



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

TESIS DOCTORAL

**VALOR DEL GENOTIPADO EN EL DIAGNÓSTICO
MICROBIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR
ESTAFILOCOCOS PLASMACOAGULASA NEGATIVOS EN
CIRUGÍA ORTOPÉDICA**

AUTOR

GEMA MUÑOZ
GAMITO

DIRECTOR

JOSEP ANTON CAPDEVILA
MORELL

DIRECTORA

MARIA LUISA PEDRO-BOTET
MONTROYA



PROGRAMA DE DOCTORAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

2017

VALOR DEL GENOTIPADO EN EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR ESTAFILOCOCOS PLASMACOAGULASA NEGATIVOS EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA

0-ÍNDICE DE TABLAS	3
I- INTRODUCCIÓN	5
1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN OSTEOARTICULAR EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA	6
1.1 INCIDENCIA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO	6
1.2 FACTORES DE RIESGO	9
1.3 PATOGÉNESIS	13
1.4 MICROBIOLOGÍA	15
2. BIOFILM	18
3 DEFINICION DE INFECCIÓN OSTEOARTICULAR ASOCIADA A IMPLANTES	21
4. CRONOLOGÍA DE LA INFECCIÓN OSTEOARTICULAR ASOCIADA A IMPLANTES	23
5 TÉCNICAS DIAGNOSTICAS EN LA INFECCIÓN OSTEOARTICULAR	25
5.1 Parámetros Clínicos	25
5.2 Marcadores analíticos	26
5.3 Técnicas de imagen	33
5.4 Técnicas microbiológicas	35
5.4.1 Técnicas fenotípicas	43
5.4.2 Técnicas genotípicas o moleculares	45
6 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN OSTEOARTICULAR	54
6.1 Antibioticoterapia	54
6.2 Procedimientos quirúrgicos	56
II- HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	58
III- OBJETIVOS	60
3.1 PRINCIPAL	61
3.2 SECUNDARIOS	61
IV- PACIENTES Y MÉTODOS	62
4.1 DETERMINAR LA CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA	63
4.2. ANÁLISIS DEL SUBGRUPO DE PACIENTES PORTADORES DE MATERIAL PROTÉSICO	72
4.3. VALORACIÓN DEL IMPACTO DEL GENOTIPADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN ORTOPÉDICA	72
4.4 PREDICCIÓN DE UN MISMO PATRÓN GENOTÍPICO A PARTIR DEL ANTIBIOTIPO EN CEPAS DISCORDANTES	73

<u>V- RESULTADOS.....</u>	<u>74</u>
5.1 RESULTADOS GENERALES	75
5.2 SUBANÁLISIS DEL GRUPO DE PACIENTES PORTADORES DE MATERIAL ORTOPÉDICO	92
5.3 VALORACIÓN DEL IMPACTO DEL GENOTIPADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN ORTOPÉDICA	99
5.4 ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE PAREJAS DE CEPAS DISCORDANTES ENTRE LOS DOS MÉTODOS	100
<u>VI- DISCUSIÓN</u>	<u>103</u>
<u>VII- CONCLUSIONES</u>	<u>111</u>
<u>VIII- BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>113</u>
<u>IX- ANEXOS</u>	<u>126</u>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Microorganismos más frecuentes en los diferentes tipos de infección osteoarticular, según las características de los pacientes.....	16
Tabla 2 Criterios para el diagnóstico de infección osteoarticular.....	22
Tabla 3 Valor de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de infección osteoarticular en el preoperatorio de pacientes portadores de implantes.....	28
Tabla 4 Valor de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de infección osteoarticular según el tipo de implante.....	29
Tabla 5 Sensibilidad y Especificidad de la Procalcitonina y la Interleucina-6 en el diagnóstico de la infección osteoarticular. Revisión de la literatura.....	31
Tabla 6. Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo de los diferentes marcadores de inflamación para el diagnóstico de infección osteoarticular.....	31
Tabla 7 Sensibilidad y Especificidad de los cultivos intraoperatorios para el diagnóstico de infección osteoarticular.....	35
Tabla 8. Sonicación: variaciones metodológicas según diferentes autores.....	38
Tabla 9 Tabla comparativa de resultados microbiológicos, analíticos y por calorimetría <i>Yussuf et al (80)</i>	40
Tabla 10 Comparación de diferentes técnicas (cultivos, sonicación y calorimetría) en el diagnóstico de infección osteoarticular.....	41
Tabla 11 Comparación de las diferentes técnicas moleculares.....	53
Tabla 12 Complicaciones de las cirugías previas.....	77
Tabla 13 Tipo de cirugía expresado en frecuencia y en porcentaje.....	77
Tabla 14 Número de pacientes y porcentaje según el tiempo transcurrido desde la última intervención	78
Tabla 15 Características de los episodios actuales.....	79
Tabla 16 Relación de los microorganismos hallados en las muestras quirúrgicas y su interpretación clínica por el equipo multidisciplinar.....	84
Tabla 17 Análisis fenotípico y genotípico por episodio.....	88
Tabla 18 Concordancia en la muestra general.....	90
Tabla 19 Tabla de 2x2 Técnica fenotípica vs Técnica de genotipado.....	91
Tabla 20 Tipo de cirugía previa realizada en el subgrupo de pacientes portadores de material ortopédico.....	94
Tabla 21 Fecha de la última cirugía en el subgrupo de pacientes portadores de material ortopédico.....	94
Tabla 22 Tipo de cirugía actual en el subgrupo de pacientes portadores de material ortopédico.....	95
Tabla 23 Relación de los microorganismos aislados y su interpretación clínica por el equipo multidisciplinar únicamente en el subgrupo de portadores de material ortopédico (adaptación de la tabla 16). Se ha utilizado <i>S. epidermidis</i> como equivalente de <i>CoNS</i>	96
Tabla 24 Tabla de 2x2. Técnica Fenotípica vs Técnica de Genotipado en los pacientes portadores de material ortopédico.....	98
Tabla 25 Concordancia en el subgrupo de pacientes portadores de material ortopédico.....	99
Tabla 26 Índices de valoración del genotipado y fenotipado.....	100
Tabla 27 Antibiotipo diferencial en cepas fenotípicamente diferentes pero genotípicamente iguales ..	101
Tabla 28 Diferencias de antibiotipo por cepas.....	102
Tabla 29 Clasificación de la infección osteoarticular según la cronología.....	105

I INTRODUCCIÓN

1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN OSTEOARTICULAR EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA

1.1 Incidencia e impacto socioeconómico

Los trastornos músculo-esqueléticos representan la causa más común de dolor crónico severo y de limitaciones físicas, afectando a millones de personas. Su impacto en la salud relacionada con la calidad de vida del individuo, la sociedad y los sistemas sanitarios es enorme. Esta tendencia, además, va en aumento a causa del envejecimiento de la población y los diferentes estilos de vida relacionados tanto con la movilidad como con actividades recreativas (1). Según datos del National Health System de Reino Unido, el número de cirugías para realizar implantes ortopédicos es cada vez mayor. Sólo en Inglaterra, el número de artroplastias de rodilla aumentó de 3035 en el año 2005 a 5829 en el 2010, y el número de artroplastias de cadera de 6169 a 9200, lo que supone un incremento global del 18.4% por año en el primer caso y un 9.8% en el segundo. (2) Además, la edad media de los pacientes que requieren un implante es cada vez menor, de modo que según sus registros nacionales (3) el 35% de los pacientes en los que se les realizó un implante ortopédico tenían una media de edad inferior a los 65 años. Según otro estudio realizado por un grupo italiano, (4) se estimó que la pérdida de días de trabajo en los pacientes laboralmente activos que se sometían a cirugía ortopédica era estimado entre 805.000 y 1 millón de días, los costes hospitalarios aumentaban de 741 millones de euros a 1 billón en un período de 5 años (2005-2010) y los costes de rehabilitación aumentaban de 228 a 322 millones de euros en el mismo período. Los costes de las complicaciones postquirúrgicas se estimaban entre 3.1 y 4.4 millones de euros. El promedio global de coste por paciente se estimó alrededor de los 16.000 euros. Solamente en España, se estima que se colocan aproximadamente 30.000 artroplastias anuales, y la tasa de infección global está en torno al 3%. (5)

Las infecciones osteoarticulares engloban distintos tipos de procesos que afectan al hueso de forma primaria o bien tras una cirugía. En el primer caso, hablaríamos de las osteomielitis de origen hematógeno o las artritis sépticas y en el segundo estaríamos refiriéndonos a las cirugías que se asocian o no a implante de material de osteosíntesis o prótesis articulares. En los últimos años, parece haber un descenso de las infecciones primarias del hueso (excepto las asociadas a pie diabético y a úlceras por presión), mientras que el número de infecciones asociadas a implantes está aumentando (6)

La incidencia de infección osteoarticular en cirugía ortopédica es un problema importante, debido, sobretodo, al incremento de procedimientos quirúrgicos asociados a traumatismos o con implantación de material. El aumento de la esperanza de vida, los accidentes de tráfico y una innovación en las técnicas quirúrgicas y anestésicas que han permitido realizar intervenciones hasta hace poco impensables por el alto riesgo de mortalidad intraoperatoria o postoperatoria, hace que cada vez haya, por un lado mayor actividad quirúrgica y, en consecuencia, un incremento de pacientes en riesgo de infección. Además, hay un mayor número de pacientes portadores de biomateriales (prótesis, osteosíntesis), susceptibles de infectarse por sí mismos, fuera del acto quirúrgico en sí.

La prevalencia de la infección asociada a prótesis articulares está, en el momento actual en torno al 1%-1,5% en las de cadera y al 2,5% en las de rodilla en las mejores series (7-9) Según el Nationwide Inpatient Sample (el registro estadounidense), la tasa de infección está alrededor del 2% (10). El porcentaje de artroplastias de hombro y de codo que presentan infección está basado principalmente en estudios unicéntricos y en revisiones sistemáticas. Las artroplastias de hombro tienen porcentajes en torno a 0.8-1.1%, (11) mientras que en los codos, el porcentaje reportado es del 3.3%. (12) Una de las razones que se barajan para explicar este porcentaje elevado respecto al resto es que muchos pacientes con artroplastias en codo presentan artritis reumatoide y hay poco componente de tejido blando circundante.

En los casos de profilaxis inadecuada, este porcentaje puede aumentar hasta el 23%. Aunque inicialmente puedan parecer porcentajes bajos, suponen un gasto sanitario importantísimo (13) y además se asocian a una morbilidad nada despreciable (8, 14).

Una infección en este contexto supone la necesidad de múltiples reintervenciones, uso prolongado de antibióticos orales e intravenosos, estancias hospitalarias prolongadas, largos programas de rehabilitación ambulatoria, un mayor número de visitas de seguimiento y bajas laborales prolongadas en pacientes laboralmente activos.

Whitehouse et al (15) estudiaron las infecciones del lecho quirúrgico en cirugía ortopédica y reportaron un aumento importantísimo en el coste de los pacientes que presentaban infección. Estos pacientes presentaban una estancia hospitalaria dos semanas superior a los no infectados y representaban un coste económico cuatro veces superior. Además, los pacientes presentaban mayores limitaciones físicas y mayor reducción de la calidad de vida. Otro estudio realizado más recientemente también en EEUU reporta datos similares, objetivándose un coste tres veces mayor en los pacientes con infección periprotésica, estancias dos veces más prolongadas y tasas superiores de reingresos. (16)

Sin embargo, la infección osteoarticular sigue sin considerarse un tema prioritario en los sistemas de salud y, como consecuencia de esto, los conocimientos de los profesionales en cuanto al manejo de estos enfermos son insuficientes a día de hoy.

A pesar de que gracias a factores como la mejoría de la técnica quirúrgica, el tratamiento del aire en quirófano y la profilaxis antibiótica, las cifras actuales de infección sobre prótesis articulares tienen tendencia a descender, los costes humanos y económicos de cada infección no son para nada despreciables.

1.2 Factores de Riesgo

Basándonos en una publicación reciente de *Triantafyllopoulos et al.* (9), en la que se realizó una revisión de la literatura existente desde 1990 hasta 2014 en relación a los factores de riesgo en la cirugía de prótesis de cadera, y otros autores, a continuación se destaca lo más relevante. Los factores de riesgo se dividen en tres grupos para facilitar su comprensión, según su relación con el paciente, con la cirugía o con el microorganismo.

Factores relacionados con el paciente

Edad y género. La literatura al respecto es variable. Algunos autores han encontrado una relación en cuanto a la edad del paciente, estando más predispuestos a presentar infección los pacientes de mayor edad, con la hipótesis de que estos pacientes presentan una respuesta inmunológica deficiente a agentes infecciosos, suelen tener peor estado nutricional y probablemente más comorbilidades. Sin embargo, en otras revisiones, la infección se produce en los más jóvenes. (11). En cuanto al género, también hay controversia dependiendo de los estudios.

Obesidad. Índices de masa corporal (IMC) superiores a 35 se han relacionado con mayor riesgo de presentar cultivos intraoperatorios positivos (12) como factor independiente y también con drenajes persistentes a través de la herida (13). Del mismo modo, IMC inferiores a 25 también se han asociado con mayor riesgo de infección. (17)

Comorbilidades. A pesar de que los diferentes estudios publicados utilizan diferentes escalas de morbilidad (Escala de Charlson, escala ASA), todos coinciden en que a mayor número de comorbilidades, mayor riesgo de infección osteoarticular (14, 15). Dentro de las comorbilidades, la diabetes (16, 18), las enfermedades del tejido conectivo (17), especialmente la artritis reumatoide (19, 20) y los estados de inmunosupresión (18) parecen ser factores independientes que se asocian a mayor riesgo de infección. Otros factores que se han

relacionado han sido la anemia preoperatoria, hepatopatías, alcohol, abuso de drogas por vía parenteral, cardiopatía, neumopatía, nefropatía y alteraciones hidroelectrolíticas.

Estatus socioeconómico. Estatus bajos con pocos medios, se han relacionado con riesgo de infección osteoarticular aumentado. (14)

Factores relacionados con la cirugía

La infección de prótesis articulares, se produce en la mayoría de casos, durante su implantación, a partir de la flora cutánea del propio paciente, del personal que realiza la intervención y del medio ambiente del quirófano (10).

Factores como el número de concentrados de hematíes transfundidos, la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular y la duración de la cirugía, entre otros, podrían influir en este proceso.

Transfusión de hemoconcentrados. *Innerhofer et al.* (21) realizaron un estudio con 308 pacientes, 101 de los cuales no se transfundieron. Las tasas de infección registradas en los pacientes mostraron diferencias significativas en relación a aquéllos que recibieron una transfusión alogénica, y se confirmó como variable independiente en el análisis de regresión multivariado. Resultados similares han sido reportados por otros autores. (17, 20)

Profilaxis para enfermedad tromboembólica y coagulopatía. La administración de heparina de bajo peso molecular previa a la intervención provoca un drenaje por la herida más prolongado (12). Por este motivo debe monitorizarse muy bien el manejo farmacológico en estos pacientes. La existencia de coagulopatía (13) también predispone a aumentar el riesgo de infección.

Duración de la cirugía. Numerosos estudios establecen que cuanto mayor es el tiempo de la intervención, mayor es el riesgo de infección, puesto que el tejido está más expuesto y puede

producirse un daño mayor, no sólo por la exposición ambiental, sino por el tiempo de isquemia.(14-16)

Profilaxis antibiótica y preparación de la piel. La adhesión a los protocolos de profilaxis de cada centro y el tiempo de administración de la profilaxis se asocia a una disminución del riesgo de infección osteoarticular (14, 16). En cuanto a la preparación de la piel, un metaanálisis realizado por la *Cochrane* (22) no mostró diferencias significativas en >7000 pacientes sometidos a diferentes cirugías en el ámbito de cirugía ortopédica que se sometieron a baño con clorhexidina vs placebo.

El implante. El implante proporciona una superficie a los microorganismos sobre la que se pueden adherir y formar biocapas (biofilm). Parece que las fijaciones híbridas podrían asociarse a mayor número de revisiones por infección (10) así como el uso de espaciadores sin impregnación antibiótica. No obstante, hay un infraregistro en los estudios realizados de estos datos y puede haber factores confusores, actualmente no identificados.

Otros factores. Hay otros factores que también se han relacionado con un mayor riesgo de infección como son la anestesia general (17), la experiencia del cirujano, el volumen de casos en la institución (19), y las complicaciones postquirúrgicas (hematomas, infección, etc.). Otros autores también describen como factores clave haber sido sometido a una artroplastia previa, a revisión quirúrgica sobre una prótesis (23) e incluso una intervención quirúrgica previa, aunque ésta no afectase directamente a la prótesis (19).

Relacionados con el microorganismo

Virulencia. Algunos microorganismos son per se más virulentos que otros y hay varias hipótesis al respecto. La literatura coincide en que *S. aureus* es uno de los microorganismos más virulentos en infección osteoarticular. Algunas hipótesis van a favor de que esta virulencia se debe a la habilidad del mismo para adquirir DNA externo y enriquecer de esta manera su

respuesta inmune. *S. epidermidis* históricamente no se ha considerado un microorganismo especialmente virulento en cuanto a agresividad de infección pero precisamente su falta de agresividad le ha facilitado su transmisión entre individuos por contacto con la piel, y le ha permitido desarrollar múltiples sistemas de protección contra factores del sistema inmunológico, incluyendo péptidos antimicrobianos.

Capacidad de adhesión. En la infección de biomateriales, es crucial la capacidad de adhesión de los microorganismos, tanto a la superficie del material, como a la capacidad que tengan de adherirse entre ellos y crecer en capas. Aquéllos con mayor capacidad de adhesión, son más proclives a la formación de biofilm. En el caso de *S. epidermidis*, la capacidad de producir AtIE, una potente autolisina/adhesina que facilita la unión no covalente a vitronectina, le confiere una capacidad de adhesión importante a las superficies. Esta proteína está codificada por un locus denominado *ica* cuya expresión depende en gran medida de las condiciones ambientales. Otras proteínas clave en esta fase son las denominadas *MSCRAMM*, *SdrG*, *SdrF* y *Embp*. (24)

Una vez adherido a la superficie, *S. epidermidis* produce una adhesina que se conoce como *PAI* (*poliadesina de adhesión intracelular*) cuya síntesis está mediada por el locus denominado *icaADBC*. La producción de *PAI* favorece la unión entre células y la formación de biofilm. (25) Aunque *PAI* es la más estudiada, hay otras proteínas como las *Aap* y las *Bhp* que también parecen desarrollar un papel importante. (24)

La propia densidad celular también regula la capacidad de producción de biofilm. Es lo que se conoce como *quorum sensing* (QS). El QS es un conjunto de mecanismos que regulan la expresión de genes sobre el conjunto de células. Cada célula, de forma independiente, libera sustancias que actúan como inductores de la transcripción, tanto en la propia célula liberadora, como en las demás. El locus denominado *agr*, por ejemplo, regula a su vez la síntesis de *PAI*, entre otras, contribuyendo a la formación y estabilidad del biofilm. (25)

1.3 Patogénesis

En la patogénesis de la infección quirúrgica se encuentran involucrados el agente infeccioso, el paciente y el medio ambiente los cuales, interactúan con la calidad del cuidado brindado y el tipo de características de los procedimientos que se realizan en el paciente.

La patogénesis de la infección osteoarticular relacionadas con la presencia de implantes tienen unas características propias, diferentes de otro tipo de infecciones. El propio implante, interactúa con el resto de elementos y desempeña un papel principal dentro del proceso. (7, 14-15).

Ilustración 0-1 Interacciones entre el microorganismo, el paciente y el implante

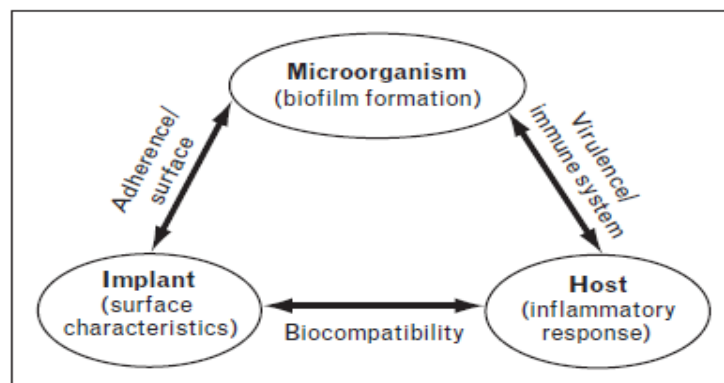


Imagen adaptada de Trampuz A, Widmer A, (14)

Se considera que los mecanismos por los que se puede producir infección de un implante son básicamente tres: por contacto directo, por contigüidad y por siembra hematológica.

La infección por contacto directo o por aerosol se inicia a través de microorganismos que están presentes en el momento de la cirugía, y que pueden afectar tanto al implante como al tejido periprotésico o a ambos. Una vez el microorganismo contacta con la superficie del implante, se adhiere a ella, y empieza a colonizarla. La mayoría de infecciones en cirugía ortopédica ocurren durante el primer año de la cirugía y se producen por este mecanismo.

El segundo mecanismo, se produce por *diseminación contigua* de una infección en un foco adyacente al implante y puede ocurrir de un modo más tardío, cuando se produce un deterioro del implante o del tejido periprotésico, como consecuencia, por ejemplo, de un traumatismo. El tercer mecanismo, que es el menos frecuente de los tres, es la colonización del implante *mediante siembra hematógica* a distancia. (10).

En cuanto al paciente, se han comentado los factores de riesgo que pueden predisponer a presentar una infección en el apartado anterior. Parece ser que uno de los factores que más pesan es el estado inmunológico y su capacidad de respuesta inflamatoria.

En relación a los implantes, también se ha comentado parcialmente en el apartado anterior. El tipo de material puede favorecer o dificultar la capacidad de adhesión de algunas bacterias. Los implantes proporcionan un soporte para el anclaje microbiano y la formación de biofilms. Aparte del tipo de material, la interfase entre el implante y los tejidos podría presentar un sistema inmune disfuncional (ha sido denominada *locus minoris resistentiae* por algunos autores) (26) . Se cree que este medio intersticial es una región de inmunodepresión local susceptible a la colonización microbiana y que ésta disminución de la respuesta inmunológica podría deberse a la generación de detritus producida por los micromovimientos del implante. (27)

En cuanto a los microorganismos, su capacidad de infección dependerá sobretodo, de su capacidad de adhesión a la superficie del implante y de su virulencia. Además, diversos estudios han demostrado que la cantidad necesaria de inóculo para producir infección en presencia de material extraño es mucho menor que en otras infecciones. Éste hecho es conocido desde hace tiempo. Ya en 1985, *Southwood et al.* (28) demostraron en conejos que, la cantidad de inóculo de *S. aureus* necesaria para producir infección en aquellos que eran portadores de prótesis, era inferior a 10^2 UFC, mientras que en ausencia de material extraño, el inóculo necesario era de 10^4 UFC.

1.4 Microbiología

La etiología de la infección osteoarticular es diversa debido, entre otros factores, a que la infección osteoarticular engloba distintos tipos de procesos. Algunos afectan al hueso de forma primaria, como en el caso de las osteomielitis de origen hematógeno o las artritis sépticas, pero también pueden ocurrir tras la cirugía, con o sin implantación de material de osteosíntesis o prótesis. Las afecciones primarias del hueso son cada vez menos frecuentes mientras que los asociados a traumatismos o a la cirugía son cada vez más numerosos, sobretodo los relacionados con implantes. (6)

S. epidermidis es el microorganismo más frecuente en las infecciones asociadas a material de osteosíntesis o material ortopédico. *Montanaro et al.* (29) analizaron una serie de 242 pacientes con infección ortopédica entre 2007 y 2011 y los compararon con otra serie de 699 pacientes del mismo grupo entre el 2000 y el 2003. En esta revisión observaron que el % de infecciones por *S. epidermidis* se había incrementado de un 31 a un 39% ($p=0.06$). Las infecciones por *CoNS* son, por tanto, un problema creciente.

