



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

**Epidemiología de la infección de prótesis articular en España en la última década.
Análisis de la evolución de la etiología en el tiempo**

2017

Tesis presentada por María Franco Arenaz para optar al título de Doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Directora: Dra. M^a Natividad de Benito Hernández

Tutora: Dra. Mercè Gurguí Ferrer

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

La Doctora Natividad de Benito Hernández, de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,

CERTIFICA

Que la memoria titulada: " Epidemiología de la infección de prótesis articular en España en la última década. Análisis de la evolución de la etiología en el tiempo", presentada por María Franco Arenaz, ha sido realizada bajo su dirección y cumple los requisitos necesarios para ser leída ante del Tribunal correspondiente.

Dra. Natividad de Benito Hernández

Barcelona, 26 de julio de 2017

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Natividad de Benito, la directora de esta tesis. Sus siempre buenos consejos y ayuda constante han sido imprescindibles para que esta tesis saliera adelante.

A la Dra. Mercè Gurguí, la tutora de esta tesis por sus ánimos.

A todos los compañeros que han contribuido de alguna manera en este trabajo, tanto del Hospital de Sant Pau como fuera de él. Gràcies Manel per la teva disposició i ajuda.

A mi familia. A mi padre, mis hermanas Elena y Cristina, Omi, l'Avi, Nené, Roger y Tieta. Por vuestro apoyo, comprensión y paciencia.

A Lluís y a mis chicas, Berta, Marta y Laura. Lo sois todo.

ABREVIATURAS

ARN: ácido ribonucleico

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

BGN: bacilos gramnegativos

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CIP: cultivos intraoperatorios positivos

CLSI: *Clinical Laboratory Standard Institute*

CMBD: conjunto mínimo básico de datos

ECN: estafilococos coagulasa negativa

HSCSP: hospital de la Santa Creu i Sant Pau

IAH: infección aguda hematógena

ICT: infección crónica tardía

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

ILQ: infección de localización quirúrgica

IPA: infección de prótesis articular

IPP: infección protésica precoz

IQ: intervención quirúrgica

µl: microlitro

mg/dl: miligramos por decilitro

mm³: milímetro cúbico

MSIS: *Musculoskeletal Infection Society*

NHSN: *National Health Safety Network*

NNIS: *National Nosocomial Infection Surveillance*

pg/ml: picogramos por mililitro

PMN: polimorfonucleares

PCR: proteína C reactiva

RACat: Registre d'Artroplasties de Catalunya

RCP: reacción en cadena de la polimerasa

REIPI: Red Española de Investigación en Patología Infecciosa

SARM: *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SHEA: *Society for Healthcare Epidemiology of America*

Spp: especies

VINCat: Vigilància de les Infeccions Nosocomials als hospitals de Catalunya

VSG: velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

I. Introducción.....	13
Importancia de las infecciones quirúrgicas asociadas con las prótesis articulares.....	15
Tipos de infección quirúrgica.....	19
Definición de infección de prótesis articular.....	19
Clasificación de las infecciones de las prótesis articulares.....	20
Factores de riesgo de infección quirúrgica.....	22
Patogenia.....	24
Manifestaciones clínicas.....	24
Diagnóstico.....	25
Diagnóstico de infección de prótesis articular.....	25
Diagnóstico de la etiología microbiana.....	26
Tratamiento.....	30
Tratamiento quirúrgico.....	30
Tratamiento antibiótico.....	32
Etiología microbiana.....	33
II. Hipótesis y objetivos.....	37
III. Material y métodos.....	41
Artículo 1.....	43
Diseño y población de estudio.....	43
Definición y diagnóstico de infección de localización quirúrgica.....	44
Diagnóstico etiológico y métodos microbiológicos.....	45
Análisis estadístico.....	46

Artículo 2.....	47
Diseño, ámbito y población de estudio.....	47
Recogida de datos.....	47
Variables y definiciones.....	48
Métodos microbiológicos y diagnóstico etiológico.....	50
Análisis estadístico.....	51
IV. Resultados.....	53
Artículo 1: <i>Etiology of Surgical Site Infections after Primary Total Joint Arthroplasties</i>	55
Artículo 2: <i>Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study</i>	63
V. Discusión conjunta.....	73
VI. Conclusiones.....	85
VII. Bibliografía.....	91
VIII. Anexo.....	107

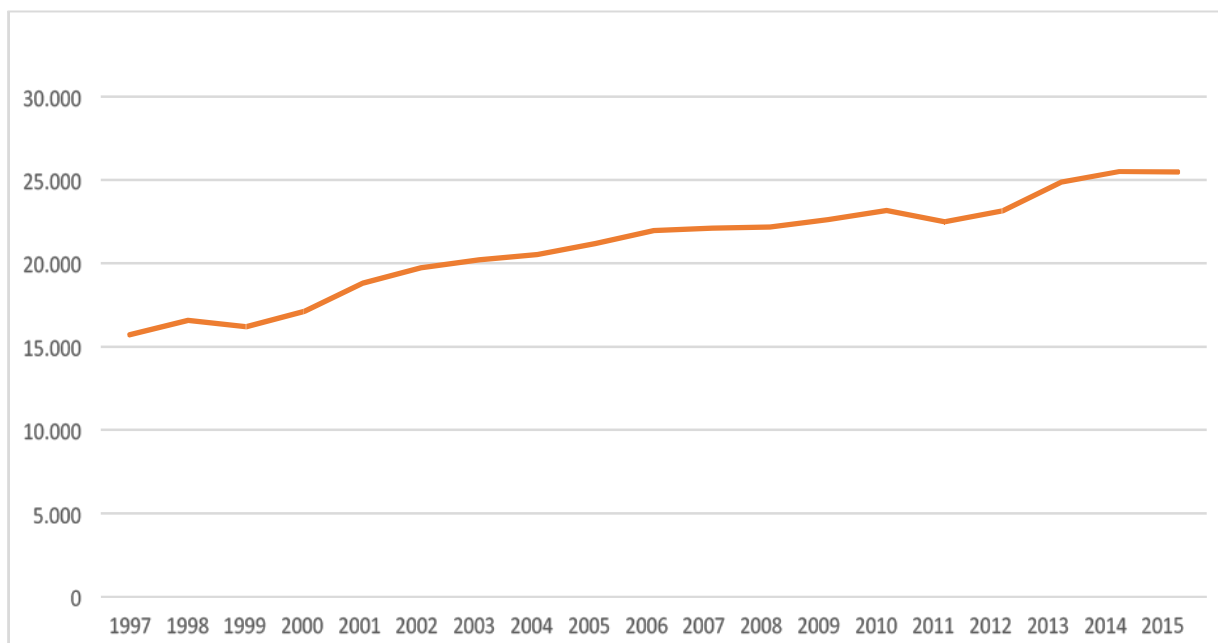
I. INTRODUCCIÓN

1. Importancia de las infecciones quirúrgicas asociadas con las prótesis articulares

El implante de prótesis articulares o artroplastias ha supuesto un gran avance sanitario en las últimas décadas, en la mayoría de países desarrollados. Las prótesis articulares constituyen un método eficaz para mejorar el dolor y la movilidad articular en pacientes con patología articular crónica. También se utilizan como tratamiento de determinados tipos de fracturas, como la fractura subcapital de fémur. Las prótesis que con más frecuencia se implantan son las de rodilla y cadera, seguidas a distancia por las de hombro, aunque cualquier articulación periférica se puede reemplazar virtualmente con una prótesis (1).

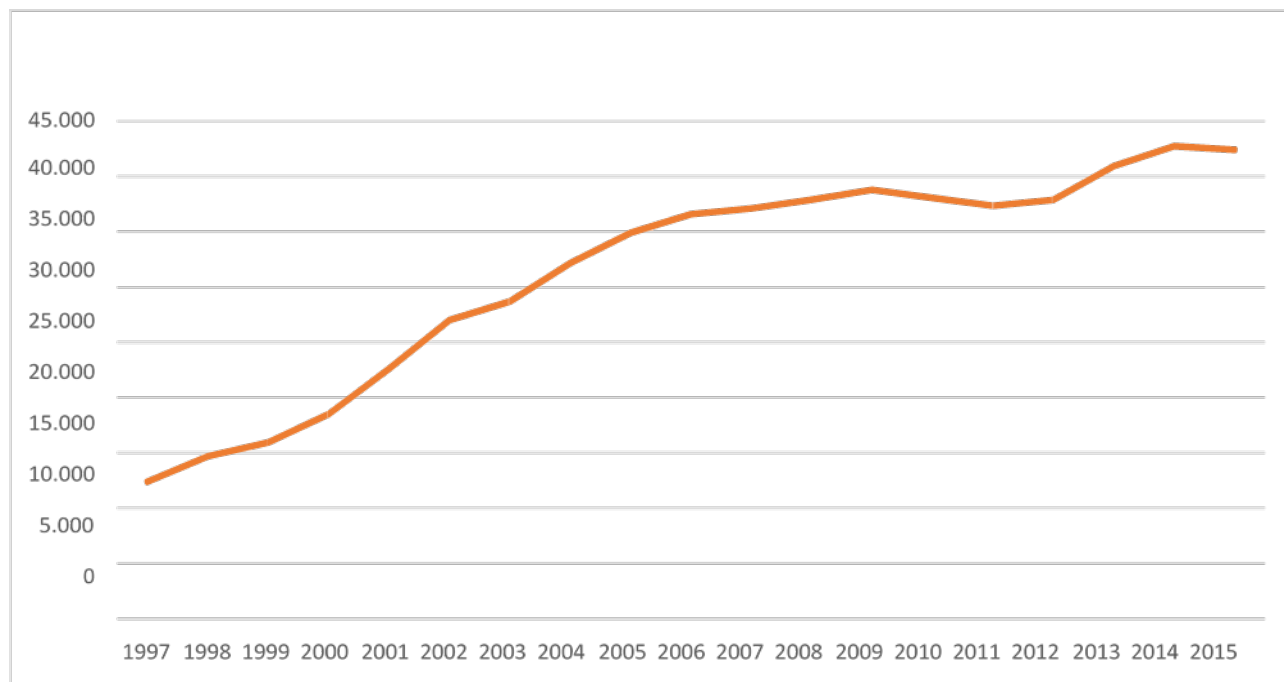
En Estados Unidos, se implantaron 332.000 prótesis totales de cadera y 719.000 prótesis totales de rodilla en 2010 (2), con unas previsiones para 2030 de 572.000 y 3,48 millones, respectivamente (3). En España, no existe un registro específico que contabilice el número de artroplastias implantadas. Según el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), obtenido a partir de los informes de altas de los hospitales del Sistema Nacional de Salud (datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (4), y analizando únicamente el diagnóstico principal al alta, en España se colocaron 25.496 prótesis totales de cadera y 42.401 prótesis totales de rodilla en 2015, con una tendencia a aumentar en los últimos años analizados, tal como muestran las figuras 1 y 2:

Figura 1. Prótesis totales de cadera implantadas en España en el periodo 1997-2015



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria

Figura 2. Prótesis totales de rodilla implantadas en España en el periodo 1997-2015

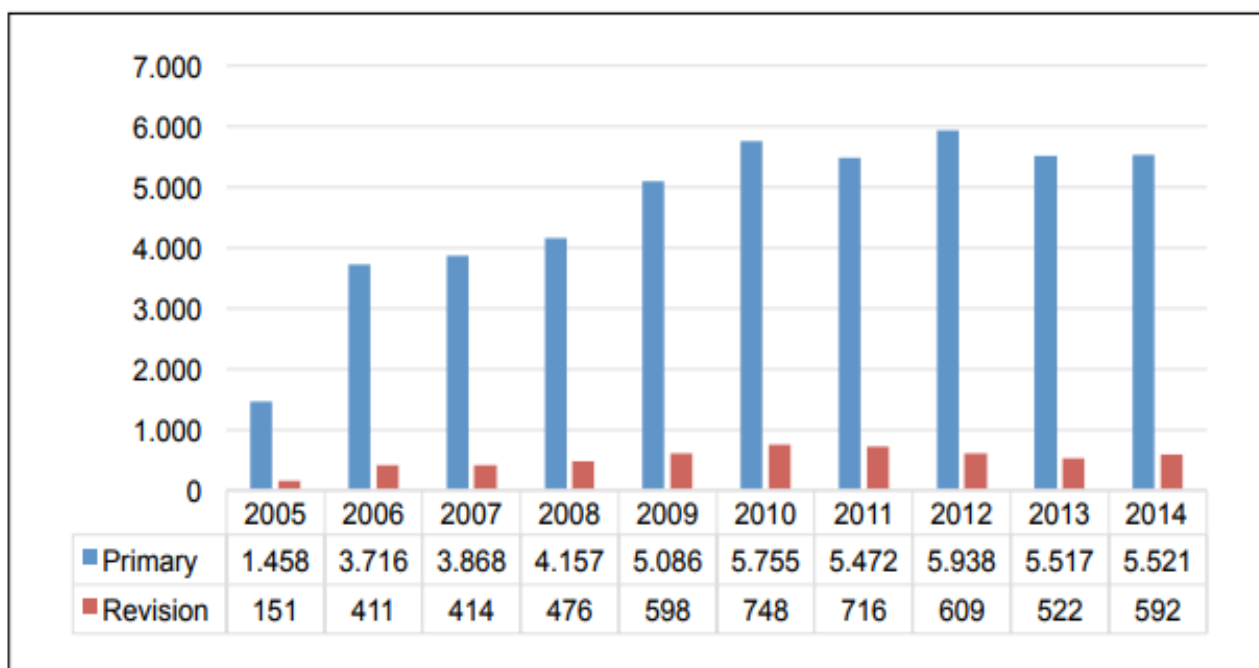


Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria

No se dispone de información sobre el número de artroplastias implantadas en los centros sanitarios españoles que no corresponden al Sistema Nacional de Salud.

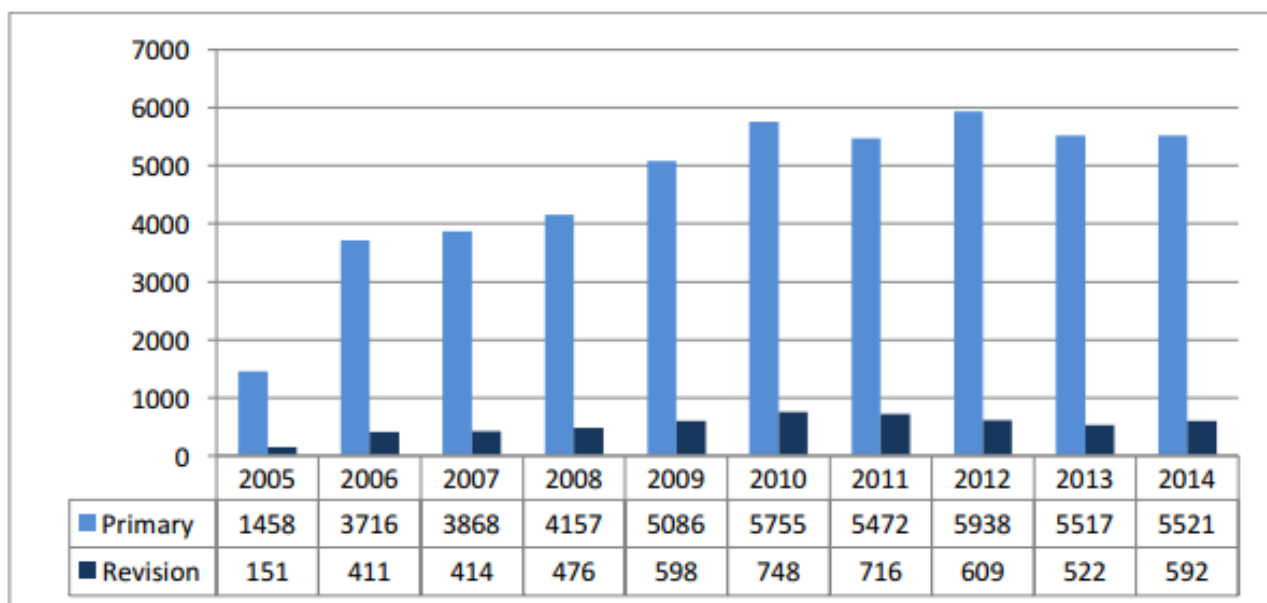
En Catalunya, se implantaron 46.488 artroplastias primarias de cadera y 5.237 de revisión, y 33.639 artroplastias primarias de rodilla y 6.689 de revisión, durante el periodo 2005-2014, según el Registre d'Artroplasties de Catalunya (RACat) (5). Este registro muestra, de nuevo, un aumento en el número de procedimientos realizados en los últimos años, tal como muestran las figuras 3 y 4. En los años más recientes, se habrían implantado entre 5.000 y 6.000 prótesis primarias anuales, tanto de rodilla como de cadera.

Figura 3. Artroplastias de rodilla implantadas en Catalunya en el periodo 2005-2014 (primarias y de revisión)



Fuente: RACat. Tercer informe (2005-2014). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Reproducido con permiso

Figura 4. Artroplastias de cadera implantadas en Catalunya en el periodo 2005-2014 (primarias y de revisión)



Fuente: RACat. Tercer informe (2005-2014). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Reproducido con permiso.

El RACat es un registro voluntario. Durante el periodo analizado (2005-2014), 53 de 61 centros participaron en este registro, representando más del 85% de la actividad del sector público en Catalunya. El RACat no recoge rutinariamente datos de centros privados. A la hora de valorar los datos, hay que tener en cuenta también que, a partir del año 2012, hubo cambios técnicos en la notificación de los casos.

La infección es una de las principales complicaciones asociadas a la colocación de una prótesis articular. En Catalunya, el sistema de vigilancia epidemiológica de las infecciones relacionadas con la atención sanitaria (programa VINCat), inició en 2007 el registro de las infecciones de localización quirúrgica (ILQ) asociadas a la implantación de prótesis primaria electiva de cadera y rodilla. En los tres primeros años del programa (periodo 2007 a 2009), la incidencia global de ILQ fue del 3% para las prótesis de cadera, y del 3,3% para las prótesis de rodilla (6). Los últimos datos disponibles sobre este tipo de infecciones corresponden al 2015. En este año, se registró una tasa global de ILQ del 2,1% para las prótesis totales primarias de cadera y del 2% para las de rodilla, con un 1,2% de infección protésica tanto en el caso de la cadera como en el de la rodilla (7).

Aunque el porcentaje de infección es pequeño, el número absoluto de infecciones es cada vez mayor. Y se prevé que este número siga aumentando en los próximos años. Esto se debe a varios factores como son: el incremento del número de artroplastias primarias que se implantan, en una población cada vez más envejecida; el aumento significativo de las cirugías de revisión sobre prótesis previas, que además se asocian con un mayor porcentaje de ILQ; y las infecciones que, por vía hematógena, se pueden producir en cualquier momento de la vida de la prótesis (dado el creciente número de personas viviendo con algún tipo de prótesis articular y con una mayor esperanza de vida).

Además, las ILQ asociadas a este tipo de procedimientos, y particularmente las infecciones protésicas, constituyen una situación catastrófica para el paciente y comportan un gasto sanitario muy elevado. El coste real del tratamiento de una prótesis infectada incluyen costes directos tanto intrahospitalarios (tratamiento quirúrgico, antibioterapia...), extrahospitalarios (visitas ambulatorias de control y seguimiento, rehabilitación, farmacia...), y costes indirectos. Estos últimos son difíciles de cuantificar con precisión (descenso de productividad, absentismo laboral -tanto del paciente como de sus cuidadores-...). Un estudio retrospectivo, realizado en diez hospitales de Australia en 2013, estimó el coste medio del tratamiento de una infección protésica en 23.583 euros, con una amplitud intercuartil de 13.761-38.581 euros. Este estudio valoró los costes relacionados con la hospitalización u hospitalización a domicilio, y el tratamiento quirúrgico y antibioterápico necesario. Algunos factores que se asociaron con un aumento de estos costes fueron la hipotensión en el momento de presentación, la

artroplastia de revisión (respecto a la artroplastia primaria), las infecciones polimicrobianas, y el tratamiento quirúrgico con retirada de la prótesis (en relación al desbridamiento con retención del implante) (8). Kapadia y colaboradores compararon los costes de la artroplastia total de cadera infectada con la artroplastia de cadera no infectada. En el primer caso, la media de cada episodio fue de 79.188 euros (39.354-141.359), frente a los 22.927 euros (12.148-43.453) del segundo (9). Otro estudio, también australiano, aunque realizado en un único hospital, estimó que el coste medio del tratamiento de una infección protésica tratada con desbridamiento y retención del implante, era 3,1 veces superior al coste de una artroplastia primaria (10). En general, estos costes varían significativamente en función del país analizado y su sistema sanitario. Pero, en general, el coste de una artroplastia de revisión por infección es entre 2-4 veces mayor que el de una artroplastia primaria, y entre 1,5-3 veces mayor que una cirugía de revisión aséptica (1,11).

2. Tipos de infección quirúrgica

Las ILQ se clasifican clásicamente, y sobre todo desde un punto de vista epidemiológico, en función de la profundidad que alcanza la infección; así, se describen 3 categorías de acuerdo con la clasificación de las *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (12):

- Infección superficial de la incisión: afecta la piel y el tejido subcutáneo.
- Infección profunda de la incisión: afecta los planos profundos de la incisión, como la fascia muscular o el músculo.
- Infección de órgano-espacio: es la que afecta cualquier parte del cuerpo, excluyendo la incisión, fascia o capas musculares que se abren o manipulan durante el procedimiento quirúrgico. En el caso de las ILQ asociadas a las artroplastias, este tipo de infección se refiere a la infección de la prótesis, también llamada (probablemente de forma más apropiada) infección periprotésica. En este trabajo la denominaremos como infección de prótesis articular (IPA), por la mayor frecuencia de uso de esta terminología.

3. Definición de infección de prótesis articular

No existe una definición de infección protésica unánimemente aceptada y validada. Clásicamente las IPA se han definido en función del hallazgo de uno o varios de los siguientes criterios (13-14):

- Crecimiento del mismo microorganismo en dos o más cultivos de muestras consideradas de calidad, como el líquido sinovial o las biopsias periprotésicas.
- Presencia de líquido sinovial purulento o pus alrededor de la prótesis.
- Evidencia de inflamación aguda en el examen histopatológico del tejido periprotésico.
- Presencia de una fístula que comunica con la prótesis.

La falta de estandarización de la definición de IPA supone una limitación importante a la hora de interpretar la literatura, ya que con frecuencia se han utilizado distintas definiciones. Recientemente ha habido propuestas de consenso para definir la IPA (15-17). La primera propuesta se realizó a instancias de la *Musculoskeletal Infection Society* (MSIS), que convocó un grupo de trabajo para analizar la evidencia disponible y proponer una definición de IPA (16). En 2013, se celebró la primera “reunión internacional de consenso sobre infección de prótesis articular” (18), que adoptó la propuesta de la MSIS, con alguna modificación (17). Así, se definió la IPA como aquella situación en la que se cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Dos cultivos periprotésicos positivos con microorganismos fenotípicamente idénticos
- Presencia de una fístula que comunica con la prótesis articular
- Presencia de 3 o más de los siguientes criterios menores:
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) séricas elevadas
 - Leucocitos elevados o positividad en el test de la estearasa leucocitaria en el líquido sinovial
 - Un porcentaje elevado de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) en el líquido articular
 - Cultivo positivo de una sola muestra periprotésica
 - Análisis histológico de tejido periprotésico positivo

4. Clasificación de las infecciones de prótesis articulares

Las IPA se pueden clasificar en diferentes tipos atendiendo a diversos factores:

- En función del momento de aparición de la clínica. Una de las clasificaciones más usadas es la clasificación de Zimmerli (13), que define la infección como:
 - Precoz: la que se desarrolla dentro de los primeros 3 meses desde la última cirugía.

