosthetic joint infections: A two-year follow-up cohort. *Infect Dis Now*. 2022 Sep;52(6):358–64. doi: 10.1016/j.idnow.2022.06.005

225. Lu H, Wang W, Xu H, Zhou K, Zhou Z. Efficacy and safety of two-stage revision for patients with culture-negative versus culture-positive periprosthetic joint infection: a single-center retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Feb 20;25(1):160. doi: 10.1186/s12891-024-07259-7

226. Fehring KA, Abdel MP, Ollivier M, Mabry TM, Hanssen AD. Repeat Two-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Knee Infection Is Dependent on Host Grade: *J Bone Jt Surg*. 2017 Jan;99(1):19–24. doi: 10.2106/JBJS.16.00075

227. Steinicke AC, Schwarze J, Gosheger G, Moellenbeck B, Ackmann T, Theil C. Repeat two-stage exchange arthroplasty for recurrent periprosthetic hip or knee infection: what are the chances for success? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022 Jan 4;143(4):1731–40. doi: 10.1007/s00402-021-04330-z

228. Kheir MM, Tan TL, Gomez MM, Chen AF, Parvizi J. Patients With Failed Prior Two-Stage Exchange Have Poor Outcomes After Further Surgical Intervention. *J Arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1262–5. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.008

229. Porteous AJ. How I do it: 1st stage revision TKA. *The Knee*. 2020 Dec;27(6):1998–2006. doi: 10.1016/j.knee.2020.07.097

230. Wignadasan W, Ibrahim M, Haddad FS. One- or two-stage reimplantation for infected total knee prosthesis? *Orthop Traumatol Surg Res*. 2023 Feb;109(1):103453. doi: 10.1016/j.otsr.2022.103453

231. Okafor CE, Nghiem S, Byrnes J. Is 2-Stage Septic Revision Worth the Money? A Cost-Utility Analysis of a 1-Stage Versus 2-Stage Septic Revision of Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2023 Feb;38(2):347–54. doi: 10.1016/j.arth.2022.09.003

232. Klemm C, Tirumala V, Oganessian R, Xiong L, Van Den Kieboom J, Kwon YM. Single-Stage Revision of the Infected Total Knee Arthroplasty Is Associated With Improved Functional Outcomes: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Arthroplasty*. 2021 Jan;36(1):298–304. doi:

10.1016/j.arth.2020.07.012

233. Singer J, Merz A, Frommelt L, Fink B. High Rate of Infection Control with One-stage Revision of Septic Knee Prostheses Excluding MRSA and MRSE. *Clin Orthop*. 2012 May;470(5):1461–71. doi: 10.1007/s11999-011-2174-6

234. Hulleman CWJ, De Windt TS, Veerman K, Goosen JHM, Wagenaar FCBM, Van Hellemont GG. Debridement, Antibiotics and Implant Retention: A Systematic Review of Strategies for Treatment of Early Infections after Revision Total Knee Arthroplasty. *J Clin Med*. 2023 Jul 31;12(15):5026. doi: 10.3390/jcm12155026

235. Boyer B, Cazorla C. Methods and probability of success after early revision of prosthetic joint infections with debridement, antibiotics and implant retention. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021 Feb;107(1):102774. doi: 10.1016/j.otsr.2020.102774

236. 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: QUALITY OF LIFE AFTER PJI. *J Orthop Res*. 2016 May;34(5):898–902. doi: 10.1002/jor.23089

237. Van Engen MG, Carender CN, Glass NA, Noiseux NO. Outcomes After Successful Debridement, Antibiotic, and Implant Retention Therapy for Periprosthetic Joint Infection in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2024 Feb;39(2):483–9. doi: 10.1016/j.arth.2023.08.015

238. Cobo J, Escudero-Sanchez R. Suppressive Antibiotic Treatment in Prosthetic Joint Infections: A Perspective. *Antibiotics*. 2021 Jun 19;10(6):743. doi: 10.3390/antibiotics10060743

239. Mercurio M, Gasparini G, Cofano E, Zappia A, Familiari F, Galasso O. Knee Arthrodesis for Periprosthetic Knee Infection: Fusion Rate, Complications, and Limb Salvage—A Systematic Review. *Healthcare*. 2024 Apr 7;12(7):804. doi: 10.3390/healthcare12070804

240. Coden G, Bartashevskyy M, Berliner Z, Niu R, Freccero D, Bono J, et al. Modular Knee Arthrodesis as Definitive Treatment for Periprosthetic Infection, Bone Loss, and Failure of the Extensor Mechanism After Total Knee Arthroplasty. *Arthroplasty Today*. 2024 Feb;25:101261. doi: 10.1016/j.artd.2023.101261

241. Goldman AH, Clark NJ, Taunton MJ, Lewallen DG, Berry DJ, Abdel MP. Definitive Resection Arthroplasty of the Knee: A Surprisingly Viable Treatment to Manage Intractable Infection in Selected Patients. *J Arthroplasty*. 2020 Mar;35(3):855–8. doi: 10.1016/j.arth.2019.10.025

242. Razii N, Morgan-Jones R. Permanent Resection Arthroplasty of the Knee as Limb Salvage Following Recurrent Periprosthetic Infection Complicated with Osteomyelitis. *J Orthop Case Rep*. 2023;13(10):11–5. doi: 10.13107/jocr.2023.v13.i10.3916

243. Carr JB, Werner BC, Browne JA. Trends and Outcomes in the Treatment of Failed Septic Total Knee Arthroplasty: Comparing Arthrodesis and Above-Knee Amputation. *J Arthroplasty*. 2016 Jul;31(7):1574–7. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.010