A continuación, a modo resumen, se expone una tabla con la etiología más frecuente en cada tipo de infección, teniendo en cuenta las características propias del paciente:

Tabla 1. Microorganismos más frecuentes en los diferentes tipos de infección osteoarticular, según las características de los pacientes

TIPO INFECCIÓN	MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES
Artritis séptica	
Niños y adultos jóvenes	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Kingella kingae</i>
Neonatos	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> y <i>enterobacterias</i>
Adultos	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>
Ancianos, diabéticos e inmunodeprimidos	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>enterobacterias</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mieloma múltiple, esplenectomizados, anemia falciforme	<i>S. pneumoniae</i>
Factores de riesgo o enfermedad gonocócica diseminada	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Mordeduras	<i>Capnocytophaga spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>anaerobios</i>
Osteomielitis	
Adultos	<i>S. aureus</i>
Espondilitis y sacroileitis	<i>S. aureus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Brucella spp.</i>
Osteomielitis por contigüidad, pie diabético, úlceras por presión	<i>S. aureus</i> , <i>enterobacterias</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>anaerobios</i>
Infecciones postquirúrgicas o postraumáticas	<i>S. aureus</i> (incluido resistente a metilina), <i>enterobacterias</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Ancianos	<i>S. agalactiae</i>
Inmunodepresión o drepanocitosis, mieloma múltiple	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Salmonella spp.</i>
Infecciones asociadas a material de osteosíntesis	
Adultos y niños	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>infecciones polimicrobianas</i>
Reparación de fracturas abiertas	<i>Bacilos gramnegativos</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>micobacterias atípicas</i> , <i>infecciones polimicrobianas</i>
Complicadas con varias reintervenciones quirúrgicas	<i>S. aureus</i> resistente a metilina, <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Microorganismos multirresistentes</i>
Infección de prótesis articular	
Agudas	<i>S. aureus</i> , <i>enterobacterias</i>
Crónicas	<i>S. epidermidis</i> y otros estafilococos coagulasa negativa (CoNS), <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>P. acnes</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
Hematógenas	<i>S. aureus</i> y <i>S. pyogenes</i> (piel), <i>S. epidermidis</i> y otros ECN (catéter), <i>Streptococcus grupo viridans</i> y <i>anaerobios</i> (manipulaciones dentales), <i>Enterobacterias</i> , <i>S. agalactiae</i> y <i>Enterococcus spp.</i> (infección urinaria)

(Tabla adaptada de Marin et al. (26))

El tipo de material también condiciona una etiología diferente, como se reporta en la revisión exhaustiva publicada por *Tande et al.* (10), en la que en las artroplastias de cadera y de hombro se aislan *S. epidermidis* más frecuentemente que *S. aureus*, mientras que en las artroplastias de rodilla los dos microorganismos tienen frecuencias similares. En las artroplastias de hombro, sin embargo, *P.acnes* es mucho más frecuente que en otras articulaciones y en las artroplastias de codo, *S. epidermidis* y *S. aureus* representan más de las tres cuartas partes de los patógenos. Estos resultados son también congruentes con los de *Montarano et al.* (29) en los que se objetivó, además, que *S. epidermidis* era el microorganismo patógeno más frecuente en los pacientes portadores de prótesis de cadera o de rodilla, mientras que en aquellos pacientes que eran portadores de fijadores internos o externos, o bien no eran portadores de material de ningún tipo, el patógeno más frecuente era *S. aureus*.

Si bien es cierto que la etiología de la infección osteoarticular depende de muchos factores, los numerosos estudios que hay en la literatura, especialmente en cuanto a la etiología de la infección asociada a implantes, coinciden en considerar a los estafilococos como los microorganismo causales más frecuentes. (30)

2. Biofilm

El biofilm se define como una comunidad de microorganismos dentro de una matriz estructural adherida a un sustrato subyacente, que se comportan como unidades complejas y estructuradas. La infección asociada a implantes está causada principalmente por los microorganismos que crecen formando biofilms en la superficie del material implantado o en las zonas poco vascularizadas del hueso. *S. epidermidis*, *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* son los responsables del 75% de los biofilms en los dispositivos médicos (31).

En el contexto de la infección periprotésica el biofilm puede adherirse a cualquiera de los componentes de la prótesis, al cemento, al hueso, al tejido fibroso y también pueden detectarse en el líquido articular. (31)

Los microorganismos pueden clasificarse en dos formas de vida diferentes: la planctónica y la forma sésil (biofilm), existiendo un continuo biológico entre una y otra. (32) Mientras que los microorganismos planctónicos flotan libremente, tienen un metabolismo activo y se replican rápidamente, los microorganismos del biofilm existen como estructuras tridimensionales, multicelulares, rodeadas de exopolisacárido y se encuentran en fase estacionaria de crecimiento (33).

La formación del biofilm podría definirse en 4 fases: adherencia, acumulación, maduración y dispersión.

En la fase de adherencia, las bacterias planctónicas se adhieren a la superficie y empiezan a producir una matriz polimérica extracelular compuesta de polisacáridos, DNA y proteínas. Esta matriz puede reclutar e incrementar la adhesión de otros microorganismos próximos que pueden crecer y autoorganizarse en colonias estructuradas de bacterias.

En la fase de acumulación, cada bacteria segrega homopolímeros (adhesinas intercelulares) para facilitar la agregación de más bacterias planctónicas y estos polisacáridos además crean una barrera física electrostática que sirve de protección contra los péptidos antimicrobianos y contra la fagocitosis de las células del sistema inmunológico del paciente. La creación y la maduración de los biofilms están controlados por diferentes factores en la matriz y también en algunos casos, por proteínas móviles de las bacterias. La proximidad de las células, la alta densidad celular y el transporte limitado a través del biofilm crea un ambiente que produce una comunicación intercelular a través de lo que se conoce como *quorum sensing* (QS). El *quorum sensing* es un mecanismo regulador que permite a la bacteria modificar su transcripción genética basada en la densidad celular e incluso transmitirse material genético de forma transversal, como pueden ser características de virulencia o genes responsables de la resistencia antibiótica. La formación y la maduración de los biofilms están controlados por diferentes factores en la matriz y también en algunos casos, por proteínas móviles de las bacterias. La proximidad de las células, la alta densidad celular y el transporte limitado a través del biofilm crea un ambiente que produce una comunicación intercelular a través de lo que se conoce como *quorum sensing* (QS). Como ya se ha comentado anteriormente, el *quorum sensing* es un mecanismo regulador que permite a la bacteria modificar su transcripción genética basada en la densidad celular e incluso transmitirse material genético de forma transversal, como pueden ser características de virulencia o genes responsables de la resistencia antibiótica.

Ilustración 0-2 Esquema de las diferentes fases de formación de biofilm

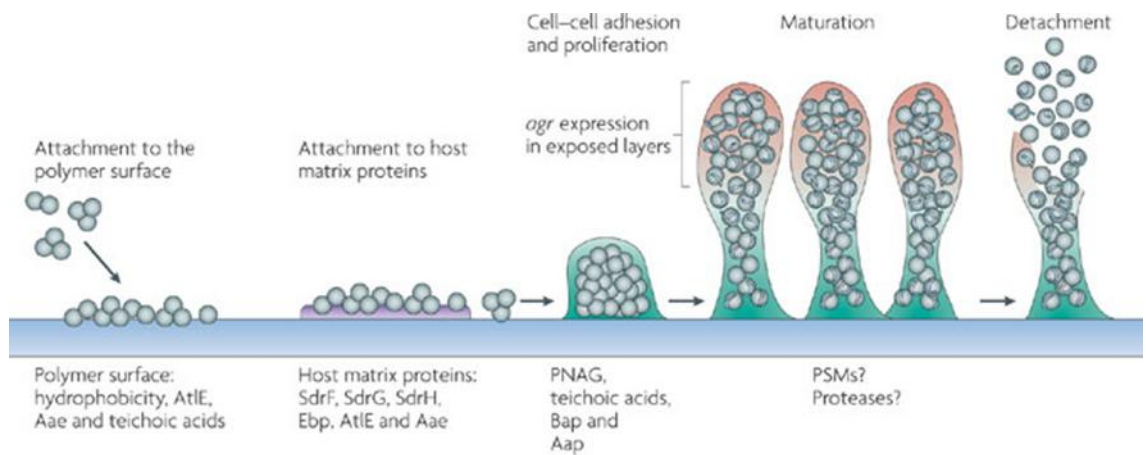


Imagen obtenida de Otto M. et al. (34)

Los biofilms se comportan como comunidades complejas y estructuradas, con una heterogeneidad funcional, de modo que parecen organismos multicelulares. (33) Las bacterias situadas en la periferia del biofilm consumen una mayor cantidad de nutrientes, mientras que aquellas más centrales entran en fase hipometabólica y pueden sobrevivir sin apenas medios.

Al ser metabólicamente menos activas, las bacterias sésiles están protegidas contra las defensas propias del paciente (31). Además, el estado de quiescencia las hacen más resistentes a los agentes antimicrobianos que, mayoritariamente, requieren que la bacteria se halle en una situación metabólicamente activa. (35) Ambas condiciones hacen que erradicar el biofilm suponga un gran reto en cuanto al abordaje terapéutico.

3 Definición de infección osteoarticular asociada a implantes

Durante estos años se ha definido la infección protésica de varias maneras, atendiendo a una combinación de criterios clínicos, microbiológicos, anatomopatológicos y radiológicos. Actualmente, las definiciones de infección osteoarticular asociada a implantes se basan en las recomendaciones realizadas por la sociedad americana de enfermedades infecciosas [*Infectious Diseases Society of America (IDSA)* (36)] en 2013 y por las recomendaciones de la sociedad de infección músculo-esquelética [*Musculoskeletal Infection Society (MSIS)*] que propone dos criterios mayores y 6 menores, debiéndose cumplir para establecer el diagnóstico de infección un criterio mayor o cuatro de los menores.

Mientras que los criterios de la *IDSA* se basan fundamentalmente en criterios clínicos y microbiológicos, los de la *MSIS* contemplan también criterios analíticos. Los criterios de ambas sociedades presentan puntos en común, como la visualización de material purulento o la presencia de un trayecto fistuloso comunicante con la prótesis y la obtención del mismo microorganismo en al menos dos cultivos intraoperatorios. La *IDSA* insiste en la identificación del microorganismo por género, especie y antibiograma. El aislamiento de un microorganismo que pudiera ser considerado contaminante, en una única muestra, no debería ser considerado *per se* como agente infeccioso, según la *IDSA*. En los criterios de *MSIS*, un único aislamiento podría considerarse agente infeccioso si se asocia a otras 3 condiciones más.

A pesar de la existencia de las dos publicaciones, sigue habiendo un vacío importante a la hora de establecer diagnósticos de seguridad basados en criterios consistentes en el campo de la infección osteoarticular.

En la tabla 2, se exponen los criterios contemplados por ambas sociedades para el diagnóstico de infección osteoarticular.

Tabla 2 Criterios para el diagnóstico de infección osteoarticular

CRITERIOS IDSA (36)	CRITERIOS MSIS (37)
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> La presencia de un trayecto fistuloso que comunica con la prótesis <input type="checkbox"/> La presencia de inflamación aguda determinada por estudio histopatológico del tejido periprotésico en un desbridamiento quirúrgico o retirada de prótesis será altamente sugestivo de infección osteoarticular <input type="checkbox"/> La presencia de purulencia sin otra etiología conocida circundante a la prótesis es evidencia definitiva para infección osteoarticular <input type="checkbox"/> Dos o más cultivos intraoperatorios o la combinación de una aspiración preoperatoria y cultivo intraoperatorio de una cepa del mismo microorganismo (indistinguible basado en los tests comunes de laboratorio incluyendo género y especie o antibiograma común), podría considerarse evidencia definitiva de infección <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> El crecimiento de microorganismos especialmente virulentos (por ejemplo, <i>S. aureus</i>) en una única muestra de tejido de biopsia o en líquido sinovial, también podría representar infección. <input type="checkbox"/> Uno de múltiples cultivos tisulares o una única muestra obtenida por aspiración de una cepa que suele ser un contaminante común (Ej, <i>CoNS</i>, <i>Propionibacterium acnes</i>) no tiene porqué necesariamente ser considerado evidencia de infección definitiva y debería ser evaluado en el contexto de otras evidencias de infección <input type="checkbox"/> La presencia de infección osteoarticular es posible incluso si no se cumplen los criterios expuestos. El clínico debe utilizar su propio juicio para determinar si lo es o no con toda la información disponible 	<p>Criterios Mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Presencia de trayecto fistuloso comunicante con la prótesis <input type="checkbox"/> Aislamiento del mismo patógeno en dos cultivos de dos tejidos diferentes o de muestras de líquido obtenidas de la prótesis afecta <p>Criterios Menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Velocidad de Sedimentación Globular >30 mm/h y Proteína C Reactiva >10 mg/L <input type="checkbox"/> Leucocitos en líquido sinovial >3000 cel/mcL <input type="checkbox"/> Porcentaje de neutrófilos >65% en líquido sinovial <input type="checkbox"/> Presencia de purulencia en la articulación afecta <input type="checkbox"/> Aislamiento de un microorganismo en una muestra de tejido periprotésico o en cultivo de líquido <input type="checkbox"/> >5 neutrófilos por campo de alta resolución en 5 campos de alta resolución observados en muestras histológicas de tejido a una ampliación de x400

4. Cronología de la infección osteoarticular asociada a implantes

Se han realizado varias clasificaciones de infección osteoarticular asociada a implantes en relación a la cronología.

Algunos autores (33) clasifican la infección osteoarticular como “precoz” si se produce en los tres primeros meses postimplante,– “tardía” si se produce entre los 3 y los 12 meses postimplante y “crónica”- a partir de los 12 meses post implante.

Las precoces y las tardías se atribuyen a microorganismos adquiridos durante la cirugía, mientras que las crónicas se atribuyen a siembra hematógena.

Según las guías de la *IDSA (Infectious Diseases Society of America)* de 2013 (36) se considera infección precoz aquella que se produce entre el primer y el tercer mes de la cirugía, “tardía” después de varios meses a uno o dos años y crónica a partir de los dos años.

La clasificación de las infecciones de acuerdo a los tiempos es relevante dado que condiciona la actitud terapéutica a seguir. Se verá con más detalle en el apartado referente al tratamiento.

Una de las clasificaciones más utilizada es la clasificación de *Tsukayama et al.* (38) que define de la siguiente manera:

- Infección postquirúrgica precoz o temprana: los primeros síntomas aparecen en el primer mes desde la implantación de la prótesis. Las manifestaciones clínicas aparecen de forma aguda y son sobretodo signos inflamatorios a nivel local, supuración por la herida quirúrgica y en algunas ocasiones fiebre,
- Infección postquirúrgica tardía: aparece a partir de los dos meses de la cirugía. Aparecen de forma larvada, el síntoma más frecuente suele ser el dolor a la movilización de la articulación.

- Infección hematológica: puede aparecer de forma precoz o tardía, pero se suele asociar a bacteriemia previa.

- Infección diagnosticada por cultivos intraoperatorios positivos: el paciente se interviene para revisión, sin sospecha clara de infección y los cultivos de las muestras intraoperatorias son positivos. Suelen ser infecciones subclínicas y con frecuencia se diagnostican cuando ya se ha realizado el implante de la prótesis. En estos casos es especialmente importante distinguir si los cultivos son verdaderamente positivos o se debe a una contaminación de la muestra.

Los variabilidad de criterios cronológicos y la falta de estandarización de la nomenclatura, dificulta la interpretación homogénea de la literatura existente.

5 Técnicas diagnósticas en la infección osteoarticular

Por las características propias de este tipo de infección, tanto el diagnóstico de la presencia o ausencia de infección, como el diagnóstico etiológico son decisivos para poder realizar un abordaje adecuado. El diagnóstico microbiológico que implica la identificación del agente etiológico en el cultivo y la determinación de su patrón de sensibilidad a los antibióticos (6) no es sencillo y se utilizan diferentes métodos para poder identificar tanto la existencia de infección como la tipificación del agente causal.

5.1 Parámetros Clínicos

El diagnóstico de infección osteoarticular por parámetros clínicos es altamente difícil. La historia clínica y una minuciosa exploración física son de gran valor, aunque no determinantes. La presencia de una fístula o de signos inflamatorios son indicativos de infección, pero en muchos casos, el dolor local es el único síntoma existente y es difícil atribuirlo únicamente a infección, sobretodo en las infecciones no agudas. *Rodríguez Baño et al* (39) reportaron los siguientes síntomas como los más frecuentes en la infección de prótesis de cadera: supuración (79%), dolor articular (67%), signos de inflamación local (63%), fiebre (46%), fístula crónica (33%), infección superficial (23%). En rodilla, los síntomas más frecuentes fueron: dolor (88%), signos inflamatorios a nivel local (78%), supuración (59%) , fiebre (41%) y fístula crónica (22%).

5.2 Marcadores analíticos

Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

La **proteína C reactiva (PCR)** es una proteína de fase aguda. Los niveles normales dependen del método utilizado y habitualmente es de 0.5 mg/dL o 5 mg/L. Los niveles de PCR son independientes de la edad, del sexo, de la pérdida de sangre y de la anestesia.

El procedimiento quirúrgico en sí, la administración de esteroides o de otros inmunosupresores y /o el hematoma postquirúrgico puede influir en los niveles de PCR. Es característico que sus valores aumenten dentro de las primeras 6-24h de la intervención como respuesta al proceso inflamatorio y tiene una vida media de aproximadamente un día. Habitualmente tiene un pico en el 2-3 día del postoperatorio y posteriormente disminuye de forma progresiva si no hay complicaciones. Sin embargo, la velocidad de normalización de los valores depende de varios factores, uno de ellos el tipo de cirugía. Bilgen et al. (40) demostraron que los niveles de PCR se normalizan a las tres semanas después de una artroplastia de cadera no complicada y que en cambio, en la artroplastia de rodilla, no se normalizan hasta finales del segundo mes post-intervención.

Niveles persistentemente elevados de PCR en el postoperatorio, o bien en aumento, podría indicar infección en el lecho quirúrgico (41)

La **velocidad de sedimentación globular (VSG)** es un test hematológico no específico, con una especificidad diagnóstica baja. Los valores de normalidad oscilan entre 3 y 20 mm/h. El pico post intervención suele darse alrededor del 5º día y, del mismo modo que la PCR, sus valores postoperatorios también varían según el tipo de cirugía, pero permanecen elevados durante más tiempo. Para la artroplastia de cadera no complicada, se normaliza hacia el final del tercer mes postoperatorio y para la cirugía de rodilla en el noveno. (40)

Se han reportado sensibilidades de alrededor del 75% y especificidad del 11% para artritis sépticas. Su rendimiento en infección periprotésica es algo mejor (Sensibilidad entre el 82-93% y especificidad entre el 66-85%) pero presenta mucha variabilidad.

El valor de la VSG para el diagnóstico de infección en la cirugía de columna o de hombro es aún más controvertido. El valor pico de VSG en la cirugía de columna se produce antes que en las cirugías de rodilla o de cadera (en el cuarto día) y además, se normaliza en las primeras dos semanas. (42) Se han descrito diferentes valores dependiendo del tipo de intervención, obteniendo valores más elevados en las cirugías de fusión que en las discectomías, sin que ello sea indicativo de infección y algunos autores han demostrado que valores elevados de VSG en el postoperatorio de columna, sin asociarse a otros signos, no se correlacionan con un mejor o peor resultado clínico. (43)

Algunos autores han reportado un aumento de la sensibilidad diagnóstica utilizándola en combinación con la PCR pero otros autores la consideran obsoleta. (44).

En la tabla 3 se muestra una revisión de la literatura realizada por el grupo de *Piper K et al.* (45) en la que se expresan los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, así como los puntos de corte, para PCR y VSG, en el preoperatorio de pacientes con infección de prótesis de cadera y rodilla.

Tabla 3 Valor de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de infección osteoarticular en el preoperatorio de pacientes portadores de implantes

	Primer Autor	Tipo de implante	Num. artroplastias	Punto de corte (VSG, mm/h; PCR, mg/L)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	
VSG	Greidenaus	Rodilla	145	≥22.5	93	83	71	96	
	Spangehl	Cadera	171	>30	82	85	58	95	
	Austin	Rodilla	296	>30	82	85	58	95	
	Schinsky	Cadera	235	>30	97	39	42	96	
	Baré	Rodilla	295	>30	63	55	39	77	
	Bernard	Cadera/Rodilla	171	≥30	87	47	94	26	
	Levitsky	Cadera/Rodilla	72	>30	60	65	25	90	
	Feldman	Cadera/Rodilla	33	>50	79	78	No reportado	No reportado	
	PCR	Greidenaus	Rodilla	145	≥13.5	91	86	74	95
		Bottner	Cadera/Rodilla	78	>32	95	96	91	98
Spangehl		Cadera	142	>10	96	82	74	99	
Austin		Rodilla	296	>10	96	82	74	99	
Schinsky		Cadera	235	>100	94	71	59	96	
Baré		Rodilla	295	>10	60	63	45	76	
Bernard		Cadera/Rodilla	228	≥10	97	81	98	71	
Fink		Rodilla	145	>13.5	73	81	59	89	
Müller		Cadera	50	>5	95	62	88	80	
Virolainen		Cadera/Rodilla	68	>10	79	68	No reportado	No reportado	

(adaptado de Piper K et al (45))

En este mismo estudio (45), se realizó un análisis con una muestra propia de 636 pacientes. Se habían excluido del estudio todos aquellos pacientes que de base padecían alguna enfermedad de tipo inflamatorio y que pudiesen tener valores permanentemente elevados de PCR o de VSG y se realizó la determinación de los mismos un mes previo a la cirugía. Analizaron los valores en grupos separados, según el tipo de cirugía (rodilla, cadera, hombro y columna) y concluyeron que los valores de estos marcadores son más elevados en pacientes con infección de implante de rodilla y de columna, en relación al resto y que presenta muy poca sensibilidad para el diagnóstico de infección en artroplastia de hombro, incluso ajustando de forma óptima los puntos de corte. Se adjunta un resumen de la tabla de resultados.

Tabla 4 Valor de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de infección osteoarticular según el tipo de implante

		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor Predictivo Positivo (%)	Valor Predictivo Negativo (%)	Área bajo la curva ROC	Valor de la <i>p</i> (regresión logística)
Rodilla	VSG>19 mm/h o PCR >14.5 mg/L	94 (77/82)	69 (149/215)	54 (77/143)	97 (149/154)	0.82	<0.0001
Cadera	VSG>13 mm/h o PCR >10.3 mg/L	88 (30/34)	55 (103/187)	26 (30/114)	96 (103/107)	0.72	<0.0001
Hombro	VSG>26 mm/h o PCR >7 mg/dL	63 (12/19)	73 (33/55)	50 (12/24)	83 (33/40)	0.68	0.01
Columna	VSG>45mm/h o PCR >4.6 mg/dL	79 (11/14)	67 (27/40)	46 (11/24)	90 (27/30)	0.73	0.01

(adaptado de Piper K et al (45) Serie propia de 636 pacientes

Biomarcadores séricos

Las interleucinas son proteínas liberadas por el sistema inmune en presencia de inflamación. La interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF) en concreto, son segregadas por los monocitos en respuesta a la infección local (46). En cuanto a la implantación de prótesis, algunos autores han demostrado una mayor secreción de interleucina 1 (IL-1), IL6 y TNF en pacientes con fallo de la misma comparándolos con pacientes sometidos a un implante primario (47, 48). *Bottner et al.* (49) han publicado un estudio en el que comprobaron que en una serie de pacientes sometidos a revisión quirúrgica de un implante ortopédico por diversos motivos, IL-6 y TNF, en combinación con la proteína C reactiva, eran marcadores muy específicos de infección articular. La procalcitonina es una macromolécula glucoproteica que se sintetiza en las células C del tiroides de forma importante en estados inflamatorios y que tiene una utilidad ampliamente reconocida como marcador de sepsis bacteriana.

Glehr et al (50) publicaron un estudio en 2014 en el que compararon los resultados de IL-6 y procalcitonina, solos y en combinación con otros parámetros analíticos de inflamación, e hicieron una comparación con los resultados obtenidos por otros autores, que se exponen en las siguientes tablas, adaptadas del artículo.

Tabla 5 Sensibilidad y Especificidad de la Procalcitonina y la Interleucina-6 en el diagnóstico de la infección osteoarticular. Revisión de la literatura.

Estudio	PROCALCITONINA			INTERLEUCINA-6		
	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Martinot et al. (51)	0.5 ng/mL	55 %	94 %	–	–	–
Bottner et al. (49)	0.3 ng/mL	33 %	98 %	12.0 pg/mL	95%	87%
Hugle et al. (52)	0.1 ng/mL	100 %	46 %	–	–	–
	0.25 ng/mL	93 %	75 %	–	–	–
Glehr et al. (50)	0.35 ng/mL	90 %	33 %	2.6 pg/mL	94 %	53 %
	0.06 ng/mL	81 %	54 %	4.7 pg/mL	86 %	67 %

Tabla 6. Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo de los diferentes marcadores de inflamación para el diagnóstico de infección osteoarticular

Parámetro	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
PCR + IL-6	84%	68%	82%	71%
PCR+ procalcitonina	83%	83%	89%	74%
PCR + leucocitos	93%	59%	81%	81%
IL-6 + procalcitonina	83%	68%	81%	71%
IL-6 + leucocitos	89%	50%	75%	73%
Procalcitonina + leucocitos	73%	79%	86%	63%

PCR= Proteína C Reactiva, IL-6= interleucina 6.

Aunque la determinación de las interleucinas y de la procalcitonina podría ser de utilidad en el diagnóstico de infección osteoarticular, según los resultados publicados, continúa siendo más sensible la combinación de la determinación de la proteína C reactiva y los leucocitos.

Biomarcadores en Líquido Sinovial

Según una revisión reciente de *Parvizzi et al.* (53) podríamos dividir los biomarcadores de líquido sinovial en dos grupos: las citocinas (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α), que son liberadas por los macrófagos, pero que son poco específicas y pueden estar elevadas en otras condiciones de inflamación, y los biomarcadores con función antimicrobiana. Estos últimos serían la esterasa leucocitaria (LE), la α -defensina humana, la β -defensina PCR sinovial y la catelicidina LL-37. La LE es un enzima que secretan los neutrófilos activados y que se utiliza en otro tipo de infecciones, como las urinarias, en tiras reactivas con reacciones colorimétricas. *Tischler et al* (54) y *Wetters et al.* (55) reportaron altas sensibilidades y especificidades de este test aplicado a la detección de infección osteoarticular, pero sólo son aplicables si la muestra está completamente libre de sangre.