- Retardada: la que se desarrolla entre los 3 y 24 primeros meses desde la última cirugía.
 - Tardía: la que se desarrolla a partir de los 2 años desde la última cirugía.
- En función del momento de inicio de la clínica y el presunto modo de adquisición de la infección. La definición propuesta por Tsukayama *et al* (19-20) es también muy utilizada y es la que se ha seguido en esta tesis. Esta clasificación considera 4 tipos de IPA:
 - Infección postoperatoria precoz (IPP): infección que se manifiesta durante el primer mes desde la colocación de la prótesis. Se considera de adquisición en la cirugía.
 - Infección crónica tardía (ICT): infección desarrollada a partir del segundo mes desde la colocación de la prótesis. También se considera de adquisición en la cirugía.
 - Infección aguda hematógena (IAH): infección asociada con un antecedente sospechado o documentado de bacteriemia, de presentación precoz o tardía.
 - Cultivos intraoperatorios positivos: cultivo positivo de, al menos dos muestras, obtenidas en el momento de una revisión de una prótesis, habiéndose obtenido al menos cinco cultivos en la revisión. La cirugía habría sido realizada bajo un diagnóstico de aflojamiento aséptico y sin sospecha clínica previa de infección.

La IPP y la IAH se engloban dentro del concepto de IPA agudas. La ICT y la categoría de “cultivos intraoperatorios positivos” se consideran infecciones crónicas.

- En función del tipo de infección (momento de inicio de la clínica y presunto modo de adquisición de la infección), el estado inmunitario del paciente y el estado local de la extremidad.

La clasificación de McPherson (21-22) clasifica cada uno de estos aspectos:

- Tipo de infección: se basa en la clasificación de Tsukayama.
 - Tipo I: protésica precoz
 - Tipo II: hematógena aguda
 - Tipo III: crónica tardía
- Estado inmunitario del paciente:
 - Tipo I: sin compromiso inmunitario general, ni local
 - Tipo II: parcialmente comprometido (presentar 1-2 factores comprometedores del paciente)
 - Tipo III: profundamente comprometido (presentar >2 factores comprometedores del paciente) o presentar una de las siguientes

condiciones: neutropenia $<1000/\mu\text{L}$, linfocitos T CD4 $<100/\text{mm}^3$, el uso de drogas por vía parenteral, infección crónica activa en otro lugar o neoplasia del sistema inmune.

- Factores comprometedores del paciente: la edad >80 años, el tabaquismo, el abuso de alcohol, la malnutrición crónica, la diabetes, el tratamiento inmunosupresor o sistema inmune comprometido, el uso de un catéter permanente, la malignidad, la dermatitis o celulitis crónica activa, la insuficiencia respiratoria, la enfermedad renal que precisa diálisis, la enfermedad inflamatoria sistémica y la insuficiencia hepática.
- Estado local de la extremidad
 - Grado I: no comprometido
 - Grado II: comprometido (presentar 1-2 factores comprometedores locales de la extremidad)
 - Grado III: significativamente comprometido (presentar >2 factores comprometedores locales de la extremidad)
 - Factores comprometedores locales de la extremidad: la presencia de infección crónica local activa $>3-4$ meses, fístula, absceso subcutáneo o múltiples incisiones, la pérdida de piel y partes blandas por un trauma previo, haber padecido una fractura periarticular, trauma o irradiación local en la articulación, y presentar insuficiencia vascular.

5. Factores de riesgo de infección quirúrgica

Se han descrito múltiples factores de riesgo para desarrollar una ILQ (14,23-31,77). Se pueden dividir en factores relacionados con el paciente, con la intervención quirúrgica o postoperatorios.

- Factores de riesgo relacionados con el paciente:
 - Estado nutricional: tanto la obesidad como la desnutrición
 - Tabaquismo
 - Abuso de alcohol
 - Enfermedades de base: artritis reumatoide, neoplasia, inmunosupresión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, patología respiratoria crónica, vasculopatía periférica

- Artroplastia de revisión, antecedente de infección previa sobre la misma prótesis
 - Una puntuación en el índice de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) >2. El ASA valora el estado de salud preoperatorio del paciente según la presencia y gravedad de determinadas patologías; tiene 5 categorías, con una gradación de 1 a 5 a medida que el paciente tiene un peor estado de salud.
 - La colonización de paciente por *Staphylococcus aureus* aumenta el riesgo de ILQ por este microorganismo
 - Alteraciones hematológicas como la coagulopatía o la anemia preoperatoria
- Factores de riesgo quirúrgicos:
 - Artroplastia bilateral simultánea
 - Duración prolongada de la cirugía (mayor al percentil 75, que se sitúa en los 120 minutos en la cirugía electiva protésica)
 - Transfusión de sangre alogénica; no está claro si es un factor de riesgo en sí misma o si refleja cirugías más complejas y, por tanto, con más riesgo de infección
 - Clasificación operatoria según el índice de riesgo quirúrgico del sistema de vigilancia de infección nosocomial estadounidense "*National Nosocomial Infection Surveillance*" (NNIS) ≥ 1 . Es un índice que puntúa de 0 a 3, y que se calcula asignando un punto a cada una de las siguientes variables:
 - Duración de la cirugía mayor al percentil 75 para cada tipo de intervención
 - Grado de contaminación de la herida quirúrgica: cirugía contaminada o sucia
 - ASA >2
- Factores de riesgo postoperatorios:
 - Complicaciones en la cicatrización de la herida, hematoma, retraso en la cicatrización, necrosis de la herida, dehiscencia.
 - Una infección superficial aumenta el riesgo de desarrollo de una IPA
 - Fibrilación auricular postoperatoria
 - Infarto de miocardio
 - Infección urinaria, sondaje urinario
 - Hiperglucemia postoperatoria
 - Hospitalización prolongada
 - Presentar una bacteriemia, principalmente por *S. aureus*

6. Patogenia

La mayoría de las infecciones quirúrgicas relacionadas con el implante de prótesis articulares, se adquieren durante el procedimiento quirúrgico, fundamentalmente a partir de la flora cutánea del paciente. No obstante, la prótesis permanece siempre en riesgo de infección por vía hematógena; esta vía de adquisición de la infección es menos frecuente.

Las infecciones que afectan las prótesis presentan varias particularidades, fruto de la interacción del biomaterial protésico, los microorganismos y el huésped (32-33):

- La presencia de biomaterial protésico, en función de su composición y propiedades, facilita -en mayor o menor medida- la implantación de microorganismos. Así, una carga bacteriana muy baja, de menos de 100 unidades formadoras de colonias, puede producir infección. Además, microorganismos de baja virulencia, que forman parte habitualmente de la microbiota cutánea -como los estafilococos coagulasa negativa (ECN)- son capaces de producir infección en este contexto.
- Posteriormente a la adhesión de las bacterias al implante, y con relativa rapidez, se inicia la formación de la biocapa (también llamada biopelícula o "*biofilm*") -se considera madura a los 7 días-, donde las bacterias quedan aglutinadas por un polisacárido bacteriano llamado "*slime*". Las zonas más profundas de la biocapa, que presentan un nivel de nutrientes y oxigenación más bajo, albergan las bacterias en fase estacionaria. Estas bacterias presentan una concentración bactericida mínima elevada frente los antibióticos, y por tanto, una mayor resistencia a los mismos. Los microorganismos situados en las zonas más superficiales son los que, al desprenderse y recuperar su estado planctónico, producen sintomatología, y son más sensibles a los antibióticos.
- Por otra parte, existe una función fagocitaria alterada alrededor del cuerpo extraño, que contribuye a que se produzca una respuesta deficitaria a los antimicrobianos. La presencia de bacterias intracelulares y variantes pequeñas de colonias bacterianas, también puede contribuir a una menor respuesta a los antibióticos.

7. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas varían en función de la virulencia del microorganismo, el momento de inicio de la infección, la respuesta inmune del huésped, las características de los tejidos blandos que envuelven la articulación y la propia articulación implicada.

Las manifestaciones más frecuentes son los síntomas y signos inflamatorios locales como dolor, eritema y calor local en la zona de la articulación; puede haber derrame articular, drenaje a través de la herida quirúrgica o una fístula que comunica con la prótesis y, menos

frecuentemente, fiebre. La presencia de una fístula es el único signo considerado como diagnóstico de IPA (17).

El dolor es el síntoma más frecuente en las IPA. Sin embargo, en el caso de las IPP, el dolor con frecuencia está ausente (34); en cambio, la herida quirúrgica suele presentar secreción purulenta o celulitis. En el caso de las ICT, la clínica habitualmente se presenta más larvada en el tiempo, y con frecuencia no presentan signos evidentes de infección en la exploración física; el dolor es el síntoma más frecuente; en ocasiones, puede aparecer un trayecto fistuloso. Las IAH se caracterizan por la presencia de fiebre o escalofríos, y la aparición brusca de dolor e inflamación local en la articulación afectada.

8. Diagnóstico

8.1. Diagnóstico de infección de prótesis articular

El diagnóstico de IPA se basa en una combinación de datos clínicos, análisis de sangre y líquido sinovial, estudios microbiológicos, examen histológico de tejido periprotésico y, a veces, pruebas de imagen. Ya se han comentado previamente los criterios de la MSIS que permiten hacer un diagnóstico de IPA. A continuación, se revisa brevemente la utilidad de cada una de las pruebas que se pueden realizar para llegar al diagnóstico de una IPA.

Análítica sanguínea. Los análisis que pueden ser útiles se basan en la evaluación de la respuesta inflamatoria del huésped al microorganismo infectante. Los más utilizados son la proteína C reactiva (**PCR**) y la velocidad de sedimentación globular (**VSG**). Ambos están ampliamente disponibles y son baratos. Su principal limitación es su falta de especificidad, particularmente en pacientes con enfermedades inflamatorias articulares como la artritis reumatoide. Berbari *et al* (35), en un metaanálisis realizado en 2010, mostraron que la PCR (valores de entre 0,3 y 13,5 mg/dl, siendo 10 mg/dl el más usado) tenía una sensibilidad del 88% y una especificidad del 74%. La sensibilidad y especificidad en el caso de la VSG, en el mismo metaanálisis, fue algo menor, con un 75% y 70% respectivamente. En este caso, el valor más frecuente fue 30 milímetros por hora, con una variabilidad entre 12 a 40 milímetros por hora en los distintos estudios incluidos en el metaanálisis. Ambas determinaciones solicitadas conjuntamente presentaron un valor predictivo positivo del 83%, y un valor predictivo negativo del 100% (35-36). Se recomienda solicitar ambos parámetros siempre que se sospeche una IPA y la clínica no sea evidente (37). Por otra parte, la PCR puede tardar en normalizarse hasta 2 meses tras la cirugía, lo que limita su interpretación en el caso de la infección precoz, mientras que la VSG se puede mantener elevada varios meses (38). La **interleuquina-6** podría ayudar en estos casos, ya que presenta una vida media menor, de 15 horas, y vuelve rápidamente a la normalidad. Presenta una sensibilidad y especificidad del 97

y 91% respectivamente para un valor de entre 10-12 pg/ml (35). Su disponibilidad, sin embargo, es menor. La **procalcitonina** ha sido menos estudiada en este tipo de infección (39-40).

Líquido articular. La determinación preoperatoria del número de leucocitos y el porcentaje de PMN en líquido articular tiene una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de una infección de prótesis articular. Los puntos de corte han variado entre distintos estudios y articulaciones. En el caso de las infecciones de prótesis de rodilla, se han propuesto puntos de corte de entre 1.100-3.000 **leucocitos/μl** y entre 64%-75% de **neutrófilos**, con sensibilidades en general superiores al 90% y especificidades de más del 85% (41-42). En el caso de las infecciones protésicas de cadera, se han propuesto puntos de corte de entre 3.450-4.200 leucocitos/μl y entre 78%-80% de neutrófilos, con sensibilidades y especificidades mayores del 80%. Por otra parte, la MSIS determina distintos puntos de corte en función del tipo de infección. Así, para las IPA agudas propone 10.000 leucocitos/μL y >90% de PMN. En el caso de IPA crónicas, establece valores >3.000 leucocitos/μL y >80% de PMN. La **estearasa leucocitaria** es una enzima presente en los neutrófilos que se detecta en las tiras reactivas de orina. En 2010, se describió por primera vez su utilidad en las prótesis de rodilla (43-44). Esta prueba sencilla y económica, presentó un 81% de sensibilidad y 100% de especificidad, para un valor claramente positivo (++ en el test colorimétrico), en muestras de líquido articular pre o intraoperatorios. También presentó una elevada correlación con el porcentaje de leucocitos PMN.

Histología. La histología del tejido periprotésico biopsiado puede confirmar la presencia de inflamación aguda mediante la detección de más de cinco a diez PMN en cinco campos diferentes con un objetivo de 400 aumentos (45-47). Sin embargo, infecciones por gérmenes considerados de baja virulencia (ECN, *Propionibacterium acnes*) pueden no presentar un infiltrado neutrofílico significativo (48-49). Bori y colaboradores, en un estudio prospectivo en 2009, establecieron la interfase (situada entre la prótesis y el hueso) como la zona de biopsia más rentable para llegar al diagnóstico de IPA (50).

Pruebas de imagen: la gammagrafía ósea y con leucocitos marcados, la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones son pruebas que, en determinados casos – principalmente en las infecciones crónicas-, pueden ayudar al diagnóstico, aunque no se recomienda su uso de forma rutinaria (37).

8.2. Diagnóstico de la etiología microbiana

El diagnóstico microbiológico es imprescindible para iniciar un tratamiento antibiótico dirigido, sobre todo sistémico, pero también local, en aquellos casos que precisen de algún tipo de material impregnado con antibiótico (cemento, espaciadores).

El diagnóstico microbiológico de una IPA se basa en el cultivo en medios sólidos y líquidos (de enriquecimiento) de muestras de líquido articular y biopsias periprotésicas obtenidas mediante artrocentesis o durante la cirugía.

A la hora de interpretar estos resultados, hay que tener en cuenta que la etiología microbiana de las IPA incluye microorganismos que forman parte habitualmente de la microbiota cutánea (ECN, *Propionibacterium* spp.), y que pueden dar lugar a contaminación de las muestras. La contaminación puede producirse, tanto durante la recogida, como durante el procesamiento de las muestras. Por otra parte, estos microorganismos ocasionan con frecuencia infecciones de prótesis articulares con una baja carga bacteriana. Por ello se recomiendan incubaciones más prolongadas que favorezcan su aislamiento; esto a su vez, aumenta el riesgo de aislamiento de gérmenes contaminantes. Para minimizar el riesgo de contaminación de una muestra, se recomienda: obtener las muestras en las mayores condiciones de asepsia posibles, emplear diferentes bisturís para la recogida de cada muestra intraoperatoria para cultivo, limitar al máximo la manipulación de estas muestras y enviarlas rápidamente al laboratorio para que sean procesadas lo antes posible.

Las principales técnicas microbiológicas para el diagnóstico de IPA son (51):

Tinción de gram

La tinción de gram es el único método de diagnóstico microbiológico rápido intraoperatorio de IPA. No obstante, presenta una baja sensibilidad, tanto en el líquido articular como en las biopsias periprotésicas (no superior al 25%), por lo que algunos autores no la recomiendan.

Cultivo

Se recomienda el cultivo de las muestras en medios sólidos convencionales para aerobios y anaerobios, y en medios de enriquecimiento. Los métodos basados en el cultivo necesitan un mínimo de dos o tres días para aislar los microorganismos causantes de la infección y para poder informar del antibiograma correspondiente.

- **Exudado de herida quirúrgica y fistulas:** en general no se recomienda su recogida, por la elevada frecuencia de contaminación por microorganismos de la flora cutánea del paciente. No obstante, en el caso de las IPP, Cuñé *et al* (52) evidenciaron una buena correlación entre el resultado del cultivo del exudado de la herida quirúrgica y los cultivos de las muestras intraoperatorias, cuando el microorganismo aislado fue *S. aureus* (sensibilidad del 93,7% y especificidad del 100%) o un bacilo gramnegativo (BGN) (sensibilidad del 90% y especificidad del 91,6%).

- **Líquido articular:** es importante recoger una adecuada cantidad de volumen de líquido articular, siempre que sea posible, para evitar falsos negativos. En un metaanálisis de 2013 que evaluó el cultivo de líquido articular preoperatorio de 3.323 pacientes, Qu *et al* describieron una sensibilidad global del 72% y una especificidad del 95% (53). El cultivo de líquido articular inoculado en frascos de hemocultivo aumenta su sensibilidad y especificidad (54-55).

El cultivo de muestras de tejido periprotésico obtenidas intraoperatoriamente resulta fundamental para establecer el diagnóstico etiológico. Para optimizar la rentabilidad de los cultivos intraoperatorios, es importante suspender la antibioterapia al menos dos semanas antes de la recogida de muestras, -siempre que sea posible-, extremar las medidas de asepsia y esterilidad en la recogida y transporte de las muestras, recoger varias muestras de diferentes localizaciones y cultivar las muestras un mínimo de siete días (33,37,51). La demora en el inicio de la profilaxis antibiótica hasta la recogida de las muestras intraoperatorias se recomienda en aquellos casos con una elevada sospecha de infección protésica, sin microorganismo aislado previamente (17).

Este procedimiento presenta una sensibilidad de entre el 65%-94% y una especificidad de entre el 97%-100% para el diagnóstico de IPA, dependiendo del número de muestras analizadas (51). Se recomienda cursar un mínimo de tres muestras (idealmente 5 o 6), y hacer cultivos en medios aerobio y anaerobio (37,40). Atkins *et al* realizaron un estudio en el que demostraron, a través de un modelo matemático, que el aislamiento de un mismo microorganismo en tres o más muestras de biopsias periprotésicas de un mínimo de cinco o seis muestras cursadas, presentaba el mejor punto de corte para el diagnóstico de infección protésica. Sin embargo, este punto de corte presenta una sensibilidad baja, del 65%. Otros autores han utilizado la positividad de 2 muestras como punto de corte, para aumentar la sensibilidad. La guía americana de tratamiento de las IPA recomienda un mínimo de dos cultivos positivos con el mismo microorganismo y fenotipo, para el diagnóstico de IPA (37). Esto es de especial utilidad en infecciones crónicas producidas por microorganismos poco virulentos de la microbiota cutánea, que con frecuencia contaminan las muestras y hacen difícil la interpretación de su aislamiento en los cultivos.

- **Hemocultivos:** su utilidad es limitada. Se recomienda la obtención de hemocultivos en pacientes con fiebre, inicio súbito de los síntomas o en los casos en los que se sospeche una bacteriemia (37).
- **Implantes:** en los casos de retirada del implante, éste se debe enviar al laboratorio para cultivar. La principal limitación es su gran tamaño, que aumenta el riesgo de contaminación

de la muestra durante su manipulación. El **sonicado** del implante ha demostrado ser un método práctico y efectivo para separar, tanto la biopelícula como las bacterias adheridas, de la superficie del implante. Mediante un baño de ultrasonidos de baja frecuencia, las biopelículas formadas alrededor de las prótesis, con los microorganismos adheridos a ellas, se desprenden en el medio líquido donde se realiza la sonicación. Posteriormente, este líquido se cultiva. Esta técnica ha demostrado en varios estudios una mayor sensibilidad y la misma especificidad que la recogida de múltiples biopsias periprotésicas, tal como detallan Tande y Patel en un reciente artículo de revisión (40). Esta técnica es especialmente útil en aquellos pacientes que han recibido antibioterapia las 2 semanas previas a la recogida de las muestras (56); en estos casos, se describieron unas sensibilidades del 45% para los cultivos de biopsias periprotésicas frente a un 75% para la sonicación del implante.

Diagnóstico molecular: los diferentes tipos de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) presentan las ventajas de un resultado en general rápido y una mayor sensibilidad que las técnicas microbiológicas convencionales. La RCP universal del gen que codifica para el ácido ribonucleico (ARN) bacteriano permite la detección de casi cualquier bacteria, puede detectar microorganismos que no crecen en los métodos de cultivo habituales y suele resultar más rápida que la identificación tradicional. Una ventaja adicional respecto al cultivo tras la sonicación del implante, es la detección de más casos de infección protésica en los pacientes que han recibido antibioterapia previa (57-58). Uno de estos estudios demostró una mayor utilidad de la RCP universal tras la sonicación para diferenciar entre los casos de aflojamiento aséptico e infección protésica en comparación con el cultivo de tejido periprotésico o del sonicado de la prótesis (58). Las limitaciones de este tipo de RCP son: la facilidad de contaminación, el coste del procedimiento, y la poca utilidad en los casos de infecciones polimicrobianas. Además, la detección de ARN no indica necesariamente viabilidad de los microorganismos aislados y no permite disponer del antibiograma.

La RCP específica es una alternativa a la RCP universal. Esta técnica detecta únicamente un único microorganismo, y se solicita cuando existe la sospecha clínica de un agente microbiológico determinado. Esta técnica es en general más sensible que la RCP universal (51).

Las últimas guías y consensos (17,37) no incluyen la realización de técnicas moleculares para el diagnóstico.

9. Tratamiento

El tratamiento de las ILQ superficiales habitualmente se realiza únicamente con antibioterapia oral, sin precisar tratamiento quirúrgico (59). Las infecciones que afectan a las prótesis articulares requieren, en general, un tratamiento médico-quirúrgico combinado. Un diagnóstico temprano resulta fundamental para el éxito del tratamiento. Cuanto más precoz sea el diagnóstico, menos agresivo será el tratamiento quirúrgico necesario (29).

9.1. Tratamiento quirúrgico

Las principales estrategias quirúrgicas son:

- El desbridamiento sin retirada de la prótesis
- La retirada de la prótesis
 - Con reemplazamiento de la misma en 1 o 2 tiempos
 - Sin reemplazamiento de la prótesis (artrodesis o artroplastia de resección)
- En algunos casos, se ha de considerar la amputación

9.1.1. Desbridamiento con retención del implante

En el caso de las infecciones agudas de prótesis (tanto IPP como IAH), la indicación general se basa en el desbridamiento con retención de la prótesis, siempre que se reúnan una serie de condiciones (29,33,60):

- Infección dentro de los 3 meses posteriores a la implantación de la prótesis en el caso de las IPP o tener una infección hematógena
- Duración de los síntomas ≤ 3 semanas
- Prótesis estable
- Los tejidos blandos que rodean la prótesis se encuentran en buenas condiciones
- Ausencia de trayecto fistuloso o absceso periprotésico
- Patógenos sensibles a agentes antimicrobianos con actividad en las biopelículas

Las ventajas de este tipo de procedimiento son la cirugía menos agresiva que el resto de las alternativas quirúrgicas, un solo procedimiento quirúrgico (si hay éxito), así como un proceso

rehabilitador más rápido. Las tasas de curación en series prospectivas que incluyen un tratamiento antibiótico óptimo se sitúan en torno a un 70-80% (61-63).

9.1.2. Recambio en un tiempo

Este procedimiento incluye la retirada de la prótesis, desbridamiento e implantación de una nueva prótesis en el mismo acto quirúrgico. Sus indicaciones principales son (29,33):

- Buenas condiciones quirúrgicas locales (buen estado de los tejidos blandos que rodean a la prótesis y buen remanente óseo)
- Infecciones debidas a gérmenes de baja virulencia y que presenten una elevada sensibilidad a antibióticos orales con elevada biodisponibilidad y actividad sobre la biopelícula.