244. Fedorka CJ, Chen AF, McGarry WM, Parvizi J, Klatt BA. Functional Ability After Above-the-knee Amputation for Infected Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop*. 2011 Apr;469(4):1024–32. doi: 10.1007/s11999-010-1577-0

245. Sierra RJ, Trousdale RT, Pagnano MW. ABOVE-THE-KNEE AMPUTATION AFTER A TOTAL KNEE REPLACEMENT: PREVALENCE, ETIOLOGY, AND FUNCTIONAL OUTCOME. *J*

Bone Jt Surg-Am Vol. 2003 Jun;85(6):1000–4. doi: 10.2106/00004623-200306000-00003

246. Choi HR, Burke D, Malchau H, Kwon YM. Utility of tibial tubercle osteotomy in the setting of periprosthetic infection after total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2012 Aug;36(8):1609–13. doi: 10.1007/s00264-012-1541-6

247. Chalidis BE, Ries MD. Does repeat tibial tubercle osteotomy or intramedullary extension affect the union rate in revision total knee arthroplasty?: A retrospective study of 74 patients. *Acta Orthop*. 2009 Jan;80(4):426–31. doi: 10.3109/17453670903110683

248. Chun KC. Tibial Tubercle Osteotomy vs the Extensile Medial Parapatellar Approach in Revision Total Knee Arthroplasty: Is Tibial Tubercle Osteotomy a Harmful Approach? *J Arthroplasty*. 2019;5. doi: 10.1016/j.arth.2019.07.015

249. Punwar SA, Fick DP, Khan RJK. Tibial Tubercle Osteotomy in Revision Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):903–7. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.029

250. Kitridis D, Givissis P, Chalidis B. Timing of tibial tubercle osteotomy in two-stage revision of infected total knee arthroplasty does not affect union and reinfection rate. A systematic review. *The Knee*. 2020 Dec;27(6):1787–94. doi: 10.1016/j.knee.2020.09.008

251. Segur JM, Vilchez-Cavazos F, Martinez-Pastor JC, Macule F, Suso S, Acosta-Olivo C. Tibial tubercle osteotomy in septic revision total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014 Sep;134(9):1311–5. doi: 10.1007/s00402-014-2064-y

252. Choi HR, Kwon YM, Burke DW, Rubash HE, Malchau H. The outcome of sequential repeated tibial tubercle osteotomy performed in 2-stage revision arthroplasty for infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012 Sep;27(8):1487–91. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.016

253. Zahar A, Kendoff DO, Klatte TO, Gehrke TA. Can Good Infection Control Be Obtained in One-stage Exchange of the Infected TKA to a Rotating Hinge Design? 10-year Results. *Clin Orthop Relat Res*. 2016 Jan;474(1):81–7. doi: 10.1007/s11999-015-4408-5

254. Pradhan NR, Bale L, Kay P, Porter ML. Salvage revision total knee replacement using the Endo-Model® rotating hinge prosthesis. *The Knee*. 2004 Dec;11(6):469–73. doi: 10.1016/j.knee.2004.03.001

255. Sanguineti F, Mangano T, Formica M, Franchin F. Total knee arthroplasty with rotating-hinge Endo-Model prosthesis: clinical results in complex primary and revision surgery. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014 Nov;134(11):1601–7. doi: 10.1007/s00402-014-2061-1

256. Brown LR, Clement ND, MacDonald DJ, Breusch SJ. The survivorship of the link endo-rotational hinge total knee arthroplasty: 5–12-year follow-up of 100 patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Jan;139(1):107–12. doi: 10.1007/s00402-018-3064-0

257. Koch KA, Spranz DM, Westhauser F, Bruckner T, Lehner B, Alvand A, et al. Impact of Comorbidities and Previous Surgery on Mid-Term Results of Revision Total Knee Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection. *J Clin Med*. 2023 Aug 25;12(17):5542. doi: 10.3390/jcm12175542

258. Watts CD, Wagner ER, Houdek MT, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, et al. Morbid Obesity: A Significant Risk Factor for Failure of Two-Stage Revision Total Knee Arthroplasty for Infection. *J Bone Jt Surg*. 2014 Sep 17;96(18):e154. doi: 10.2106/JBJS.M.0128

259. Rolston KVI. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther*.



2017 Mar;6(1):69–83. doi: 10.1007/s40121-017-0146-1

260. Davis JS, Metcalf S, Clark B, Robinson JO, Huggan P, Luey C, et al. Predictors of Treatment Success After Periprosthetic Joint Infection: 24-Month Follow up From a Multicenter Prospective Observational Cohort Study of 653 Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Mar 1;9(3):ofac048. doi: 10.1093/ofid/ofac048

261. Fagotti L, Tatka J, Salles MJC, Queiroz MC. Risk Factors and Treatment Options for Failure of a Two-Stage Exchange. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018 Sep;11(3):420–7. doi: 10.1007/s12178-018-9504-1

262. Zhang B, Liu Z, Liu S, Liu B, Li M, Li W, et al. Retrospective Study from a Single Center to Identify Risk Factors Associated with Reinfection in Patients Undergoing 2-Stage Revision Surgery for Periprosthetic Joint Infection. *Med Sci Monit* 2022 Jun 13;28:e936973-1–e936973-11. doi: 10.12659/MSM.936973

263. Faschingbauer M, Boettner F, Bieger R, Weiner C, Reichel H, Kappe T. Outcome of Irrigation and Debridement after Failed Two-Stage Reimplantation for Periprosthetic Joint Infection. *BioMed Res Int*. 2018 Oct 11;2018:1–8. doi: 10.1155/2018/2875018

264. 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 Jan;36(1):65–71. doi: 10.1007/s00264-011-1267-x