Las defensinas humanas son péptidos microbicidas activos contra bacterias gram negativas, gram positivas, hongos y virus encapsulados. Las de tipo alfa, se encuentran particularmente en neutrófilos, en algunas poblaciones de macrófagos y en las células de Paneth y se producen como respuesta a productos microbianos o a citocinas pro-inflamatorias.

Deirmeingiam et al. (56) han reportado sensibilidades y especificidades para el diagnóstico de la infección osteoarticular del 97 y 96%, respectivamente.

La PCR sinovial se sintetiza en el hígado como respuesta a la inflamación aguda cuando hay un número incrementado de macrófagos. *Parvizzi et al* (57) encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores encontrados en los líquidos sinoviales de pacientes sépticos en comparación con pacientes asépticos. La media fue de 40 mg/L vs 2mg/L, respectivamente con $p < 0.0001$ y el estudio encontró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% cuando se establecía el punto de corte en 9.5 mg/L.

El péptido LL-37 es una catelicidina y es un péptido antimicrobiano que induce IL-8 y regula la respuesta inflamatoria. Gollwitzer et al. (58) demostraron sensibilidades del 80% y especificidades del 85% con un área bajo la curva de 0.875 cuando se encontraba elevado en el líquido sinovial.

5.3 Técnicas de imagen

Radiografía convencional

La radiografía convencional no es útil en las infecciones tempranas, pero puede ser de utilidad a la hora de excluir otras causas para la explicación de los síntomas (19) . La infección crónica, sin embargo, puede causar pérdida de masa ósea y evidencia de aflojamiento alrededor de un implante, aunque estos cambios no son específicos de infección.

Resonancia Magnética

Habitualmente no suele ser de utilidad debido a su alta artefactación por el material metálico.

Técnicas de medicina nuclear

La medicina nuclear también se aplica al diagnóstico de infección osteoarticular. La gammagrafía ósea combinada con leucocitos marcados puede aportar aumento diagnóstico si se evidencia captación del radioisótopo y dentro de las técnicas de medicina nuclear, debido a su accesibilidad, es la más utilizada. No obstante, tiene limitaciones, sobretodo porque si bien tiene una especificidad alta, es una técnica con un valor predictivo positivo bajo. Incluso se han realizado estudios con gammagrafía en tres fases y siguen sin obtenerse resultados satisfactorios en cuanto a sensibilidad, con el añadido que se trata de una técnica más cara que la gammagrafía convencional y poco disponible (59). Se han desarrollado otras técnicas como la tomografía emisora de positrones (PET) con 18-fluorodeoxiglucosa, que ha demostrado ser efectiva para evaluar la evolución de osteomielitis y de prótesis infectadas (43).

Hay bastantes estudios experimentales con diferentes radioisótopos, uno de los más estudiados ha sido el ciprofloxacino marcado, ya que su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la topoisomerasa II, que es una enzima necesaria para la replicación y transcripción del ADN que está presente en todas las bacterias vivas en división y difiere estructuralmente de la de los mamíferos. El ^{99m}Tc -Ciprofloxacino es el primer radiotrazador que no depende directamente de los mecanismos de defensa del hospedador para la detección de los procesos infecciosos y, por ser una molécula pequeña puede moverse hacia dentro y hacia fuera en los tejidos inflamados, persistiendo en las infecciones bacterianas. Además, no tiene prácticamente captación en la médula ósea y no es dependiente del proceso de osteogénesis. Sin embargo, a pesar de que hay muchos estudios publicados, los resultados son muy variables. *Auletta, Signore et al.* realizan una revisión exhaustiva de la literatura (60) en la que ponen de manifiesto la dificultad para la detección y monitorización de la efectividad de la terapia antimicrobiana mediante antibióticos de diferentes grupos marcados con

radioisótopos. Uno de los motivos para esta dificultad es la variabilidad en la interpretación de los resultados. Ninguno de los antibióticos marcados con radioisótopos se han podido comercializar debido a su poca especificidad y sensibilidad. En la mayoría de ocasiones son específicos pero solo para un tipo de bacteria. Los diferentes estudios no son comparables entre sí debido a que utilizan diferentes sujetos (ratones, ratas, conejos), el número de bacterias utilizado para inducir la infección también es muy variable entre las diferentes publicaciones y esto comporta que sea un factor muy limitante a la hora de comparar resultados de sensibilidad y elaborar conclusiones.

5.4 Técnicas microbiológicas

El gold estándar para el diagnóstico de infección aún continúa siendo el cultivo de muestras intraoperatorias y/o de líquido articular (61). Sin embargo, los cultivos microbiológicos estandar tienen una sensibilidad y especificidad moderadas. Según los diferentes estudios reportados hasta la actualidad, puede variar entre un 60 y un 85%, y la especificidad entre un 80 y un 100%. (14, 62). En la tabla 7 se exponen algunos ejemplos de los resultados publicados por diferentes autores.

Tabla 7 Sensibilidad y Especificidad de los cultivos intraoperatorios para el diagnóstico de infección osteoarticular

	Fink et al (63)	Della Valle et al (64)	Mulcahy et al (65)	Malhotra et al (66)	Barrack et al (67)	Marín et al (68)
Sensibilidad	0.73	0.8	0.69	0.44	0.6	0.87
Especificidad	0.95	0.93	0.91	0.91	0.88	0.37

El número de muestras también es importante para aumentar la sensibilidad aunque es un tema controvertido en la literatura cuál es la cantidad ideal. Para la cirugía de cadera y de rodilla se recomienda recoger entre 5 y 6 muestras (58), sin embargo no hay datos en relación a las recomendaciones para la cirugía de hombro (59) Se han reportado sensibilidades del 50.0%, 54.1%, 66.7% y 72.7% según se recogiesen 2, 3, 4 o 5 muestras o más, respectivamente (60). *Marin et al* (6) reportan sensibilidades de 0.87 (0.66-0.94) cuando se recogen entre 5-6 muestras intraoperatorias vs 0.43(0.32-0.61) cuando se cultivan 3. La especificidad sin embargo, en su estudio pasa de ser de 0.67 (0.56-0.76) en el primer caso, vs 0.98 (0.93-0.99) en el segundo.

Haber recibido tratamiento antibiótico previo también disminuye la rentabilidad de los cultivos intraoperatorios. *Trampuz et al.* (60) reportaron una sensibilidad del 76.9, en aquellos pacientes cuya última dosis de antibiótico se había administrado más allá de los 14 días previos a la intervención y, por tanto, previamente a la recogida de las muestras. Esta sensibilidad disminuyó hasta el 47.8 en los pacientes que habían recibido antibiótico entre los 4 y 14 días previos y fue de 41.2 si habían recibido tratamiento en los 3 días anteriores ($p < 0.001$).

El diagnóstico de infección es especialmente difícil en aquellos casos que asocian material extraño. Por eso, seguir una metodología estricta y sistemática en la recogida de las muestras es fundamental, puesto que condicionarán los resultados microbiológicos. (69). *Maathuis et al* . (70) demostraron en su estudio la existencia de contaminación cruzada de muestras intraoperatoria si se utilizaba el mismo material quirúrgico para la extracción de las muestras intraoperatorias. Si tenemos en cuenta la definición actual de infección, como la presencia de la misma cepa (género, especie y antibiograma) en dos muestras intraoperatorias, haber seguido un buen procedimiento a la hora de la recogida de las muestras es crucial para la interpretación de los resultados obtenidos y condicionará la conducta a seguir.

Asimismo, las muestras deben remitirse al laboratorio de microbiología para su análisis en menos de 6h, para disminuir la posibilidad de contaminación y minimizar el deterioro de las mismas.

Desde el punto de vista del laboratorio de microbiología, la identificación de los microorganismos en las muestras tampoco es sencilla. Los pacientes portadores de material extraño, presentan bacterias en estado estacionario: son bacterias sésiles de la placa de biofilm, adheridas a la superficie del material. Estas bacterias, debido a este estado hipometabólico, son de un tamaño más pequeño al habitual, sobreviven con pocos nutrientes y presentan un crecimiento mucho más lento del habitual. Son las denominadas *Small Colony Variants* y, pueden pasar desapercibidas si no se buscan intencionadamente. En el diagnóstico microbiológico de la infección osteoarticular, se aconseja dejar los cultivos un tiempo más prolongado del habitual antes de desestimarlos como negativos o se cultivan en medios enriquecidos para facilitar el crecimiento e identificación de estas bacterias.(71-73)

Por todas estas dificultades, de forma constante se intentan desarrollar otros procedimientos que aumenten el rendimiento del gold estándar actual. La utilización de las botellas de hemocultivos para cultivar el líquido sinovial (74) es un buen ejemplo de ello y se han obtenido muy buenos resultados, sobretodo para el diagnóstico de infecciones agudas.

A continuación se explican con más detalle, dos técnicas basadas en principios diferentes, pero que el objetivo de ambas es el de aumentar la sensibilidad de los cultivos intraoperatorios. Una de ellas es la sonicación, que se ha extendido y forma parte de la práctica habitual en muchos centros, y la otra es la calorimetría, de uso mucho más reducido.

Sonicación

La sonicación es una técnica que se basa en el principio de intentar desprender bacterias de la superficie del material extraño (prótesis, osteosíntesis) mediante la vibración

por ultrasonidos. Para eso, se sumerge el material en una solución líquida y se sonica. Posteriormente, este líquido se cultiva y se procede a la identificación de los microorganismos. El primer estudio publicado (75) consiguió aumentar la sensibilidad del cultivo convencional de un 60.8 a un 99.2%. A partir de aquí, diferentes equipos han incorporado la sonicación como método de rutina en sus laboratorios de microbiología como ayuda en la práctica clínica habitual. Sin embargo, la sonicación no es un método excluyente del resto de técnicas y la interpretación clínica de los resultados por el equipo de especialistas es fundamental a la hora de valorar el resultado. Hay otros estudios publicados sobre sonicación, pero hay variabilidad en cuanto a la metodología utilizada. En la tabla 8 se exponen algunos ejemplos:

Tabla 8. Sonicación: variaciones metodológicas según diferentes autores

	MARÍN (6)	ESTEBAN (62)	ACHERMANN (76)	TRAMPUZ (75)	MONSEN (77)	PIPER (78)	HOLINKA (79)
SOLUCIÓN TAMPÓN (BUFFER)	PBS	PBS	RINGER	RINGER	PBS o SALINE	RINGER	RINGER
VOLUMEN	50-400 ml	50 ml	50-200 ml	400 ml	?	400 ml	?
FRECUENCIA DE SONICACIÓN	40 kHz	?	40 kHz	40 kHz	40 kHz	40 kHz	35 kHz
TIEMPO	5 mn	5 mn	1 mn	5 mn	7 mn	5 mn	5 mn
VORTEX	No	No	30 segundos antes y después de sonicar	30 segundos antes y después de sonicar	No	30 segundos antes y después de sonicar	30 segundos antes y después de sonicar
CENTRIFUGACIÓN	3000rpm 20 mn	3000 rpm 20 mn	2600 rpm 15 min	2600 rpm 15 min	3200 rpm 20 mn	3150g 5 mn	2500 rpm 15 mn
CONTENEDOR	Contenedor de plástico	Bolsa de plástico	Contenedor de plástico	Contenedor de propileno	Contenedor de cristal	Contenedor de propileno	Nalgene™

Calorimetría/Microcalorimetría

La calorimetría es una técnica no específica que permite medir el calor generado por los procesos biológicos en las células vivas. Se ha reportado que los microorganismos producen un promedio de 1-3 μW de calor por célula. La replicación exponencial de los microorganismos producen cambios térmicos en el tiempo que pueden documentarse a tiempo real por la calorimetría. La técnica permite detectar diferencias de calor de menos de 1 μW , que ocurre en un período variable de minutos a horas si los microorganismos crecen de forma exponencial en el medio apropiado. El tiempo de detección depende del número inicial de microorganismos, del ratio de replicación y del calor producido por célula y es significativamente más breve que el de los cultivos convencionales, que se basa en la detección del crecimiento en las placas de agar o en los medios líquidos.

Hay muy pocos estudios publicados sobre la aplicación de la calorimetría en el diagnóstico de infección oteoarticular (80-81) pero coinciden en que es una técnica que podría ser de utilidad por su alta sensibilidad y reproducibilidad tanto en pacientes portadores de implantes, como en otros tipos de infección osteoarticular. En el estudio de *Yussuf et al.* (80) se utiliza para diferenciar artritis sépticas de otros tipos de artritis, utilizando como muestra el líquido sinovial y se obtiene una sensibilidad del 89%. A continuación se presenta un gráfico de dicho artículo en el que se muestran las curvas del flujo de calor de los pacientes con artritis séptica (Gráfica XX) y una tabla comparativa de los resultados (Tabla 9).

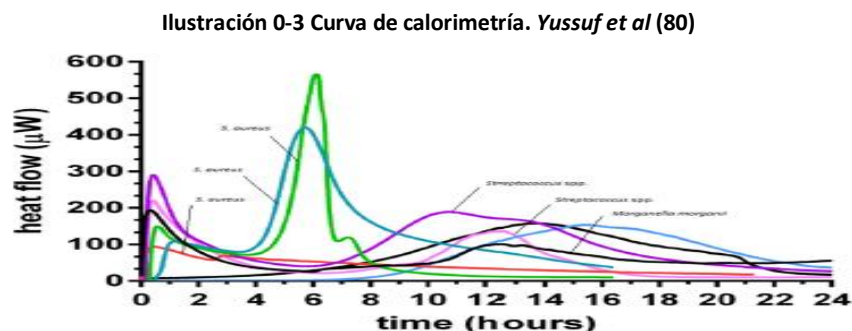


Tabla 9 Tabla comparativa de resultados microbiológicos, analíticos y por calorimetría *Yussuf et al (80)*

Resultados microbiológicos y de laboratorio en 9 pacientes con artritis séptica y 81 con artritis no séptica			
Resultados	Artritis séptica (n=9)	Artritis no séptica (n=81)	P= Valor
Líquido sinovial			
Recuento leucocitario ($\times 10^3/\text{mm}^3$), media \pm DE	18.6 \pm 20.3	15.3 \pm 21.1	0.38
Recuento de neutrófilos (%), media \pm DE	88 \pm 7.1	78.5 \pm 26.4	0.45
Resultados positivos del Gram n (%)	4 (44%)	0	<0.001
Resultados positivos de cultivos n (%)	6 (67%)	3 (4%)	<0.001
Resultados positivos de calorimetría n (%)	8 (89%)	1 (1%)	<0.001
Sangre			
Resultados positivos de hemocultivos n (%)	4 (44%)	0	<0.001

A pesar de que una de las limitaciones más importantes del estudio es el tamaño muestral, es interesante desde el punto de vista del uso potencial de la técnica.

En otro estudio realizado por el grupo de *Borens et al (81)* exploran la rentabilidad de la técnica para el diagnóstico de infección osteoarticular, combinada con la sonicación. Para este estudio, se realiza la calorimetría utilizando el líquido obtenido tras sonicar los diferentes dispositivos externos y no sólo demuestran la alta sensibilidad, sino que evidencian la rapidez de la técnica en detectar el crecimiento de los diferentes microorganismos. Se exponen los resultados del estudio en la siguiente tabla:

Tabla 10 Comparación de diferentes técnicas (cultivos, sonicación y calorimetría) en el diagnóstico de infección osteoarticular

Comparación de cultivos convencionales, sonicación y microcalorimetría del líquido sonicado				
Microrganismo	Cultivo periprotésico (n=39)	Cultivo de sonicación	Microcalorimetría del líquido de sonicación	Tiempo de detección a 20 μ W por calorimetría Media (rango) horas
Resultados positivos	12	10 (83%)	12 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	6	5	-	8.4 (0.2–15.5)
<i>S. aureus</i>	5	5	-	13.2 (2.0–20.9)
<i>S. capitis</i>	1	1	-	9.9 (9.9)

Borens et al (81)

La técnica se propone como un primer screening de infección que podría ser de utilidad en la práctica clínica habitual, pero aún no se han publicado estudios posteriores con más datos utilizando la combinación de ambas.

Técnicas de tipificación

Las técnicas de tipificación se han clasificado tradicionalmente en fenotípicas (basadas en características bioquímicas o fisiológicas de los microorganismos) y genotípicas o moleculares (basadas en el estudio del ADN) (82).

Las técnicas fenotípicas son las técnicas más habituales para la identificación microbiológica en la práctica clínica habitual. Sin embargo, se usan cada vez con menos frecuencia en la investigación de brotes epidemiológicos por los problemas de baja reproductibilidad y poder discriminativo (82). En este contexto, son las técnicas de tipificación genotípicas las más utilizadas puesto que pueden aplicarse a un número mayor de especies microbianas, son más reproducibles y tienen mayor poder discriminativo. El interés de estas técnicas radica en su capacidad para establecer la relación genética (clonalidad) que existe entre aislados implicados en un brote, además de ser herramientas muy útiles para confirmar la fuente de infección o reservorio.

En los últimos años, se ha producido un avance importante en el desarrollo y aplicación de estas técnicas moleculares en la investigación de brotes. Sin embargo, hay descrita poca aplicación de estas técnicas en otras situaciones más relacionadas con la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

Los métodos genotípicos basados en la amplificación y o análisis secuencial de targets específicos han mostrado gran sensibilidad en la identificación de agentes bacterianos de crecimiento lento o de crecimiento inexistente en infecciones de hueso o de prótesis (9) (83) (48) (84)

5.4.1 Técnicas fenotípicas

Las técnicas fenotípicas se basan en la identificación de los microorganismos mediante su respuesta a la acción de los antibióticos. En base a esta respuesta, se elabora el antibiograma de cada uno de ellos.

El antibiograma tiene como objetivo evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos. Estas pruebas se basan en la difusión o en la definición de la concentración mínima inhibitoria. Para realizar una correcta interpretación del antibiograma debe realizarse una identificación previa a nivel de especie y de género del microorganismo. De no ser así, la interpretación puede ser errónea.

Los fenotipos de sensibilidad o de resistencia están definidos por el conjunto de datos obtenidos en el antibiograma, siempre para antibióticos de la misma familia, relacionados por mecanismos de actuación comunes o mecanismos de resistencia compartidos y es de vital importancia que la sensibilidad obtenida se realice siempre en conjunto, analizando grupos de antibióticos pertenecientes a una misma familia. En ocasiones, deben estudiarse antibióticos que no son vigentes en la práctica clínica, pero que son fundamentales para inferir los mecanismos de resistencia. De este modo, además de predecir la respuesta a determinados antimicrobianos, por su mecanismo de acción, también pueden servir como marcadores específicos en la identificación de los microorganismos.

Hay varias técnicas para realizar el antibiograma de un microorganismo. A continuación se explican las técnicas más utilizadas:

La técnica de difusión (disco-placa / E-test) se basa mediante la aplicación de una cantidad constante de antimicrobiana en un reservorio (disco de papel) sobre una placa en la que se ha cultivado un microorganismo. De este modo, se forma un gradiente de difusión del antimicrobiano y se puede visualizar la inhibición del crecimiento del microorganismo. El

diámetro obtenido depende de la concentración de antimicrobiano y de la susceptibilidad del microorganismo, pero también depende de otros factores como de la capacidad del propio antimicrobiano para difundir en el medio de cultivo, del espesor de la capa de agar, de la temperatura, de la fase de crecimiento del inóculo, de la cantidad y también de la velocidad de duplicación del microorganismo.

Ilustración 0-4



A. Técnica Disco-Placa; B. Técnica E-Test

La técnica de dilución se basa en la determinación del crecimiento del microorganismo en la presencia de concentraciones crecientes de antimicrobiano que se encuentra diluido en el medio de cultivo.

Sistemas automatizados [API/(VITEK-bioMérieux)]. La identificación de las bacterias se basa en la inoculación de una suspensión de microorganismos en tarjetas con determinados paneles de reacciones bioquímicas. La presencia de enzimas y/o de productos metabólicos generados durante el periodo de incubación reaccionan con los sustratos contenidos en los microtubos y

desarrollan en los mismos una coloración que puede aparecer en forma espontánea o con el agregado de algún reactivo para su revelado. La interpretación de los resultados se basa en la observación de las coloraciones desarrolladas, ésta se lleva a cabo mediante la comparación del color obtenido en cada microtubo con el que muestra la carta de colores. De acuerdo a esa interpretación se puede establecer un resultado positivo (+) o negativo (-). La sensibilidad antimicrobiana se lleva a cabo en forma similar a través de tarjetas que contienen diluciones estandarizadas de distintos antibióticos correspondientes a los puntos de corte de sensibilidad establecidos por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards*.

Ilustración 0-5 Ejemplo de tira de API y las reacciones colorimétricas



5.4.2 Técnicas genotípicas o moleculares

Las técnicas de tipificación molecular han demostrado su eficacia en la vigilancia y control de brotes porque permiten conocer la clonalidad entre aislados, identificar reservorios y determinar vías de transmisión. (82).

Pueden clasificarse en 3 grandes grupos:

- Las basadas en la secuenciación parcial de genes
- Las basadas en el estudio de los perfiles de restricción del ADN (plasmídico o cromosómico)
- Las que se fundamentan en la amplificación de secuencias de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

a) Técnicas basadas en la secuenciación parcial de genes

El más utilizado es el método denominado MLST (multilocus sequencing typing). Se fundamenta en la secuenciación parcial de 6 o 7 genes metabólicos muy conservados (*housekeeping genes*) que están sujetos a escasa presión selectiva. Es una técnica muy laboriosa y costosa, pero los resultados obtenidos pueden almacenarse en formato electrónico y se pueden intercambiar entre laboratorios muy distantes geográficamente. La técnica posee un poder de discriminación bajo y por este motivo, no suele utilizarse en brotes de escasa magnitud, sino en estudios epidemiológicos globales o a largo plazo.

b) Técnicas basadas en el estudio de los perfiles de restricción del ADN

b.1) Estudios de ADN plasmídico

Es una técnica sencilla de realizar y de interpretar. Se requiere la extracción de los plásmidos mediante lisis celular y posteriormente se separan mediante electroforesis en gel de agarosa. Se ha aplicado con relativa frecuencia al estudio de brotes de enterobacterias, aunque actualmente se limita a estudios de brotes pequeño y siempre junto a otra técnica molecular. Su poder discriminativo es bajo.

b.2) Estudios de ADN cromosómico

Se basa en la digestión de ADN cromosómico con una enzima de restricción y posteriormente se separan los fragmentos mediante una electroforesis convencional (RFLP), cuando los fragmentos son pequeños o mediante electroforesis en campo pulsátil (ECP), cuando se trata de fragmentos de mayor tamaño (hasta 1000 kb). La identificación mediante ECP tiene un poder de discriminación elevado y se ha convertido en el método

de referencia de tipificación para la mayoría de las bacterias con interés epidemiológico. (85). La interpretación de los resultados es sencilla cuando se trata de pocas cepas. Sin embargo, cuando el número de cepas es elevado o los perfiles de bandas son complejos es conveniente recurrir a la utilización de *softwares* específicos. Una limitación importante de la ECP es que sólo existen protocolos de trabajo consensuados en algunas especies y las bases de datos son locales, por lo que es difícil intercambiar información entre zonas geográficas distantes.

Cabo et al y *Murillo et al* utilizaron este método en un estudio publicado recientemente para distinguir entre infección persistente por CoNS vs superinfección en el segundo tiempo de una cirugía de recambio de prótesis. Sin embargo, aunque los resultados fueron buenos, la ECP no es una técnica automatizada, por lo que es muy laboriosa y representa un relativo elevado coste inicial. El tiempo necesario para obtener y analizar los resultados es de una semana

c) Métodos basados en la amplificación de ácidos nucleicos

Estas técnicas analizan una pequeña porción del cromosoma. La amplificación se realiza mediante PCR, utilizando como dianas genes o secuencias de ADN polimórficas que se encuentran distribuidas por el cromosoma.