Este tipo de cirugía permite una recuperación funcional más rápida que el recambio en dos tiempos. Las tasas de curación parecen ser similares a las que presenta el recambio en dos tiempos (40), aunque la experiencia aún podría ser limitada.

9.1.3. Recambio en dos tiempos

Esta técnica quirúrgica implica el tratamiento en 2 fases:

- 1) Retirada de la prótesis, desbridamiento del tejido infectado, colocación de un espaciador de cemento impregnado con antibióticos y antibioterapia sistémica dirigida durante 4-6 semanas
- 2) Retirada del espaciador y colocación de una nueva prótesis en el intervalo de pocas semanas (29,40)

Los espaciadores de cemento impregnados con antibiótico permiten mantener un menor acortamiento de la extremidad, un cierto grado de estabilidad y de movilidad, y aseguran una elevada concentración antibiótica a este nivel (29,33).

Es necesario retirar el tratamiento antibiótico un mínimo de dos semanas previo a la implantación de la nueva prótesis. Este periodo de tiempo permite valorar cualquier posible signo de infección presente. Si así fuera, se recomienda un nuevo desbridamiento y una nueva tanda antibiótica, previa a la implantación de la nueva prótesis. En el segundo tiempo, se recomienda mantener el tratamiento antibiótico hasta obtener todas las muestras intraoperatorias con microbiología negativa. En el caso de cultivos positivos, se recomienda tratamiento antibiótico durante un periodo variable de tiempo (40).

Este tipo de técnica quirúrgica permite la retirada de todos los componentes infectados previo a la implantación de la nueva prótesis, aunque siempre serán necesarias, como mínimo, dos cirugías. Presenta una tasa de curación cercana al 90%. Es la cirugía de elección en los casos de infección crónica, con tejidos blandos dañados, presencia de fístulas o microorganismos de difícil erradicación (13,33).

9.1.4. Artroplastia de resección sin reimplante de la prótesis o artrodesis

Esta alternativa quirúrgica se reserva principalmente para los siguientes casos (40,64):

- Pacientes sin expectativa de mejoría funcional tras la cirugía
- Pacientes en los que no se puede o no desean someterse a varias cirugías
- Pacientes con elevado riesgo de reinfección (inmunosupresión severa, adictos a droga por vía parenteral...)
- Pacientes inicialmente programados para un recambio en dos tiempos, que presentan eventos perioperatorios tras la primera cirugía que desaconsejan el segundo tiempo del recambio. En estos casos, los pacientes pueden permanecer con el espaciador un tiempo indefinido

9.1.5. Amputación

La amputación está indicada para aquellos casos en los que ha fallado cualquier otra alternativa terapéutica y en los que la infección supone una amenaza para la vida del paciente (65-66).

9.2. Tratamiento antibiótico

El aislamiento de los microorganismos causantes de la infección resulta imprescindible para asegurar un tratamiento antibiótico dirigido óptimo. La duración del tratamiento antibiótico en función del tipo de tratamiento quirúrgico realizado sería la siguiente (60):

- Desbridamiento sin retirada del implante: 2-3 meses (63,67)
- Recambio en dos tiempos: 4-6 semanas
- Recambio en un tiempo: 4-8 semanas

En general el tratamiento antibiótico se inicia de forma intravenosa y se continúa por vía oral. Los antibióticos orales deben tener una buena biodisponibilidad y una penetración razonable en el hueso.

En el caso de las infecciones estafilocócicas, la rifampicina tiene buena actividad sobre los microorganismos que están en la biopelícula. Es necesaria la asociación de la rifampicina con otro antiestafilocócico, preferentemente una quinolona.

En el caso de los BGN, la mejor opción oral son las quinolonas.

El tratamiento antibiótico crónico supresivo es una opción de tratamiento para los siguientes casos:

- Contraindicación de cirugía por elevada comorbilidad
- Pacientes inmovilizados sin perspectiva de mejoría funcional
- Rechazo de procedimientos quirúrgicos

El objetivo de este tratamiento es el control de los síntomas y prevenir o enlentecer la progresión de la infección, y no la curación de la infección (13). Habitualmente el tratamiento antibiótico tiene una duración indefinida (14). Más de un 80% de los casos presentan recidiva de la infección si se suspende el tratamiento antibiótico (60,64).

10. Etiología microbiana

En la práctica clínica, el conocimiento del espectro microbiano de las ILQ asociadas al implante de prótesis articulares es de crucial importancia. Esta importancia se relaciona, en primer lugar, con el tratamiento antimicrobiano empírico, y, en segundo lugar, con la profilaxis quirúrgica de la cirugía de implante de las prótesis articulares.

Para tomar decisiones adecuadas en cuanto al tratamiento antibiótico empírico, deben conocerse las causas más frecuentes de las ILQ asociadas a las prótesis articulares. Esto es de particular relevancia en los pacientes con infecciones agudas de prótesis articulares que se tratan con desbridamiento quirúrgico, sin retirada de la prótesis, y en los que no hay un diagnóstico microbiológico previo a la intervención. De hecho, un estudio demostró que los pacientes con IPP que recibieron un tratamiento antibiótico inicial efectivo, antes de disponer de los resultados microbiológicos, tuvieron mejor pronóstico que aquellos en los que el tratamiento empírico fue inadecuado (68). En los pacientes en los que se retira todo el material protésico, un retraso en el inicio del tratamiento empírico adecuado podría ser menos crucial. Por otra parte, en aquellos casos en los que no se llega a un diagnóstico etiológico, el prolongado tratamiento antibiótico necesario para curar la IPA será empírico en su totalidad, y deberá basarse en la etiología microbiana más probable. El porcentaje de infecciones protésicas en las que no se llega al diagnóstico, oscila entre un 5% y un 15% en la mayoría de los estudios (29,40).

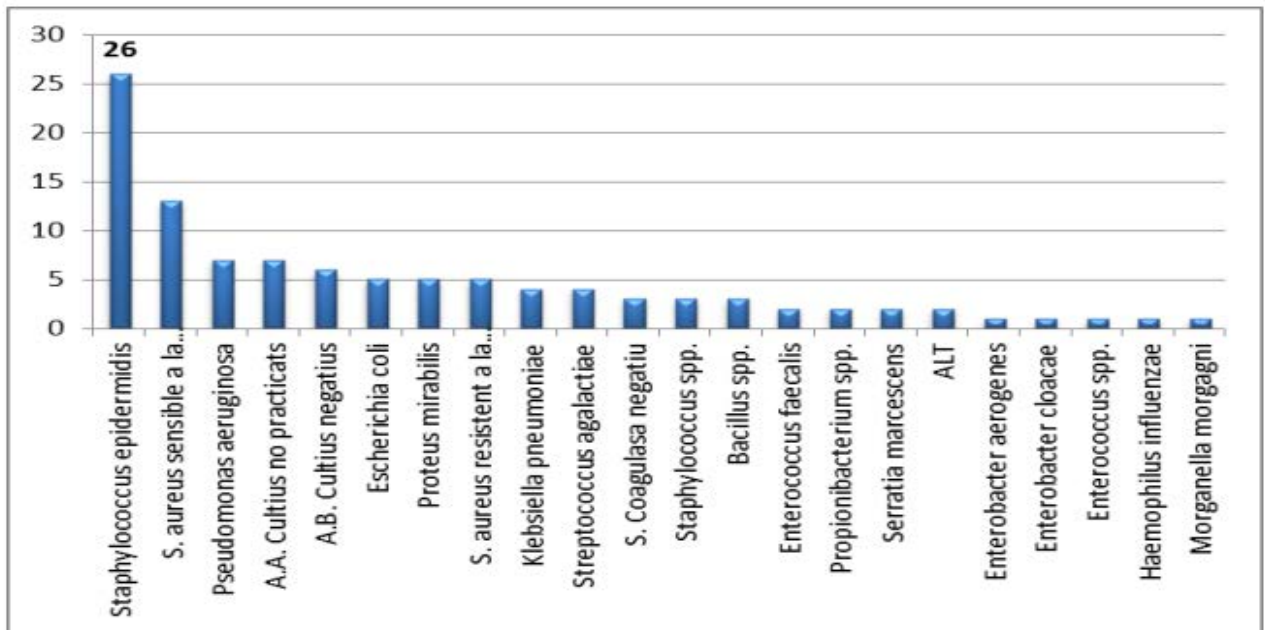
En segundo lugar, y no menos importante, está la cuestión de la profilaxis quirúrgica antimicrobiana que se administra antes del implante de una prótesis articular, como medida de prevención de la infección quirúrgica. Esta profilaxis debe cubrir los microorganismos que producen ILQ con mayor frecuencia. Por lo tanto, el conocimiento de los mismos y la detección de posibles cambios en el espectro microbiano, son de suma importancia para el establecimiento de profilaxis adecuadas.

La ILQ asociada a las prótesis articulares se considera habitualmente monomicrobiana. Los cocos grampositivos son la causa más frecuente, principalmente debido a los estafilococos. En las series clásicas, el 50-60% de las IPA están causadas por estafilococos (ECN y *S. aureus*). *Streptococcus* spp y *Enterococcus* spp suponen aproximadamente el 10% de los casos, mientras que los BGN aeróbicos representan menos del 10%. Las infecciones con cultivos negativos oscilan entre un 5-15% de los casos (13,29,40).

La información sobre la etiología global de las ILQ asociadas al implante de prótesis articulares (incluyendo infecciones de la incisión y de la prótesis) es limitada (69). Pocos artículos han abordado este tema, ya que la mayoría se han centrado en las IPA, que son las infecciones que conllevan mayor morbimortalidad. En nuestro ámbito geográfico, el VINCat ha proporcionado información sobre las ILQ de prótesis de rodilla y cadera en los últimos años, incluida la etiología de las mismas (7). En el caso de las artroplastias primarias de rodilla, en el periodo 2007-2009, se obtuvo un diagnóstico microbiológico en el 67,7% de estos casos, aislándose más de un microorganismo en un 20,1% de ellos. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron: ECN en un 39,8%, *S. aureus* en un 38,7% (22,3% *S. aureus* resistente a la metilina (SARM)) y BGN en un 28,9%. En el caso de las artroplastias primarias de cadera, se obtuvo un diagnóstico microbiológico en el 76% de estos casos, aislándose más de un microorganismo en un 23% de ellos. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron: *S. aureus* en un 34,2% (16,3% SARM), ECN en un 33,7%, y BGN en un 29,2% (6).

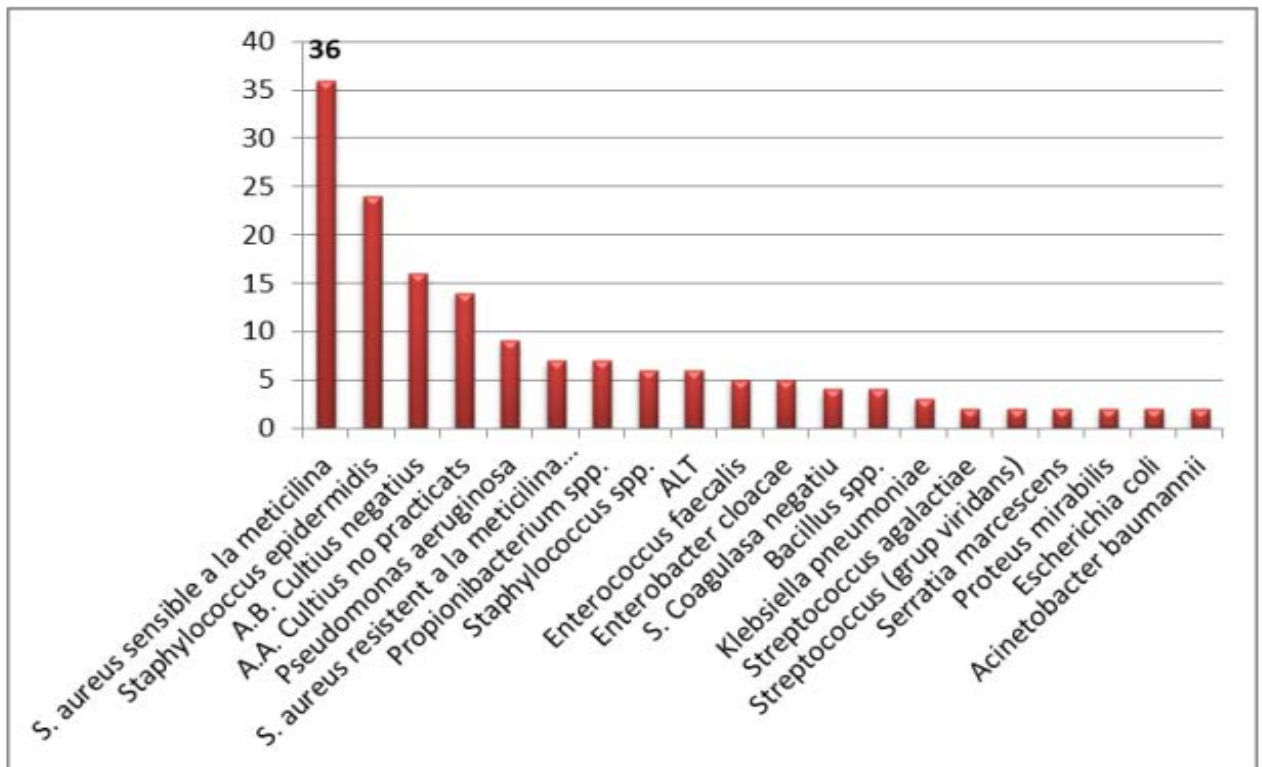
Las siguientes figuras (5 y 6) detallan la distribución de los microorganismos más frecuentemente implicados en las ILQ tras la colocación de una prótesis de cadera y rodilla en números absolutos, con los datos más recientes publicados correspondientes al año 2015.

Figura 5. Microorganismos implicados en las ILQ tras implantación de prótesis de cadera primaria electiva



Fuente: VINCat. Informe 2016. Reproducido con permiso

Figura 6. Microorganismos implicados en las ILQ tras implantación de prótesis de rodilla primaria



Fuente: VINCat. Informe 2016. Reproducido con permiso

El estudio de la etiología microbiana no constituye el objetivo principal de este sistema de vigilancia, por lo que los datos han de ser interpretados con precaución.

La información disponible sobre la etiología microbiana de las IPA tiene importantes limitaciones. Por una parte, la definición de infección empleada en los diferentes estudios no está estandarizada y es variable, lo que hace que los resultados no sean comparables. Por otra parte, la mayoría de los datos publicados proceden de estudios con pocos casos, muchos de ellos realizados en un único centro y hace más de una década (19,70-81). Datos recientes sugieren que podría haber cambios en la etiología de estas infecciones a lo largo del tiempo (35). Además, muchos de estos estudios se han centrado en el estudio de la etiología de las IPA en un determinado tipo de infección (principalmente IPP o ICT) o en función del tratamiento quirúrgico realizado (35,74-75,77,81). La mayoría de ellos, además, se han realizado en áreas geográficas distintas a la nuestra (principalmente en Estados Unidos y Reino Unido) (19,72,75-76,80,82,83), y la etiología microbiana podría variar entre distintas zonas (35,84,102). Por otra parte, a pesar de la importancia creciente de la resistencia antibiótica, ningún estudio ha abordado previamente el papel de los microorganismos multirresistentes en las IPA, más allá del SARM.

Dada la importancia de esta cuestión y las limitaciones de los estudios previos, nos propusimos abordar este tema realizando dos estudios que analizaran la etiología actual de las infecciones de localización quirúrgica asociadas a las artroplastias, con especial atención en las IPA.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La etiología de las infecciones de localización quirúrgica que se producen tras el implante de una artroplastia y las infecciones de prótesis articulares ha cambiado en los últimos años.

Este cambio se traduce en un aumento del porcentaje de bacilos gramnegativos aerobios y de microorganismos multirresistentes.

OBJETIVOS

1.- Conocer la etiología microbiana actual de las infecciones de localización quirúrgica que se producen tras el implante de artroplastias, y específicamente la etiología de las infecciones de prótesis articulares, en nuestro entorno.

2.- Evaluar posibles cambios en la microbiología de las infecciones de localización quirúrgica asociadas con las artroplastias y las infecciones de prótesis articulares en los últimos años, tanto en la proporción de los diferentes microorganismos, como en la posible variación en sus resistencias antibióticas.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Artículo 1.

Benito N, Franco M, Coll P, Gálvez ML, Jordán M, López-Contreras J, Pomar V, Monllau JC, Mirelis B, Gurguí M. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties. J Orthop Res. 2014 May; 32(5):633-7.

1.- Diseño y población de estudio

El diseño del estudio es el de una cohorte prospectiva de pacientes a partir de la cual se hace un análisis retrospectivo de los datos. Se incluyeron todos los pacientes a los que se les implantó una prótesis total de cadera o rodilla primaria y electiva entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2010, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) de Barcelona. El HSCSP es un hospital universitario de tercer nivel, con 620 camas, que cubre una población aproximada de 450.000 habitantes.

El protocolo habitual de vigilancia epidemiológica de las ILQ en el hospital incluye el seguimiento prospectivo de los pacientes a los que se implanta una prótesis articular primaria electiva de rodilla y de cadera, durante un año. El equipo de control de infecciones identifica los pacientes en los que se produce una ILQ durante este periodo.

La metodología utilizada para la vigilancia de la ILQ en el HSCSP es la del programa VINCat, que, a su vez, se basa en las de los CDC (12,85). En todos los pacientes a los que se realizó una artroplastia primaria total de cadera o rodilla, se recogió de forma prospectiva información de las siguientes variables: edad, sexo, puntuación en el sistema de clasificación ASA, localización de la articulación y duración del procedimiento quirúrgico.

En los casos de ILQ, se registró la etiología microbiana y el tipo de infección. Durante el periodo de estudio se introdujeron las siguientes modificaciones en las medidas de prevención de la ILQ:

- Desde marzo de 2010, los pacientes realizan dos duchas o baños preoperatorios con gluconato de clorhexidina al 4%. Previamente, estos dos baños o duchas se realizaban con agua y jabón convencional
- La antisepsia preoperatoria de la piel en la zona de la incisión se realizaba con una solución acuosa de povidona yodada hasta 2010. Desde entonces, se utiliza una solución alcohólica al 2% de gluconato de clorhexidina

No se introdujeron otros cambios en las medidas utilizadas para la prevención de la ILQ a nivel preoperatorio, intraoperatorio o postoperatorio, durante el periodo de estudio.

El estudio de portadores y descolonización de *S. aureus* no se había implementado en el HSCSP en el periodo de realización de este estudio (86).

No se produjeron cambios significativos en los procedimientos quirúrgicos realizados durante el periodo de estudio.

La profilaxis prequirúrgica utilizada fue la cefazolina, o la vancomicina en el caso de alergia a la penicilina.

2.- Definición y diagnóstico de infección de localización quirúrgica

Se definió y clasificó la ILQ siguiendo la guía de los CDC/NHSN entre 2004 y 2007 (12) y la del VINCAt desde el 2008. Se definió infección protésica en base a la definición de infección de órgano-espacio de estas guías, según criterios previamente establecidos (34). Así, los CDC/NHSN y el VINCAt definen los diferentes tipos de infección de acuerdo con los siguientes criterios (12,85):

- 2.1. Infección de la incisión superficial: afecta la piel y el tejido subcutáneo y se diagnostica en los treinta días posteriores a la cirugía. Debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:
- Presencia de drenaje purulento a través de la incisión
 - Cultivo positivo obtenido de forma aséptica del líquido o tejido de la incisión
 - Presencia de, al menos, uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor o tumefacción localizada, calor, eritema, o bien es abierta por un cirujano deliberadamente y tiene un cultivo positivo o no se cultiva. Un cultivo negativo implica que no se cumple este criterio
 - Diagnóstico de infección incisional superficial realizado por el cirujano o médico responsable del paciente

La infección localizada de algún punto de sutura de la incisión no se considera ILQ.

- 2.2. Infección incisional profunda: afecta planos profundos de la incisión, como la fascia muscular o capas musculares. En los casos en los que hay un implante en el lugar de la cirugía, este tipo de infección se puede diagnosticar durante un año tras la cirugía. Debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:
- Presencia de drenaje purulento proveniente de la incisión profunda, sin llegar a nivel del órgano-espacio del sitio quirúrgico
 - Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o apertura de la misma por parte de un cirujano con cultivo positivo. En los casos sin cultivo, el paciente

debe presentar al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre mayor de 38°C, dolor o tumefacción localizados. Un cultivo negativo implica que no se cumple este criterio

- Observación directa de un absceso u otra evidencia de infección que incluya la incisión profunda, bien durante una reintervención, o bien en un examen histológico o radiológico
- Diagnóstico de ILQ incisional profunda realizado por el cirujano o el médico responsable del paciente

2.3. Infección de órgano-espacio: es la que afecta cualquier parte del cuerpo, excluyendo la incisión, fascia o capas musculares que se abren o manipulan durante el procedimiento quirúrgico. En los casos que presentan un implante en el lugar de la cirugía, se puede diagnosticar hasta un años después de la cirugía. Debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Salida de material purulento por un drenaje introducido hasta el órgano-espacio (prótesis en este caso)
- Cultivo positivo obtenido de forma aséptica y que proceda de líquido o tejido periprotésico
- Presencia de un absceso u otra evidencia de infección en el área periprotésica por observación directa, durante una reintervención, o bien a nivel histopatológico o radiológico
- Diagnóstico de infección de prótesis articular por parte del cirujano o médico responsable del paciente

Tal como se ha mencionado previamente, el diagnóstico de IPA se basó en la definición de ILQ de órgano o espacio.

3.- Diagnóstico etiológico y métodos microbiológicos

La etiología microbiana de la infección protésica se estableció cuando, en dos o más cultivos intraoperatorios, o la combinación de cultivos preoperatorios por aspiración y cultivos intraoperatorios, se aisló el mismo microorganismo (no distinguible por pruebas de laboratorio convencionales, incluyendo identificación de género y especie, o antibiograma convencional) (37). En los casos que cumplieron los criterios diagnósticos de IPA, el aislamiento de algún microorganismo virulento (*S. aureus*, BGN como *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*) en una muestra fiable de la zona periprotésica, se consideró también diagnóstico (37,87-88).

Se consideró infección polimicrobiana cuando se aislaron diferentes tipos de microorganismos de forma simultánea en las muestras analizadas (87).

En los casos de ILQ incisional, se estableció la etiología microbiana cuando se aisló el mismo microorganismo virulento en dos o más cultivos de líquido o tejido obtenidos de forma aséptica de la herida incisional (12).

La identificación microbiológica se realizó empleando métodos estandarizados (89). Las sensibilidades se realizaron mediante el test de disco difusión siguiendo la guía del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) y utilizando discos comercializados (Bio-Rad™, Marnes La Coquette, Francia).

El protocolo de diagnóstico microbiológico no cambió durante el periodo de estudio.

4.- Análisis estadístico

Se determinó de forma anual la incidencia de ILQ tras una artroplastia total de cadera y de rodilla, el porcentaje de infecciones mono y polimicrobianas, y los microorganismos aislados. Posteriormente se calculó la proporción anual de ILQ causada por cada una de las bacterias más frecuentes, y la proporción anual de ILQ producida por los grupos de microorganismos más frecuentes.