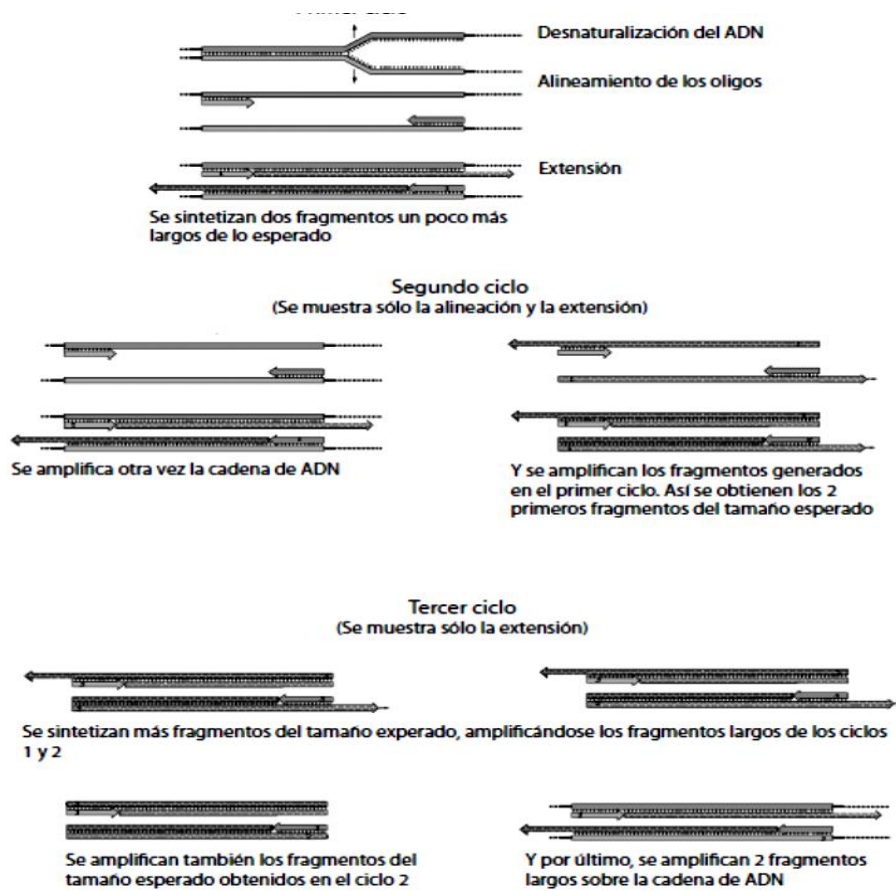
PCR son las siglas en inglés de Polymerase Chain Reaction (o Reacción en Cadena de la Polimerasa). El principio de la técnica es sintetizar muchas veces un fragmento de ADN utilizando una polimerasa que puede trabajar a temperaturas muy elevadas. Esta polimerasa proviene de una bacteria denominada *Thermus aquaticus* y vive a altas temperaturas (79°C a 85°C), de ahí que su nombre comercial más conocido sea el de *taq polimerasa*. Aunque es la polimerasa más utilizada, presenta la desventaja que no tiene actividad “correctora” y pueden producirse errores durante el copiado del ADN. Actualmente existen termoactivas y de alta

fidelidad (con actividad “correctora”) provenientes de bacterias del dominio *Archaea*, como la ADN polimerasa *Pfu* de *Pyrococcus furiosus* (86) Cuando se realiza una reacción de PCR se imita lo que sucede en una célula cuando se sintetiza el ADN . (87) Para ello deben mezclarse todos los componentes necesarios: la polimerasa, el ADN del organismo que queremos estudiar, los oligonucleótidos (llamados también primers, iniciadores, cebadores, “oligos”, etc.) necesarios para que se inicie la transcripción, dinucleótidos (dNTPs), y las condiciones de pH, medio etc. para que la enzima trabaje de forma adecuada.

Posteriormente se colocan los tubos con los ingredientes en un termociclador, que calienta calienta o enfría los tubos a tres temperaturas distintas, que se repiten de forma cíclica en los denominados “ciclos de reacción”. La primera vez se realiza a 95°C y la función de esta parte es la de desnaturalizar las cadenas de ADN, de forma que quedan separadas en dos cadenas sencillas. Posteriormente, la temperatura se ajusta en un intervalo entre 40º y 60ºC iniciándose así la fase de alineamiento. A esta temperatura se forman y se rompen constantemente los puentes de hidrógeno entre los oligonucleótidos y el ADN, y aquellas uniones más estables durarán mayor tiempo, quedando los oligonucleótidos “alineados” formando una pequeña región de doble cadena.

La polimerasa se une a este pequeño pedazo de ADN de doble cadena y comienza a copiar en sentido 5’ a 3’; al agregar unas bases más, los puentes de hidrógeno que se forman entre las bases estabilizan más la unión y el oligonucleótido permanece en este sitio para el siguiente paso. Después la temperatura sube a 72ºC (paso que se conoce como extensión), ya que 72ºC es la temperatura en la cual la polimerasa alcanza su máxima actividad, y continúa la síntesis de los fragmentos de ADN a partir de los oligonucleótidos que ya se habían alineado.

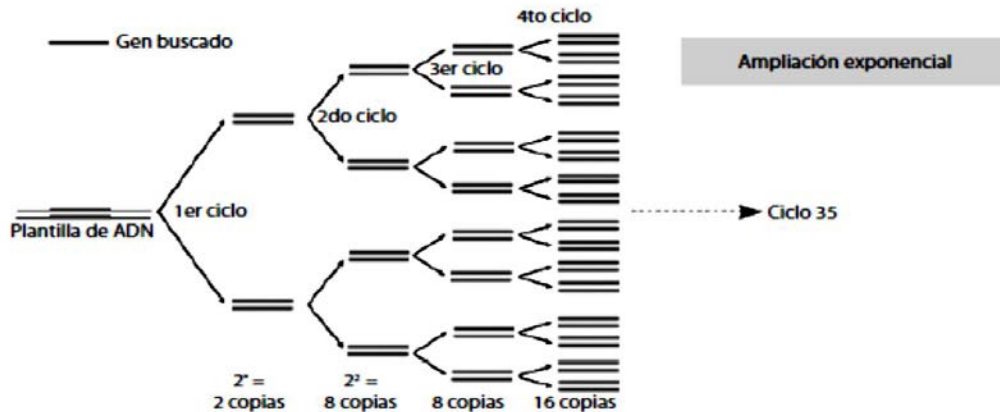
Ilustración 0-6 Técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa)



Cada vez que se inicia un nuevo ciclo de reacción, el número de fragmentos copiados es mayor que en el ciclo anterior, de modo que el número de copias crece de forma exponencial. Habitualmente se necesitan 35 ciclos para obtener el número de fragmentos deseado.

Ilustración 0-7 Ejemplo de amplificación exponencial

(tomado de Vierstraete, 2001)



La manera más común de evaluar si se logró una amplificación exitosa es a través de la visualización del fragmento amplificado mediante electroforesis en geles de agarosa o acrilamida.

La principal ventaja de la PCR es que permite generar millones de copias de la región de interés a partir de una o muy pocas copias del ADN molde. La principal desventaja es la necesidad de estandarizar la técnica para el organismo o la técnica de interés, lo cual puede ser lento y costoso.

TIPOS DE TÉCNICAS DE PCR:

1. AP-PCR : PCR con cebadores (primers) arbitrarios

También se denomina RAPD (random amplification polymorphic DNA). Se caracteriza por utilizar un único cebador de unos 10 nucleótidos que hibrida aleatoriamente, en condiciones de baja temperatura (entre 36 y 45°C) con regiones inespecíficas del cromosoma. Es un método rápido, poco laborioso y permite realizar un análisis sencillo de los perfiles de bandas. Sin embargo, tiene baja reproducibilidad. Los perfiles de bandas

pueden alterarse por diversos factores: el método de extracción, la concentración de ADN molde, el tipo de Taq polimerasa, el tipo de termociclador , por la temperatura de hibridación y por la concentración de iones de magnesio.

2. PCR-RFLP

Se basa en el estudio del polimorfismo en la longitud de los fragmentos obtenidos por digestión con enzimas de restricción de productos de PCR. Tiene un poder de discriminación variable que depende del gen estudiado y de la enzima de restricción. Puede aumentarse el poder discriminativo añadiendo varias enzimas de restricción. Es una técnica rápida y simple., con reproductibilidad aceptable, pero inferior a la rep-PCR y a la ECP. El análisis de los perfiles es sencillo y el tiempo de obtención de resultados aceptable (menos de 48h). Un tipo particular de técnica de PCR-RFLP es la PCR ribotipia, que se basa en la amplificación de las regiones espaciadoras de genes ribosomales. Ha sido especialmente útil en el estudio e brotes con cepas hipervirulentas de *C. difficile* con el ribotipo 027.

3. AFLP

Se basa en el estudio de los polimorfismos de la longitud de los fragmentos amplificados. No se suele utilizar en el estudio de pequeños brotes. Se reserva para estudios epidemiológicos globales a largo plazo, en los que interesa conocer la estructura poblacional.

Es una técnica cara y compleja desde el punto de vista técnico y el poder discriminativo es similar o superior al de la ECP, dependiendo del microorganismo.

4. REP-PCR

Esta técnica se fundamenta en la utilización de cebadores que hibridan de forma específica con unas secuencias de ADN repetitivas, que se denominan secuencias rep, de función desconocida, que se encuentran dispersas por todo el genoma de muchas bacterias, hongos y parásitos. Hay 3 familias de secuencias repetitivas. Las secuencias repetitivas palindrómicas extragénicas (secuencias REP), las secuencias consenso repetitivas intragénicas de enterobacterias (secuencias ERIC) y las secuencias o elementos BOX. Estas secuencias tienen una longitud variable y la más utilizada en el estudio de los brotes son las secuencias REP. La variabilidad en los perfiles de bandas de ADN generados mediante REP-PCR es muy sencilla, rápida (menos de 48h), reproducible (más que la AP-PCR, aunque menos que la ECP) y económica. Los perfiles de ADN presentan un número de bandas inferior al de los obtenidos de la ECP, por lo que la definición de los perfiles y el análisis de la relación que existe entre ellos son relativamente sencillos. Los procesos de la REP-PCR, incluido el análisis e interpretación de los resultados, pueden automatizarse. El sistema Diversilab (bioMérieux, Francia) es un método flexible de REP-PCR porque permite estudiar perfiles de bandas de muchos microorganismos. La interpretación es sencilla porque incluye un *software* específico que permite analizar perfiles y agruparlos en *clusters*. La implementación de estos sistemas en el laboratorio supone ahorro en tiempo y personal, pero tiene el inconveniente del coste económico.

Hay variables de esta técnica como la técnica de espoligotipado, que se basa en la amplificación de las regiones espaciadoras de las regiones DR (direct repeat), y que se ha utilizado para el estudio de *M. tuberculosis* y la técnica MIRU-VNTR, que se basa en el estudio del polimorfismo del número de repeticiones de secuencias en tándem.

En la literatura constan cuatro estudios publicados en los que se ha utilizado la técnica rep-PCR para la identificación de cepas de *S. epidermidis* en humanos. En tres de las cuatro

publicaciones, el objetivo era el de identificar un brote (dos en unidades de críticos (90), (91) y el tercero fue un brote nosocomial de *S. capitis*, detectado a raíz del aislamiento de dicho microorganismo en pacientes con infección osteoarticular (92)). El cuarto estudio publicado es un estudio epidemiológico en pacientes pediátricos en Irán, en los que se identifican cepas de *S. epidermidis* resistentes a ciprofloxacino mediante rep-PCR. (93). No constan estudios en los que se valore la utilidad de esta técnica en el diagnóstico de la infección osteoarticular por *CoNS*.

Tabla 11 Comparación de las diferentes técnicas moleculares

Método	Dificultad técnica	Dificultad Interpretación	Tiempo	Reproducibilidad	Poder de discriminación	Aplicaciones
MLST	Moderada	Moderada			Bajo	Estudios epidemiológicos globales
ECP	Moderada	Fácil	3-7	Buena	Bueno	Estudio de la evolución de los clones de los microorganismos en brotes de larga duración
AP-PCR	Fácil	Fácil	1	Baja		
PCR-RFLP	Fácil	Fácil	2	Buena		Estudio de brotes de cepas hipervirulentas de <i>Clostridium</i>
AFLP	Moderada	Moderada	2	Buena	Bueno	Estudios epidemiológicos globales
REP-PCR	Fácil	Fácil (semiautomatizada)	1	Buena	Bueno	Brotes epidemiológicos. Estudio <i>M. tuberculosis</i>

6 Tratamiento de la infección osteoarticular

El tratamiento de la infección osteoarticular suele tener un abordaje multidisciplinar y suele ser combinado con antibiòticoterapia y con diferentes tipos de cirugía.

6.1 Antibiòticoterapia

La antibiòticoterapia en la infección osteoarticular tiene cabida en dos momentos: en el tratamiento, que puede administrarse de forma local y/o vía sistémica y en la profilaxis.

Fase de tratamiento

Actualmente continúan existiendo numerosas dudas centradas principalmente en dos aspectos: la vía de administración y la duración del tratamiento.

Conseguir una concentración de antibiòtico adecuada en el sitio de infección es crítico para determinar la eficacia del tratamiento. El problema fundamental radica en que la concentración que alcanzan los antibiòticos en la zona de infección no sólo están relacionadas con la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco, sino con la perfusión tisular del tejido enfermo y esto puede producir que las concentraciones de antibiòtico que se alcancen en el foco infeccioso estén por debajo de la concentración mínima inhibitoria del microorganismo. La realidad, no obstante, es que faltan estudios *in vivo* que aporten los datos relacionados con la farmacodinámica de los antibiòticos en el hueso y en los tejidos circundantes y los escasos ensayos publicados se han realizado con muestras demasiado pequeñas para sacar conclusiones generalizables. (88) (89) (90). El avance en técnicas como la cromatografía de alta resolución (*High Performance Liquid Chromatography* –HPLC-) está permitiendo la publicación de algún trabajo en este sentido. Recientemente, el grupo de *Lozano-Alonso et al.* han analizado la capacidad de difusión tisular de antibiòticos en pacientes con isquemia de

miembros inferiores (91). Los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes con criterios de isquemia crítica y con lesiones tróficas con infección local o sistémica que habían recibido un mínimo de 4 dosis de antibiótico antes de la toma de muestras. La última dosis de antibiótico se administró una hora antes de la amputación y recogieron muestras de piel, músculo y hueso en zonas con diferente hipoperfusión tisular. A pesar del tamaño muestral, el estudio aporta datos interesantes en relación a las concentraciones de antibióticos alcanzadas en hueso, como por ejemplo que vancomicina y levofloxacino, antibióticos ampliamente utilizados en este tipo de infecciones, no alcanzan buenas concentraciones en zonas mal perfundidas con las dosis establecidas como estándar y que las concentraciones alcanzadas por ceftazidima en zonas isquémicas también está por debajo de la concentración mínima inhibitoria de *Pseudomonas aeruginosa*.

Los pacientes que deben someterse a tratamiento antibiótico, realizan dichos fármacos por un tiempo muy prolongado (habitualmente entre 6 y 12 semanas y en algunos casos, incluso más o de por vida). No está claro cuánto tiempo debe ser terapia ev y cuándo es seguro pasar el tratamiento a vía oral. Por este motivo, continuamente se buscan alternativas orales de elevada biodisponibilidad, capaces de sustituir total o parcialmente en el tiempo a los intravenosos, sin disminuir la eficacia.

En cuanto a la administración de tratamiento por vía local, se realiza normalmente a través del cemento espaciador que se utiliza en la cirugía en dos tiempos. El cemento espaciador está impregnado con antibiótico.

Profilaxis quirúrgica

La profilaxis perioperatoria con antibiótico realizada correctamente reduce el número de infecciones posteriores. La administración de una sola dosis de antibiótico administrada dentro de las 3 primeras horas de la cirugía es suficiente, de forma ideal entre los 30 y 59 minutos antes de la incisión (41). Únicamente hay que repetir dosis si la cirugía sobrepasa 3h

desde la administración de la profilaxis, si ocurre una pérdida de sangre superior a 2000 mL o si la situación requiere haber tenido que infundir al paciente más de 2000 mL de volumen. La profilaxis estándar recomendada suele ser cefazolina, a no ser que haya constancia de infección por microorganismos multirresistentes, en cuyo caso, cada centro ajusta la profilaxis según las resistencias del microorganismo. En este sentido también hay controversia. La profilaxis con cefazolina y las dosis recomendadas (2g) se establecieron a partir de estudios previos realizados en los años 1980-90, en que los microorganismos más frecuentes (CoNS) presentaban un índice de resistencia muy inferior a las cepas que se aíslan en el momento actual. (92) (93) (94). Un estudio del grupo de *Yamada et al.* publicado en 2011 pone en cuestión el uso de dicha profilaxis a las dosis recomendadas dado que, según sus resultados, la administración de 2g de cefazolina previa a la intervención sería suficiente para realizar una profilaxis adecuada para *S.aureus* metilín sensibles, pero la concentración alcanzada en hueso estaría por debajo de la concentración mínima inhibitoria de los CoNS. (95)

6.2 Procedimientos quirúrgicos

DAIR (Debridement, antibiotics and implant retention).

Es el manejo quirúrgico más conservador. La técnica de desbridamiento (que también se conoce como técnica de Friedrich) y retención de la prótesis comprende la remoción del tejido infectado, el recambio de los componentes modulares de la prótesis, aunque manteniendo la prótesis en sí, y grandes volúmenes (9 a 12 l) de irrigación pulsátil con solución fisiológica o soluciones antisépticas. Recientemente, se ha publicado un estudio realizado en 69 pacientes con infección temprana de prótesis en el que se recomienda este procedimiento como primera opción si se cumplen los supósitos siguientes: que la prótesis

sea estable, que no se haya aislado ningún patógeno difícil de tratar, que los síntomas no persistan más allá de 3 semanas y que no se detecte ningún trayecto fistuloso. (96)

No obstante, si este desbridamiento debe ser abierto o por artroscopia, por ejemplo en la cirugía protésica de rodilla, está controvertido en la literatura (97-99).

Recambio en un tiempo

Consiste en retirar la prótesis infectada y todo el material periprotésico (cemento, etc), desbridamiento y limpieza extensiva, toma de muestras quirúrgicas para cultivo e implante de la nueva prótesis. Se recomienda en casos seleccionados o en pacientes frágiles que quizás no pudieran resistir un recambio en dos tiempos. Se desaconseja en infecciones por microorganismos resistentes o difíciles de tratar.

Recambio en dos tiempos

El recambio en dos tiempos consiste en un primer tiempo quirúrgico en el que se extrae la prótesis/material infectado, se realiza un desbridamiento extenso, se recogen muestras para cultivo y se coloca un cemento espaciador, que habitualmente está impregnado con antibiótico y se administra terapia antibiótica aproximadamente durante 6 semanas. Una vez el paciente está sin antibióticoterapia, se toma una muestra de líquido sinovial de la articulación y se remite para cultivo. Si el cultivo es negativo, se procede a realizar el segundo tiempo quirúrgico, en el que se implanta la nueva prótesis.

II HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Los métodos genotípicos han demostrado ser más precisos para la identificación de microorganismos en otros campos distintos a la infección ortopédica.

La hipótesis del equipo investigador es que la incorporación del genotipado por la técnica de rep-PCR para la identificación de cepas de CNS el diagnóstico de infección osteoarticular a los métodos de diagnóstico ya existentes podría ser de utilidad para el manejo de estos pacientes.

Podría ayudar a detectar pares de cepas de CNS idénticas, y por tanto, mejorar el diagnóstico de infección, permitiendo así identificar pacientes susceptibles de tratamiento.

Por otro lado, también sería de utilidad en la identificación de pares de cepas de CNS distintas, y por tanto, no patógenas, evitando así tratamientos innecesarios.

Se ha diseñado este estudio con el objetivo de ver el grado de concordancia del método de rep-PCR respecto a las técnicas actuales y ver en qué fase del proceso diagnóstico podría tener un papel en términos de efectividad.

III OBJETIVOS

3.1 Principal

- Determinar la concordancia de la técnica de estudio mediante genotipado por rep-PCR respecto a la técnica de fenotipado convencional en el diagnóstico de infección osteoarticular por *S. epidermidis*.

3.2 Secundarios

- Analizar el subgrupo de pacientes portadores de material protésico y determinar la concordancia de la técnica de estudio mediante genotipado por rep-PCR respecto a la técnica de fenotipado convencional en el diagnóstico de infección osteoarticular por *S. epidermidis*
- Valorar el impacto del genotipado en el tratamiento de pacientes con infección por *S. epidermidis* en la muestra general
- Determinar si es posible predecir un mismo patrón genotípico entre cepas a partir del antibiotipo en los casos discordantes

IV PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Determinar la concordancia diagnóstica

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes de nuestro centro durante el período comprendido entre enero 2011 a marzo 2015, con sospecha clínica de infección osteoarticular de cualquier etiología que se sometieron a procedimiento quirúrgico.

La sospecha de infección se basaba en una valoración realizada por el equipo multidisciplinar especialista en patología séptica del aparato locomotor de nuestro centro, que está compuesto por traumatólogos, infectólogo, microbiólogo y una enfermera de control de infección. La sospecha de infección se basaba en criterios clínicos: presencia de dolor, dehiscencia o drenaje de herida y signos inflamatorios locales, alteraciones analíticas y/o radiológicas.

Todos los pacientes en cuyas muestras tisulares intraoperatorias se objetivaban ≥ 2 aislamientos de *CoNS* se incluyeron en el estudio.

Algunos pacientes presentaron varios procedimientos quirúrgicos durante este período. Cada procedimiento se trató como un episodio independiente.

Criterios de exclusión

No se incluyó ningún paciente que hubiese recibido antibiótico las dos semanas previas a la cirugía.

No se analizó ninguna muestra en la que el tiempo transcurrido entre su obtención y el análisis en laboratorio de microbiología hubiese sobrepasado las 6h.

Cada procedimiento quirúrgico se trató como un episodio distinto. Todas las cepas fueron analizadas de forma independiente por los dos métodos de identificación a estudio: el método microbiológico convencional (fenotipado) y el método de identificación por genotipado (rep-PCR).

Recogida de datos

Se recogieron, de forma retrospectiva a través de la historia clínica, los siguientes datos demográficos y clínicos de los pacientes:

- Sexo: hombre/mujer
- Edad (años)
- Comorbilidades: presencia o ausencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, vasculopatía, accidente isquémico transitorio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demencia, enfermedad del tejido conectivo, ulcus, hepatopatía, diabetes, enfermedad renal, neoplásia sólida, leucemia, linfoma, enfermedad neoplásica diseminada, HIV.
- índice Charlson de comorbilidad

- Estado de inmunosupresión: inmunodeprimido o inmunocompetente. Se consideró estado inmunodeprimido si el paciente estaba en tratamiento con fármacos inmunosupresores durante al menos 2 semanas.
- Cirugías previas: existencia o ausencia de cirugía previa sobre la misma extremidad intervenida en el episodio actual. En el caso de existencia de cirugía previa, se registró el número, el tipo de cirugía (de recambio, lavado, etc...) y los días transcurridos entre la última cirugía y el episodio actual. Se recogió si estaba registrada la existencia de alguna complicación postquirúrgica y, en el caso afirmativo, el tipo: hematoma, infección, curación lenta de la herida y otros.
- Episodio actual: signos que hicieron sospechar la posibilidad de infección:
 - signos clínicos: dolor, tumefacción, aumento de temperatura local, drenaje espontáneo, impotencia funcional descritos en el curso clínico
 - signos analíticos: VSG, PCR.
 - signos radiológicos
 - Radiología simple: aflojamiento, secuestros
 - Gammagrafía: captación de radiotrazador con patron gammagráfico compatible.

Se registró de forma prospectiva:

- El tipo de cirugía del episodio actual
- Presencia o no de material extraño
- Tipo de material extraño: prótesis de cadera, prótesis de rodilla, osteosíntesis de fémur, de tibia, columna, espaciador, otros.
- Datos microbiológicos:
 - Microorganismos aislados: otros estafilococos plasmacoagulasa negativos, *S. aureus*, *P.acnes*, *Klebsiella*, *Enterococo* , otros.

- Número de muestras positivas para CoNS
- Número de cepas de CoNS identificadas por métodos fenotípicos en cada episodio
- Número de cepas de CoNS identificadas por métodos genotípicos en cada episodio

Recogida

La recogida de muestras fue realizada por un equipo experto de cirujanos ortopédicos, especializados en patología séptica del aparato locomotor en condiciones de extrema esterilidad, utilizando diferente material para la recogida intraoperatoria de cada muestra, para evitar así contaminación cruzada de las mismas. Todas las muestras se recogieron antes de administrar la profilaxis antibiótica perioperatoria, de acuerdo con los protocolos internos existentes en nuestro centro. Según el protocolo del centro, en cada cirugía con sospecha de infección osteoarticular se recogen y se identifican debidamente, al menos, las siguientes muestras:

- 1 muestra de hueso cortical
- 1 muestra de hueso esponjoso
- 1 muestra de tejido muscular
- 1 muestra de tejido graso
- 1 muestra de tejido sinovial
- 1 muestra de líquido articular

Si la cirugía se asocia a material protésico o de osteosíntesis, los diferentes componentes se remiten al laboratorio de microbiología, las muestras de tejido remitidas para análisis son del tejido periprotésico y además, se recoge:

- 1 muestra de la interfase

- 1 muestra de la interfase
- 1 muestra de cemento

Para la obtención de cada muestra se utiliza material nuevo, esterilizado. La reutilización del mismo material para la toma de muestras no está contemplada dentro del protocolo de actuación.

Procesamiento microbiológico de las muestras

No se procesó ni se consideró válida para análisis ninguna muestra si habían pasado más de 6 horas desde su obtención en quirófano.

Muestras de tejido (hueso, tejido adyacente, membrana sinovial, interfase, cemento),

Las muestras se homogeneizaron con caldo de tioglicolato y se sembraron en los siguientes medios:

- Agar sangre : 7 días a 37°C en atmósfera 5% CO₂
- Agar Chocolate : 7 días at 37°C en atmósfera 5% CO₂
- McConkey agar: 2 días at 37°C en atmósfera aerobia
- Sabouraud agar: 5 días at 37°C en atmósfera aerobia
- Agar Anaerobio: 7 días en atmósfera anaerobia
- Caldo tioglicolato: Resiembra sistemática (antes si se observan signos macroscópicos de crecimiento) a los 5 días de incubación en atmósfera aerobia, en agar sangre, chocolate y anaerobio, en las condiciones descritas

Las muestras cuya consistencia no permitía la homogeneización se inocularon directamente en un contenedor con caldo tioglicolato, que se incubó durante 18-24 horas a 37°C en atmósfera aerobia, con siembra posterior en los medios sólidos descritos.

Muestras de líquido sinovial:

Se realizó Tinción de Gram y posteriormente se inocularon en botella de BacALERT e incubación en incubador BacALERT durante 7 días

Material extraño: prótesis, placas, espaciadores y dispositivos de fijación interna

Estas muestras se introdujeron en recipientes estériles de plástico y fueron trasladadas al laboratorio de microbiología para realizar sonicación.

- Se añadieron 500 cc de lactato de Ringer
- Agitación en vortex durante 30 segundos
- Introducción en un baño de sonicación (J.P. SELECTA S.A. Spain) con agua destilada estéril y sonicación a 50 kHz durante 5 minutos
- Agitación en vortex durante 30 segundos
- Se centrifugaron 10 ml de la solución a 2500 rpm durante 5 minutos y el sedimento se procesó del mismo modo que las muestras de tejido.

La inoculación de los medios se hizo en cabina de flujo laminar de clase II.

Todos los medios de cultivo se examinaron diariamente (excepto las placas de agar anaerobio, que se leyeron cada 48 horas).

Análisis fenotípico

La identificación y antibiograma de las cepas aisladas se realizó con el sistema automatizado VITEK®(BioMérieux). Dos cepas se consideraron iguales desde el punto de vista fenotípico, cuando expresaron idéntico patrón de sensibilidad y resistencia a todos los antibióticos. En aquellos casos en que el microbiólogo experto consideró que los resultados obtenidos eran dudosos (crecimiento insuficiente, bajo poder discriminativo de la identificación...), se llevó a cabo una nueva identificación mediante el sistema APIStaph®(BioMérieux) y por el método de disco-placa.

Análisis genotípico

Para relizar el análisis genotípico se agruparon todas las cepas de CoNS aisladas por el método de cultivo descrito, en cada episodio/procedimiento quirúrgico.

Se realizó la extracción de DNA bacteriano mediante un sistema automatizado QIAcube, (Qiagen).

Se aplicó rep-PCR (*DiversiLab System, bioMérieux*), según las instrucciones del fabricante.

Se realizó la amplificación génica utilizando los cebadores y condiciones específicas para cada reacción. Se realizó la separación de los productos de PCR y se procedió a la visualización e interpretación de los resultados.

Para ello se utilizaron 5 métodos diferentes: análisis de dendogramas, análisis de la matriz de similitud que proporciona porcentajes de similitud entre cada par de muestras, comprobación visual de los patrones de bandas de DNA en los gráficos de la muestra (ayuda a

definir las diferencias entre muestras), análisis de los gráficos (superposiciones de los gráficos de muestras pueden mostrar pequeñas diferencias entre ellas, no aparente en las imágenes de gel virtual) y un diagrama de dispersión, que proporciona una visión general de la agrupación de clusters.

Las variantes obtenidas se clasificaron en diferentes patrones en función de la similitud entre bandas de DNA. En la comparación entre cepas se consideró una cepa indistinguible a otra cuando no se observaba ninguna diferencia de bandas (> 97% de similitud); similar cuando se encontraron 1 o 2 diferencias (> 95 % de similitud) y diferente si se apreciaban más de 3 bandas (< 95% similitud).

Diagnóstico de infección

En relación al diagnóstico de infección del episodio, cada caso fue valorado por el equipo multidisciplinar (tres traumatólogos, dos infectólogos y un microbiólogo). Se utilizó el criterio de las guías actuales de la *IDSA* (36), en las que se considera infección si se aísla el mismo microorganismo en los cultivos intraoperatorios de dos o más muestras diferentes o si se objetivaba el crecimiento de un microorganismo especialmente virulento. En el caso de diagnóstico de infección por *CoNS*, se aplicaba la primera definición (aislamiento en al menos dos muestras diferentes, de la misma cepa).

Si el método de identificación era el método estándar (identificación por fenotipo), dos cepas eran consideradas idénticas cuando presentaban el mismo antibiograma.

Si el método de identificación era rep-PCR, dos cepas se consideraban idénticas cuando se objetivaba >97% de similitud entre ellas.

De acuerdo con la clasificación de Tsukayama (38), se consideró infección aguda a aquella que se produjo dentro de las 4 semanas siguientes a la cirugía.

Las infecciones entre la semana 4 y la 12 se consideraron crónicas precoces y a partir de las 12 semanas, crónicas tardías.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron como el porcentaje de frecuencias y se presentan con su frecuencia de distribución. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar. En todos los casos, la distribución de la variable se comprobó con modelos teóricos. La concordancia entre los dos métodos se realizó mediante el estadístico kappa y se consideraron los siguientes valores para su interpretación:

<i>Valor de k</i>	<i>Fuerza de la concordancia</i>
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

Se realizó una tabla de 2x2 con los dos métodos diagnósticos y se aplicó el estadístico χ^2 para comparación de frecuencias.

En todas las circunstancias la hipótesis nula se rechazó con un error alfa <0.05 . Los cálculos se realizaron utilizando SPSS para Windows versión 17.0 y Epidat versión 3.1.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética y de Ensayos Clínicos del centro y sigue los procedimientos de buena praxis.

4.2. Análisis del subgrupo de pacientes portadores de material protésico

Se utilizó la misma metodología, inclusión y criterios descritos en el apartado 4.1.

Para el análisis estadístico, se excluyeron los pacientes que no eran portadores de implantes.

4.3. Valoración del impacto del genotipado en el tratamiento de pacientes con infección ortopédica

En ausencia de un gold estándar real para el diagnóstico de infección osteoarticular, los índices de validez de las técnicas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) se han calculado considerando el genotipado como el gold estándar, dado que presenta una sensibilidad y especificidad reconocidas para la identificación de dos cepas como iguales o diferentes superior a un 97%. Como prevalencia para el cálculo de la prueba se ha escogido el valor generado por la muestra. En todas las circunstancias la hipótesis nula se rechazará con un error alfa <0.05 y se han realizado los cálculos con un intervalo de

confianza del 95%. Los cálculos se realizarán utilizando SPSS para Windows versión 17.0 y Epidat versión 3.1.

El cálculo se realizó para la muestra general.

4.4 Predicción de un mismo patrón genotípico a partir del antibiograma en cepas discordantes

Las cepas de cada episodio se analizaron por separado. Del conjunto de cepas de *CoNS* de cada episodio, se identificaron aquellas que habían resultado ser idénticas mediante el genotipado, pero que por antibiograma parecían distintas, independientemente de que esta diferencia tuviese influencia o no sobre el diagnóstico final. Se registraba cuáles eran los antibióticos en los que diferían respecto al resto. Se realizó un análisis de frecuencias.

Se testaron los siguientes antibióticos en todas las cepas: penicilina, oxacilina, vancomicina, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol, levofloxacino, rifampicina.

En algunas cepas también se testó linezolid, daptomicina, fusídico y fosfomicina.

V RESULTADOS

5.1 Resultados generales

Se analizaron un total de 255 cepas de *Staphylococci Plasmocoagulasa negativos* de un total de 52 procedimientos quirúrgicos con sospecha de infección, en 42 pacientes.

Cada procedimiento quirúrgico se consideró como un episodio independiente.

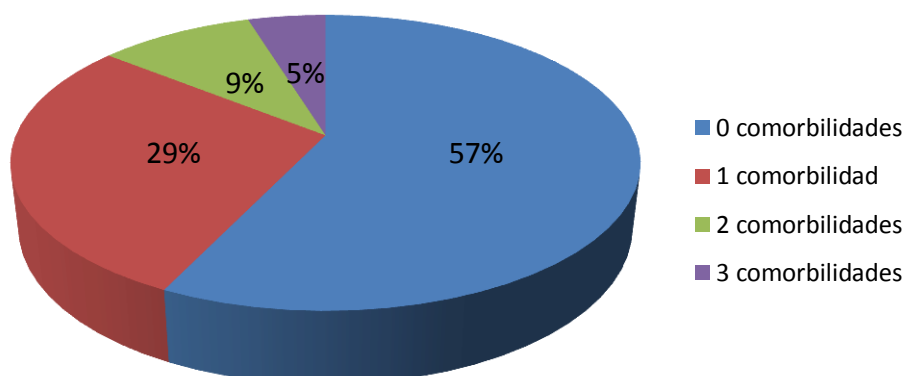
Características de los pacientes

42 pacientes se sometieron a cirugía. El 55% fueron varones y el 45% fueron mujeres.

La media de edad fue de 61.5 ± 20.6 años.

24 pacientes no presentaban ninguna comorbilidad, 12 presentaban una y el resto presentaban 2 o más comorbilidades de forma concomitante. Los porcentajes relativos se expresan en la figura. El índice de comorbilidad de Charlson fue de 0.7 ± 1.1 .

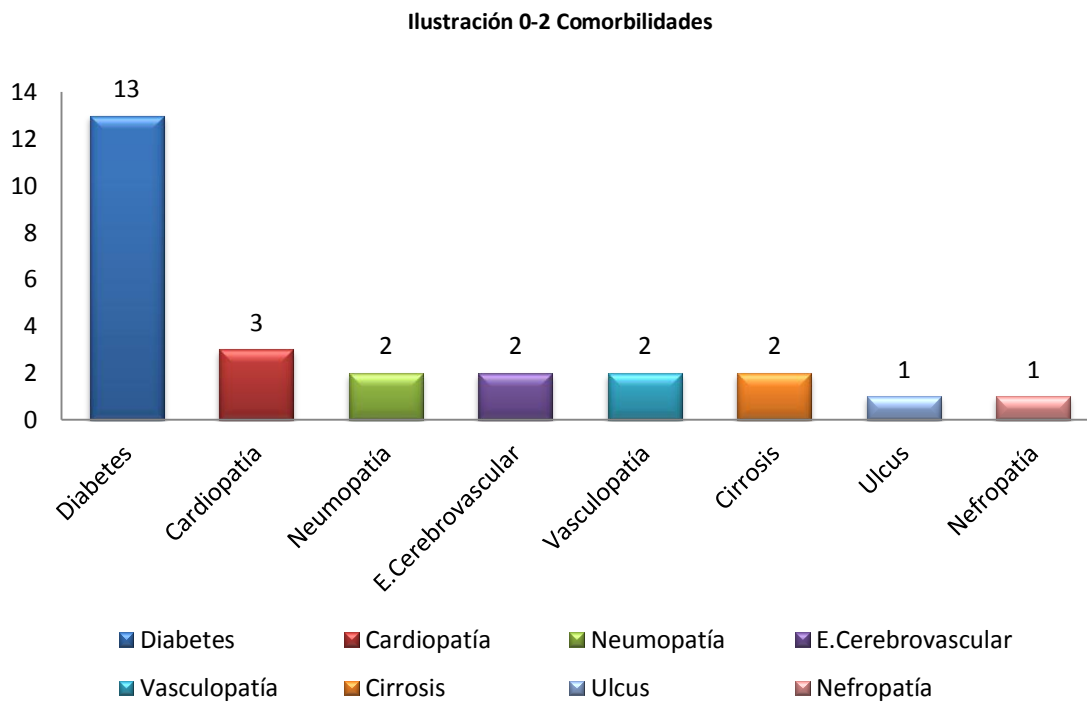
Ilustración 0-1 Comorbilidades por paciente



Las principales comorbilidades detectadas fueron diabetes mellitus en 13 pacientes (32%), cardiopatía en 3 pacientes (7%), neumopatía en 2 (5%), insuficiencia renal en 1(2%).

Ningún paciente presentó neoplasia sólida ni hematológica, virus de la inmunodeficiencia humana ni demencia. Un paciente (2%) se consideró inmunodeprimido por realizar tratamiento crónico con corticoesteroides.

Las comorbilidades se expresan con detalle en la figura siguiente:



Características de las cirugías previas

En total, en 39 de 42 pacientes (93%) se había producido una cirugía previa en el lugar de intervención del episodio actual y constaba explícitamente si existían complicaciones o no en un 84.6% de las historias clínicas. En un 15% no se hacía ninguna referencia a las mismas ni en la historia clínica ni en los cursos de seguimiento en consultas externas.

La complicación más frecuentemente reportada fue la curación lenta de la herida quirúrgica, seguida de la infección de la misma. En la tabla 12 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 12 Complicaciones de las cirugías previas

	Frecuencia	Porcentaje
Hematoma	5	12.8
Infección de la herida quirúrgica	6	15.4
Curación lenta o tórpida	8	20.5
Otras complicaciones	2	5.1
Ninguna complicación	12	30.8
No constan	6	15.4
Total	39	100.0

Los tipos de cirugía en los 39 pacientes fueron los siguientes:

Tabla 13 Tipo de cirugía expresado en frecuencia y en porcentaje

	Frecuencia	Porcentaje
Prótesis de rodilla	3	7.7
Prótesis de cadera	12	30.8
Osteosíntesis	16	41.0
Sin material extraño	8	20.5
Total	39	100.0

Características de los episodios

En total se analizaron 52 episodios. De éstos, constaba intervención quirúrgica previa en 49 y ésta se había producido en un tiempo inferior a 4 semanas en el 47% de los casos, entre 4 y 12 semanas en el 28% y más de 12 semanas en el 24% de los pacientes. En la tabla 14 se especifican los datos estratificados por grupos, con promedio y desviación estándar.

Tabla 14 Número de pacientes y porcentaje según el tiempo transcurrido desde la última intervención

	Nº (%) N=49	Media±DE (días)
< 4 semanas	23 (47%)	15.34 ± 6.95
4-12 semanas	14 (28%)	40.93 ± 13.08
>12 semanas	12 (25%)	192.44 ± 13.08*

**Para el cálculo del promedio de días en este grupo no se han tenido en cuenta los valores extremos (14600, 8760 y un episodio en el que se desconocía el tiempo en que se había realizado la intervención).*

El lecho quirúrgico del episodio actual había sido manipulado con anterioridad en un promedio de 2.7 (± 2.4) ocasiones. En la tabla siguiente, se expresan con más detalle los episodios analizados. Para facilitar su comprensión, se han asociado a los pacientes correspondientes, aunque el análisis se ha realizado de forma independiente.

Tabla 15 Características de los episodios actuales

Nº Paciente	SEXO	EDAD	Episodio Actual				
			Nº Cirugías previas	Tipo Cirugía Previa	Días desde la última cirugía	Tipo Procedimiento actual	Material implicado en la cirugía
1	Hombre	41	1	otros	28	Friedrich	--
			2	Friedrich	86	Friedrich	--
2	Hombre	74	1	Implante osteosíntesis	37	Friedrich	Osteosíntesis columna
3	Hombre	68	4	Implante prótesis cadera	11	Friedrich	Prótesis cadera
			5	Friedrich	3	Friedrich	Prótesis cadera
4	Mujer	77	5	Implante osteosíntesis	16	Otros	Osteosíntesis fémur
			5	otros	29	Friedrich	Osteosíntesis fémur
			6	Friedrich	44	Recambio en un tiempo	Osteosíntesis fémur
5	Hombre	56	6	otros	42	Otros	Prótesis rodilla
			7	otros	35	Primer tiempo	Prótesis rodilla
			10	Friedrich	41	Friedrich	Espaciador
			11	Friedrich	14	Otros	Espaciador

6	Mujer	58	1	Implante prótesis cadera	0	Primer tiempo	Prótesis cadera
7	Mujer	73	0	otros	60	Friedrich	--
8	Mujer	66	1	Implante prótesis cadera	299	Friedrich	Prótesis cadera
9	Hombre	58	1	Friedrich	14600	Otros	--
10	Hombre	78	1	Implante osteosíntesis	15	Recambio en un tiempo	Osteosíntesis tibia
11	Mujer	64	2	Implante osteosíntesis	17	Friedrich	Osteosíntesis fémur
12	Hombre	51	1	Implante prótesis cadera	28	Friedrich	Prótesis cadera
13	Hombre	78	2	Implante osteosíntesis	19	Friedrich	Osteosíntesis fémur
14	Hombre	78	4	Implante osteosíntesis	21	Friedrich	Osteosíntesis fémur
15	Hombre	69	5	Friedrich	70	Primer tiempo	Espaciador
16	Hombre	25	1	Implante osteosíntesis	19	Otros	Osteosíntesis fémur
17	Mujer	77	1	Implante osteosíntesis	15	Friedrich	Osteosíntesis fémur
18	Mujer	75	2	Implante prótesis cadera	7	Friedrich	Prótesis cadera
			3	Friedrich	515	Primer tiempo	Prótesis cadera
19	Mujer	46	1	Implante osteosíntesis	30	Recambio en un tiempo	Osteosíntesis fémur

20	Hombre	55	3	Primer Tiempo	112	Segundo Tiempo	Espaciador
21	Mujer	78	1	Implante prótesis cadera	24	Primer tiempo	Prótesis cadera
22	Hombre	32	1	otros	5	Otros	--
23	Hombre	27	1	otros	20	Friedrich	--
24	Hombre	66	2	Implante osteosíntesis	0	Recambio en un tiempo	Osteosíntesis fémur
25	Mujer	86	1	Implante prótesis cadera	18	Friedrich	Prótesis cadera
26	Hombre	86	2	Primer Tiempo	120	Segundo Tiempo	Prótesis rodilla
27	Mujer	79	3		120	Segundo Tiempo	Espaciador
28	Mujer	75	3	Primer Tiempo	30	Otros	Prótesis cadera
29	Mujer	86	3	Implante prótesis cadera	215	Friedrich	Prótesis cadera
30	Hombre	72	2	Implante prótesis cadera	8760	Friedrich	Osteosíntesis fémur
31	Hombre	38	0	--	--	Otros	--
32	Hombre	40	1	otros	29	Friedrich	--
			4	Friedrich	18	Primer tiempo	Prótesis cadera
33	Mujer	26	1	Implante osteosíntesis	62	Otros	Osteosíntesis fémur
			2	otros	12	Otros	Osteosíntesis fémur

34	Mujer	78	7	Friedrich	120	Friedrich	Osteosíntesis fémur
35	Mujer	3	0	--	145	Friedrich	--
36	Hombre	77	1	Implante osteosíntesis	0	Friedrich	Osteosíntesis fémur
37	Hombre	50	1	otros	17	Friedrich	--
38	Mujer	69	1	Implante osteosíntesis	10	Friedrich	Osteosíntesis columna
39	Hombre	27	1	Friedrich	13	Friedrich	Otros
40	Mujer	80	5	Implante prótesis cadera	3	Friedrich	Prótesis cadera
41	Mujer	78	2	Implante prótesis cadera	32	Friedrich	Prótesis cadera
42	Hombre	39	1	otros	32	Friedrich	--

Tal y como se expresa en la tabla, en 29/52 (55.7%) el procedimiento realizado con más frecuencia en el episodio actual fue el lavado de Friedrich, en 6/52 (11.5%) se realizó un primer tiempo de cirugía de recambio y en 5/52 (5.7%) un segundo tiempo. El recambio en un tiempo se realizó en 4 pacientes (7.69%). Se documentó la existencia de material protésico en 41/52 (79.5%) del total de los episodios.

Identificación de las cepas

Se analizaron un total de 255 cepas de *CoNS* por ambos métodos. Todas excepto 8 se identificaron como *S. epidermidis* (4 correspondieron a *S. capitis*, 1 a *S. xylosus*, 1 *S. hominis*, 1 *S. cohnii* y 1 *S. caprae*). La media de muestras quirúrgicas positivas por episodio para *CoNS* fue de 4.9. *CoNS* fueron los únicos microorganismos aislados en 39/52 episodios (75%). En el resto de episodios (13), se aisló junto a otros microorganismos. El más frecuente fue *P.acnes*. En la tabla siguiente se exponen los microorganismos aislados por episodio y qué episodios fueron considerados como infección en general y qué microorganismos fueron considerados como patógenos por el equipo multidisciplinar. En la tabla 16, se ha utilizado *S. epidermidis* como equivalente de *CoNS*.

Tabla 16 Relación de los microorganismos hallados en las muestras quirúrgicas y su interpretación clínica por el equipo multidisciplinar

EPISODIOS	MICROORGANISMOS AISLADOS EN LAS MUESTRAS QUIRÚRGICAS	MICROORGANISMOS CONSIDERADOS RESPONSABLES DE LA INFECCIÓN	DIAGNÓSTICO CLÍNICO (basado en los fenotipos)
1	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
2	<i>P. acnes</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>P. acnes</i> --	Infección aguda por <i>P. acnes</i>
3	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. aureus</i> y por <i>S. epidermidis</i>
4	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
5	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
6	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
7	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
8	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i> y Crónica por <i>P. acnes</i>
9	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>

10	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i> y Crónica por <i>P.acnes</i>
	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	
11	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
12	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
13	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
14	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
15	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Infección crónica por <i>S. aureus</i> y por <i>S. epidermidis</i>
	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	
16	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
17	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
18	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
19	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i> y por <i>P. acnes</i>
	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	
20	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
21	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	Infección crónica por <i>P.acnes</i>
	<i>S. epidermidis</i>	--	
22	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
23	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i> y por <i>Klebsiella sp.</i>
	<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Klebsiella sp.</i>	

	<i>Klebsiella ESBL</i>	<i>Klebsiella BLEE</i>	
24	<i>S. epidermidis</i>	--	Infección aguda por <i>Klebsiella Blee</i>
25	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
26	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
27	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
28	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	
29	<i>S. epidermidis</i>	--	Infección aguda por <i>P. acnes</i>
30	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
31	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
32	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
33	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
34	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
35	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
36	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
37	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
38	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
39	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
40	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
41	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
42	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>

43	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	Infección aguda por <i>S. aureus</i> y por <i>S. epidermidis</i>
44	<i>P. acnes</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>P. acnes</i> --	Infección aguda por <i>P. acnes</i>
45	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
46	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
47	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
48	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
49	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
50	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
51	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
52	<i>S. epidermidis</i>	--	--

Para identificar el papel de los *CoNS* dentro de cada episodio, se realizó el estudio fenotípico y genotípico y se exponen en la siguiente tabla. Se ha utilizado *S. epidermidis* como equivalente de *CoNS*.

Tabla 17 Análisis fenotípico y genotípico por episodio

EPISODIOS	Nº MUESTRAS POSITIVAS PARA <i>S. epidermidis</i>	N de cepas diferentes identificadas por Fenotipo	N de cepas identificadas por Rep-PCR	N cepas de responsables de infección, según Fenotipo	N cepas de responsables de infección, según rep-PCR	Diagnóstico de Infección según Fenotipo	Diagnóstico de Infección según rep-PCR
1	8	4	2	2	1	Sí	Sí
2	4	2	2	0	1	No	Sí
3	13	3	2	2	2	Sí	Sí
4	3	2	2	0	0	No	No
5	3	1	1	1	1	Sí	Sí
6	2	1	1	1	1	Sí	Sí
7	6	2	1	1	1	Sí	Sí
8	4	1	1	1	1	Sí	Sí
9	2	1	2	1	0	Sí	No
10	9	4	2	2	2	Sí	Sí
11	12	7	1	5	1	Sí	Sí
12	2	2	1	0	1	No	Sí
13	9	1	1	1	1	Sí	Sí
14	5	3	3	1	1	Sí	Sí
15	5	2	3	2	3	Sí	Sí
16	2	2	2	0	0	No	No

17	6	4	5	1	1	Sí	Sí
18	4	1	1	1	1	Sí	Sí
19	7	2	1	2	1	Sí	Sí
20	9	4	3	1	1	Sí	Sí
21	2	2	2	0	0	No	No
22	5	1	2	1	1	Sí	Sí
23	4	1	1	1	1	Sí	Sí
24	2	2	2	0	0	No	No
25	2	1	1	1	1	Sí	Sí
26	2	2	2	0	0	No	No
27	9	4	2	2	1	Sí	Sí
28	2	1	1	1	1	Sí	Sí
29	2	2	1	0	1	No	Sí
30	2	2	2	0	0	No	No
31	3	3	3	0	0	No	No
32	4	2	2	2	1	Sí	Sí
33	5	1	1	1	1	Sí	Sí
34	7	3	2	2	2	Sí	Sí
35	3	2	3	1	0	Sí	No
36	4	1	1	1	1	Sí	Sí
37	5	2	1	1	1	Sí	Sí
38	2	2	2	0	0	No	No
39	13	1	1	1	1	Sí	Sí

40	9	5	2	3	2	Sí	Sí
41	2	2	2	1	0	Sí	No
42	8	2	1	1	1	Sí	Sí
43	4	3	3	3	3	Sí	Sí
44	2	2	1	0	1	No	Sí
45	5	1	1	1	1	Sí	Sí
46	3	2	1	1	1	Sí	Sí
47	5	5	4	0	1	No	Sí
48	6	2	1	1	1	Sí	Sí
49	4	1	1	1	1	Sí	Sí
50	10	2	1	1	1	Sí	Sí
51	2	1	1	1	1	Sí	Sí
52	2	2	2	0	0	No	No

El coeficiente kappa de concordancia entre los dos métodos diagnósticos fue de 0.59.