Se evaluaron las tendencias de las proporciones anuales de ILQ producidas por estos microorganismos o grupos de microorganismos mediante la prueba de la Chi-cuadrado de tendencia lineal. Cuando esta prueba presentó una $p \leq 0.1$, se hizo un análisis multivariante mediante regresión logística, para identificar el posible efecto de otras variables en las tendencias temporales, para ese microorganismo o grupo de microorganismos, en particular. En la regresión logística, se utilizó el microorganismo o grupo de microorganismos como la variable dependiente. Las variables independientes fueron: año, sexo, edad, puntuación de la ASA, localización de la prótesis (rodilla o cadera) y clasificación de la ILQ (incisional o infección protésica). Las tendencias anuales de las variables cuantitativas se analizaron mediante el test de correlación de *Spearman*.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 16.0 para Windows para el procesamiento de los datos estadísticos. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Artículo 2.

Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, Fresco G, Fernández-Sampedro M, Dolores Del Toro M, Guío L, Sánchez-Rivas E, Bahamonde A, Riera M, Esteban J, Baraia-Etxaburu JM, Martínez-Alvarez J, Jover-Sáenz A, Dueñas C, Ramos A, Sobrino B, Euba G, Morata L, Pigrau C, Coll P, Mur I, Ariza J; REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug;22(8): 732.e1-8.

1.- Diseño, ámbito y población de estudio.

Se realizó un estudio observacional ambidireccional (con una parte prospectiva y otra retrospectiva). en diecinueve hospitales españoles, en el marco de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). El grupo de estudio de las infecciones de prótesis articulares es un grupo de investigación multicéntrico colaborativo formado por médicos expertos en enfermedades infecciosas y microbiólogos a nivel nacional, con amplia experiencia en el manejo de infecciones ortopédicas.

Se incluyeron en el estudio los pacientes consecutivos mayores de 16 años con un diagnóstico de infección de prótesis articular, entre los años 2003 a 2012. Únicamente se incluyeron los casos diagnosticados de IPA por primera vez durante el periodo de estudio; por tanto, se excluyeron los casos de reactivación de una infección diagnosticada anteriormente al periodo de estudio.

2.- Recogida de datos

Por una parte, se recogieron los datos de la cohorte REIPI, que incluyó prospectivamente a los pacientes consecutivos con un diagnóstico de IPA entre el 2003 y el 2006. Las características de esta cohorte ya han sido descritas en trabajos previos (61,90). Únicamente se solicitó información adicional en caso de dudas sobre variables críticas. Adicionalmente, se recogieron de forma retrospectiva datos sobre todos los episodios consecutivos de IPA entre 2007 y 2012, en los hospitales pertenecientes a la REIPI, y otros hospitales que cumplieran los criterios de participación. Estos criterios fueron los siguientes:

- Disponer de Servicio de Cirugía Ortopédica
- Contar con procedimientos de identificación que permitieran la inclusión de todos los casos consecutivos de IPA diagnosticados en el hospital, para minimizar un posible sesgo de inclusión

- Disponibilidad o acceso a la mayoría de los datos solicitados para resolver consultas planteadas

Se utilizó un formulario estándar, diseñado específicamente para la recogida de datos, en todos los hospitales participantes en este estudio. El cuaderno de recogida de datos se adjunta en el Anexo I. La información se obtuvo de las bases de datos de IPA de cada centro, y de las historias clínicas cuando fue necesario. Los formularios cumplimentados en cada hospital se enviaron al centro coordinador para la entrada de la información requerida en una base de datos electrónica, o bien fueron introducidos en esta base de datos directamente por los investigadores de cada hospital. El centro coordinador de este estudio fue el HSCSP de Barcelona. Todos los formularios se revisaron en el centro coordinador. El proceso de recogida de datos, revisión de los formularios, y envío y resolución de consultas se realizó en el centro coordinador entre enero de 2013 y diciembre de 2014.

El Comité Ético de Investigación Clínica del HSCSP aprobó el estudio previamente al inicio de la recogida de datos.

3.- Variables y definiciones

Se establecieron definiciones para todas las variables para asegurar la recogida de datos estandarizada (ver cuaderno de recogida de datos en el Anexo 1).

Se recogieron las siguientes variables:

- Con respecto a la IPA:
 - Tipo de infección según los criterios de Tsukayama (19): IPP, ICT, IAH, cultivos intraoperatorios positivos.
 - Fecha de diagnóstico de la infección
- Con respecto al huésped:
 - Características demográficas: fecha de nacimiento, sexo
 - Comorbilidad definida por el índice de Charlson (91). En caso de “enfermedad del tejido conectivo” se especificó si se trataba de una artritis reumatoide u otras enfermedades.
 - Puntuación en el sistema de clasificación ASA de la intervención quirúrgica (IQ) considerada “de probable adquisición de la infección” (excepto en las IAH).
 - Tratamiento inmunosupresor crónico
 - Posibles factores de riesgo de infección por microorganismos multirresistentes:

- Haber recibido tratamiento antibiótico (durante 7 días o más) durante los 90 días previos a la IQ en el caso de las IPP, ICT y CIP, o al diagnóstico de la infección en el caso de la IAH
- Haber estado hospitalizado en un hospital de agudos durante dos días o más en los 90 días previos a la IQ en el caso de las IPP, ICT y CIP o al diagnóstico de la infección en el caso de la IAH
- Haber recibido curas especializadas en el domicilio o ambulatoriamente, o bien diálisis o medicación intravenosa, dentro de los 30 días previos a la IQ en el caso de las IPP, ICT y CIP, o al diagnóstico de la infección en el caso de la IAH
- Haber residido en un centro sociosanitario o residencia de ancianos previamente a la IQ en el caso de las IPP, ICT y CIP, o al diagnóstico de la infección en el caso de la IAH
- Número de días de ingreso previos a la IQ de probable adquisición de la infección
- Con respecto a la prótesis:
 - Fecha de colocación de la prótesis infectada
 - Localización de la prótesis: rodilla, cadera, hombro...
 - Indicación de la prótesis: artrosis, fractura, artritis reumatoide, artritis postraumática, tumor, otras (necrosis avascular, displasia de cadera, secuelas de artritis séptica...); en caso de cirugía de revisión: aflojamiento aséptico, infección...
 - Número de prótesis en esa localización: prótesis primaria, secundaria, terciaria...
 - Prótesis total o parcial
 - Prótesis cementada o no cementada; en caso de que fuera cementada, si el cemento llevaba antibiótico o no y, en su caso, qué antibiótico
 - Número total de cirugías previas sobre la articulación (antes de la IQ considerada de probable adquisición de la infección) y fecha de las mismas
 - Fecha de la IQ considerada de probable adquisición de la infección (y si no coincide con la colocación de prótesis infectada, especificar tipo de cirugía realizada)
 - Si hubo infección previa de la prótesis (entendiendo como tal la producida por microorganismos distintos de los que producen la infección actual); en ese caso: número de infecciones previas, fecha de diagnóstico de las mismas y microorganismos etiológicos de las mismas

- Con respecto al microorganismo:
 - Tipo y número de muestras cursadas (líquido articular, membrana sinovial, muestras intraoperatorias, hemocultivos, exudado de herida quirúrgica o fístula...) y número de muestras positivas
 - Microorganismos causantes de la infección y muestras en que se identificó; número de muestras positivas.
 - Identificación de los microorganismos como multirresistentes, extensamente resistentes o panresistentes, de acuerdo con los criterios de Magiorakos *et al* (92)
 - Identificación específica de determinados microorganismos multirresistentes o con determinados mecanismos de resistencia: SARM y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado o con ampC plasmídicas o carbapenemasas

Se estableció un diagnóstico de IPA al presentar como mínimo una de los siguientes criterios diagnósticos (16):

- Presencia de una fístula que comunica con la prótesis
- Cultivo de un microorganismo a partir de al menos dos muestras distintas de tejido o líquido obtenidas de la prótesis articular afectada
- Existencia de al menos cuatro de los siguientes seis criterios:
 - Elevación de la VSG y PCR
 - Elevación del recuento leucocitario en el líquido articular
 - Elevación del porcentaje de PMN
 - Presencia de pus en la articulación afectada
 - Aislamiento de un microorganismo en un cultivo de tejido periprotésico o líquido
 - Más de 5 neutrófilos por campo de gran aumento en 5 campos, observados mediante análisis histológico del tejido periprotésico a una magnificación de x400.

Se consideró microorganismo multirresistente aquel que fue “no sensible” a al menos un antibiótico de tres o más grupos de antibióticos según la definición de Magiorakos *et al* (92).

4.- Métodos microbiológicos y diagnóstico etiológico

Las muestras para cultivo se recogieron y procesaron en cada hospital participante. La identificación y sensibilidades de los microorganismos aislados se realizaron en los laboratorios de microbiología clínica de cada centro. Para todo el procedimiento, se siguieron

las recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (52,93).

Se hizo el diagnóstico de la etiología microbiana de una IPA cuando se cumplieron al menos uno de los siguientes criterios:

- Presentar dos o más cultivos intraoperatorios o la combinación de muestras preoperatorias de líquido articular y cultivos intraoperatorios con el mismo organismo, no distinguible por género, especie y antibiograma al realizar las pruebas de laboratorio habituales (37)
- Presentar un cultivo positivo para un microorganismo virulento (*S. aureus*, *E. coli*) en una muestra de líquido articular o de biopsia de una muestra periprotésica, siempre que cumpliera los criterios diagnósticos de infección protésica previamente descritos (37,88)

Se consideró infección polimicrobiana cuando en las muestras recogidas se identificaron simultáneamente diferentes especies de bacterias (88). Puesto que los ECN frecuentemente no se identifican a nivel de especie (y, en este sentido, hubo diferencias entre centros), los casos en que se aislaron diferentes tipos de ECN (especies distintas o antibiogramas distintos) no se consideraron infecciones polimicrobianas.

5.- Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Las variables continuas se expresaron con su mediana e intervalo intercuartílico.

Se calculó el porcentaje total y bianual de las infecciones protésicas articulares con cultivo positivo y la proporción de infecciones polimicrobianas. Adicionalmente, se calculó el porcentaje total y bianual de infecciones producidas por los principales microorganismos y grupos de microorganismos, así como la proporción de bacterias multirresistentes. Los porcentajes se estimaron con un intervalo de confianza del 95%.

El porcentaje total de microorganismos aislados en las prótesis infectadas se estimó con un intervalo de confianza del 95%.

Se determinó si hubo una tendencia lineal en el tiempo, estadísticamente significativa, en la proporción de infecciones causadas por los microorganismos más frecuentes y por bacterias multirresistentes durante el periodo de estudio. Este análisis se hizo mediante la prueba de χ^2 de tendencia lineal o prueba de *Mantel-Haenszel*.

Las tendencias para las variables cuantitativas se analizaron con la prueba de *Spearman*.

Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos para todas las pruebas estadísticas. Para el procesamiento de los datos estadísticos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

IV. RESULTADOS

RESUMEN

Artículo 1.

Benito N¹, Franco M, Coll P, Gálvez ML, Jordán M, López-Contreras J, Pomar V, Monllau JC, Mirelis B, Gurguí M. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties. J Orthop Res. 2014; 32(5):633-7.

Resumen

Las infecciones de localización quirúrgica tras una artroplastia se consideran clásicamente monomicrobianas y producidas por *Staphylococcus* spp. Sin embargo, no hay estudios recientes sobre la etiología microbiana de estas infecciones.

El objetivo de este estudio es describir la etiología de las infecciones de localización quirúrgica que se producen tras una artroplastia total primaria de rodilla o cadera, y analizar posibles cambios en los últimos años.

Para ello se analizaron las 2.632 artroplastias totales de cadera y rodilla realizadas en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona durante el periodo 2004 a 2010. Se identificaron 111 casos de infección de localización quirúrgica (4,2%). La incidencia anual no varió significativamente durante el periodo de estudio. Los estafilococos fueron los agentes casuales más frecuentes (59,6%). La mayoría de las infecciones fueron monomicrobianas (82,8%). La proporción anual de infecciones causadas por bacilos gramnegativos aerobios durante el periodo de estudio aumentó del 21,4% en 2004 al 66,7% en 2010 (p de tendencias=0.085). Este aumento se acompañó en un descenso en la proporción de infecciones de localización quirúrgica causadas por estafilococos coagulasa negativa ($p=0.003$). Además, se observó un aumento en el porcentaje de infecciones polimicrobianas (del 7,1% en 2004 al 41,7% en 2010, $p= 0.014$). El análisis multivariante confirmó estas tendencias, que fueron estadísticamente significativas.

Etiology of Surgical Site Infections after Primary Total Joint Arthroplasties

Natividad Benito,^{1,2,3} María Franco,^{1,2} Pere Coll,^{2,3,4} María Luz Gálvez,¹ Marcos Jordán,⁵ Joaquín López-Contreras,^{1,2,3} Virginia Pomar,^{1,2,3} Joan Carles Monllau,^{2,5} Beatriz Mirelis,^{2,3,4} Mercè Gurgui^{1,2,3}

¹Unit of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret 167 08025, Barcelona, Spain, ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ³Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ⁴Department of Microbiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁵Department of Orthopedic Surgery and Traumatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Barcelona, Spain

Received 27 August 2013; accepted 17 December 2013

Published online 16 January 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jor.22581

ABSTRACT: We sought to characterize the causative pathogens of surgical site infections (SSIs) following primary total joint arthroplasties and to evaluate trends in the microbial etiology. We analyzed the etiology of SSIs following 2,632 total hip arthroplasty and knee arthroplasty procedures performed at our institution from 2004 through 2010. We calculated the annual proportion of SSIs accounted for each of the most common organisms and evaluated trends using the χ^2 test for trend. SSIs were identified in 111 procedures (4.2%). The annual incidence of SSIs did not change significantly during the study period. Staphylococci were the most common cause of infection (59.6%) and most of infections were monomicrobial (82.8%). From 2004 to 2010, the annual proportion of infections due to gram-negative bacilli (GNB) increased from 21.4% to 66.7% ($p = 0.085$ for trend). This increase was accompanied by a decline in the proportion of SSIs from coagulase-negative staphylococci ($p = 0.003$). Additionally, we found an increase in the percentage of polymicrobial infections (from 7.1% in 2004 to 41.7% in 2010, $p = 0.014$). Multivariate analysis corroborated these trends. Our study reports an emergence of GNB as a cause of SSIs after primary total joint arthroplasties and an increase of polymicrobial infections. © 2014 Orthopaedic Research Society. Published by Wiley Periodicals, Inc. *J Orthop Res* 32:633–637, 2014.

Keywords: surgical site infections; arthroplasty; prosthetic joint replacement; prosthetic joint infections; microbial etiology

Surgical site infections (SSIs) are defined as infections occurring up to 30 days after surgery (or up to 1 year after surgery in patients receiving implants) and affecting either the incision or deep tissue at the operation site.¹ Despite improvements in prevention, SSIs remain a significant clinical problem as they are associated with substantial mortality and morbidity and impose severe demands on healthcare resources.^{2,3}

SSIs following joint arthroplasties procedures are considered predominantly monomicrobial and mainly caused by staphylococci. However, much of the current understanding on the microbial etiology of these infections has been based on studies that included only prosthetic joint infections. In fact, few studies have addressed the full etiologic spectrum of SSI in this setting. Additionally, most of them have been performed in the United States and carried out more than a decade ago.^{4–8} However, the causative microorganisms of SSIs following prosthetic joint replacements could be changing and could vary in different geographical areas.⁹

The microbial etiology of SSIs after joint arthroplasties has important implications for empirical antimicrobial therapy and for surgical antibiotic prophylaxis. Preliminary data from the routine surveillance at our institution suggested that there was a potential

change in the microbial etiology of these infections in recent years. Therefore, we sought to characterize the causative pathogens of SSIs among patients undergoing primary total hip arthroplasty (THA) and total knee arthroplasty (TKA) procedures at our institution from 2004 through 2010 and to evaluate trends in the microbial etiology. Our hypothesis was that microbial etiology of SSIs following joint arthroplasties is changing in the last recent years.

METHODS

The study was conducted at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, a university tertiary care in Barcelona. We included all patients who underwent primary THA and TKA during a 7-year period, from January 1, 2004 through December 31, 2010 at our institution. Cefazolin is the antibiotic used for surgical prophylaxis of these procedures; vancomycin is used in penicillin-allergic patients.

Infection control practitioners identify prospectively patients who develop SSI within a year after surgery from data collected as part of routine surveillance at our hospital. This surveillance is performed by monitoring all inpatient and outpatient medical records, wound and blood culture reports and readmissions postprocedure for up to one year. The guidelines of the Centers for Disease Control and Prevention National Health Safety Network (CDC/NHSN) program are used to define and classify SSIs.¹ The definition of prosthetic joint infection is based on the CDC/NHSN definition of organ or space SSI, following previously defined criteria.⁹ The microbial etiology of prosthetic joint infection was established when two or more intraoperative cultures or combination of preoperative aspiration and intraoperative cultures yield the same organism (indistinguishable based on common laboratory tests including genus and species identification or common antibiogram).³ When diagnostic criteria for prosthetic joint infection were met, isolation of ≥ 1 strain of a virulent

Presented in part at the 51th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA; September 17–20, 2011 (Abstract K-239).

Conflicts of interest: none.

Correspondence to: Natividad Benito (T: +34-93-556.56.24; F: +34-93-5565938; E-mail: nbenito@santpau.cat)

© 2014 Orthopaedic Research Society. Published by Wiley Periodicals, Inc.

microorganism (e.g., *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacilli) from a reliable sample taken from the prosthetic site was also considered significant.^{3,10,11} For incisional SSI, a significant microbiological result was considered when the same virulent microorganism was isolated for two or more aseptically obtained culture of fluid or tissue from the incisional wound.³ The term "polymicrobial infection" was used when different bacterial species were simultaneously identified from samples.¹⁰

Isolates were identified using standard methods.¹³ The disc diffusion susceptibility test was performed according to Clinical Laboratory Standards Institute guideline, using commercially available discs (Bio-Rad™, Marnes La Coquette, France). The microbiologic diagnosis protocol did not change during the study period.

No relevant changes in surgical procedures performed for primary prosthetic hip and knee replacement were introduced during the study period. Infection control practices addressed to prevent SSIs at our centre are largely based on the published prevention guidelines from the CDC, the Society for Healthcare Epidemiology of America and the Infectious Diseases Society of America.^{13,14} Patients are required to receive two preoperative antiseptic showers or baths with 4% chlorhexidine gluconate since March 2010; previously, non-antiseptic preparations were used for the two preoperative showers or baths. Preoperative skin antisepsis at the incision site was performed with an aqueous solution of povidone-iodine until 2010; since then, an alcoholic solution of 2% chlorhexidine gluconate is used.¹⁵ Screening and decolonization for *S. aureus* has not been implemented in our hospital.¹⁶ No other relevant changes in preoperative, intraoperative or postoperative incision care infection control practices has been introduced during the study period.

Data prospectively collected on all patients undergoing primary THA and TKA were: sex, age, American Society of Anesthesiologists (ASA) score, joint location, and duration of surgical procedure; in patients with SSIs, classification of SSI and microbial etiology were recorded.

We determined the annual incidence of SSIs following THA and TKA, the annual percentage of polymicrobial infections and the annual number of microbial isolates. We then calculated the annual proportion of SSIs accounted for each of the most common bacterial organisms, as well as the annual proportion of SSIs accounted by the following specific organisms or organisms groups: *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci (CNS), and gram-negative bacilli (GNB). We evaluated trends in the annual proportion for these organisms or groups using the χ^2 test for trend. When the trend test showed a *p*-value of ≤ 0.1 , we performed a multivariate analysis by logistic regression to identify the possible effect of other variables on temporal trends in this specific microorganism or group. In the logistic regression, we used the microorganism or group as the dependent variable and calendar year, sex, age, ASA score, joint location (THA or TKA), and classification of SSI (incisional SSI vs. prosthetic joint infection) as the independent variables. Annual trends of quantitative variables were examined using the Spearman rank correlation test. Data were analyzed using SPSS, version 16.0 for Windows. A significant level of *P* less than 0.05 were used for all statistical tests.

RESULTS

A total of 2,632 primary total arthroplasties (958 THA and 1,674 TKA) in 2,333 patients were performed at

our institution during the study period. Demographic characteristics of the overall study population during the study period are shown in Table 1.

SSIs were identified in 111 procedures (4.2%); incisional SSI was diagnosed in 67 cases and prosthetic-joint infection in 44 (1.7% of the prosthetic replacements performed). The overall annual incidence of SSIs (range, 3.1–5.7%) as well as the annual incidence of SSIs following THA and the annual incidence of SSIs after TKA did not change significantly during the study period.

The majority of SSIs occurred within 3 months of the index arthroplasty (89.2%) (Table 2). All SSIs caused by *Enterococcus* species and gram-negative bacilli, as well as polymicrobial infections presented within 3 months of joint replacement.

A microbiologic diagnosis was obtained in 99 cases (89.2%). The annual proportion of cases with a microbiologic diagnosis did not vary significantly during the study period (mean, 89.5% [range 73.7–100%]).

Seventeen percent of all episodes were polymicrobial. Table 3 shows the number and percentage of microorganisms involved in monomicrobial and polymicrobial SSIs. Staphylococci were the most common cause of monomicrobial infections (62.2%), while GNB and *Enterococcus* species were the two most frequent pathogens isolated largely from polymicrobial infections (76.5% and 64.7% of polymicrobial infections, respectively). *Enterococcus* was the only microorganism more commonly associated with polymicrobial than with monomicrobial SSIs. From 2004 through 2010, the proportion of polymicrobial infections increased markedly from 7.1% in 2004 to 41.7% in 2010 ($p = 0.014$ for trend).

Staphylococci were the most common cause of infection (59.6%), followed by GNB (36.4%). The most commonly identified microorganisms were: *S. aureus* (35.4%), CNS (24.2%), *Escherichia coli* (13.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (11.1%) and *Enterococcus* species (11.1%). Among isolated *S. aureus*, 28.6% were resistant to methicillin; there were no significant trends over time neither in the proportion of SSIs caused by *S. aureus* nor in the percentage of methicillin-resistant *S. aureus*.

The annual proportions of SSIs accounted for by CNS and GNB changed marked during the study period. From 2004 to 2010, the proportion of SSIs due to CNS decreased from 42.9% in 2004 to 14.3% in 2009 and 0% in 2010 ($p = 0.003$ for trend). During this same period, GNB increased to 66.7% in 2010 from 21.4% in 2004 ($p = 0.085$ for trend). For the study period, the following 3 species accounted for more than 80% of all SSIs due to GNB: *E. coli*, *P. aeruginosa*, and *Proteus* species. Specifically *P. aeruginosa* contributed disproportionately to the rise in SSIs from GNB. Thus, *P. aeruginosa* increased to 25% in 2010 from 0% in 2004 and 4.8% in 2005 ($p = 0.05$ for trend). There were no significant trends for any other among the most commonly isolated organisms. No outbreaks were identified in the orthopedic area during the study period.