Tabla 18 Concordancia en la muestra general

Concordancia	Concordancia Esperada	Kappa	Error std	Z	Prob>Z
84.62%	62.43%	0.5906	0.1379	4.28	0.000

Los resultados obtenidos por ambas técnicas se exponen en la siguiente tabla de 2x2. En ella, se observa que en total hay una discordancia en 8 casos. El 35.71% de los casos que se identifican como CoNS no causantes de infección por fenotipo, se identifican como agentes patógenos por la técnica de rep-PCR. 5/52 representan el 10% de todos los episodios analizados. Los 3 casos que se diagnostican como infección por repPCR y que por técnica fenotípica se consideran no patógenos corresponden a los casos 2, 29 y 44 de la tabla anterior, y se asocian a infección por *P.acnes*. De modo que, si por técnica fenotípica se diagnostican 6 aislamientos de los 11 en los que *S. epidermidis* se asocia a otros patógenos que no son *CoNS*, por genotipo pasarían a ser 9/11 . 6 se habrían aislado con *P.acnes* (de un total de 7), 2 con *S.aureus* y 1 con *Klebsiella sp.*

Tabla 19 Tabla de 2x2 Técnica fenotípica vs Técnica de genotipado

RESULTADO POR FENOTIPO	RESULTADO POR MÉTODO REP-PCR		
	NO INFECCIÓN	SÍ INFECCIÓN	TOTAL
NO INFECCIÓN	9	5	14
	64.29	35.71	100.00
	75.00	12.50	26.92
SÍ INFECCIÓN	3	35	38
	7.89	92.11	100.00
	25.00	87.50	73.08
TOTAL	12	40	52
	23.08	76.92	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson $\chi^2 = 18.3271$ Pr=0.000

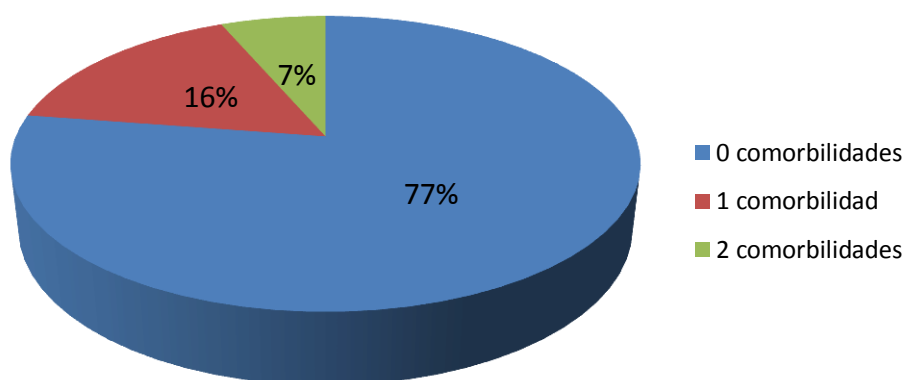
5.2 SUBANÁLISIS DEL GRUPO DE PACIENTES PORTADORES DE MATERIAL ORTOPÉDICO

Se analizaron un total de 203 cepas de *Staphylococci Plasmocoagulasa negativos* de un total de 41 procedimientos quirúrgicos con sospecha de infección, en 31 pacientes con material ortopédico. Cada procedimiento quirúrgico se consideró como un episodio independiente.

Características de los pacientes

De los 31 pacientes, 17 (55%) eran mujeres y 14 (45% hombres), con una media de edad de 65 ± 20.3 años. 6 de ellos presentaban alguna comorbilidad (1 paciente presentaba 2 comorbilidades de forma concomitante y los otros 5 una cada uno de ellos). El índice de comorbilidad de Charlson fue de 0.5 ± 1.1 .

Ilustración 0-3 Comorbilidades por paciente en el subgrupo portador de material ortopédico

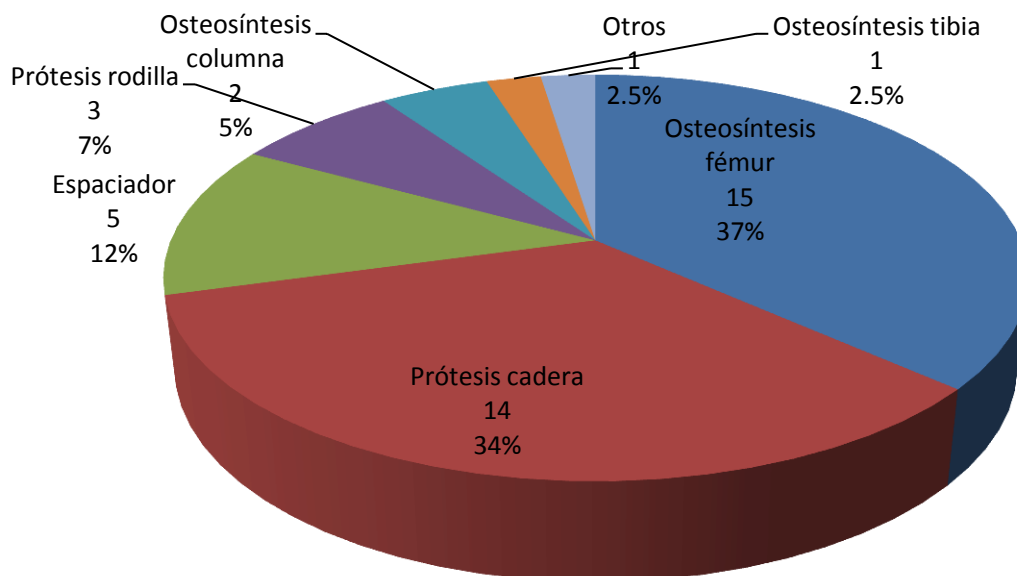


La comorbilidad más frecuente fue la diabetes, en 5 pacientes. El paciente que presentó dos comorbilidades eran vasculopatía periférica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ningún paciente con material ortopédico presentó neoplasia sólida ni hematológica, virus de la inmunodeficiencia humana ni inmunosupresión.

Cirugías previas

En 41 de los 52 episodios, había material ortopédico. El 70% de los mismos eran prótesis totales de cadera u osteosíntesis de fémur. A continuación se expone de forma detallada el tipo de material.

Ilustración 0-4 Tipo de material



40 de los 41 habían presentado cirugía previa, con una media de 3.14 ± 2.49 intervenciones sobre el mismo lecho quirúrgico. La cirugía previa que se había realizado en un

tiempo más inmediato al episodio actual fue mayoritariamente un implante de material de osteosíntesis. Se especifica en la tabla siguiente:

Tabla 20 Tipo de cirugía previa realizada en el subgrupo de pacientes portadores de material ortopédico

TIPO DE CIRUGÍA PREVIA	N TOTAL	%
LAVADO DE FRIEDRICH	9	22.5
IMPLANTE DE PRÓTESIS	11	27.5
IMPLANTE DE MATERIAL DE OSTEOSÍNTESIS	13	32.5
PRIMER TIEMPO	4	10.0
OTROS	3	7.5

Se reportan pocas complicaciones posteriores a la última cirugía (un total de 5), la más frecuente (3) es infección de la herida quirúrgica, 1 caso de hematoma postquirúrgico y otro caso de curación lenta. La complicación más frecuentemente reportada fue la infección de herida quirúrgica.

La fecha desde la última cirugía al episodio actual se expone en la tabla siguiente:

Tabla 21 Fecha de la última cirugía en el subgrupo de pacientes portadores de material ortopédico

	Nº (%)	Media±DE (días)
< 4 semanas	18 (45%)	15.5 ± 6.19
4-12 semanas	10 (25%)	42.4 ± 12.77
>12 semanas	12 (30%)	413 ± 314.24

Episodio actual

El tipo de cirugía en el episodio actual fue mayoritariamente un lavado quirúrgico y el síntoma más frecuentemente referido en la historia clínica fue el dolor en un 83% de los casos.

Se exponen los tipos de cirugía y su frecuencia en la siguiente tabla:

Tabla 22 Tipo de cirugía actual en el subgrupo de pacientes portadores de material ortopédico

TIPO DE CIRUGÍA	N TOTAL	%
LAVADO FRIEDRICH	21	51.2
RECAMBIO EN UN TIEMPO	4	9.7
PRIMER TIEMPO	6	14.6
SEGUNDO TIEMPO	3	7.3
OTROS	7	17.1

Identificación de las cepas

Se analizaron un total de 203 cepas de CoNS por ambos métodos. La media de muestras quirúrgicas positivas por episodio para CoNS fue de 4.8 ± 2.9 .

En 28 episodios de los 41, se aislaron únicamente *CNS*. En 13 (32%) se aislaron *CNS junto con* otros microorganismos. Se expone la tabla XX con la interpretación clínica, pero sin los casos que no tenían material protésico.

Tabla 23 Relación de los microorganismos aislados y su interpretación clínica por el equipo multidisciplinar únicamente en el subgrupo de portadores de material ortopédico (adaptación de la tabla 16). Se ha utilizado *S. epidermidis* como equivalente de CoNS.

EPISODIOS	MICROORGANISMOS AISLADOS EN LAS MUESTRAS QUIRÚRGICAS	MICROORGANISMOS <i>S. EPIDERMIDIS</i> RESPONSABLES DE LA INFECCIÓN	DIAGNÓSTICO CLÍNICO
3	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Infección aguda por <i>S. aureus</i> y por <i>S. epidermidis</i>
	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	
4	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
5	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
6	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
7	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
8	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i> y Crónica por <i>P. acnes</i>
	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	
9	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
10	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i> y Crónica por <i>P. acnes</i>
	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	
11	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
13	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
15	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Infección crónica por <i>S. aureus</i> y por <i>S. epidermidis</i>
	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	
16	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección

17	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
18	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
19	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i> y por <i>P. acnes</i>
	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	
20	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
21	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	Infección crónica por <i>P. acnes</i>
	<i>S. epidermidis</i>	--	--
23	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i> y por <i>Klebsiella sp.</i>
	<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Klebsiella sp.</i>	
24	<i>Klebsiella ESBL</i>	<i>Klebsiella BLEE</i>	Infección aguda por <i>Klebsiella Blee</i>
	<i>S. epidermidis</i>	--	
25	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
26	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
27	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
28	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
29	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	Infección aguda por <i>P. acnes</i>
	<i>S. epidermidis</i>	--	
32	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
33	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
34	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
35	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
36	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>

37	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
38	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
39	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
40	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
42	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
43	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. aureus</i> y por <i>S. epidermidis</i>
	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	
45	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
47	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección
48	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
50	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección aguda por <i>S. epidermidis</i>
51	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Infección crónica por <i>S. epidermidis</i>
52	<i>S. epidermidis</i>	--	No infección

A continuación se expone la tabla de 2x2 con el diagnóstico de infección por fenotipo vs diagnóstico por genotipo:

Tabla 24 Tabla de 2x2. Técnica Fenotípica vs Técnica de Genotipado en los pacientes portadores de material ortopédico

RESULTADO POR FENOTIPO	RESULTADO POR MÉTODO REP-PCR		TOTAL
	NO INFECCIÓN	SÍ INFECCIÓN	
NO INFECCIÓN	8	3	11
	72.7	27.3	100
SÍ INFECCIÓN	80	9.7	26.83
	2	28	30
	6.7	93.3	100
	20	90.3	73.17
TOTAL	10	31	41
	24.4	75.6	100
	100	100	100

Se produjo discordancia en 5 casos. Un 27.7% de los casos identificados como infección por fenotipo, no eran realmente infección por el método genotípico y dejaron de diagnosticarse como infección un 6.6% por el método tradicional.

El coeficiente kappa de concordancia entre los dos métodos diagnósticos en los episodios con material ortopédico fue de 0.68.

Tabla 25 Concordancia en el subgrupo de pacientes portadores de material ortopédico

Concordancia	Concordancia Esperada	Kappa	Error std	Z	Prob>Z
87.80%	61.87%	0.6802	0.1559	4.36	0.000

5.3 VALORACIÓN DEL IMPACTO DEL GENOTIPADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN ORTOPÉDICA

La prevalencia de infección en la muestra del estudio fue del 73%.

Para realizar el cálculo de los índices de validez, en ausencia de un gold estándar se consideró la técnica del genotipado como tal, puesto que tiene una sensibilidad y especificidad para identificar cepas como iguales superior al 97%. Los resultados expuestos en la tabla 26, son del fenotipo vs el genotipo.

Tabla 26 Índices de valoración del genotipado y fenotipado

		Intervalo de confianza (95%)	
Prevalencia	73%	57%	85.8%
Sensibilidad	93.3%	77.9%	99.2%
Especificidad	72.7%	39%	94%
ROC area	0.83	0.685	0.976
Valor Predictivo Positivo	90.3%	74.2%	98%
Valor Predictivo Negativo	80%	44.4%	97.5%

La tabla pone de manifiesto una sensibilidad del fenotipado respecto al genotipado del 93% y un valor predictivo positivo del 90%. Sin embargo, la especificidad y el valor predictivo negativo del fenotipo presenta valores muy inferiores a los de las técnicas genotípicas. Según estos datos, sería una especificidad de 72% y un valor predictivo negativo del 80%.

5.4 ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE PAREJAS DE CEPAS DISCORDANTES ENTRE LOS DOS MÉTODOS

De las 255 cepas de *CoNS* analizadas, se identificaron 111 fenotipos y 88 genotipos diferentes.

La media global \pm desviación estándar de fenotipos fue de 2.1 ± 1.3 y la de genotipos fue de 1.7 ± 1.09 .

Se hallaron 40 parejas de cepas con resultados discordantes entre los dos métodos.

8 de ellas, fenotípicamente mostraban un patrón de resistencias y sensibilidades idéntico, pero genotípicamente eran diferentes.

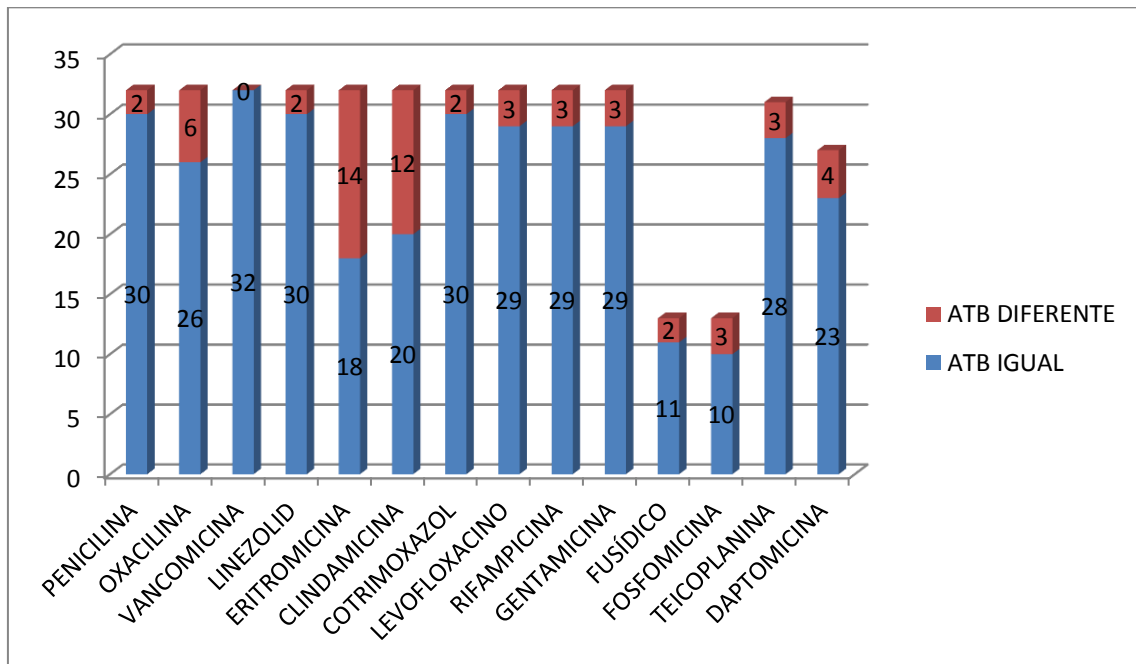
Las 32 restantes, presentaban diferencias en el antibiotipo, pero el genotipado las identificó como idénticas.

En las 32 cepas se testó penicilina, oxacilina, vancomicina, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol, levofloxacino, rifampicina y gentamicina.

Ácido fusídico y fosfomicina se testó en 15/32, teicoplanina en 4 y daptomicina en 5.

En total, se hallaron 62 diferencias en el patrón de resistencia y en el gráfico siguiente se exponen las frecuencias relativas:

Tabla 27 Antibiotipo diferencial en cepas fenotípicamente diferentes pero genotípicamente iguales



*ATB=antibiotipo

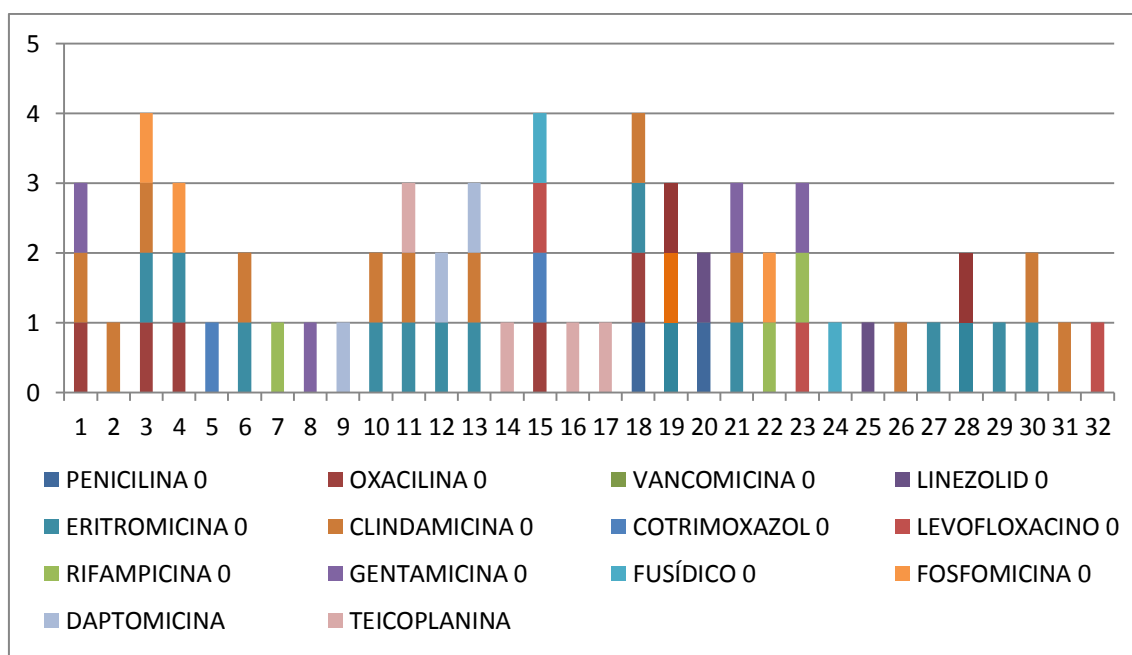
Clindamicina y eritromicina fueron los antibióticos que más frecuentemente se mostraron como diferentes en cepas idénticas seguido de oxacilina.

El promedio de diferencias fenotípicas entre las cepas discordantes fue de 1.93 ± 1.18 . 15 de 32 solamente se diferenciaban en un antibiótico y los más frecuentes fueron eritromicina (en 3 casos), clindamicina (en 2 casos) y teicoplanina en otros 3 casos.

El resto presentaban diferencias en más de uno, siendo la combinación más repetida, clindamicina y eritromicina. En el gráfico se exponen los resultados de forma más visual.

En los que presentaron diferencias en más de un antibiótico, eritromicina y clindamicina fue el patrón más frecuente en 8 casos.

Tabla 28 Diferencias de antibiotipo por cepas



VI DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que el genotipado tiene mayor sensibilidad que el fenotipado en el diagnóstico de infección osteoarticular por *Estafilococo Plasmacoagulasa negativo*. Éste es el primer estudio hasta la fecha que valora la utilidad de la rep-PCR para este fin.

Las infecciones osteoarticulares asociadas a traumatismos y a cirugía son cada vez más frecuentes en nuestra sociedad. Entre éstas, aquéllas que asocian material extraño (osteosíntesis, prótesis), se comportan de un modo diferente y la repercusión clínica, económica y social es enorme. (15) Los microorganismos que más frecuentemente se aíslan en estas infecciones son los *Staphylococcus plasmocoagulasa negativos (CoNS)*, mayoritariamente *S. epidermidis*, pero distinguir el papel que representan en las muestras quirúrgicas es habitualmente difícil para los clínicos con los métodos actuales, puesto que son microorganismos presentes en la flora cutánea de los pacientes sanos y no siempre actúan como patógenos.

Un diagnóstico erróneo de infección por *S. epidermidis* en patología osteoarticular puede suponer tratamientos antibióticos prolongados (8-12 semanas) con sus posibles efectos adversos tanto sobre el paciente como en el microsistema, y nuevas intervenciones quirúrgicas que, a su vez, suponen un nuevo riesgo de re infección, además de nuevas morbilidades, largos períodos de recuperación y un gran coste económico para el sistema sanitario. (4). Del mismo modo, un infradiagnóstico de infección por *CoNS* puede retrasar tratamientos efectivos para estos pacientes.

Uno de los grandes problemas, no sólo en el diagnóstico de la infección osteoarticular por *CoNS*, sino en la infección ortopédica en general, es que no hay un consenso claro en cuanto a algunos conceptos. La publicación de las guías *IDSA* en 2013 (36) fue sin duda un paso importante hacia la estandarización. Sin embargo, dado que los estudios publicados hasta la

fecha no presentasen criterios uniformes, hace que las recomendaciones de la misma tengan limitaciones en cuanto al poder de evidencia, porque muchos estudios no son comparables entre sí. Un ejemplo de ello es la definición de la infección según la cronología. Mientras que en la guía de la *IDSA* se considera infección precoz aquellas que se producen en un período inferior a 3 meses desde la cirugía (criterio que comparten algunos autores (33)), Tsukayama (38) en 1996, ya había establecido esta misma definición pero en el plazo del primer mes. La definición de infección crónica o tardía es aún más variable y puede oscilar desde un período de 2 meses a uno superior a 2 años. En la tabla se muestra un ejemplo.

Tabla 29 Clasificación de la infección osteoarticular según la cronología

	Zimmerli et al. (33)	IDSA (36)	Tsukayama (100)
Temprana	<3 meses	<3 meses	1 mes
“Delayed”	3-12 meses	3 meses-1 o 2 años	--
Tardía	>12 meses	> 2 años	> 2 meses

A pesar de las limitaciones, la aparición de las guías ha permitido estandarizar conceptos y los estudios son cada vez más comparables entre sí.

Otro aspecto importante de la infección osteoarticular es que los métodos actuales considerados como gold estándar, que son los cultivos intraoperatorios y el cultivo de líquido articular son poco sensibles (alrededor del 70%) y su rentabilidad depende de varios factores, como el número de muestras recogidas, la metodología de recogida, la experiencia del cirujano y del microbiólogo, entre otros. Está claro que se necesitan otros métodos complementarios para mejorar la precisión diagnóstica en este campo y es aquí donde entrarían las técnicas genotípicas.

Las técnicas diagnósticas basadas en la biología molecular se utilizan en la actualidad para la identificación de clonas en brotes epidemiológicos. A pesar de que todas son técnicas sensibles, no todas ellas son igualmente reproducibles. En 1997, *Hu et al.* publicaron el primer trabajo sobre la aplicación de la técnica de Rep-PCR para la identificación de cepas de *S. epidermidis*, y demostraron que no sólo es una técnica con un gran poder discriminatorio entre cepas, sino que además, es sencilla, rápida y, a diferencia de otras, fácilmente reproducible. (101). Estos hallazgos, fueron confirmados posteriormente en 2010 por otro grupo de investigadores (102). Hasta la fecha, sólo hay cuatro estudios publicados en los que se ha utilizado esta técnica para la identificación de cepas de *S. epidermidis* en humanos. En tres de las cuatro publicaciones, el objetivo era el de identificar un brote (dos en unidades de críticos (103), (104) y el tercero fue un brote nosocomial de *S. capitis*, detectado a raíz del aislamiento de dicho microorganismo en pacientes con infección osteoarticular (105)). El cuarto estudio publicado es un estudio epidemiológico en pacientes pediátricos en Irán, en los que se identifican cepas de *S. epidermidis* resistentes a ciprofloxacino mediante rep-PCR. (106). No constan estudios en los que se valore la utilidad de esta técnica en el diagnóstico de la infección osteoarticular por *CoNS*.

Según los estudios publicados, los pacientes afectados de infección osteoarticular son pacientes con pocas comorbilidades, dato congruente con los resultados de la serie que se presenta. La comorbilidad más frecuente es la diabetes que, a su vez, es un factor de riesgo reconocido asociado a la presentación de infección osteoarticular (18) (20). El dolor, que estaba presente en un 83% de los casos, fue la manifestación más frecuente de estos pacientes. *Rodríguez Baño et al (33)* publicaron una serie en la que los síntomas más frecuentes también fueron: dolor (88%), signos inflamatorios a nivel local (78%), supuración (59%), fiebre (41%) y fístula crónica (22%).

En los casos presentados, la mayoría de pacientes eran portadores de prótesis, sobretodo de cadera, o de material de osteosíntesis, pero mayoritariamente osteosíntesis de fémur. Según una revisión de *Tande et al.* (10) las infecciones por *S. epidermidis* son más frecuentes en estos pacientes.

Según los datos obtenidos, el diagnóstico de infección por cepas de *CoNS* por métodos fenotípicos presenta una concordancia moderada con el método genotípico (0.59) en la serie general. Sin embargo, la repercusión de los datos estadísticos en la clínica puede tener diferentes connotaciones. En el subgrupo de portadores de material ortopédico, la concordancia fue algo mejor (0.68).

Actualmente, los pocos datos publicados respecto a métodos genotípicos (que son diferentes a rep-PCR) pertenecen al mismo grupo de investigadores (Cabo et al. y Murillo et al.) (107) (108). Ellos utilizan estos métodos para distinguir entre infección persistente por *CoNS* vs superinfección en el segundo tiempo de la cirugía de recambio y recomiendan los estudios genotípicos para este fin. El método utilizado es el de la electroforesis en campo pulsado. El problema de esta técnica es que no es una técnica automatizada, es muy laboriosa, representa un coste inicial importante y el tiempo para obtener y analizar los resultados es de una semana, mientras que la rep-PCR puede proporcionar resultados en 24h y es un procedimiento semiautomatizado.

Cuando analizamos los resultados de nuestra serie en la tabla de 2x2, la técnica del genotipado diagnostica un 12% de casos más de infección en la serie general, y un 9.7% en el subgrupo de infección osteoarticular asociada a implantes. Decidir cuál es el margen de error asumible, no es sencillo.

Además, el 25% de los casos *S. epidermidis* se aísla junto con otros microorganismos considerados como patógenos. Con las técnicas fenotípicas, sólo en el 54% de los casos se le atribuye a *S. epidermidis* un papel patógeno. El resto se consideran contaminantes. Cuando se

aplica la rep-PCR, se identifican más cepas de *S.epidermidis* idénticas entre sí y el porcentaje de infección atribuida también a *S.epidermidis* aumenta a un 81%. El tamaño muestral no permite realizar conclusiones consistentes al respecto.

Sin embargo, el hallazgo más impactante del estudio no es la sensibilidad que aporta la prueba rep-PCR al diagnóstico de infección osteoarticular por CoNS, sino su capacidad para detectar los verdaderos negativos puesto que el abordaje clínico sufriría un cambio drástico en aquellos casos en que los métodos estándar no identifican las cepas de CoNS como patógenas.

En los datos que se presentan, un 25% de los casos diagnosticados como infección por técnica fenotípica, no causan realmente infección, son contaminantes. Este porcentaje es del 20% en el subgrupo de pacientes con material ortopédico. A pesar de las limitaciones estadísticas para calcular los índices de validación, los resultados obtenidos son congruentes con lo expuesto anteriormente. El fenotipo es una técnica que seguiría siendo válida en el diagnóstico de infección osteoarticular por *S. epidermidis*, pero tiene un porcentaje elevado de falsos negativos. Un falso positivo en el contexto de la infección osteoarticular, podría suponer una intervención quirúrgica innecesaria en uno de cada cuatro/cinco pacientes o un tratamiento antibiótico prolongado potencialmente evitable. En estos casos, los métodos genotípicos sí podrían ser de elevada utilidad.

En los casos de nuestra serie en el que *S. epidermidis* se consideró como contaminante y que en el estudio por genotipado resultó patógeno, habían recibido igualmente tratamiento antibiótico, porque se habían aislado junto con otros microorganismos que sí se habían considerado causantes de infección (en nuestro caso *P.acnes*) y el antibiótico utilizado era también activo para los *S. epidermidis* aislados en esos episodios.

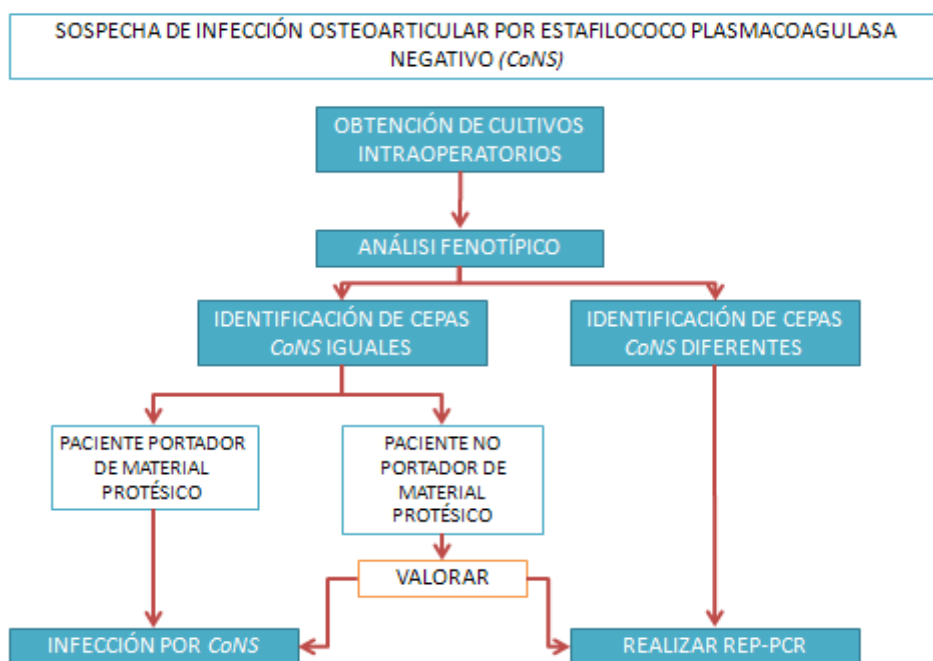
El porcentaje de casos que se diagnostican como patógenos, cuando en realidad no lo son, tampoco es despreciable, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra. Clínicamente, este hallazgo implicaría no someter a nuevas intervenciones quirúrgicas o a tratamiento antibiótico

prolongado a un número importante de pacientes, con evitación de riesgos innecesarios para el paciente y también evitación de coste económico asociado a los procedimientos innecesarios. En el caso específico de nuestra muestra, es difícil establecer una conclusión consistente porque fueron pocos casos. Además, estos casos se dieron en contexto de infección por otros patógenos, por lo que los pacientes recibieron tratamiento antibiótico igualmente.

En cuanto a la predicción del genotipo a partir del antibiotipo, en la serie presentada más de la mitad de las cepas discordantes se diferenciaban en una única resistencia a antibióticos, por lo que no se objetivó ningún patrón claro a seguir.

Cabe destacar tres limitaciones importantes de este estudio. La primera de ellas es la ausencia de un gold estándar adecuado con el que comparar la técnica nueva. Habitualmente, la prueba a testar es la que se compara con la existente, que suele ser el gold estándar, puesto que tiene una sensibilidad y especificidad adecuadas, pero no siempre ocurre en la infección osteoarticular. Por eso, la literatura existente en cuanto a mejora de las técnicas diagnósticas siempre versa sobre cuánto más podemos aumentar la sensibilidad, pero no puede realizarse una comparación como en estudios en otros campos, que cuentan con gold estándar adecuados. En nuestro caso, se ha utilizado la técnica a comparar (rep-PCR), como gold estándar, lo cual puede resultar un tanto extraño desde el punto de vista estadístico, aunque no por ello invalidaría los resultados obtenidos. La prueba rep-PCR tiene una sensibilidad reconocida (97%) pero no se había validado nunca para infección osteoarticular. La segunda limitación importante del estudio es el tamaño muestral. Por último, el estudio es unicéntrico, por lo que los resultados obtenidos deberían comprobarse en otros estudios multicéntricos y colaborativos.

En relación a los resultados obtenidos, la técnica de rep-PCR aplicada al diagnóstico de *S. epidermidis* en la infección osteoarticular podría ser de utilidad, aunque no en todos los casos. A continuación se realiza una propuesta de algoritmo de decisión para la práctica clínica, en el que se integra el uso de la rep-PCR en el diagnóstico de la infección osteoarticular, según los resultados obtenidos en el estudio.



Probablemente, en aquellos casos en los que el fenotipo ya detecta infección por *S. epidermidis*, si el paciente es portador de material protésico, podría asumirse un diagnóstico de infección puesto que la sensibilidad es elevada. En los casos en los que el fenotipo muestra antibiogramas diferentes, la aplicación de la rep-PCR para la identificación de las cepas podría aportar valor y aumentar así el rendimiento diagnóstico. En los casos en que el fenotipo identifique cepas iguales y el paciente no sea portador de material protésico habría que valorar probablemente junto con otros criterios, si se debe realizar o no rep-PCR. Los resultados obtenidos en el estudio en estos pacientes no nos permiten realizar una recomendación consistente, puesto que la concordancia de las dos técnicas en estos pacientes era subóptima.

VII CONCLUSIONES

1. Las técnicas de genotipado mediante rep-PCR para el diagnóstico de infección osteoarticular por *S. epidermidis* en pacientes que se someten a cirugía ortopédica presentan discordancia moderada con las técnicas de fenotipado, y detectan un mayor número de casos.
2. En el subgrupo de pacientes portadores de material ortopédico, la concordancia entre las dos técnicas es discretamente mejor.
3. La aplicación de la rep-PCR en *S. epidermidis* con fenotipos diferentes, permiten identificar más casos de infección.
4. El genotipado mediante rep-PCR también aporta valor en cuanto a la detección de los verdaderos negativos.
5. No parece posible establecer una predicción sobre las cepas que podrían ser genéticamente iguales a partir del antibiograma.

En conclusión, y de acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio, en la práctica clínica habitual, rep-PCR podría ser de elevada utilidad cuando los métodos fenotípicos no identifican las cepas de *S. epidermidis* como patógenas. En los pacientes portadores de material ortopédico, las técnicas convencionales de fenotipado continúan siendo rentables desde el punto de vista diagnóstico. En pacientes no portadores de material protésico, por términos de coste, sería difícil recomendar las técnicas genotípicas de forma rutinaria y debería valorarse de forma individualizada.

VIII Bibliografía

1. **Malizos KN, Poltsides LA.** The Socio-economic Burden of Musculoskeletal Infections. [aut. libro] Romanò C, Crosby L, Hofman G et al Meani E. *Infection and Local Treatment in Orthopedic Surgery*. Berlin : Springer, 2007.
2. **www.england.nhs.uk, NHS England/D10/S/a.**
3. **http://www.njrcentre.org.uk, National Joint Registry:.**
4. *Socioeconomic burden of total joint arthroplasty for symptomatic hip and knee osteoarthritis in the Italian population: a 5-year analysis based on hospitalization records.* **Piscitelli P1, Iolascon G, Di Tanna G, Bizzi E, Chitano G, Argentiero A, Neglia C, Giolli L, Distante A, Gimigliano R, Brandi ML, Migliore A.** *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1320-7. doi: 10.1002/acr.21706.
5. *Orthopedic device-related infections.* **Ariza J, Euba G, Murillo O.** *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 Jun-Jul;26(6):380-90.
6. *Role of universal 16S rRNA gene PCR and sequencing in diagnosis of prosthetic Joint Infection.* **Marin M, Garcia-Lechuz JM, Alonso P, Villanueva M, Alcalá L, Gimeno M, et al.** *J Clin Microbiol*. 2012;50:583–589. doi: 10.1128/JCM.00170-11.
7. *Infeción de implantes osteoarticulares: factores pronósticos e influencia del tratamiento antibiótico prolongado en su evolución. Estudio prospectivo, 1992-1999.* **Gómez J, Rodríguez M, Baños V, Martínez L, Claver MA, Ruiz J, Simarro E, Cánovas JA, Medina M, Clavel M.** 2003, *Enferm Infecc Microbiol Clin*, pág. 21 (5):232.
8. *Antimicrobial Agents in Orthopaedic Surgery: Prophylaxis and Treatment.* **Trampuz A, Zimmerli W.** 2006, *Drugs*, págs. 66 (8): 1089-1105.
9. *New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants.* **Widmer, AF.** 2001, *Clin Infect Dis.* , págs. 33 Suppl 2:S94-106. Review. PMID: 11486305.
10. *Prosthetic Joint Infection.* **Tande AJ, Patel R.** 2014, *Clin Microb Rev*, págs. 27(2): 302-345.
11. *Complications of total elbow replacement: a systematic review.* **Voloshin I, Schippert DW, Kakar S, Kaye EK, Morrey BF.** *J. Shoulder Elbow Surg*. 2011 20:158–168. doi: 10.1016/j.jse.2010.08.026.
12. *Characteristics and outcome of 27 elbow periprosthetic joint infections: results from a 14-year cohort study of 358 elbow prostheses.* **Achermann Y, Vogt M, Spormann C, Kolling C, Remschmidt C, Wust J, Simmen B, Trampuz A.** *Clin. Microbiol. Infect.* 17:432–438. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03243.x.
13. *Treatment of infections associated with surgical implants.* **Darouiche, RO.** 2004, *N Engl J Med*, págs. 350:1422-9.

14. *Infections Associated with Orthopedic Implants*. **Trampuz A, Widmer AF**. 2006, *Curr Opin Infect Dis*, págs. 10: 349-356.
15. *The Impact of Surgical-Site Infections Following Orthopedic Surgery at a Community Hospital and a University Hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost*. **Whitehouse JD, Friedman ND, Kirksland KB et al**. 2002, *Infect Control Hosp Epidemiol*, págs. 23 (4):183-9.
16. *The Economic Impact of Periprosthetic Infections After Total Hip Arthroplasty at a Specialized Tertiary-Care Center*. **Kapadia BH, Banerjee S, Cherian JJ, Bozic KJ, Mont MA**. *J Arthroplasty*. 2016 Jul;31(7):1422-6. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.021.
17. *The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification*. **Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, Mabry T, Steckelberg J, Thompson R**. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2012 33:774–781. 10.1086/666641.
18. *Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study*. **Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC**. 1998, *Clin Infect Dis*, págs. 27(5):1247-1254.
19. *The Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infections*. **Moran E, Byren I, Atkins L**. 65 Suppl 3 de 2010, *J Antimicrob Chemother*, págs. iii45-54.
20. *Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors*. **Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J**. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2008 466:1710–1715. 10.1007/s11999-008-0209-4.
21. *Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty*. **Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W**. *Transfusion* 45:103–110. 10.1111/j.1537-2995.2005.04149.x.
22. *Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection*. **Webster J, Osborne S**. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007:CD004985. 10.1002/14651858.CD004985.pub3. .
23. *Infection and Musculoskeletal Conditions: prosthetic-joint-associated Infections*. **Zimmerli, W**. 2006 (20), *Best Pract Res Clin Rheumatol*, págs. 1045-63.
24. *Current Concepts in Biofilm Formation of Staphylococcus epidermidis*. **Feu PD, Olson ME**. 2010; 5 (6), *Future Microbiol*, págs. 917-933.
25. *Bases moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a los materiales protésicos*. **Vila J, Soriano A, Mensa J**. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:48-55 - DOI: 10.1157/13114395.
26. *Advancements in molecular epidemiology of implant infections and future perspectives*. **Montanaro L, Campoccia D, Arciaola CR**. 2007, *Biomaterials*, págs. 28; 5155-5168 doi:10.1016/j.biomaterials.2007.08.003.

27. *The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance.* **Campoccia D, Montanaro L, Arciola C R.** *Biomaterials* 2006; 27 (11): 2331-9.
28. *Infection in experimental hip arthroplasties.* **Spathwood RT, Rice JL, McDonald PJ, Hakendorf PH, Rozenblyd MA.** 1985, *H Bone Joint Surg Br*, págs. 67:229-231.
29. *Scenery of Staphylococcus implant infections in orthopedics.* **Montarano L, Speziale P, Campoccia D, Ravaioli S, Cangini I, Pietrocola G, Fiannini S, Arciola CR.** *Future Microbiol* (2011) 6(11). 1329-1349.
30. *Prosthetic Joint Infections: Update in Diagnosis and Treatment.* **Trampuz A, Zimmerli W.** 2005 (135), *Swiss Med Wkly*, págs. 243-51.
31. *Biofilms in periprosthetic orthopedic infections.* **McConoughey SJ, Howlin R, Granger JF, Manring MM, Calhoun JH, Shirlif M, Kathju S, Stoodley P.** 2014, *Future Microbiol*, págs. 9(8): 987–1007. doi: 10.2217/fmb.14.64.
32. *Orthopaedic Biofilm Infections.* **Zimmerli W, Sendi P.** 2017 (125), *APMIS*, págs. 353-364.
33. *Prosthetic-joint Infections.* **Zimmerli W, Trampuz A, Oschner PE.** 14 de Oct de 2004, *N Engl J Med*, págs. 351 (16):1645-54.
34. *Staphylococcus epidermidis - the "accidental" pathogen.* **M., Otto.** *Nature Reviews Microbiology* 7, 555-567 (August 2009).
35. *Mecanismos de acción de los antimicrobianos.* **Calvo J, Martínez-Martínez L.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(1):44–52.
36. *Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America.* **Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM.** 2013, *CID*, págs. 56: 1-25.
37. *Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus?* **Parvizi J, Jacovides C, Zmitowski B, Jung KA.** 2011; 469:, *Clin Orthop Relat Res*, págs. 3022-30.
38. *Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections.* **Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB.** *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:512-523.
39. *Infecciones relacionadas con las prótesis articulares: incidencia, factores de riesgo, características clínicas y pronóstico.* **Rodríguez Baño J, del Toro MD, Lupión C, et al.** 2008, *Enferm Infecc Microbiol Clin*, págs. 26(10): 614-20.
40. *C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty.* **Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminoğullari, Bilgen MS.** 2001 Jan-Feb;, *J Int Med Res*, págs. 29(1):7-12.
41. **Oschner PE, Borens O, Bodler PM, Broguer I, Eich G, Hefti F, Maurer T, Nötzli H, Seiler S, Suvà D, Trampuz A, Uçkay I, Vogt M, Zimmerli W.** *Infections of the musculoskeletal system. Basic principles, prevention, diagnosis and treatment.* s.l. : Swiss Orthopaedics in-house publisher, Grandvaux, Switzerland, 2014.

42. *Erythrocyte sedimentation rate after lumbar spine surgery.* **Jönsson B, Söderholm R, Strömqvist B.** 1991 Sep; Spine (Phila Pa 1976). , págs. 16(9):1049-50. PubMed PMID:1948395.
43. *Follow-up MR imaging in patients with pyogenic spine infections: lack of correlation with clinical features.* **Kowalski TJ1, Layton KF, Berbari EF, Steckelberg JM, Huddleston PM, Wald JT, Osmon DR.** 2007 Apr; AJNR Am J Neuroradiol., págs. 28(4):693-9.
44. **T, Maurer.** Diagnosis of infections of the musculoskeletal system. [aut. libro] Swiss orthopaedics and the Swiss Society for Infectious Diseases expert group "Infections of the musculoskeletal system". *Infections of the musculoskeletal system. Basic principles, prevention, diagnosis and treatment.* s.l. : 1st English Edition, 2014.
45. *C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and Orthopedic Implant Infection.* . **Piper, K. E., Fernandez-Sampedro, M., Steckelberg, K. E., Mandrekar, J. N., Karau, M. J., Steckelberg, J. M., ... Patel, R.** 2010, PLoS ONE. , págs. 5(2):e9358. doi:10.1371/journal.pone.0009358.
46. *Five types of inflammatory arthritis following total knee arthroplasty.* **Niki Y, Matsumoto H, OTani T, Tomatsu T, Toyama Y.** J Biomed Mater Res A. 2007 Jun 15;81(4):1005-10.
47. *Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty.* **Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG.** J Bone Joint Surg Am. 2008 Sep;90(9):1869-75. doi: 10.2106/JBJS.G.01255.
48. *Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection.* **Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R.** 2003 Sep, Clin Orthop Relat Res. , págs. ;(414):69-88.
49. *Interleukin-6, procalcitonin and TNF- α Markers of periprosthetic infection following total joint replacement.* **Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C.** JBJS 2007; 89-B(1):94-99.
50. *Novel Biomarkers to Detect Infection in Revision Hip and Knee Arthroplasties.* **Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, Bernhardt GA, Zacherl M, Avian A, Windhager R, Leithner A.** Clinical Orthopaedics and Related Research. 2013;471(8):2621-2628. doi:10.1007/s11999-013-2998-3.
51. *Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients.* **Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puechal X, Saraux A, Liote F, Guggenbuhl P, Legre V, Jaulhac B, Maillefert JF, Zeisel M, Coumaros G, Sibilia J. .** Clin Exp Rheumatol. 2005;23:303–310.
52. *Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis.* **Hugle T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, Daikeler T.** Clin Exp Rheumatol. 2008;26:453–456.
53. *The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection.* **Shahi A, Parvizi J.** EFORT Open Reviews. 2016;1(7):275-278. doi:10.1302/2058-5241.1.160019.

54. *Leukocyte esterase strip test:matched for musculoskeletal infection society criteria.* **Tischler EH, Cavanaugh PK, Parvizi J.** J Bone Joint Surg Am. 2014; 96(22): 1917-20.
55. *Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection.* **Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ.** J Arthroplasty. 2012 Sep;27(8 Suppl):8-11. doi:10.1016/j.arth.2012.03.037.
56. *Combined measurement of synovial fluid α -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection.* **Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J.** J Bone Joint Surg [Am] 2014;96:1439-144.
57. *Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein.* **Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP.** J Arthroplasty 2012;27(suppl):12-16.
58. *Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection.* **Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodingler PM, et al.** J Bone Joint Surg [Am] 2013;95:644-651.
59. *Diagnosis of Peri-Prosthetic Infection at the hip Using Triple-Phase Bone Scintigraphy.* **Nagoya S, Kaya M, Sasaki M, Tateda K, Yamashita T.** 2008;90-B:140-4, J Bone Joint Surg [Br].
60. *Imaging Bacteria with Radiolabelled Quinolones, Cephalosporines and Siderophores for Imaging Infection: a Systematic Review.* **Auletta S, Galli F, Lauri C, Martinelli D, Santino I, Signore A.** 2016; 4:229-252, Clin Transl Imaging.
61. *Amplification-Based DNA Analysis in the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection.* **Vandercam B, Jeumont S, Cornu O, Yombi JC, Lecouvet F, Lefèvre P, Irengé LM, Gala JL.** 2008, JMD. Journal of Molecular Diagnostics, págs. 10 (6): 537-43 doi:10.2353/jmoldx.2008.070137.
62. *Evaluation of Quantitative Analysis of Cultures from Sonicated Retrieved Orthopedic Implants in Diagnosis of Orthopedic Infection .* **Esteban J, Gomez-Barrena E, Cordero J, Martín-de-Hijas NZ, Kinnari TJ, Fernandez-Roblas R.** 2008, Journal of Clinical Microbiology, págs. 46 (2):488-492 doi: 10.1128/JCM.01762-07.
63. *The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements.* **Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schäfer P, Frommelt L.** J Bone Joint Surg Br. 2008; doi:, 90:874–878.
64. *Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee.* **Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, SpangehlM, Watters WC 3rd, Keith M, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K y Surgeons, AmericanAcademy of Orthopaedic.** J Am Acad Orthop Surg. 2010 Dec;18(12):760-70.
65. *Aspiration arthrography of the hip joint. Its uses and limitations in revision hip surgery.* **Mulcahy DM, Fenelon GC, McInerney DP.** J Arthroplasty. 1996 Jan;11(1):64-8. PubMed PMID: 8676120.
66. *Role of core biopsy in diagnosing infection before revision hip arthroplasty.* **Malhotra R, Morgan DA.** J Arthroplasty. 2004 Jan;19(1):78-87.

67. *Diagnosing an infection: an unsolved problem.* **Barrack RL, Burnett RS, Sharkey P, Parvizi J.** Orthopedics. 2007 Sep;30(9):777-8. PubMed PMID: 17899935.
68. *Diagnóstico Microbiológico de las Infecciones Osteoarticulares.* **Marín M, Esteban J, Meseguer MA, Sánchez-Somolinos M.** Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28:534-40 - DOI: 10.1016/j.eimc.2010.02.016.
69. *Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares.* **Marín M, Esteban J, Meseguere MA, Sánchez-Somolinos M.** 2010; 28 (8), Enferm Infecc Microbiol Clin, págs. 534-540.
70. *Perioperative contamination in primary total hip arthroplasty.* . **Maathuis PG, Neut D, Busscher HJ, van der Mei HC, van Horn JR.** Clin Orthop Relat Res. 2005Apr;(433):136-9. PubMed PMID: 15809639.
71. *Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections.* **Kahl BC, Becker K, Löffler B.** Clin Microbiol Rev. 2016 Apr;29(2):401-27. doi: 10.1128/CMR.00069-15.
72. *Characterization of Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus warneri small-colony variants associated with prosthetic-joint infections.* **Bogut A, Niedzwiadek J, Koziol-Montewka M, Strzelec-Nowak D, Blacha Jazurkiewicz T, Marczyński W, Plewik D.** J Med Microbiol. 2014 Feb;63(Pt 2):176-85. doi:10.1099/jmm.0.066068-0. : s.n.
73. *Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections.* **Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, Peters G.** Nat Rev Microbiol. 2006 Apr;4(4):295-305. Review.PubMed PMID: 16541137.
74. *Blood Culture Flasks for Culturing Synovial Fluid in Prosthetic Joint Infections.* **Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A,.** 2010; 468(8):2238-43. doi:10.1007/s11999-010-1254-3, Clin Orthop Relat Res.
75. *Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection.* **Trampuz Am Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R.** 2007; 357:654-63, N Engl J Med .
76. *Improved diagnosis in periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants.* **Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A.** 2010 , J Clin Microbiol. , págs. Apr;48(4):1208-14. doi: 10.1128/JCM.00006-10.
77. *In vitro effect of ultrasound on bacteria and suggested protocol for sonication and diagnosis of prosthetic infections.* **Monsen T, Lövgren E, Widerström M, Wallinder L.** Aug;47(8):2496-501. doi: 10.1128/JCM.02316-08 de 2009 , J Clin Microbiol. .
78. *Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant.* **Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, McDowell A, Patrick S, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Fernandez Sampedro M, Patel R.** Jun;47(6):1878-84. doi: 10.1128/JCM.01686-08 de 2009 , J Clin Microbiol. .