Table 1. Characteristics of Patients With Primary Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Implanted From 2004 through 2010 and of Those Who Developed Surgical Site Infections; Microbiology Results for Culture-Positive Surgical Site Infections

Variable	Overall	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	p-Value*
Overall study population (2,632 procedures in 2,333 patients)									
Age, median (IQR)	74 (10)	73 (9)	73 (10)	74 (9)	73 (13)	74 (14)	75 (11)	75 (11)	<0.001
Female gender	1,662 (67.0)	219 (62.6)	287 (67.1)	248 (71.1)	188 (63.7)	176 (63.1)	207 (67.6)	237 (72.7)	0.083
Surgical procedures									
TKA	1,674 (63.6)	232 (65.9)	335 (73.0)	270 (69.1)	218 (63.4)	187 (56.2)	205 (56.9)	227 (57.8)	<0.001
THA	958 (36.4)	120 (34.1)	124 (27.0)	121 (30.9)	126 (36.6)	146 (43.8)	155 (43.1)	166 (42.2)	
Cases of surgical site infection following THA and TKA (111 cases in 109 patients)									
Number of SSI	111 (4.2)	16 (4.5)	22 (4.8)	17 (4.3)	11 (3.2)	19 (5.7)	14 (3.9)	12 (3.1)	0.327
SSI after TKA	59 (3.5)	8 (3.4)	14 (4.2)	11 (4.1)	7 (3.2)	7 (3.7)	7 (3.4)	5 (2.2)	0.340
SSI after THA	52 (5.4)	8 (6.7)	8 (6.5)	6 (5.0)	4 (3.2)	12 (8.2)	7 (4.5)	7 (4.2)	0.424
Prosthetic joint infections	46 (1.7)	6 (1.7)	7 (1.5)	6 (1.5)	5 (1.5)	10 (3)	7 (1.9)	5 (1.3)	0.806
Age, median (IQR)	75 (15)	76 (19)	73 (18)	76 (16)	73 (11)	74 (13)	70 (20)	79 (7)	0.627
Female gender	69 (63.3)	8 (50.0)	11 (50.0)	14 (82.4)	8 (72.7)	11 (61.1)	6 (46.2)	11 (91.7)	0.148
ASA score									
1-2	52 (49.1)	6 (37.5)	11 (55.0)	6 (42.9)	4 (36.4)	12 (63.2)	8 (57.1)	5 (41.7)	0.538
3-4	54 (50.9)	10 (62.5)	9 (45.0)	8 (57.1)	7 (63.6)	7 (36.8)	6 (42.9)	7 (58.3)	
Microbiology diagnosis	99 (89.2)	14 (87.5)	21 (95.5)	15 (88.2)	9 (81.8)	14 (73.7)	14 (100)	12 (100)	0.821
Microbiology results for culture-positive SSI									
Staphylococci	59 (59.6)	12 (85.7)	14 (66.7)	5 (33.3)	6 (66.7)	9 (64.3)	8 (57.1)	5 (41.7)	0.094
<i>Staphylococcus aureus</i>	35 (35.4)	6 (42.9)	6 (28.6)	2 (13.3)	3 (33.3)	7 (50.0)	6 (42.9)	5 (41.7)	0.326
<i>S. aureus</i> , methicillin resistant*	10 (28.6)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (50.0)	3 (100)	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (20.0)	0.726
Coagulase-negative staphylococci	24 (24.2)	6 (42.9)	8 (38.1)	3 (20.0)	3 (33.3)	2 (14.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	0.003
<i>Enterococcus</i> species	11 (11.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (20.0)	1 (11.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (16.7)	0.398
Gram-negative bacilli	36 (36.4)	3 (21.4)	6 (28.6)	7 (46.7)	3 (33.3)	5 (35.7)	4 (28.6)	8 (66.7)	0.085
<i>Escherichia coli</i>	13 (13.1)	2 (14.3)	4 (19.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (16.7)	0.632
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (13.3)	2 (22.2)	1 (7.1)	2 (14.3)	3 (25.0)	0.050
<i>Proteus</i> species	7 (7.1)	0 (0.0%)	1 (4.8)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (16.7)	0.207
Polymicrobial etiology	17 (17.2)	1 (7.1)	1 (4.8)	2 (13.3)	3 (33.3)	3 (21.4)	2 (14.3)	5 (41.7)	0.014

Data are no. (%) of cases, unless otherwise indicated. IQR, interquartile range; SSI, surgical site infections; THA, total hip arthroplasty; TKA, total knee arthroplasty. *Percentages of methicillin resistant *S. aureus* among the total number of isolated *S. aureus*. **p Values indicate p for trend from 2004 through 2010.

In the adjusted model, the calendar year was the only variable independently associated with a polymicrobial infection [odds ratio (OR) 1.375, 95% confidence interval (CI) 1.039–1.821]. Prosthetic joint infection (vs. incisional SSI) was independently associated with a higher risk of infection caused by CNS (OR 4.227, 95% CI 1.385–12.897) and calendar year was associated with a lower risk (OR 0.669, 95% CI 0.496–0.901). Variables independently associated with a higher risk of having a GNB pathogen as a cause of SSI were incisional SSI (vs. prosthetic joint infection) (OR 8.000, 95% CI 2.779–23.033) and calendar year (OR 1.263, 95% CI 1.000–1.595). In the adjusted model, risk factors of having an infection due to *P. aeruginosa* were an ASA score >2 (OR 39.877, 95% CI 2.867–554.561), an SSIs following TKA (vs. THA) (OR 23.112, 95% CI 1.886–283.305), an incisional SSI (vs. prosthetic joint infection) (OR 19.155, 95% CI 1.810–

202.685) and the calendar year (OR 2.017, 95% CI 1.148–3.544).

DISCUSSION

This report provides information about causative pathogens of SSIs after primary total prosthetic joint replacements in our hospital from 2004 through 2010. Most of these infections were monomicrobial and staphylococci were the most common cause of infection, with *S. aureus* as the most commonly cultured microorganism. However, we found a significant increase in the proportion of SSIs caused by GNB and polymicrobial infections during the study period. Additionally, a decrease in the proportion of CNS was observed. The annual incidence of SSIs did not change significantly during this period.

Our data come from a single center and therefore the etiology of these infections may be different in

Table 2. Number of Surgical Site Infections (SSIs) and Organisms Isolated in SSI Cases by Time After Implantation of the Index Arthroplasty

	Time After Implantation of the Index Arthroplasty			p-Value
	0–30 Days	31–90 Days	91–365 Days	
Number of SSIs	84 (75.7)	15 (13.5)	12 (10.8)	<0.001
Number of culture-positive SSIs	77 (77.8)	12 (12.1)	10 (10.1)	<0.001
Staphylococci	39 (50.6)	10 (83.3)	10 (100)	0.011
Coagulase-negative staphylococci	14 (18.2)	2 (16.7)	8 (80.0)	0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	25 (32.5)	8 (66.7)	2 (20.0)	0.040
<i>S. aureus</i> , methicillin resistant	8 (10.4)	2 (16.7)	0	0.427
<i>Enterococcus</i> species	11 (14.3)	0	0	0.171
Gram-negative bacilli	34 (44.2)	2 (16.7)	0	0.006
<i>Escherichia coli</i>	13 (17.1)	0	0	0.114
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (13.2)	1 (8.3)	0	0.438
<i>Proteus</i> species	7 (9.2)	0	0	0.336
Polymicrobial etiology	15 (19.5)	2 (16.7)	0	0.307

Data are no. (%) of cases. SSIs, surgical site infections.

other settings. However, our results parallel other recent report from 10 hospitals from Victoria, Australia, that has also shown high rates of prosthetic joint infections caused by GNB and polymicrobial infections in the last recent years.⁹ Authors of this study questioned about whether antibiotic prophylaxis guidelines could be optimized to further reduce the risk of SSIs. Recently, we have found in a preliminary multicenter study in Spain an increased rate of prosthetic joint infections caused by GNB.¹⁷ No other studies have reviewed recently the microbial etiology of SSIs following joint replacements; moreover, none of them has analyzed the full spectrum of SSIs. While

our report and the report from Australia focus on local data, the microbiological trends observed could be similar to those of other centers worldwide. Therefore, confirmation (or refutation) of these findings at other institutions and countries would be valuable.

Several studies that have characterized the microbial etiology of primary healthcare-associated bloodstream infections in the last decade have also reported consistent increases in infections due to gram-negative organisms.^{18–21}

This possible shift in the microbial etiology of SSIs after joint arthroplasties would suggest that selection of empirical therapy will become increasing complex given the recent increases in antibiotic resistance among gram-negative pathogens. As a previous report suggests, additional concerns rise about the appropriateness of currently recommended antibiotic prophylaxis for joint replacement surgery that is addressed mainly against staphylococci.⁹

Explanations for the observed microbial trends remain unclear. Possible explanations include differences in patient population over time, changes in surgical procedures and changes in microbiologic diagnosis. We observed that patients underwent primary total joint replacement were increasingly older, but we did not identified an increased age over time in patients with SSIs following these procedures. We only identified a higher ASA score in patients with *P. aeruginosa* infections. Other differences in patient population could not directly be evaluated and could not be excluded. Neither relevant changes in surgical procedures nor changes in microbiologic diagnosis were introduced during the study period that could explain the observed trends.

Our study has several limitations. First, we included only patients with infections occurring within 1 year of arthroplasty implantation; the causative agents of SSIs presenting after 1 year differ from the causative organisms of earlier infections.²²

Table 3. Microorganisms Involved in Monomicrobial and Polymicrobial Surgical Site Infections Following Primary Total Arthroplasties

Microorganism or Microorganism Group	No. (%) of Monomicrobial Infections (n = 82)	No. (%) of Polymicrobial Infections (n = 17)
Staphylococci	51 (62.2)	8 (47.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 (35.4)	6 (35.3)
<i>S. aureus</i> , methicillin resistant	7 (8.5)	3 (17.6)
Coagulase-negative staphylococci	22 (26.8)	2 (11.8)
<i>Enterococcus</i> species	6 (7.3)	11 (64.7)
Gram-negative bacilli	24 (29.3)	13 (76.5)
<i>Escherichia coli</i>	10 (12.2)	3 (17.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (7.3)	5 (29.4)
<i>Proteus</i> species	3 (3.7)	4 (23.5)
<i>Enterobacter</i> species	2 (2.4)	0 (0)
Other gram-negative bacilli	3 (3.7)	1 (5.9)

Therefore, our results cannot be extrapolated to later SSIs. Second, the study was designed to assess trends within our institution. Given differences in patient characteristics as well as patient care and hospital factors, our results could not be generalizable to other institutions. However, although our report focus on local data, recent findings from other studies suggest that the microbiological trends observed are likely to be similar to those of other centers in different geographical areas worldwide.^{9,17} More research is needed in order to clarify possible explanations for this shift in the microbial etiology of this infections.

In summary, our study reports an increase of polymicrobial infections and an emergence of GNB as a cause of SSIs after primary THA and TKA. Confirmation of this trend could have implications for the management of these infections and the selection of antimicrobial prophylaxis for patients undergoing joint replacements. Confirmation of these findings at other institutions would be valuable.

REFERENCES

- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 2008. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36:309–332.
- Owens CD, Stoessel K. 2008. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 70:3–10.
- Ozmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. 2013. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56:1–10.
- Bengtson S, Knutson K. 1991. The infected knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 62:301–311.
- Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. 1996. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 78:512–523.
- Berbari EF, Hannussen AD, Duffy MC, et al. 1998. Risk factors for prosthetic joint infection: case control study. *Clin Infect Dis* 27:1247–1254.
- Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, et al. 1999. Infection after total knee arthroplasty: a retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am* 81:1434–1445.
- Steckelberg JM, Ozmon DR. 2000. Prosthetic joint infections. In: Waldvogel FA, Bisno AL, editors. *Infections associated with indwelling medical devices*, 3rd ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; p 173–209.
- Peel TN, Cheng AC, Buising KL, et al. 2013. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother* 56:2386–2391.
- Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, et al. 2008. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 79:S51–S61.
- Senneville E, Joulie D, Legout L, et al. 2011. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 53:335–340.
- Hsieh P, Lee MS, Hsu K, et al. 2009. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis* 49:1036–1043.
- Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KMF, et al. 2010. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med* 362:18–26.
- Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al. 2010. *Manual of clinical microbiology*, 10 ed. Washington, D.C.: ASM Press.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. 1999. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20:250–278.
- Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, et al. 2010. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 362:9–17.
- Benito N, Franco M, Ribera A, et al. Current etiology of prosthetic joint infections (PJIs). In: 53th Interscience Conference on Antimicrobial Agents, Chemotherapy. Denver (USA), September 10–13, 2013.
- Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, et al. 2006. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med* 166:1289–1294.
- Wu CJ, Lee HC, Lee NY, et al. 2006. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996–2003. *J Microbiol Immunol Infect* 39:135–143.
- Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, et al. 2008. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:1045–1051.
- Marcos M, Soriano A, Iñurrieta A, et al. 2011. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 66:2119–2125.
- Zimmerli W, Tampuz A, Ochsner PE. 2004. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351:1645–1654.

Artículo 2.

Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, Fresco G, Fernández-Sampedro M, Dolores Del Toro M, Guío L, Sánchez-Rivas E, Bahamonde A, Riera M, Esteban J, Baraia-Etxaburu JM, Martínez-Alvarez J, Jover-Sáenz A, Dueñas C, Ramos A, Sobrino B, Euba G, Morata L, Pigrau C, Coll P, Mur I, Ariza J; REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):732.e1-8.

Resumen

El conocimiento de la etiología microbiana de las infecciones de las prótesis articulares resulta fundamental para iniciar un tratamiento antibiótico empírico adecuado, así como para establecer la profilaxis antimicrobiana más adecuada para las cirugías de implante de estas prótesis. No existen datos disponibles basados en grandes cohortes actuales, ni datos específicos de nuestro medio.

El objetivo de este estudio es describir la etiología de las infecciones de prótesis articulares y evaluar posibles cambios en los últimos años.

Para ello se realizó un estudio de cohortes en 19 hospitales españoles, desde 2003 a 2012. Se incluyeron 2.524 casos consecutivos de pacientes adultos con el diagnóstico de infección de prótesis articular. Se obtuvo un diagnóstico microbiológico en 2.288 casos (90,6%). La etiología más frecuente fue la estafilocócica, en un 65,2% de los casos. Se observó una tendencia lineal creciente en la proporción de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos aerobios, principalmente debido al aumento en el último periodo de estudio (25% en 2003-2004, 33,3% en 2011-2012; $p=0.024$). También se observó un aumento de las bacterias multirresistentes (9,3% en 2003-2004, 15,8% en 2011-2012; $p=0.008$), debido principalmente al aumento de los bacilos gramnegativos multiresistentes (del 5,3% en 2003-2004 al 8,2% en 2011-2012; $p=0.032$), y un incremento de las infecciones producidas por hongos (0,7% en 2003-2004, 1,5% en 2011-2012; $p=0,049$).



Original article

Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study^{*}

N. Benito^{1,2,3,*}, M. Franco^{1,2,23}, A. Ribera^{3,4}, A. Soriano^{3,5}, D. Rodríguez-Pardo^{3,6}, L. Sorlí⁷, G. Fresco^{3,8}, M. Fernández-Sampedro^{3,22}, M. Dolores del Toro^{3,9}, L. Guío^{3,10}, E. Sánchez-Rivas^{3,11}, A. Bahamonde¹², M. Riera^{3,13}, J. Esteban¹⁴, J.M. Baraia-Etxaburu¹⁵, J. Martínez-Alvarez¹⁶, A. Jover-Sáenz¹⁷, C. Dueñas¹⁸, A. Ramos¹⁹, B. Sobrino²⁰, G. Euba^{3,4}, L. Morata^{3,5}, C. Pigrau^{3,6}, P. Coll^{3,21}, I. Mur¹, J. Ariza^{3,4}, the REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections

¹ Infectious Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau—Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Barcelona, Spain

² Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

³ Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁴ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Bellvitge, Barcelona, Spain

⁵ Department of Infectious Diseases, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, Spain

⁶ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁷ Department of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁸ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

⁹ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain

¹⁰ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain

¹¹ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

¹² Department of Internal Medicine-Infectious Diseases, Hospital el Bierzo, León, Spain

¹³ Infectious Diseases Unit, Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario San Espases, Palma de Mallorca, Spain

¹⁴ Department of Clinical Microbiology, IS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

¹⁵ Department of Infectious Diseases, Hospital de Basurto, Bilbao, Spain

¹⁶ Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

¹⁷ Unit of Nosocomial Infection, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

¹⁸ Department of Internal Medicine, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain

¹⁹ Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain

²⁰ Department of Infectious Diseases, Hospital Regional Universitario Málaga, Málaga, Spain

²¹ Department of Clinical Microbiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau—Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Barcelona, Spain

²² Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Valdecilla, Santander, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 February 2016

Received in revised form

24 April 2016

Accepted 3 May 2016

Available online 13 May 2016

Editor: L. Leibovici

Keywords:

Microbial aetiology

Microbiology

Multidrug-resistant organisms

Prosthetic joint infection

Surgical site infection

ABSTRACT

It is important to know the spectrum of the microbial aetiology of prosthetic joint infections (PJIs) to guide empiric treatment and establish antimicrobial prophylaxis in joint replacements. There are no available data based on large contemporary patient cohorts. We sought to characterize the causative pathogens of PJIs and to evaluate trends in the microbial aetiology. We hypothesized that the frequency of antimicrobial-resistant organisms in PJIs has increased in the recent years. We performed a cohort study in 19 hospitals in Spain, from 2003 to 2012. For each 2-year period (2003–2004 to 2011–2012), the incidence of microorganisms causing PJIs and multidrug-resistant bacteria was assessed. Temporal trends over the study period were evaluated. We included 2524 consecutive adult patients with a diagnosis of PJI. A microbiological diagnosis was obtained for 2288 cases (90.6%). Staphylococci were the most common cause of infection (1492, 65.2%). However, a statistically significant rising linear trend was observed for the proportion of infections caused by Gram-negative bacilli, mainly due to the increase in the last 2-year period (25% in 2003–2004, 33.3% in 2011–2012; p 0.024 for trend). No particular species contributed disproportionately to this overall increase. The percentage of multidrug-resistant bacteria PJIs increased from 9.3% in 2003–2004 to 15.8% in 2011–2012 (p 0.008), mainly because of the significant

^{*} Presented in part at the 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver, USA; 10–13 September 2013.

^{*} Corresponding author. N. de Benito, Unit of Infectious Diseases, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau—Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain.

E-mail address: nbenito@santpau.cat (N. Benito).

²³ N. Benito and M. Franco contributed equally to this manuscript

rise in multidrug-resistant Gram-negative bacilli (from 5.3% in 2003–2004 to 8.2% in 2011–2012; p 0.032). The observed trends have important implications for the management of PJI and prophylaxis in joint replacements. N. Benito, *CMI* 2016;22:732.e1–732.e8

© 2016 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Prosthetic joint replacement is one of the most useful medical advances of recent decades and is increasingly performed worldwide. Although prosthetic joint infection (PJI) occurs in a small proportion of patients (1%–3%), it is a devastating complication and the absolute number of such infections is expected to rise in the coming years [1–4].

In clinical practice, knowledge of the microbiological spectrum of PJIs is of paramount importance. First, this information is essential for guiding empiric antibiotic therapy, particularly in early postoperative infections [5]. Patients who receive effective initial treatment before microbiological results are confirmed are less likely to experience treatment failure, according to a recent study [6]. Second, the surgical antimicrobial prophylaxis chosen for joint replacement should cover the most common pathogens causing surgical site infections [7].

Much of the current understanding of the microbial aetiology of PJIs comes from studies that are limited by small sample sizes [5,6,8–21], or describe single-centre experiences [5,10–18,20–22]. Few studies have systematically described the full microbiological spectrum of PJIs [10,16,18–20]. Most focus on a specific category of infection, mainly early [6,14,21] or late [12,17] infections, or on treatment using particular surgical strategies [5,15]. Most of these studies were carried out in the USA or the UK [5,9–13,15,16,20], and were performed more than a decade ago [5,8–18]. Recent studies suggest however that the microorganisms causing PJIs can change over time or vary in different geographical areas [23–25]. The threat of infections caused by multidrug-resistant organisms is increasing worldwide, yet little is known about their possible role in PJIs. There are no available data based on large contemporary patient cohorts to address these questions.

Our aim was to characterize the pathogens causing PJIs and to evaluate trends in microbial aetiology in a large cohort of patients from 2003 to 2012. We hypothesized that the frequency of antimicrobial-resistant organisms in PJIs has increased in recent years.

Methods

Setting, study design and patients

An ambidirectional observational study was performed in 19 hospitals in Spain, within the framework of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (www.reipl.org). The REIPI Group for the Study of Prosthetic Joint Infections is a multi-centre collaborative research group of infectious disease specialists and microbiologists nationwide with long-term experience of managing orthopaedic infections.

Consecutive patients older than 16 years with PJIs diagnosed from 2003 to 2012 were included in the current study. Only episodes of infection diagnosed for the first time during the study period were included; reactivation of infection prior to this period was excluded.

Data collection

This cohort study was ambidirectional, with both prospective and retrospective data collection. First, data were obtained from the REIPI cohort, which prospectively enrolled consecutive patients with PJIs from 2003 to 2006. Characteristics of this cohort have been previously described [21,26]. Except for queries on critical variables, additional information was not requested for cases from the REIPI prospective cohort. Second, we also retrospectively collected data from patients who developed PJIs from 2007 through 2012 from the REIPI and other hospitals meeting the participation criteria. The participation criteria included: (1) centres with access to orthopaedic surgery, (2) identification procedures to ensure that all consecutive cases diagnosed at the centre were included and that ascertainment bias was minimized; (3) availability of and/or access to most of the requested data for resolving queries. A standard case report form specifically developed for this study was used to collect data at all sites. Most participating centres have electronic databases with prospectively collected information on patients with PJI; data were obtained from the databases and, when necessary, from the patient's medical records at each participating hospital. Completed case report forms were sent to the coordinating centre for data entry or were entered directly into the common electronic database by site investigators. The Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, Spain) was the coordinating centre for the current study. The Institutional Review Board of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau approved the study before data collection. All case report forms were reviewed at the coordinating centre. The process of gathering data, reviewing the case report forms, and sending and resolving queries was carried out by the coordinating centre between January 2013 and December 2014.

Clinical data and definitions

We collected information on patient demographics and pre-existing conditions, arthroplasty characteristics, classification of the PJI and microbiological diagnosis. Definitions were established for all variables to ensure standardized data collection. For every patient, the following data were recorded: age and gender; comorbidities and immunosuppressive therapy; the American Society of Anesthesiologists (ASA) score for the patient before the surgical procedure closest to diagnosis of infection (usually the implant of the arthroplasty); previous exposure to antibiotics (≥ 7 days) or hospitalization in the previous 90 days (≥ 2 days); receipt of haemodialysis, intravenous therapy, wound care or specialized nursing care at home in the 30 days before the last surgical procedure or onset of haematogenous PJI; residence in a nursing home or long-term care facility. We collected the following information about the arthroplasty: the reason for and date of implantation, site, time from admission to implantation, primary or revision arthroplasty, cemented versus uncemented arthroplasty and use of antibiotics in bone cement. Date of diagnosis, classification of the PJI, type and number of cultured samples and their results were also recorded.

Cefazolin – in some centres, cefuroxime – was the surgical antibiotic prophylaxis used. Vancomycin or teicoplanin was used in penicillin-allergic patients. We used the Charlson co-morbidity score to quantify baseline co-morbidities [27]. The Musculoskeletal Infection Society definition was used to establish the diagnosis of PJI [28]. Infections were classified as follows: (1) Early post-interventional PJI: Infection that manifests within 1 month following an invasive procedure (surgery or arthrocentesis); (2) Chronic PJI: Infection with symptoms that persist for >3 weeks and are outside the early post-interventional period; (3) Acute haematogenous PJI: Infection with symptoms lasting ≤ 3 weeks after an uneventful postoperative period [29]. Culture specimens were collected and processed at each participating institution, following Spanish guidelines for the microbiological diagnosis of bone and joint infections [30,31]. Identification and susceptibility testing of isolates was performed in the clinical microbiology laboratory at each centre, using standard microbiological techniques and in accordance with methods approved by the Clinical and Laboratory Standards Institute [30,31]. The microbial aetiology of PJI was established when two or more intraoperative cultures or a combination of preoperative aspiration and intraoperative cultures yield the same organism (indistinguishable based on common laboratory tests including genus and species identification or common antibiogram) [2]. When the diagnostic criteria for PJI were met (according to the previous definition), a virulent microorganism (e.g. *Staphylococcus aureus*) isolated in a single specimen of a tissue biopsy or synovial fluid was also considered as the causative organism [2,32]. The term ‘polymicrobial infection’ was used when different bacterial species were identified simultaneously from samples [33]; since coagulase-negative staphylococci are frequently not identified to species level (and inter-centre differences were observed), we did not consider polymicrobial infection when different coagulase-negative staphylococci (species or antibiograms) were isolated simultaneously. Multidrug-resistant organisms were defined according to Magiorakos et al. (acquired non-susceptibility to at least one agent in three or more specified antimicrobial categories) [34].