79. *Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection.* **Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E.** 2011, J Orthop Res, págs. Apr;29(4):617-22. doi: 10.1002/jor.21286.
80. *The potential use of microcalorimetry in rapid differentiation.* **Yusuf E, Hügler T, Daikeler T, Voide C, Borens O, Trampuz A.** 2015 Mar;34(3);, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, págs. 461-5. doi: 10.1007/s10096-014-2248.
81. *Accurate and early diagnosis of orthopedic device-related infection by microbial heat production and sonication.* **Borens O, Yusuf E, Steinrücken J, Trampuz A.** [ed.] doi: 10.1002/jor.22419. 2013 Nov;31(11);, J Orthop Res, págs. 1700-3.
82. *Técnicas de tipificación molecular para la vigilancia y control de la infección.* **Fernández-Cuenca F, López-Cerero L, Pascual-Hernández A.** 2013, Enferm Infecc Microbiol Clin, págs. 31 (Supl 1): 20-25.
83. *Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene.* **Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Hanna D, Nixon JR, Gorman SP, Davis RI, Anderson N.** 1999, J Clin Microbiol, págs. 37(10):3281-90.
84. *The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis.* **Lecouvet F, I Renge L, Vandercam B, Nzaeusseu A, Hamels S, Gala JL:** . 2004, Arthritis Rheum, págs. 50:2985-2994.
85. *Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease.* **Goering, RV.** 2010, Infect Genet Evol, págs. 10:866-75.
86. *Genomic sequence of hyperthermophile, Pyrococcus furiosus: implications for physiology and enzymology.* **Robb F. T., D. L. Maeder, J. R. Brown, J. DiRuggiero, M. D. Stump, R. K. Yeh, R. B. Weiss y D. M. Dunn.** 2001, Methods in Enzymology, págs. 330: 134–57.
87. *Guía práctica sobre la técnica de PCR.* **Espinosa L, Souza V, Aguirre X.** 2007, Ecología molecular. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Instituto Nacional de Ecología, Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad e Instituto de Ecología, Universidad Nacional Autónoma de México, págs. pp. 517-526.
88. *A Comparison of the Penetration of Cefuroxime and Cephmandole into Bone, Fat and Haematoma Fluid in Patients Undergoing Total Hip Replacement.* **Lovering AM, Perez J, Bowker JE, Reeves AD, MacGowan AP, Bannister G.** 1997 (40), J Antimicrob Chemother, págs. 99-104.
89. *Penetration of Linezolid into Bone, Fat, Muscle and Haematoma of Patients Undergoing Routine Hip Replacement.* **Lovering AM, Zhang J, Bannister GC, Lankester BJA, Brown JHM, Narendra G, MacGowan AP.** 2002 (50), J Antimicrob Chemother, págs. 73-77.

90. *Penetration of Moxifloxacin into Bone in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty.* **Malincarne L, Ghebregzabher M, Moretti MV, Egidi AM, Canovari B, Tavolieri G, Francisci D, Cerulli G, Baldelli G.** 2006 (57), *J Antimicrob Chemoter*, págs. 950-954.
91. *Evaluación de la Capacidad de Difusión Tisular de Antibióticos en Isquemia de Miembros Inferiores.* **Lozano-Alonso S, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Bravo-Molina A, Hernández-Quero J, Ros-Díe E.** 2016; 34(8), *Enferm Infecc Microbiol Clin*, págs. 477-483.
92. *Antibiotic Prophylaxis and Tourniquet Inflation in Total Knee Arthroplasty.* **Friedman RJ, Friedrich LV, White RL, Kays MB, Brundage DM, Graham J.** 1990; 260:, *Clin Orthop Relat Res*, págs. 17-23.
93. *The Effect of Tourniquet Inflation on Cefazolin Tissue Penetration During Total Knee Arthroplasty.* **Friedreich LV, White RL, Brundage DM, Kays MB, Friedman RJ.** 1990; 10:, *Pharmacotherapy*, págs. 373-377.
94. *Bone and Serum Concentrations of Five Cephalosporin Drugs: Relevance to Prophylaxis and Treatment in Orthopedic Surgery.* **Williams DN, Gustilo RB, Beverly R, Kind AC.** 1983; 179, *Clin Orthop Relat Res*, págs. 253-265.
95. *Are Bone and Serum Cefazolin Concentrations Adequate for Antibicrobial Prophylaxis?* **Yamada K, Matsumoto K, Tokimura F, Okazaki H, Tanaka S.** 2011 (469), *Clin Orthop Relat Res*, págs. 3486-3494.
96. *Characteristics and treatment outcomes of 69 cases with early prosthetic joint infections of the hip and knee.* **Achermann Y, Stasch P, Preiss S, Lucke K, Vogt M.** 2014 Jun;42(3):511-9. doi: 10.1007/s15010-014-0584-6, *Infection*.
97. *Arthroscopic Debridement in the Treatment of the Infected Total Knee Replacement.* **Dixon P, Parish E, Cross M.** 2004 (86), *J Bone Joint Surg Br*, págs. 39-42.
98. *One Hundred and Twelve Infected ARthroplasties Treated with 'DAIR' (Debridement, Antibiotics and Implant Retention): Antibiotic Duration and Outcome.* **Byren I, Bejon P, Atkins B et al.** 2009 (63), *J Antimicrob Chemoter*, págs. 1264-71.
99. *Outcome of Prosthetic Joint INfections Treated with Debridement and Retention of Components.* **Marculescu C, Berbari E, Hanssen A et al.** 2006 (42), *Clin Infect Dis*, págs. 471-8.
100. *Infection after total knee arthroplasty. A repective study of the treatment of eighty-one infections.* **Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB.** 1999, *J Bone Joint Surg Amb*, págs. 81(10):1434-45.
101. *Molecular Typing of Staphylococcus epidermidis and Other CNS with Repetitive Element Sequence-Based PCR .* **Hu X, Totake K.** *Microbiol. Immunol.*, 41(12), 933-938, 1997.
102. *Identification of Staphylococcus spp. using (GTG)₅-PCR fingerprinting.* **Svec P, Pantůček R, Petráš P, Sedláček I, Nováková D.** 2010 Dec;33(8):451-6. doi: 10.1016/j.syapm.2010.09.004, *Syst Appl Microbiol*.

103. *Molecular characterization of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from a neonatal intensive care unit.* **Bogado I, Limansky A, Sutich E, Marchiaro P, Marzi M, Putero J, Viale.** 2002 Aug;23(8):447-51. PubMed PMID: 12186210., *Infect Control Hosp Epidemiol.*
104. *Endemic linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis in a critical care unit.* **Treviño M, Martínez-Lamas L, Romero-Jung PA, Giráldez JM, Alvarez-Escudero J, Regueiro BJ.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 May;28(5):527-33. doi:10.1007/s10096-008-0657-5.
105. *Staphylococcus capitis isolated from prosthetic joint infections.* **Tevell S, Hellmark B, Nilsson-Augustinsson Å, Söderquist B.** 2017 Jan;36(1):115-122. doi: 10.1007/s10096-016-2777-7, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*
106. *The prevalence of aminoglycoside-modifying enzymes among coagulase negative staphylococci in Iranian pediatric patients.* **Ghotaslou R, Aghazadeh M, Ahangarzadeh Rezaee M, Moshafi MH, Forootanfar H, Hojabri Z, Saffari F.** *J Infect Chemother.* 2014 Sep;20(9):569-73. doi: 10.1016/j.jiac.2014.05.004.
107. *Meta-Analysis of Sonication Fluid Samples from Prosthetic Components for Diagnosis of Infection after Total Joint Arthroplasty.* **Zhai Z, Li H, Qin A, Liu G, Liu X, Wu C, Li H, Zhu Z, Qu X, Dai K.** 2014 May; , *J Clin Microbiol*, págs. 52(5): 1730–1736. doi: 10.1128/JCM.03138-13.
108. *Improved Diagnosis of Infection Associated with Osteosynthesis by Use of Sonication of Fracture Fixation Implants.* **Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, Nigro S, Avanzi O, Mercadante MT, Costa Salles MJ.** 2014 December; , *J Clin Microbiol.*, págs. 52(12): 4176–4182. doi: 10.1128/JCM.02140-14.
109. *Quorum-sensing control of biofilm factors in Staphylococcus epidermidis.* **Vuong C, Gerke C, Somerville GA, Fischer ER, Otto M.** 2003, *J Infect Dis*, págs. 188:706-18.
110. *Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor.* **Van Kasteren MEE, Manniën J, Ott A, Kullberg BJ, de Boer AS, Gyssens IC.** 2007, *Clin Infect Dis*, págs. 44(7):921-927.
111. *Patient, Surgery, and Hospital Related Risk Factors for Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty.* **Triantafyllopoulos G, Stundner O, Memtsoudis S, Poultides LA.** 2015, <http://doi:10.1155/2015/979560>., *The Sci World J.*
112. *Prosthesis Infections after Orthopedic Joint Replacement: The Possible Role of Bacterial Biofilms.* . **Song Z, Borgwardt L, Høiby N, Wu H, Sørensen TS, Borgwardt A.** 2013, *Orthopedic Reviews.* , págs. 5(2):e14. doi:10.4081/or.2013.e14.
113. *Key role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of infections around the hip and pelvic girdle mimicking septic arthritis of the hip in children.* **Song KS, Lee SW, Bae KC.** 2016 May, *J Pediatr Orthop B*, págs. 25(3):234-40. doi:10.1097/BPB.0000000000000268. PubMed PMID: 27007545.
114. **SEIMC, Protocolos.**

115. *In-hospital Surgical Site Infections after primary hip and knee arthroplasty-incidence and risk factors.* **Poultides LA, Ma Y, Della Valle AG, Chuy YL, Sculco TP, Memtsoudis SG.** 2013, J Arthroplasty, págs. 28(3):385-9.
116. *Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty.* **Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE.** 2007, JBJS, págs. 89(1):33-8.
117. *Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the medicare population.* **Ong KL, Kurtz SM, Lau R, Bozic KJ, Berry DH, Parvizi J.** 2009, J Arthroplasty, págs. 24(6):105-9.
118. *Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients.* **Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL.** 2013, Anesthesiology, págs. 118(5):1046-1058.
119. *Nanomedicine applications in orthopedic medicine: state of the art.* **Mazaheri M, Eslahi N, Ordikhani F, Tamjid E, Simchi A.** 2015, International Journal of Nanomedicine. , págs. 10:6039-6054. doi:10.2147/IJN.S73737.
120. *Osteoblasts Express the Inflammatory Cytokine Interleukin-6 in a Murine Model of Staphylococcus aureus Osteomyelitis and Infected Human Bone Tissue.* **Marriott I, Gray DL, Tranguch SL, Fowler Jr VG, Stryjewski M, Levin LS, Hudson MC, Bost KL.** 2004, The American Journal of Pathology, págs. 164:1399-1406.
121. *Morbidly obese, diabetic, younger and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates.* **Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE.** 2009, J Arthroplasty, págs. 24(6):84-88.
122. *El laboratorio de Microbiología en la vigilancia y el control de las infecciones nosocomiales.* **López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, Pascual A.** 2013, Enferm Infecc Microbiol Clin, págs. 31 (1): 44-51.
123. *Normal Range of the Inflammation Related Laboratory Findings and Predictors of the Postoperative Infection in Spinal Posterior Fusion Surgery.* **Lee J-H, Lee JH, Kim J-B, Lee H-S, Lee D-Y, Lee D-O.** 2012, Clinics in Orthopedic Surgery. , págs. 4(4):269-277. doi:10.40.
124. *The Pathology of Orthopedic Implant Failure Is Mediated by Innate Immune System Cytokines.* **Landgraeber S, Jäger M, Jacobs JJ, Hallab NJ.** 2014, Mediators of Inflammation, págs. 185150. doi:10.1155/2014/185150.
125. *Association of hospital and surgeon procedure volume with patient-centered outcomes of total knee replacement in a population-based cohort of patients aged 65 years and older.* **Katz JN, Mahomed NN, Baron JA.** 2007, Arthritis and Rheumatism, págs. 56(2):568-574.
126. *Lymphocyte Count at 4 Days Postoperatively and CRP Level at 7 Days Postoperatively: Reliable and Useful Markers for Surgical Site Infection Following Instrumented Spinal Fusion.* **Iwata E, Shigematsu H, Koizumi M, Nakajima H, Okuda A, Morimoto Y, Masuda K, Yamamoto Y, Tanaka Y.** t. 2016 Feb 15, Spine (Phila Pa 1976). , págs. Epub ahead of print] PubMed PMID: 26890955.

127. *Lower limb orthopaedic surgery results in changes to coagulation and non-specific inflammatory biomarkers, including selective clinical outcome measures.* . **Hughes SF, Hendricks BD, Edwards DR, Bastawrous SS, Middleton JF.** 2013, European Journal of Medical Research, págs. 18(1):40 doi: 10.1186/2047-783X-18-40.
128. *The Future of Biologic Coatings for Orthopaedic Implants.* **Goodman SB, Yao Z, Keeney M, Yang F.** 2013;, Biomaterials. , págs. 34(13):3174-3183. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.01.074.
129. *Diagnosis and treatment of foreign-body-associated infection in orthopaedic surgery.* **Frommelt, L.** 2009 Sep, Orthopade, págs. 38(9):806-11. doi:10.1007/s00132-009-1450-6.
130. *Relationship between intraoperative cultures during hip arthroplasty, obesity, and the risk of early prosthetic joint infection: a prospective study of 428 patients.* **Font-Vizcarra L, Tornero E, Bori G, Bosch J, Mensa J, Soriano A.** 2011, International Journal of Artificial Organs, págs. 34(9):870-5.
131. *Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty.* **Dale H, Fenstad M, Hallan G.** 2012, Acta Orthopaedica, págs. 83 (5), 449-458.
132. *What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties?* **Cordero- Ampuero J, De Dios M.** 2010, Clin Orthop Rel Research, págs. 468(12): 3268-3277.
133. *Risk factors for superficial wound complications in hip and knee arthroplasty.* **Carroll J, Dowsey MM, Choong P, Peel T.** 2014, Clin Microbiol Infect, págs. 20(2):130-5.
134. *Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in medicare patients.* **Bozic KJ, Lau E, Kurtz S et al.** 2012, JBJS, págs. Series A, 94(9):794-800.
135. *Antibiotic-Loaded Cement in Orthopedic Surgery: A Review.* **Bistolfi A, Massazza G, Verné E, et al.** 2011, ISRN Orthopedics. , págs. 290851. doi:10.5402/2011/290851.
136. *Prospective Evaluation of Criteria for Microbiological Diagnosis of Prosthetic-Joint Infection at Revision Arthroplasty.* **Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson H, Peto TEA, McLardy-Smith P, Berendt AR, the Osiris Collaborative Study Group.** 1998 , J Clin Microbiol, págs. 36(10):2932-9.PMID: 9738046 .
137. *Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: Has the Era of the Biomarker Arrived?* **Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J.** 2014; 472:, Clin Orthop Relat Res, págs. 3254-62.
138. *Periprosthetic Joint INfection After Total Hip and KLnee Arthroplasty.* **Zimmerli W, Clauss M.** s.l. : West-Sussex, UK: John Wiley – Sons, 2015: 131-50, In: Zimmerli W, editor. Bone and Joint Infections: From Microbiology to Diagnostics and Treatment. .
139. *Potential clinical implication of (18) F-FDG PET/CT in diagnosis of periprosthetic infection and its comparison with (18) F-Fluoride PET/CT.* **Kumar R, Kumar V, Malhotra R.** 2016 Mar, J Med Imaging Radiat Oncol, págs. 8. doi:10.1111/1754-9485.12444. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26956663.

140. *Biofilms in periprosthetic Orthopedic Infections*. **McConoughey SJ, Howlin R, Granger JF, Manring MM, Calhoun JH, Shirtliff M, Kathju S, Stoodley P**. 2014 ;9 (8), *Future Microbiol*, págs. 987-1007.

141. *Role of Modern Imaging Techniques for Diagnosis of Infection in the Era of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography*. **Kumar R, Basu S, Torigian D, Anand V, Zhuang H, Alavi A**. 2008 *Jam*; 21 (1):209-24, *Clin Microbiol Rev*.

IX ANEXOS

HOJA DE RECOGIDA. DATOS CLÍNICOS

NOMBRE: _____ SEXO _____ EDAD _____ NHC: _____ HOSPITAL _____																																																																	
FECHA DE INTERVENCIÓN: _____																																																																	
TIPO DE INTERVENCIÓN: LAVADO CON RETENCIÓN DEL MATERIAL RETIRADA DEL MATERIAL IMPLANTE DE MATERIAL	MATERIAL PROTESIS RODILLA PROTESIS CADERA OSTEOSINTESIS OTROS:.....																																																																
COMORBILIDADES <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>CARDIOPATIA ISQUEMICA</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>ICC</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>ENFERMEDAD VASCULAR VEREBRAL (AIT O DÉFICIT DISCRETO)</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>EPOC</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>DEMENCIA</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>ULCUS PÉPTICO</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>ENFERMEDAD HEPÁTICA LEVE. CH SIN HTP O HEPATITIS CRÓNICA</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>CIRROSIS HEPÁTICA CON HTP</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>HEMIPLEGIA</td><td style="text-align: center;">2</td></tr> <tr><td>DM EN TRATAMIENTO CON ADO O INSULINA</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>DM CON NEUROPATIA, RETINOPATIA O NEFROPATIA</td><td style="text-align: center;">2</td></tr> <tr><td>INSUFICIENCIA RENAL CR 2 O MAS (CRÓNICA)</td><td style="text-align: center;">2</td></tr> <tr><td>NEOPLASIA</td><td style="text-align: center;">2</td></tr> <tr><td>LEUCEMIA</td><td style="text-align: center;">2</td></tr> <tr><td>LINFOMA</td><td style="text-align: center;">2</td></tr> <tr><td>CANCER SOLIDO CON M1</td><td style="text-align: center;">6</td></tr> <tr><td>VIH</td><td style="text-align: center;">6</td></tr> <tr><td>CHARLSON TOTAL</td><td></td></tr> </table> INMUNOSUPRESIÓN* <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO COT PREVIA NO/SÍ FECHA _____ TIPO DE CIRUGÍA..... COMPLICACIONES <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO HEMATOMA POSTIQ <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO INFECCION HERIDA <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO LENTA CURACION <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO OTRAS	CARDIOPATIA ISQUEMICA	1	ICC	1	ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	1	ENFERMEDAD VASCULAR VEREBRAL (AIT O DÉFICIT DISCRETO)	1	EPOC	1	DEMENCIA	1	ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO	1	ULCUS PÉPTICO	1	ENFERMEDAD HEPÁTICA LEVE. CH SIN HTP O HEPATITIS CRÓNICA	1	CIRROSIS HEPÁTICA CON HTP	1	HEMIPLEGIA	2	DM EN TRATAMIENTO CON ADO O INSULINA	1	DM CON NEUROPATIA, RETINOPATIA O NEFROPATIA	2	INSUFICIENCIA RENAL CR 2 O MAS (CRÓNICA)	2	NEOPLASIA	2	LEUCEMIA	2	LINFOMA	2	CANCER SOLIDO CON M1	6	VIH	6	CHARLSON TOTAL		POR CADA CIRUGÍA: CRITERIOS DE INFECCIÓN ACTUAL <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Presencia de trayecto fistuloso por artroscopia o intraoperatorio</td><td></td></tr> <tr><td>1 cultivo intraop positivo o cultivo liquido sinovial positivo</td><td></td></tr> <tr><td>≥ 5 neutrofilos por campo en tejido periprotésico</td><td></td></tr> <tr><td>>1700 leucos o ≥ 65% neutrofilos en liquido sinovial</td><td></td></tr> <tr><td>Signos clínicos y de laboratorio de infección</td><td></td></tr> <tr><td>Signos radiológicos de infección</td><td></td></tr> </table> SIGNOS CLÍNICOS <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>DOLOR</td><td></td></tr> <tr><td>TUMEFACCIÓN</td><td></td></tr> <tr><td>RUBOR</td><td></td></tr> <tr><td>IMPOTENCIA FUNCIONAL</td><td></td></tr> </table> DATOS ANALÍTICOS <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>VSG</td><td></td></tr> <tr><td>PCR</td><td></td></tr> </table> OBSERVACIONES 	Presencia de trayecto fistuloso por artroscopia o intraoperatorio		1 cultivo intraop positivo o cultivo liquido sinovial positivo		≥ 5 neutrofilos por campo en tejido periprotésico		>1700 leucos o ≥ 65% neutrofilos en liquido sinovial		Signos clínicos y de laboratorio de infección		Signos radiológicos de infección		DOLOR		TUMEFACCIÓN		RUBOR		IMPOTENCIA FUNCIONAL		VSG		PCR	
CARDIOPATIA ISQUEMICA	1																																																																
ICC	1																																																																
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	1																																																																
ENFERMEDAD VASCULAR VEREBRAL (AIT O DÉFICIT DISCRETO)	1																																																																
EPOC	1																																																																
DEMENCIA	1																																																																
ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO	1																																																																
ULCUS PÉPTICO	1																																																																
ENFERMEDAD HEPÁTICA LEVE. CH SIN HTP O HEPATITIS CRÓNICA	1																																																																
CIRROSIS HEPÁTICA CON HTP	1																																																																
HEMIPLEGIA	2																																																																
DM EN TRATAMIENTO CON ADO O INSULINA	1																																																																
DM CON NEUROPATIA, RETINOPATIA O NEFROPATIA	2																																																																
INSUFICIENCIA RENAL CR 2 O MAS (CRÓNICA)	2																																																																
NEOPLASIA	2																																																																
LEUCEMIA	2																																																																
LINFOMA	2																																																																
CANCER SOLIDO CON M1	6																																																																
VIH	6																																																																
CHARLSON TOTAL																																																																	
Presencia de trayecto fistuloso por artroscopia o intraoperatorio																																																																	
1 cultivo intraop positivo o cultivo liquido sinovial positivo																																																																	
≥ 5 neutrofilos por campo en tejido periprotésico																																																																	
>1700 leucos o ≥ 65% neutrofilos en liquido sinovial																																																																	
Signos clínicos y de laboratorio de infección																																																																	
Signos radiológicos de infección																																																																	
DOLOR																																																																	
TUMEFACCIÓN																																																																	
RUBOR																																																																	
IMPOTENCIA FUNCIONAL																																																																	
VSG																																																																	
PCR																																																																	

*Considerar inmunosupresión si: tratamiento con 20 mg de prednisona o más x 2 semanas, neutropenia <1000 neutrófilos, enfermedad hematológica maligna, uso de inmunosupresor los 30 días previos, cirugía mayor 30 días previos, infección HIV, IR crónica en diálisis o Terminal, cirrosis hepática, esplenectomizado.

EPISODIOS QUIRÚRGICOS

NOMBRE: _____ NHC _____	
FECHA IQ _____	
TIPO CIRUGÍA	
1	IMPLANTE DE MATERIAL
2	LAVADO CON RETENCIÓN DE MATERIAL
3	RETRADA DEL MATERIAL
4	RETRADA DE MATERIAL E IMPLANTE EN IT
5	OTROS
TIPO DE MATERIAL	
1	PRÓTESIS RODILLA
2	PRÓTESIS CADERA
3	OSTEOSINTESIS
4	ESPACIADOR
5	TORNILLO
6	CEMENTO
8	OTROS
9	NO MATERIAL

SOSPECHA DE INFECCIÓN

SIGNOS CLÍNICOS		PRUEBAS COMPLEMENT			
DOLOR	SÍ / NO	ALT RX/GGO	SÍ / NO	CULTIVO L. ART+	Sí/No
TUMEFACCIÓN	SÍ / NO	FÍSTULA/DRENAJ	SÍ/NO	>2 CULT INTRAO +	Sí/No
RUBOR	SÍ / NO	BQ L.ART ALTER	SÍ/NO		
IMP, FUNCIONAL	SÍ / NO				

Nº	Nº	NF=NG?	DIAGN	DIAGN	MODIFICA
CEPAS	CEPAS		INFECC	INFECC	DIAGNOSTICO?
POR FEN	POR GEN		FEN	GEN	