Statistical analysis

Continuous variables were summarized as medians and interquartile ranges and categorical variables as percentages of the total sample for that variable. We determined the overall and biennial percentages of culture-positive PJIs and the proportion of polymicrobial infections. We then calculated the overall and biennial percentages of culture-positive PJIs accounted for by the most common organisms and groups of organisms, and the proportion of multidrug-resistant bacteria. Overall percentages for organisms isolated in PJIs were estimated with a 95% CI. The Mantel–Haenszel χ^2 test for trend was used to determine whether there was a statistically significant linear trend in the proportion of infections due to the most frequent microorganisms and multidrug-resistant bacteria over the study period. Trends for quantitative variables were examined using the Spearman rank correlation test. A significant level of $p < 0.05$ was used for all statistical tests. Data were analysed using IBM® SPSS®, version 22.0.

Results

A total of 2524 episodes of PJIs were diagnosed in adults from 2003 through 2012 in 19 participating hospitals located in 8 of 17 administrative Spanish regions (‘autonomous communities’); all except one were university hospitals. Seventeen hospitals had more than 500 beds, and two between 400 and 500 beds.

Patient characteristics

Patient characteristics are outlined in Table 1. The proportion of males increased from 37.5% in 2003–2004 to 42.9% in 2011–2012 ($p 0.048$ for trend). The median age of the patients at the time of diagnosis of infection increased from 72 (interquartile range 13) in 2003–2004 to 75 (interquartile range 15) in 2011–2012 ($p 0.001$). The percentage of patients with a Charlson score ≥ 2 increased significantly during the study period, from 38.2% in 2003–2004 to 41.4% in 2011–2012 ($p 0.046$). Rising trends were found for the percentage of patients receiving chronic immunosuppressive treatments, with neurological disorders and malignant neoplasms, increasing from 3.9%, 8% and 7.4%, respectively, in 2003–2004 to 7.4%, 11.6% and 11.5% in 2011–2012 ($p 0.013$, $p 0.005$ and $p 0.007$, respectively). For other underlying conditions, there were no significant trends over the period. The vast majority of patients underwent hip or knee arthroplasty, each of which accounted for almost half the cases. Primary arthroplasties accounted for 77.2% of infected prosthetic joints, and degenerative joint disease was the most common reason for joint replacement.

A total of 1309 (52.7%) episodes of PJI were classified as chronic PJI, 888 (35.7%) as early post-interventional PJI, and 288 (11.6%) as acute haematogenous infections.

Table 1
Characteristics of patients with a prosthetic joint infection diagnosed from 2003 through 2012

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

Unless stated otherwise, data are number (%) of patients with indicated characteristic.

^a Information on indication for index arthroplasty was not available for 112 (4.4%) procedures.

Microbial aetiology

A microbiological diagnosis was obtained in 2288 cases (90.6%): 300 cases in 2003–2004 (89.3%), 344 in 2005–2006 (92.2%), 426 (92%) in 2007–2008, 560 (90%) in 2009–2010, and 658 (90.1%) in 2011–2012. The proportion of cases with a microbiological diagnosis did not vary significantly during the study period (p 0.691). Information about patients receiving antibiotics in the 14 days before reliable microbiological sampling was obtained was available for 2027 episodes. A total of 497 patients (24.5%) had received antimicrobial treatment, 15.7% (78) of whom had a culture-negative PJI; 6.6% (101) of 1530 patients without antibiotics had a culture-negative PJI (p <0.001). In all, 17.4% of all episodes (399) were polymicrobial. There were no significant trends over time in the proportion of polymicrobial PJIs (p 0.303).

Table 2 lists the causative microorganisms of PJIs during the study period. Aerobic Gram-positive cocci were the most common group of organisms causing PJIs, followed by aerobic Gram-negative bacilli. The biennial proportion of these microorganisms, however, changed during the study period (Fig. 1a). A statistically significant rising linear trend was observed for PJIs caused by aerobic Gram-negative bacilli (p 0.024), mainly due to the increase in the last 2-year period (25% in 2003–2004, 33.3% in 2011–2012), whereas aerobic Gram-positive cocci decreased from 80.3% in 2003–2004 to 74.3% in 2011–2012 (p 0.020). Even though fungi were not commonly involved in PJIs, the proportion of infections due to them doubled from 0.7% in 2003–2004 to 1.5% in 2011–2013 (p 0.049). There were no significant trends over time in the proportion of aerobic Gram-positive bacilli and anaerobic bacteria.

The majority of cases of PJIs were caused by staphylococci (1492, 65.2%; 95% CI 63.2%–67.2%), followed by *Enterobacteriaceae* (466, 20.4%; 95% CI 18.7%–22%). The proportion of staphylococci decreased over the study period (67% in 2003–2004, 62.3% in 2011–2012; p 0.093) and the percentage of *Enterobacteriaceae* increased (17.7% in 2003–2004, 24.2% in 2011–2012; p 0.070), although these changes were not statistically significant. The following six species, in decreasing order, were involved in more than 80% of all PJIs: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and *Propionibacterium acnes* (however, it should be remembered that, in many cases, coagulase-negative staphylococci were not identified to species level). Among the aerobic Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli, the specific microbial aetiology did not change significantly overall during the study period and no particular organism contributed disproportionately to the decline in Gram-positive cocci or the increase in Gram-negative bacilli as causes of PJI (Fig. 1b,c). The only significant trends over time were the proportion of infections caused by *Morganella morganii*, increasing from 0.7% in 2003–2004 to 3.3% in 2011–2012 (p 0.012), and the declining percentage of *Salmonella* species, from 0.7% in 2003–2004 to 0% in 2011–2012 (p 0.041). There were no significant trends for other isolated microorganisms.

The four most frequent species involved in each of the classification groups were: (1) Chronic PJI: *S. epidermidis* (391, 33.2%), *S. aureus* (236, 20%), coagulase-negative staphylococci not identified at the species level (197, 16.7%) and *Propionibacterium acnes* (61, 5.2%); (2) Early post-interventional PJI: *S. aureus* 299 (35.6%), *S. epidermidis* 130 (15.5%), *E. coli* 129 (15.4%) and *P. aeruginosa* 128 (15.3%); (3) Acute haematogenous infections: *S. aureus* 104 (39.2%), *E. coli* 33 (12.5%), *Streptococcus agalactiae* 29 (10.9%) and viridans group streptococci 12 (4.5%).

Multidrug-resistant PJIs

Multidrug-resistant bacteria (following the specified definition) were involved in 321 PJIs (14%, 95% CI 12.6%–15.5%) during the study period, including 180 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (7.9%, 95% CI 6.8%–9.1%) and 146 multidrug-resistant Gram-negative bacilli (6.3%, 95% CI 5.4%–7.4%); MRSA and multidrug-resistant Gram-negative bacilli were simultaneously involved in five PJIs. The proportion of PJIs caused by multidrug-resistant bacteria increased from 9.3% in 2003–2004 to 15.8% in 2011–2012 (p 0.008) (Fig. 2). The percentage of MRSA increased from 4.7% in 2003–2004 to 9.5% in 2009–2010, but decreased to 7.6% in 2011–2012 (p 0.183). The following four species accounted for almost 90% of all PJIs due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli: *E. coli* (74, 3.2%, 95% CI 2.5%–4%), *P. aeruginosa* (25, 1.1%, 95% CI 0.6%–1.5%), *Klebsiella* species (17, 0.7%, 95% CI 0.4%–1.1%) and *Proteus* species (15, 0.7%, 95% CI 0.3%–1%). Multidrug-resistant Gram-negative bacilli increased from 5.3% in 2003–2004 to 8.2% in 2011–2012 (p 0.032); specifically, there was an increase over time in the proportion of multidrug-resistant *E. coli* (the proportion doubled from 2% in 2003–2004 to 4.3% in 2011–2012; p 0.061), *Klebsiella pneumoniae* (0% in 2003–2004 to 1.1% in 2011–2012; p 0.051), *P. aeruginosa* (0.7% in 2003–2004 to 1.8% in 2011–2012; p 0.044), and *M. morganii* (0% in 2003–2004 to 0.8% in 2011–2012; p 0.025). Forty-two of 146 multidrug-resistant Gram-negative bacilli were extended-spectrum β -lactamases producing *Enterobacteriaceae*; in the global series, the proportion (1.9%, 95% CI 1.3%–2.5%) increased from 0.7% in 2003–2004 to 2.6% in 2011–2012 (p 0.117). We found nine AmpC β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and three carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. Other resistance mechanisms were involved in multidrug-resistant aerobic Gram-negative bacilli leading to non-susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories [34]. Concerning resistance to specific antibiotics, the most relevant was the notable increase in non-susceptibility to ciprofloxacin among Gram-negative bacilli (112 isolates, 17.7%), ranging in the global series from 3% in 2003–2004 to 6.4% in 2011–2012 (p <0.039).

Discussion

Most PJIs in this large, multicentre study were monomicrobial, and staphylococci were the commonest cause of infection, as previously reported [3,5,23,35,36]. However, during the study period, we found a significant linear increase in the proportion of PJIs caused by aerobic Gram-negative bacilli, mainly due to the increase in the last 2-year period; no particular species contributed disproportionately to this overall increase. There was a significant increase in the percentage of fungi as causative pathogens, although few cases were isolated. Antimicrobial resistance also emerged among organisms isolated during the study period, with a significant rise in the proportion of multidrug-resistant Gram-negative bacilli.

To make appropriate empirical antimicrobial decisions, the common microbiological causes of PJIs should be known. This is mainly of interest for patients with acute PJIs treated with debridement and implant retention without a microbiological diagnosis before surgical intervention. In patients with all hardware removed, a delay before appropriate treatment should be less crucial. Ours is the largest study providing information about causative pathogens of PJIs. As in previous series, we found that aerobic Gram-positive cocci are implicated in most of these infections, which are largely driven by *Staphylococcus* infection [3,5,23,36]. In past series, aerobic Gram-negative bacilli were involved in <10% of cases of PJI [3,36]. Recent studies in different

Table 2
Microbiology results for culture-positive prosthetic joint infections

Microorganism or microorganism group	Total no. (%; 95% CI) of culture-positive infections (n = 2288)
Aerobic Gram-positive cocci	1777 (77.7; 75.9–79.4) ^a
Coagulase-negative staphylococci (CNS)	905 (39.6; 37.5–41.6) ^b
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	532 (23.3; 21.5–25)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	43 (1.9; 1.3–2.5)
<i>Staphylococcus capitis</i>	35 (1.5; 1–2.1)
<i>Staphylococcus hominis</i>	30 (1.3; 0.8–1.8)
<i>Staphylococcus warneri</i>	19 (0.8; 0.3–1.2)
<i>Staphylococcus auricularis</i>	15 (0.7; 0.3–1)
Other species of CNS	31 (1.4; 0.9–1.9) ^c
CNS without identification to species level	293 (12.8; 11.4–14.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	643 (28.1; 26.2–30)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	180 (7.9; 6.7–9)
Streptococcus species	207 (9; 7.9–10.2) ^d
<i>Streptococcus agalactiae</i>	65 (2.8; 2.1–3.5)
Viridans group streptococci without identification to species level	45 (2; 1.4–2.6)
<i>Streptococcus mitis</i> group	32 (1.4; 0.9–1.9) ^e
<i>Streptococcus anginosus</i> group	24 (1; 0.6–1.5) ^f
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17 (0.7; 0.4–1.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12 (0.5; 0.2–0.8)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	10 (0.4; 0.1–0.7)
Other species of streptococci	6 (0.3; 0–0.5) ^g
Enterococcus species	182 (8; 6.8–9.1) ^h
<i>Enterococcus faecalis</i>	158 (6.9; 5.8–8)
<i>Enterococcus faecium</i>	13 (0.6; 0.2–0.9)
Other species of <i>Enterococcus</i>	6 (0.3; 0–0.5) ⁱ
<i>Enterococcus</i> spp. without identification to species level	6 (0.3; 0–0.5)
Other aerobic Gram-positive cocci	4 (0.2; 0–0.4) ^j
Aerobic Gram-negative bacilli	632 (27.6; 25.8–29.5) ^k
Enterobacteriaceae	466 (20.4; 18.7–22)
<i>Escherichia coli</i>	208 (9.1; 7.9–10.3)
<i>Proteus</i> spp.	109 (4.8; 3.9–5.7) ^l
<i>Enterobacter</i> spp.	97 (4.2; 3.4–5.1) ^m
<i>Klebsiella</i> spp.	58 (2.5; 1.9–3.2) ⁿ
<i>Morganella morganii</i>	43 (1.9; 1.3–2.5)
<i>Serratia marcescens</i>	19 (0.8; 0.4–1.2)
Other Enterobacteriaceae	19 (0.8; 0.4–1.2) ^o
Non-fermenting	218 (9.5; 8.3–10.8)
Gram-negative bacilli	202 (8.8; 7.6–10) ^p
<i>Pseudomonas</i> spp.	13 (0.6; 0.2–0.9) ^q
<i>Acinetobacter</i> spp.	4 (0.2; 0–0.4)
<i>Ralstonia pickettii</i>	6 (0.3; 0–0.5) ^r
Other Gram-negative bacilli	6 (0.3; 0–0.5) ^s
Aerobic Gram-positive bacilli	54 (2.4; 1.7–3)
Corynebacterium species	50 (2.2; 1.6–2.8)
<i>Corynebacterium striatum</i>	17 (0.7; 0.4–1.1)
Other species of <i>Corynebacterium</i> spp.	12 (0.5; 0.2–0.8) ^t
Corynebacterium spp. without identification to species level	21 (0.9; 0.5–1.3)
<i>Listeria monocytogenes</i>	4 (0.2; 0–0.4)
Anaerobic bacteria	156 (6.8; 5.8–7.9) ^u
Anaerobic Gram-positive bacilli	117 (5.1; 4.2–6) ^v
<i>Propionibacterium</i> spp.	111 (4.9; 3.9–5.8) ^w
<i>Clostridium</i> spp.	7 (0.3; 0.1–0.6) ^x
Anaerobic Gram-positive cocci	33 (1.4; 0.9–2) ^y
Anaerobic Gram-negative bacilli	21 (0.9; 0.5–1.3) ^z
<i>Bacteroides</i> group	16 (0.7; 0.3–1.1) ^{aa}
Other anaerobic Gram-negative bacilli	8 (0.3; 0.1–0.6) ^{ab}
Anaerobic Gram-negative cocci	1 ^{ac}

Table 2 (continued)

Microorganism or microorganism group	Total no. (%; 95% CI) of culture-positive infections (n = 2288)
Mycobacterium species	9 (0.4; 0.1–0.7) ^{ad}
Fungi	30 (1.3; 0.8–1.8)
<i>Candida</i> spp.	27 (1.2; 0.7–1.6) ^{ae}
Other fungi	3 ^{af}

Unless stated otherwise, data are number (%) of patients with indicated characteristic.

^a More than one aerobic Gram-positive coccus was isolated in 232 out of 1777 (13.1%) episodes of prosthetic joint infection where these organisms were identified.

^b More than one species of coagulase-negative staphylococci was identified in 81 out of 905 (9%) episodes of prosthetic joint infection where these microorganisms were involved.

^c *Staphylococcus haemolyticus* 10, *S. simulans* 5, *S. saccharolyticus* 4, *S. schleiferi* 4, *S. cohnii* 3, *S. intermedius* 3, *S. lentus* 1, *S. saprophyticus* 1.

^d Two species of viridans streptococci were involved in four prosthetic joint infection cases.

^e *Streptococcus mitis* 18, *S. oralis* 7, *S. sanguis* 5, *S. parasanguis* 2.

^f *Streptococcus anginosus* 13, *S. intermedius* 6, *S. constellatus* 5.

^g *Streptococcus bovis* group 3, *S. salivarius* 2, nutritionally variant (deficient) streptococci 1.

^h *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* were involved in one episode of prosthetic joint infection.

ⁱ *Enterococcus gallinarum* 2, *E. hirae* 1, *E. durans* 1, *E. casseliflavus* 1, *E. avium* 1.

^j *Gemella morbillorum* 2, *Gemella haemolyticus* 1, *Facklamia* sp. 1.

^k More than one aerobic Gram-negative bacillus was isolated in 131 (20.7%) episodes of prosthetic joint infection due to these microorganisms.

^l *Proteus mirabilis* 101, *P. vulgaris* 2, *P. penneri* 2, *Proteus* spp. 4.

^m *Enterobacter cloacae* 82, *E. aerogenes* 11, *Enterobacter* spp. 4.

ⁿ *Klebsiella pneumoniae* 51, *K. oxytoca* 6, *Klebsiella* sp. 1.

^o *Citrobacter* species 8 (*C. laseri* 6, *C. freundii* 2), *Providencia* species 7 (*P. stuartii* 6, *P. rettgeri* 1), *Salmonella* species 4.

^p *Pseudomonas aeruginosa* in all but 5 cases; *P. stutzeri* *P. stutzeri* and *P. putida* were identified in one case each, and *Pseudomonas* spp. in 3 cases.

^q *Acinetobacter baumannii* 12, *A. calcoaceticus* 1.

^r *Comamonas* spp. 2, *Achromobacter* spp. 2, *Stenotrophomonas maltophilia* 1, *Ochrobactrum anthropi* 1.

^s Other Gram-negative bacilli include: *Pasteurella multocida* 3, *Haemophilus* spp. 2, *Campylobacter fetus* 1.

^t *Corynebacterium diphtheriae* 6, *C. jeikeium* 4, *C. aquaticum* 1, *C. ulcerans* 1.

^u More than one anaerobic bacterium was involved in eight cases of prosthetic joint infection.

^v Two species of anaerobic Gram-positive bacilli were identified in one prosthetic joint infection.

^w *Propionibacterium acnes* 83, *P. avidum* 6, *Propionibacterium* without identification to species level 22.

^x *Clostridium perfringens* 3, *C. absonum* 1, *C. ramosum* 1, *C. septicum* 1, *C. sphaeroideum* 1.

^y *Finegoldia magna* 5, *Parvimonas micra* 5, *Peptostreptococcus anaerobius* 3, *Peptococcus niger* 4, *Peptostreptococcus* not identified to species level 15.

^z Two patients had more than one species of aerobic Gram-negative bacilli (3 species in one case and 2 species in the other one).

^{aa} *Bacteroides fragilis* 12, *B. stercoris* 2, *B. thetaiotaomicron* 1, *Bacteroides* sp. 1.

^{ab} *Prevotella* species 5 (*P. bivia* 2, *P. corporis* 1, *P. melaninogenica* 1, *P. buccae* 1), *Parabacteroides distasonis* 1, *Porphyromonas asaccharolytica* 1, *Fusobacterium* sp. 1.

^{ac} *Veillonella* sp.

^{ad} *Mycobacterium tuberculosis* 5, *M. fortuitum* 4.

^{ae} *Candida albicans* 16, *C. parapsilosis* 6, *C. glabrata* 2, *C. tropicalis* 1, *C. famata* 1, *Candida* sp. 1.

^{af} *Aspergillus fumigatus* 2, *Scedosporium apiospermum* 1.

geographical areas have reported higher frequency of these pathogens in surgical site infections following arthroplasties, ranging from 17% to 36% [22,24,37–40], and as high as 42% of PJI in one series [23]. In the present report, aerobic Gram-negative bacilli, mainly Enterobacteriaceae, were isolated in 28% of infections. Of interest, our study is the first to demonstrate an increase in the proportion of PJI due to Gram-negative organisms. Several studies that have characterized the microbial aetiology of healthcare-

associated infections like bloodstream infections over the past decade have reported similar consistent increases in infections due to Gram-negative organisms [41–44].

Our observed rise of multidrug-resistant organisms as a cause of PJIs, mainly attributable to the increase of antimicrobial-resistant Gram-negative infections, is of particular concern. Over the last decade, the implication of multidrug-resistant Gram-negative bacilli in healthcare-associated infections has steadily increased and is a public health issue of growing importance in Europe and worldwide [40,45]. The notable (almost 18%) and increasing resistance to quinolones found in the present study is of greatest concern because ciprofloxacin is considered a cornerstone in the treatment of PJIs caused by Gram-negative bacilli [46]. Antimicrobial therapy of PJIs will therefore become increasingly complex, and the importance of an individualized and accurate aetiological diagnosis will increase in the future. On the other hand, the percentage of MRSA is now stabilizing or decreasing in most European countries and the USA [40], and we also found a smaller proportion of infections caused by MRSA in the last 2 years of the study period.

Explanations for the observed microbial trends remain unclear. Possible explanations include differences in patient population over time; we observed that patients with PJIs were increasingly older and more often had complex underlying diseases. Other possibilities, such as changes in surgical procedures or microbiological diagnosis, seem unlikely causes of the observed trends.

Antimicrobial prophylaxis in surgery is one of the most effective measures for preventing surgical site infections [7]. However,

concerns arise about the appropriateness of currently recommended regimens for joint replacement surgery, as recent studies indicate that they may have inadequate activity against a substantial proportion of bacteria involved in surgical site infections, ranging from 54% to 68% [22,23,37,38]. The shifts in microbial aetiology observed in our investigation argue in favour of reassessing antimicrobial prophylaxis strategies. However, the need to minimize PJI risk must be weighed against the potentially undesirable consequences of expanding the spectrum of antimicrobial prophylaxis regimens. We suggest that identifying risk factors for PJIs caused by antimicrobial-resistant pathogens would help identify high-risk patients that may benefit from broader-spectrum prophylaxis regimens.

The limitations of our study are first, those implicit to a retrospective observational design, although our main strength is that it includes data from a large number of PJI cases from many hospitals over a long period of time, which would be very difficult to execute with another type of design. Second, the study assesses microbial aetiology and trends in our country. Given differences in patient characteristics, patient care, and hospital and health system factors, our results may not be generalizable to other countries. Nonetheless, recent findings from other studies suggest that the microbiological trends observed could be similar in different geographical areas worldwide. We used a standardized definition of multidrug-resistant microorganism [34], which is another strength of our study and enables comparisons of results with other centres.

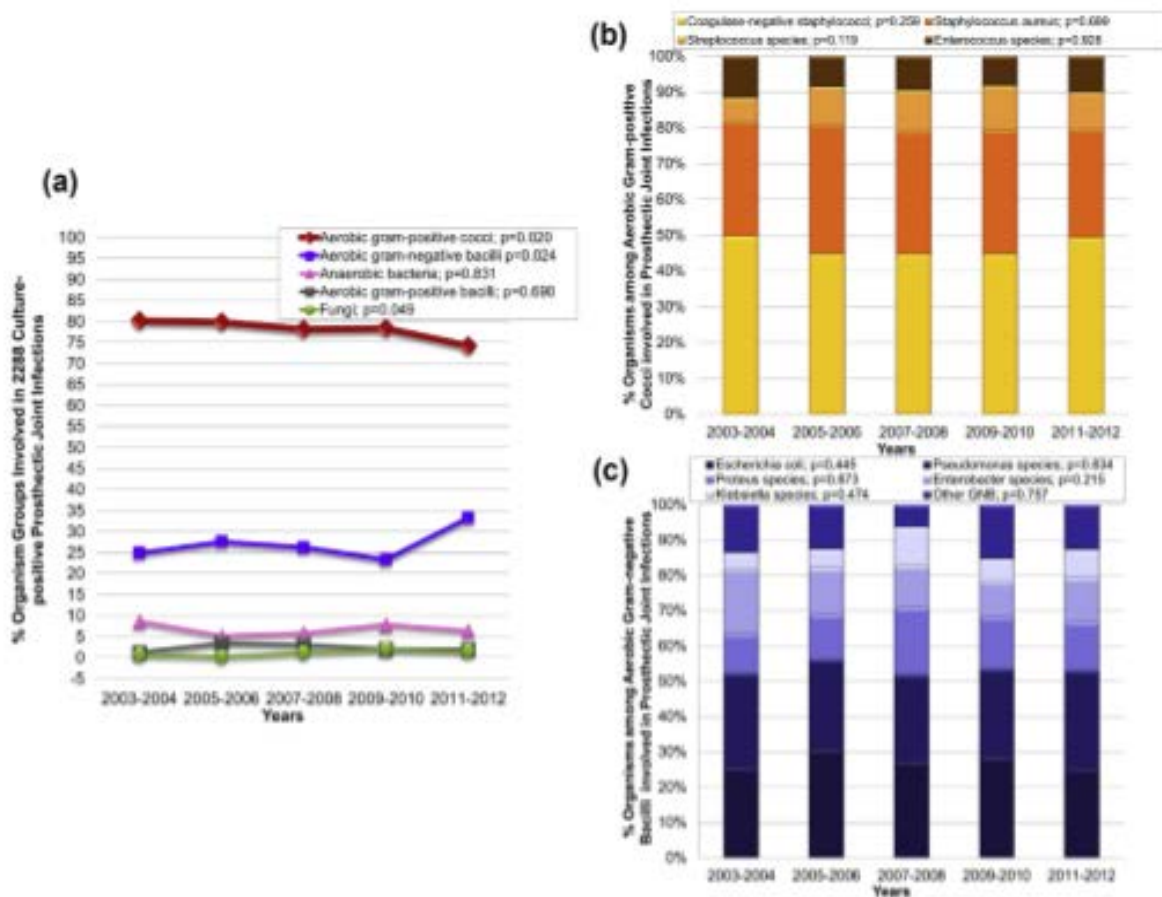


Fig. 1. Trends in the microbial aetiology of prosthetic joint infections (a): distribution of aerobic Gram-positive cocci (b) and Gram-negative bacilli (c). p values indicate p for trend from 2003–2004 to 2011–2012.

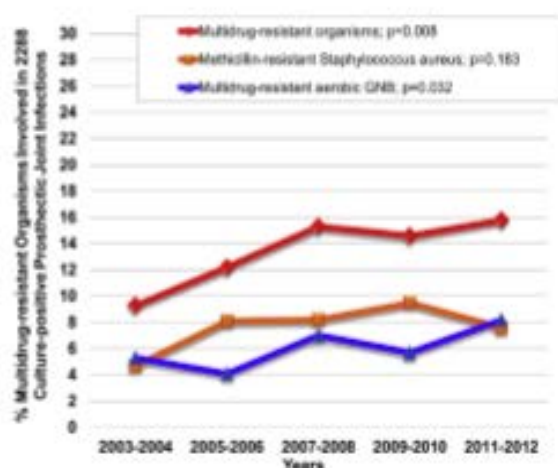


Fig. 2. Trends in the multidrug-resistant organisms involved in prosthetic joint infections. GNB indicates Gram-negative bacilli. *p* values indicate *p* for trend from 2003–2004 to 2011–2012.

In summary, ours is the largest study reporting information about the microbial aetiology of PJI. Most infections are caused by staphylococci, although the rate of infection by Gram-negative bacilli and fungi increased from 2003 through 2012, as did the proportion of multidrug-resistant infections, mainly due to the increase of resistant Gram-negative bacilli. These results suggest that empiric and specific antimicrobial therapy of PJI could become more challenging. Reassessing antimicrobial prophylaxis strategies and other preventive measures for patients undergoing joint replacement could be required. Identifying risk factors for antimicrobial-resistant infections may help prevent them and improve treatment for these patients.

Funding

This work was supported by Plan Nacional de I+D+i and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía y Competitividad, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIP RD12/0015)—co-financed by European Development Regional Fund ‘A way to achieve Europe’ ERDF.

Transparency Declaration

The funder had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had access to all data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

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

Contribution to Authorship

NB conceived the study. NB and MF searched the literature, designed the study, analysed the data, interpreted the results, and drafted the report. AR, AS, DR, LS, GF, MDT, LG, ES, AB, MR, JE, JMB, JM, AJ, CD, AR, BS, GE, LM, CP and IM collected the data and revised critically the report for important intellectual content. PC and JA supervised the study, interpreted the results and revised critically the report. NB and MF contributed equally. All authors give final approval of the version to be published.

Members of the Group for the Study of Prosthetic Joint Infections (in alphabetical order)

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida: Fernando Barcenilla, Ferran Pérez-Villar, Laura Prats-Gispert. Hospital de Basurto, Bilbao: Ramón Cisterna, Sofía Ibarra, Íñigo López, Juan M. Santamaría. Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona: Javier Cabo, Dolores García, Jaime Lora-Tamayo (currently, Hospital 12 de Octubre), Oscar Murillo, Salvador Pedrero. Hospital el Bierzo, León: Susana Álvarez-Parrondo, Rafael Muedra-Font, Carmen Raya-Fernández, Cristina Rodríguez-Alonso. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo: Alfonso Moreno. Hospital Universitario de Burgos, Burgos: María Aránzazu Blanco-Martínez-de-Morentin, Rebeca Cabo-Magadan. Hospital Clínic Universitari, Barcelona: Andreu Combalia, Sebastián García, Juan C. Martínez-Pastor, Eduard Tornero. Hospital Universitario Cruces, Bilbao: Josu Merino-Pérez, José Miguel Montejo. Hospital del Mar, Barcelona: Albert Alier, Juan P. Horcajada, Virginia Plasencia, Luis Puig. IIS-Fundación Jiménez Díaz: Álvaro Auñón, Antonio Blanco, Joaquín García-Cañete, Enrique Sandoval. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander: Michel Fakkas-Fernández, Carlos Garcés-Zarzalejo, Concepción Fariñas-Alvarez, María del Carmen Fariñas, Luis Martínez-Martínez, Carlos Salas-Venero. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid: Javier Cobo, Patricia Ruiz-Carabajosa. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona: Marcos Jordán, Xavier Crusi. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca: Carmen Marinescu, Francisco Montaner, Antonio Ramírez. Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona: Pablo S. Corona, Maily Lung. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla: Miguel Ángel Muniain-Ezcurra, Cecilia Peñas-Espinar, Ana Isabel Suárez. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla: Rocío Álvarez, José-Antonio Cordero, Macarena López-Pliego, Julián Palomino, Andrés Puente.

References

- Peel TN, Baising KL, Choong PFM. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:670–6.
- Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:e1–25.
- Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:302–45.
- Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Corona PS, Almirante B. An update on surgical and antimicrobial therapy for acute periprosthetic joint infection: new challenges for the present and the future. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:249–65.
- Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect* 2007;55:1–7.
- Peel TN, Cheng AC, Choong PFM, Baising KL. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. *J Hosp Infect* 2012;82:248–53.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Peri TM, Auaerter PC, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Heal Pharm* 2013;70:195–283.
- Bengtson S, Knutson K. The infected knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1991;62:301–11.
- Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:512–23.
- Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Istrup DM, Harnsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998;27:1247–54.
- Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:1434–45.
- Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:570–4.
- Steckelberg J, Osmon DR. Prosthetic joint infections. In: Waldvogel F, Tenno A, editors. *Infect. Assoc. with indwelling Med. devices*. 3rd ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 2000. p. 173–209.

- [14] Soriano A, García S, Borl G. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:930–3.
- [15] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harnsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* 2006;42:471–8.
- [16] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1710–5.
- [17] Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* 2008;47:1403–9.
- [18] Sharma D, Douglas J. Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric peri-operative antibiotics. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008;16:339–42.
- [19] Lee J, Kang CI, Lee JH, Jung M, Moon S, Wi YM, et al. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect* 2010;75:273–6.
- [20] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2010;50:8–16.
- [21] Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2011;17:1632–7.
- [22] Li G, Guo F, Ou Y, Dong G, Zhou W. Epidemiology and outcomes of surgical site infections following orthopedic surgery. *Am J Infect Control* 2013;41:1268–71.
- [23] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2386–91.
- [24] Benito N, Franco M, Coll P, Gálvez ML, Jordán M, López-Contreras J, et al. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties. *J Orthop Res* 2014;32:633–7.
- [25] Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg* 2014;27:399–406.
- [26] Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1789–95.
- [27] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [28] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2992–4.
- [29] Zimmerli W, Sendi P. Orthopedic implant-associated infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mand. Douglas, Bennett's Princ. Pract. Infect. Dis.* 8th ed., vol. 1. New York: Elsevier Sanders; 2015. p. 1328–40.
- [30] Esteban J, Marín M, Meseguer MA, Sánchez-Somolinos M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. In: Cercenado E, Cantón R, editors. *Procedimientos en Microbiol. Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiol. Clínica*; 2009. Available from: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia>.
- [31] Marín M, Esteban J, Meseguer MA, Sánchez-Somolinos M. Microbiological diagnosis of bone-joint infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:534–40.
- [32] Senneville E, Joulle D, Legout I, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011;53:334–40.
- [33] Hsieh P-H, Lee MS, Hsu K-Y, Chang Y-H, Shih H-N, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis* 2009;49:1036–43.
- [34] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268–81.
- [35] Cobo J, Del Pozo JL. Prosthetic joint infection: diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:787–802.
- [36] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645–54.
- [37] Berríos-Torres SI, Yi SH, Bratzler DW, Ma A, Mu Y, Zhu L, et al. Activity of commonly used antimicrobial prophylaxis regimens against pathogens causing coronary artery bypass graft and arthroplasty surgical site infections in the United States, 2006–2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:231–9.
- [38] Lamsagni T, Elgohari S, Harrington P. Trends in surgical site infections following orthopaedic surgery. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:125–32.
- [39] Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol RJ, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referral center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99:653–8.
- [40] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm, 2015. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>.
- [41] Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2006;166:1289–94.
- [42] Wu CJ, Lee HC, Lee NY, et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996–2003. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:135–43.
- [43] Marcos M, Soriano A, Illurrieta A, Martínez JA, Romero A, Cobos N, et al. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2119–25.
- [44] Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1045–51.
- [45] Mehrad B, Clark NM, Zhanell GG, Lynch JP. Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. *Chest* 2015;147:1413.
- [46] Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, Del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O911–9.

V. DISCUSIÓN CONJUNTA

DISCUSIÓN CONJUNTA

Nuestros trabajos han analizado el espectro microbiano causante de las infecciones de localización quirúrgica tras el implante de artroplastias en general, y el de las infecciones protésicas. Estas infecciones se consideran predominantemente monomicrobianas y producidas principalmente por estafilococos (13,29,40). En nuestros estudios, la principal causa de este tipo de infección también ha sido la estafilocócica. No obstante, es remarcable el aumento producido durante el periodo de estudio de BGN aerobios y bacterias multirresistentes, sobre todo a expensas del aumento de los BGN multirresistentes. Nuestro primer trabajo es un estudio monocéntrico, llevado a cabo en el HSCSP, en el que se analizó la etiología de todas las ILQ que se produjeron en el primer año tras el implante de una prótesis de rodilla o cadera primaria entre 2004-2010. No se registraron cambios en la incidencia anual de ILQ durante el periodo de estudio. El segundo es un trabajo multicéntrico de la etiología de las IPA consecutivas diagnosticadas en 19 hospitales españoles entre 2003 y 2012. El diseño de este estudio no permite analizar si se produjo algún cambio en la incidencia de las IPA.

A continuación, analizaremos los resultados más relevantes obtenidos en nuestros estudios.

1. Cultivos negativos

Dentro de nuestro estudio multicéntrico, destaca el mantenimiento del porcentaje de casos de IPA con cultivo negativo, y por tanto sin diagnóstico etiológico, en el periodo de estudio analizado. El porcentaje global de IPA con cultivos negativos fue del 9,4% y osciló entre el 7,8% y 10,7% en los distintos periodos bianuales analizados. Este resultado también se observó en el estudio de ILQ global (10,8%), aunque la interpretación para este último caso es más limitada por el tipo de muestra analizada con frecuencia (exudados de herida quirúrgica). En el caso de la infección protésica, es habitual disponer de muestras profundas y más fiables, que son las que dan el diagnóstico definitivo. Es remarcable que, a pesar de disponer de técnicas microbiológicas cada vez más desarrolladas para procesar este tipo de muestras, la incubación prolongada de las muestras para detectar microorganismos de crecimiento lento (*Propionibacterium* spp), y la cada vez más implementada técnica de sonicación de implantes en los hospitales, el porcentaje de casos de infección protésica con cultivo negativo se haya mantenido en el tiempo. Dentro de las relativas nuevas técnicas existentes, la RCP podría ayudar a aumentar la detección de microorganismos. Sin embargo, esta técnica no se encuentra fácilmente disponible en muchos hospitales de forma rutinaria y, hasta el momento, no ha mostrado su superioridad frente a los cultivos convencionales. Otras técnicas que actualmente están en fase de investigación y que podrían ser de utilidad en un

futuro para disminuir el porcentaje de IPA sin diagnóstico microbiológico serían las de fluorescencia, la pirosecuenciación y la microcalorimetría isotérmica (94). Otro factor que, teóricamente, ayudaría a aumentar el número de IPA con cultivos positivos serían las técnicas utilizadas para la obtención de muestras intraoperatorias: cada vez está más implementada la recogida de un número mínimo de muestras (de especial valor para los casos de infección crónica) y la correcta manipulación de las muestras dentro del quirófano (uso de instrumentos distintos para la recogida de cada muestra, utilización de recipientes estériles para su transporte, evitar el contacto con guantes u otros materiales) (52,95). También parece haber una mayor conciencia sobre la importancia de no iniciar el tratamiento antibiótico hasta haber obtenido los cultivos microbiológicos adecuados. Sin embargo, a pesar de estos avances, los resultados de nuestros estudios no confirman una tendencia hacia un menor porcentaje de IPA con cultivos negativos. Estos datos son similares a los publicados, tanto en otras áreas geográficas como en revisiones clásicas o más recientes de la literatura, oscilando mayoritariamente entre un 7% y un 15% el porcentaje de IPA sin diagnóstico microbiológico (13,34,40,96). Esta situación subraya la necesidad de seguir investigando para mejorar el diagnóstico microbiológico de las IPA.

2. Los estafilococos

En conjunto, los estafilococos constituyen la primera causa de ILQ asociada al implante de artroplastias, y específicamente de IPA (29,97). Están implicados en más del 50% del total de infecciones de prótesis articulares (50-70% según series). Algunos estudios han descrito una mayor proporción de casos de *S. aureus* respecto a ECN en Estados Unidos y Australia y, a su vez, una mayor frecuencia de ECN respecto a *S. aureus* en Europa (34,96). Dadas las limitaciones de estos estudios, y las diferentes definiciones y criterios usados, es difícil aceptar estos resultados de forma fehaciente.

La etiología estafilocócica también fue la principal causa de infección en nuestros estudios. En nuestro trabajo multicéntrico sobre IPA, los estafilococos estuvieron involucrados en el 65% de los casos, sin cambios estadísticamente significativos en los diferentes periodos de estudio analizados. En nuestro trabajo monocéntrico sobre ILQ, los estafilococos fueron responsables del 60% de los casos.

Globalmente, los ECN fueron la causa más frecuente de IPA en nuestro estudio multicéntrico, siendo agentes etiológicos del 40% de los casos. Entre los ECN, el microorganismo más frecuentemente aislado, como en series previas, fue *Staphylococcus epidermidis* (23% de los casos), seguido a distancia de *Staphylococcus lugdunensis* (2% de todos los casos). No obstante, hay que tener en cuenta que, en casi la tercera parte de los ECN, no se hizo una identificación de especie, por lo que estos resultados han de ser tomados con precaución. S.

aureus fue el patógeno más frecuentemente implicado en las IPA, y lo hizo en el 28% de los casos. *S. epidermidis* fue el agente causal más frecuente de IPA crónicas (33%), mientras que *S. aureus* lo fue tanto de las IPP (33%) como de las IAH (39%). No se observaron tendencias a cambios porcentuales a lo largo del periodo de estudio, ni en el caso de los ECN, ni en el caso de *S. aureus*. *S. aureus* fue el microorganismo más frecuentemente implicado también en las ILQ.

Los portadores de *S. aureus* tienen una probabilidad de 2 a 14 veces mayor que el resto de las personas de desarrollar una ILQ (98). En estudios longitudinales, en torno a un 20% de las personas son portadoras nasales persistentes de *S. aureus*; un 30% son portadores de forma intermitente, y un 50% no son portadores (99-100). La frecuencia de portadores varía en función de la edad. En adultos sanos, estudios transversales realizados a partir del año 2000, han descrito esta frecuencia en un 27% (100). Un metaanálisis reciente confirmó el mayor riesgo de ILQ (de promedio 6 veces superior) en los portadores de *S. aureus* sometidos a cirugía ortopédica (101). El tratamiento descolonizador de *S. aureus* con mupirocina tópica y baños de clorhexidina ha demostrado una reducción de casos de infecciones nosocomiales por este microorganismo, con especial intensidad en los casos de ILQ (86,102). Por todo ello, la detección prequirúrgica de portadores de este microorganismo y su posterior descolonización es de especial importancia para reducir los casos de ILQ por *S. aureus*. Durante el periodo de estudio de nuestro trabajo monocéntrico (2004-2010), la detección prequirúrgica de portadores de *S. aureus* y descolonización posterior no estaban implementadas en el HSCSP. Únicamente se iniciaron dos baños o duchas de clorhexidina preoperatorios a partir de 2010. En este año, el número de ILQ por este microorganismo no disminuyó de forma significativa. En nuestro estudio multicéntrico, estos protocolos no fueron uniformes en los hospitales participantes, por lo que no es posible una lectura teniendo en cuenta esta consideración.

Otro abordaje en la prevención de infecciones ortopédicas por *S. aureus*, y en concreto por SARM, incluye la adecuación de la profilaxis quirúrgica en los casos de portadores de este microorganismo multirresistente. El uso de un glicopéptido en estos casos ha demostrado un descenso en los casos de ILQ o de artroplastias por este microorganismo (98,103-104). La guía de profilaxis quirúrgica antimicrobiana más reciente también recomienda este abordaje terapéutico en el caso de la cirugía ortopédica (98).

3. Otros cocos Gram positivos aerobios

3.1. Los estreptococos

En la literatura, la etiología estreptocócica supone algo menos del 10% de los casos de IPA (34,40). Los estreptococos del grupo B y G son los microorganismos más frecuentemente

implicados en este tipo de infección (105-107). Su origen es hematógeno en la mitad de los casos, por lo que con frecuencia estas infecciones se manifiestan con un inicio agudo de los síntomas (107).

De forma similar a lo descrito, en nuestro trabajo multicéntrico, los estreptococos fueron responsables del 9% de las IPA. El microorganismo más frecuentemente implicado fue *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B) en un 2,8% de los casos. La IAH fue el tipo de IPA más frecuente producida por este microorganismo. No se observaron cambios estadísticamente significativos en los diferentes periodos de estudio analizados en cuanto al porcentaje de IPA causadas por estreptococos.

En nuestro trabajo monocéntrico sobre ILQ no se aislaron estreptococos. Esto es plausible debido al número de casos recogidos durante el periodo de estudio (111), al elevado número de casos con infección de la incisión (60%) respecto a los casos de IPA (que habitualmente no son producidos por estreptococos), y a la limitada frecuencia de este género de microorganismo.

3.2. Los enterococos

Aunque los enterococos globalmente son una causa relativamente poco frecuente de IPA, estos microorganismos son responsables de un 14-17% de casos de infección aguda de prótesis articular en series previas (40,61,68). En la mitad de los casos, los enterococos forman parte de infecciones polimicrobianas. *Enterococcus faecalis* es la especie más frecuentemente aislada, en un 90% de los casos (108).

De forma similar, en nuestro trabajo multicéntrico, los enterococos se aislaron en un 8% de los casos, siendo *E. faecalis* el más frecuente (6,9% de todas las IPA y 87% de todos los enterococos identificados). *E. faecium* estuvo implicado en el 0,6% de todos los casos de IPA y en un 7% de las IPA por enterococos.

En nuestro estudio monocéntrico, los enterococos representaron el 11,1% del total de casos de ILQ. Estos microorganismos se aislaron con una significativa mayor frecuencia en infecciones polimicrobianas respecto a las monomicrobianas (en el 64,7% vs 7,3%, respectivamente). En ambos trabajos, no se observaron cambios estadísticamente significativos en la frecuencia de IPA causadas por enterococos en los diferentes periodos de estudio analizados.

4. **Bacilos gramnegativos aerobios**

Los BGN aerobios se han descrito en la literatura como responsables de menos del 10% de los casos para este tipo de infecciones (13-14,25,69). En nuestros estudios, se ha observado

un aumento en la proporción de casos de ILQ causados por este grupo de microorganismos, confirmado con una tendencia lineal creciente, estadísticamente significativa, en nuestro trabajo multicéntrico. En el estudio de ILQ llevado a cabo en nuestro hospital, se observó una tendencia a la significación estadística ($p=0,085$), pero sin alcanzarla en el análisis univariante; el análisis multivariante, tras ajustar por otras variables, mostró también un incremento estadísticamente significativo de las ILQ producidas por BGN aerobios. Otros trabajos recientes, realizados en diferentes zonas geográficas, también han observado un mayor porcentaje de casos de IPA producidos por BGN aerobios que el descrito en las series más antiguas (6,34). Recientemente también se ha descrito un aumento de los BGN en otros tipos de infecciones nosocomiales, como por ejemplo las bacteriemias (109-110).

Una posible explicación del aumento de las ILQ asociadas a las artroplastias causadas por BGN podría ser el progresivo envejecimiento de la población. Estas infecciones con frecuencia afectan a una población más anciana (111) que habitualmente presenta una mayor comorbilidad. Nuestro trabajo multicéntrico de IPA observó un aumento estadísticamente significativo de la edad media de la población estudiada a lo largo del tiempo, además de un mayor índice de Charlson. Otro factor que podría influir es la incidencia de infecciones polimicrobianas, que presentan con elevada frecuencia la participación de BGN (112). En nuestro trabajo de 2014 de ILQ, se observó un aumento en la proporción de casos polimicrobianos a lo largo del periodo de estudio. En nuestro estudio multicéntrico de IPA, sin embargo, no se confirmó esta tendencia.

Dentro de los BGN aerobios, las enterobacterias constituyeron el grupo más frecuente, estuvieron implicadas en la etiología del 20% de todos los casos de IPA. Los microorganismos más frecuentes, en orden decreciente, fueron *E. coli* (9%), *Proteus* spp (5%), *Enterobacter* spp (4%), *Klebsiella* spp (3%) y *Morganella morganii* (2%). Dentro de los BGN no fermentadores, *P. aeruginosa* fue el microorganismo más frecuente (9%). Por tanto, *E. coli* y *P. aeruginosa* son las especies de BGN aerobios más a menudo implicadas en las IPA en la actualidad.

Dentro de los BGN, no se observaron variaciones en la frecuencia de las distintas especies en el periodo de estudio analizado. La única excepción fue el aumento del porcentaje de *M. morganii* ($p=0.012$) y el descenso de *Salmonella* spp ($p=0.041$).

5. Bacterias anaerobias

Las bacterias anaerobias están involucradas con poca frecuencia en las IPA, entre el 2-6% según series previas (29). En nuestro estudio, estuvieron implicadas en la etiología del 7% de los casos. Es importante tener en cuenta que los porcentajes de anaerobios podrían estar

infraestimados, ya que la recuperación de estas bacterias requiere una adecuada recolección y transporte de la muestra, que permita la viabilidad de estas bacterias, así como un rápido procesamiento de dicha muestra (113).

Las bacterias anaerobias más frecuentes, con diferencia, son *Propionibacterium* spp, que causaron el 5% de todas las IPA en nuestro estudio (sobre todo *P. acnes*). *P. acnes* es un bacilo grampositivo anaerobio que generalmente da lugar a infecciones indolentes, y, para su aislamiento, pueden ser necesarias incubaciones más prolongadas de lo habitual (7-14 días, según estudios). Se ha implicado más frecuentemente en IPA de hombro. El siguiente grupo en frecuencia fue *Peptostreptococcus* spp (1% del total). Algunos estudios refieren un aumento de las bacterias anaerobias en los últimos años en diferentes tipos de infecciones. En el caso de las IPA, no objetivamos cambios porcentuales en las IPA de hombro durante el periodo de estudio.

6. Infecciones por bacterias multirresistentes

Los microorganismos multirresistentes constituyen actualmente una amenaza para la salud pública mundial, como ha reconocido recientemente la Organización Mundial de la Salud (114). Sin embargo, en el ámbito de las IPA, su papel no había sido investigado previamente, salvo en el caso del SARM.

En nuestro estudio multicéntrico, siguiendo la definición de bacteria multirresistente de Magiorakos *et al* (92), encontramos que un 14% de los casos de IPA estaban causadas por bacterias multirresistentes. Entre éstas, el 8% correspondieron a SARM y 6% a BGN aerobios multirresistentes.

6.1. SARM

La proporción de casos de SARM, en nuestros dos estudios, no aumentó significativamente en los periodos de estudio analizados. Se observó un aumento del 5% al 9% entre los periodos de estudio 2003-2004 a 2009-2010 en el estudio de IPA, pero esta tendencia ascendente no se confirmó en el periodo 2011-2012, en el que hubo un descenso (8%) ($p=0.183$ de tendencia lineal). Esta estabilización, e incluso tendencia al descenso de las infecciones causadas por SARM en los últimos años, es similar a la observada en la mayoría de países europeos (115) y Estados Unidos (116).

6.2. BGN multirresistentes

La proporción de BGN multirresistentes sí presentó un aumento significativo durante el periodo de estudio (5.3% en 2003-2004 a 8.2% en 2011-2012, $p= 0.032$). Por tanto, el aumento global de bacterias multirresistentes fue a expensas fundamentalmente del

incremento de BGN aerobios multirresistentes. Una posible explicación para este aumento podría ser el progresivo envejecimiento de la población y el aumento de comorbilidades observado; ambos factores están relacionados con un incremento de los ingresos hospitalarios y un mayor uso de antibióticos, lo que a su vez puede conllevar la selección de microorganismos multirresistentes. Dentro de las resistencias antibióticas observadas en los BGN, destaca el aumento de la resistencia frente a ciprofloxacino, debido a la importancia de este antibiótico en el tratamiento de las infecciones causadas por los BGN aerobios (37,117).

Se observó una tendencia lineal creciente en el porcentaje de multirresistencia en el caso de *E. coli* y *K. pneumoniae*, aunque solo fue estadísticamente significativa en el caso de *M. morganii* y *P. aeruginosa*. A destacar el 2% de casos en los que estuvieron implicadas enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido. En cuanto a otros mecanismos de resistencia específicos, fueron menos frecuentes (nueve enterobacterias portadoras de ampC plasmídica y tres de carbapenemasas).

7. Hongos

De acuerdo con la literatura, el 1% de las IPA están causadas por hongos. Las candidiasis representan el 80% o más de los casos. Las especies de candida más frecuentemente implicadas pueden variar en diferentes zonas geográficas, aunque en general *C. albicans* es la más frecuente. Un 60% de los casos se producen tras artroplastias de revisión y, en hasta el 20% de los casos, se presentan con una coinfección bacteriana (40,118-120). Se han descrito diferentes factores de riesgo para la enfermedad candidiásica invasora, que incluyen: distintos tipos de inmunosupresión, el uso prolongado de antibióticos los 3 meses previos (sobre todo los de amplio espectro), el uso de catéteres venosos -sobre todo centrales-, la alimentación parenteral, la cirugía abdominal previa, las quemaduras graves y el uso de drogas por vía parenteral (120). Específicamente, la presencia de enfermedad crónica subyacente, las cirugías de revisión múltiple y las reconstrucciones complejas, se han descrito como factores de riesgo para las IPA causadas por hongos (119).

En nuestro estudio monocéntrico sobre ILQ tras artroplastias, donde se identificaron 111 casos de infección (46 IPA), no se encontró ningún caso de infección por hongos, lo que está en línea con la escasa frecuencia descrita en la literatura.

El trabajo multicéntrico de IPA mostró una incidencia acumulada del 1,3%. Además, se observó un aumento significativo de las IPA causadas por hongos, doblando la incidencia de 0,7% en el periodo 2003-2004 a 1,5% en el periodo 2011-2012 ($p=0.049$). Las candidiasis fueron responsables del 90% de los casos, mientras que el 10% restante estuvo causado por otros

hongos (dos casos de *Aspergillus fumigatus*, y un caso de *Scedosporium apiospermum*). Casi el 60% de las infecciones candidiásicas se debió a *C. albicans*.

El aumento de casos se podría explicar por la evolución de la población analizada en los diferentes periodos de estudio. Nuestro trabajo multicéntrico observó un aumento, estadísticamente significativo en la edad de los pacientes a lo largo del tiempo; además, presentaron más comorbilidades y una mayor incidencia de tratamiento inmunosupresor crónico, neoplasias o alteraciones neurológicas. Estos factores de riesgo traducen un progresivo envejecimiento de la población, con pacientes cada vez más debilitados o francamente inmunocomprometidos, y que reciben antibióticos con mayor frecuencia. En este sentido, la flora habitual de la piel – origen más frecuente de estas infecciones- puede variar en este tipo de pacientes y por tanto justificar, al menos en parte, los cambios etiológicos observados. Estos datos hacen prever, además, un progresivo aumento del porcentaje de casos de IPA causados por hongos; esto es de especial preocupación, puesto que se trata de infecciones que conllevan una importante dificultad terapéutica y morbilidad.

8. Infecciones polimicrobianas

En nuestro trabajo monocéntrico de 2014 sobre ILQ, se observó un aumento en la proporción de casos polimicrobianos a lo largo del periodo de estudio. Esta tendencia, sin embargo, no se confirmó en nuestro estudio multicéntrico de IPA. No obstante, hay que considerar el tipo de muestra recogida, que en el caso de la ILQ incisional, con frecuencia, y a pesar de tomar las medidas de asepsia necesarias, es en general una muestra menos fiable y más proclive a la contaminación bacteriana que las muestras de líquido sinovial e intraoperatorias obtenidas en caso de las IPA. Además, en este estudio solo se incluyeron las ILQ diagnosticadas en el primer año tras el implante de la prótesis. Esto permite la inclusión de todos los casos de infección precoz, que se asocian con más infecciones polimicrobianas (40), y en cambio excluye los casos de infecciones hematógenas, clásicamente de predominio monomicrobiano. Otros estudios recientes de IPA han observado un mayor porcentaje de casos de infecciones polimicrobianas que las series clásicas (34). En nuestro estudio multicéntrico de IPA también encontramos un porcentaje de infecciones polimicrobianas (17%) superior al descrito clásicamente de en torno al 6% (121), aunque no se haya encontrado un aumento durante el periodo de estudio.

Importancia de nuestros estudios y aplicabilidad

Nuestro trabajo multicéntrico constituye el mayor estudio sobre la etiología de la IPA hasta la fecha. Es el primero, además, que ha demostrado un aumento en la incidencia de IPA causadas por BGN aerobios, por bacterias multirresistentes y por hongos. Por otra parte, nuestro estudio monocéntrico es el único que ha analizado recientemente la evolución de la etiología de las ILQ asociadas a las artroplastias en su conjunto (incluyendo infecciones incisionales e IPA) tras una cirugía de prótesis articular.

Los resultados de ambos trabajos pueden ayudar en dos aspectos importantes dentro de las infecciones quirúrgicas relacionadas con las cirugías protésicas articulares:

- Por una parte, en la adecuación del tratamiento antibiótico empírico. El conocimiento de la microbiología actual es fundamental para indicar un adecuado tratamiento de las infecciones de este tipo, siendo de especial importancia en el caso de las IPP. El aumento de la incidencia de BGN y BGN multirresistentes descrito en nuestros trabajos, puede reorientar las pautas antibióticas empíricas prescritas habitualmente (40,122), principalmente en los casos con mayor probabilidad de presentar una infección por BGN. En este sentido, el análisis de factores de riesgo de infección por un germen multirresistente podrá contribuir a optimizar este tratamiento.
- Por otra parte, nuestros trabajos pueden hacer replantear las pautas antibióticas profilácticas prequirúrgicas habitualmente utilizadas. La profilaxis quirúrgica es una de las medidas más eficaces en la prevención de las ILQ (123). En la actualidad, las guías aconsejan cefazolina como antibiótico de elección (o vancomicina o clindamicina en pacientes alérgicos a betalactámicos) (98). Aunque los estafilococos siguen siendo los agentes etiológicos más frecuentes (40), el aumento de incidencia de BGN y BGN multirresistentes, también observado en otros trabajos recientes, plantean la necesidad de introducir cambios en la profilaxis quirúrgica. Puesto que es preciso, al mismo tiempo, no aumentar innecesariamente el espectro antibiótico en la profilaxis, se hace imprescindible identificar factores de riesgo de desarrollar una infección por un microorganismo multirresistente, para hacer profilaxis más individualizadas (88,109,115,124).

Limitaciones de nuestros trabajos

Nuestro estudio monocéntrico se centra en artroplastias primarias de rodilla y cadera, por lo que los resultados no son extrapolables a cirugías de revisión o de otras articulaciones, que podrían presentar una etiología algo diferente (69). Al revisar la microbiología de un único hospital, los resultados podrían variar respecto a otros hospitales o áreas geográficas. Sin embargo, los resultados obtenidos en nuestro trabajo son similares a los obtenidos en otros estudios recientes similares, realizados en otros países (34,88). Los casos analizados en nuestro estudio se centran en el primer año tras la colocación de la prótesis, mientras que la microbiología responsable de ILQ más tardía es diferente y por tanto no comparable (125-126).

Nuestro trabajo multicéntrico presenta las limitaciones habituales de los trabajos observacionales retrospectivos, puesto que una parte del estudio es retrospectiva. Para facilitar la mayor calidad posible de los datos, se establecieron definiciones estandarizadas para las variables recogidas, como la escala de Charlson para la comorbilidad (91), la definición de IPA y de los diferentes tipos de infección (16,29), y la definición de microorganismo multirresistente (92). Estas definiciones estandarizadas facilitan además la comparación con otros trabajos. El estudio se ha realizado en 19 hospitales españoles, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a otros países. Podría haber diferencias debido a las características de los pacientes, la atención sanitaria recibida o el sistema de salud de cada país. No obstante, estudios recientes de diferentes áreas geográficas a la nuestra, han observado resultados similares a los descritos en nuestros trabajos, tal como se ha comentado previamente.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES obtenidas en relación con los objetivos planteados:

Objetivo 1. Conocer la etiología microbiana actual de las infecciones de localización quirúrgica que se producen tras el implante de artroplastias, y específicamente la etiología de las infecciones de prótesis articulares, en nuestro entorno.

- 1.1. Las infecciones de localización quirúrgica relacionadas con el implante de prótesis articulares, en general, y las infecciones de prótesis articulares en particular, son mayoritariamente monomicrobianas (más del 80% de los casos).
- 1.2. Los cocos grampositivos aerobios están implicados en el 78% de las infecciones de prótesis articulares. Dentro de este grupo, los estafilococos son los microorganismos más frecuentes (67% de las infecciones protésicas), constituyendo los estafilococos coagulasa negativa la etiología más común (40% de los casos). En cuanto a las especies estafilocócicas, *Staphylococcus aureus* es la más frecuente (28%), seguido de *Staphylococcus epidermidis* (23%). El 28% de los *S. aureus* son resistentes a la meticilina (SARM).
- 1.3. Dentro de los cocos grampositivos aerobios, siguen en frecuencia a los estafilococos – pero a gran distancia–, los estreptococos (9%) y los enterococos (8%). Entre los estreptococos, la especie más común es *Streptococcus agalactiae* y, entre los enterococos, *Enterococcus faecalis*.
- 1.4. Los bacilos gramnegativos aerobios están implicados en el 28% de los casos, constituyendo las enterobacterias el grupo más frecuente (20%). Entre las enterobacterias, los microorganismos que más a menudo se aíslan son, en orden decreciente: *Escherichia coli*, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp y *Klebsiella* spp. Los bacilos gramnegativos no fermentadores están involucrados en el 10% de las infecciones de prótesis articulares, con *Pseudomonas aeruginosa* como principal agente patógeno (9%). El porcentaje de infecciones causadas por bacilos gramnegativos aerobios es superior al de las series clásicas (5-10%).
- 1.5. Los bacilos grampositivos aerobios sólo están involucrados en el 2% de las infecciones protésicas, siendo las corinebacterias el grupo más frecuente.
- 1.6. Las bacterias anaerobias se identifican en el 7% de los casos, siendo *Propionibacterium* el género más común (5%); *Propionibacterium acnes* fue el agente causal del 4% de

todos los casos.

- 1.7. Los hongos, fundamentalmente las candidas, están implicadas en el 1% de las infecciones de prótesis articulares, constituyendo *Candida albicans* la especie más frecuente.
- 1.8. Las siguientes 6 especies, en orden de frecuencia descendente, causan más del 80% de todas las infecciones de prótesis articulares: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* y *P. acnes*.
- 1.9. Los microorganismos más frecuentemente identificados varían dependiendo del tipo de infección. Así *S. aureus* es el patógeno más frecuente en las infecciones agudas, tanto la infección postoperatoria precoz (36%), como la hematógena (39%), mientras que *S. epidermidis* es el que se aísla más a menudo en las infecciones crónicas (33%).
- 1.10. En nuestro medio, el 14% de los microorganismos que causan infecciones de prótesis articulares son multirresistentes, de acuerdo con la definición de consenso utilizada (según Magiorakos *et al*). Este porcentaje está constituido por un 8% de SARM y un 6% de bacilos gramnegativos aerobios multirresistentes.
- 1.11. En cerca del 10% de los casos no se llega al diagnóstico microbiológico de las infecciones de las prótesis articulares. Este porcentaje no ha cambiado significativamente a lo largo del periodo de estudio.

Objetivo 2.- Evaluar posibles cambios en la microbiología de las infecciones de localización quirúrgica asociadas con las artroplastias y en las infecciones de prótesis articulares en los últimos años, tanto en la proporción de los diferentes microorganismos como en la posible variación en sus resistencias antibióticas.

- 2.1. En los últimos años se ha producido un aumento significativo del porcentaje de infecciones de localización quirúrgica asociadas al implante de artroplastias producidas por bacilos gramnegativos aerobios. Este mismo fenómeno se ha comprobado en el caso de las infecciones protésicas.
- 2.2. También se ha observado en los últimos años un incremento significativo del

porcentaje de infecciones producidas por microorganismos multirresistentes. Este incremento se debe fundamentalmente al aumento de los bacilos gramnegativos aerobios multirresistentes. En el caso de los SARM, la proporción aumentó durante los primeros años del estudio, pero ha disminuido en los años más recientes.

- 2.3. De especial preocupación es el hallazgo de un incremento en el porcentaje de bacilos gramnegativos aerobios que son resistentes a ciprofloxacino, puesto que este antibiótico se considera clave para el tratamiento de las infecciones de prótesis articulares causadas por estas bacterias.
- 2.4. Se ha observado un aumento significativo del porcentaje de infecciones de prótesis articulares causadas por hongos en los últimos años.
- 2.5. No está claro cuál es la causa de estos cambios en la etiología microbiana de las infecciones asociadas a las prótesis articulares. La flora habitual de la piel – origen más frecuente de estas infecciones- puede variar en pacientes con enfermedades crónicas o tratados con antibióticos. En este sentido, es relevante el significativo aumento de la edad y comorbilidad global, observada en los pacientes en los últimos años; específicamente destaca el incremento del porcentaje de pacientes con tratamiento inmunosupresor y con neoplasias malignas. Este cambio en las características de los pacientes quizás podría explicar, al menos en parte, los cambios etiológicos observados.
- 2.6. Se deben tener en cuenta, y seguir monitorizando, los cambios en la etiología microbiana de las infecciones asociadas a las prótesis articulares, particularmente a la hora de diseñar la profilaxis quirúrgica antimicrobiana del implante de las artroplastias.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Benito N, Esteban J, Horcajada JP, Ribera A, Soriano A, Sousa R. Epidemiology of prosthetic joint infections. En: Peel T, editora. Prosthetic Joint Infections. New York: Springer; 2017 (en prensa).
2. Centers for Diseases Control and Prevention. National hospital discharge survey: 2010 table, procedures by selected patient characteristics [internet]. Atlanta: CDC; 2010 [consulta el 8 de junio de 2017]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhds/4procedures/2010pro4_numberprocedureage.pdf.
3. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(4):780–785. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
4. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores y Eje de Análisis del CMBD [internet]. Madrid: MSSSI; 2015 [consulta el 8 de junio de 2017]. Disponible en: <http://icmbd.es/indicadorAction.do?method=list>. 2015
5. Domingo L, Arias J, Martínez O, Espallargues M. On behalf of the Executive Committee and the Advisory Committee of the RACat. Catalan Arthroplasty Register. Third report (2005-2014). Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017 [consulta el 8 de junio de 2017]. Disponible en: http://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2017/RACat_arthroplasties_hip_knee_2005-2014.pdf
6. López-Contreras J, Limón E, Matas L, Olona M, Sallés M, Pujol M. Epidemiology of surgical site infections after total hip and knee joint replacement during 2007-2009: a report from the VINCat Program. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(Supl 3):26-32. doi: 10.1016/S0213-005X(12)70093-9
7. Servei Català de la salut. Vigilància de les infeccions nosocomials als hospitals de Catalunya (VINCat) [internet]. Barcelona: VINCat; 2017 [consulta el 8 de junio de 2017]. Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/vincat/documents/informes/Informe-2016.pdf>

8. Peel TN, Cheng AC, Lorenzo YP, Kong DCM, Buising KL, Choong PFM. Factors influencing the cost of prosthetic joint infection treatment. *J Hosp Infect.* 2013;85(3):213-9. doi: 10.1016/j.jhin.2013.07.012
9. Kapadia BH, Banerjee S, Cherian JJ, Bozic KJ, Mont MA. The economic impact of periprosthetic infections after total hip arthroplasty at a specialized tertiary-care center. *J Arthroplasty.* 2016;31(7):1422-6. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.021
10. Peel TN, Dowsey MM, Buising KL, Liew D, Choong PFM. Cost analysis of debridement and retention for management of prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(2):181-6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03758.x
11. Fernandez-Fairen M, Torres A, Menzie A, Hernandez-Vaquero D, Fernandez-Carreira JM, Murcia-Mazon A, et al. Economical analysis on prophylaxis, diagnosis, and treatment of periprosthetic infections. *Open Orthop J.* 2013;7:227-42. doi: 10.2174/1874325001307010227
12. Horan TC, Andrus M, Dudeck M a. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
13. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1645-54. doi: 10.1056/NEJMra040181
14. Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med.* 2009;361(8): 787–94. doi: 10.1056/NEJMcp0905029
15. Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Jung KA. Definition of periprosthetic joint infection: Is there a consensus?. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):3022-30. doi: 10.1007/s11999-011-1971-2
16. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the workgroup of the musculoskeletal infection society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):2992-4. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9
17. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014;29(2):77-83. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.040
18. Parvizi J, Gehrke T, Chen a F. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2013;95-B(11):1450-2. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135

19. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(4):512-23.
20. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A Suppl 1:S75-80.
21. McPherson EJ, Tontz W Jr, Patzakis M, Woodsome C, Holtom P, Norris L, et al. Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop*. 1999;28(3):161–5.
22. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res*. 2002(403):8-15.
23. Rodríguez-Baño J, del Toro MD, Lupión C, Suárez AI, Silva L, Nieto I, et al. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares: incidencia, factores de riesgo, características clínicas y pronóstico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(10):614-20.
24. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):647-9. doi: 10.1086/318704
25. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1247-54.
26. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1713-20. doi: 10.1002/art.24060
27. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1157-61. doi: 10.1086/374554
28. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med*. 2011;26(2):162-9. doi: 10.1007/s11606-010-1475-x
29. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic implant-associated infections. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed., vol. 1. New York: Elsevier Sanders; 2015. p. 1328-40.

30. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(2):412-8. doi: 10.1177/193229681100500231
31. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhawe A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet.* 2016;387(10016):386-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0
32. Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65(2):158-68. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00938.x
33. Ariza J, Euba G, Murillo Ó. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(6):380-90.
34. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2386-91. doi: 10.1128/AAC.06246-11
35. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(11):2102-9. doi: 10.2106/JBJS.I.01199
36. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(5):672-83.
37. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive Summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):1-10. doi: 10.1093/cid/cis966
38. Bilgen ÖF, Atici T, Durak K, Karaeminogullari, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res.* 2001;29(1):7-12. doi: 10.1177/147323000102900102
39. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze G. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(1):94-9. doi: 10.1302/0301-620X.89B1.17485

40. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):302-45. doi: 10.1128/CMR.00111-13
41. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(8):1637-43. doi: 10.2106/JBJS.G.00470
42. Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, Hozack WJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection diagnosis: a complete understanding of white blood cell count and differential. *J Arthroplasty* 2012;27(9):1589-93. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.059
43. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(1):52-6. doi: 10.1007/s11999-009-1013-5
44. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V GE. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Jt Surg Am.* 2011;93(24):2242-8. doi: 10.2106/JBJS.J.01413
45. Mirra JM, Amstutz HC, Matos M, Gold R. The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. *Clin Orthop Relat Res.* 1976;(117):221-40.
46. Feldman DS, Lonner JH, Desai P ZJ. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(12):1807-13.
47. Tsaras G, Maduka-ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, et al. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(18):1700-11. doi: 10.2106/JBJS.J.00756
48. Bori G, Soriano A, García S, Gallart X, Mallofre C, Mensa J. Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(5):591-5. doi: 10.1007/s00402-008-0679-6
49. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. *Propionibacterium acnes*: an agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect.* 2007;55(2):119-24. doi: 10.1016/j.jinf.2007.02.006
50. Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, et al. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol.* 2011;24(4):579-84. doi: 10.1038/modpathol.2010.219

51. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. [internet]. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2009. [Consulta el 10 de junio de 2017] Disponible en:
<https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia34.pdf>.
52. Cuñé J, Soriano A, Martínez JC, García S, Mensa J. A superficial swab culture is useful for microbiologic diagnosis in acute prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(2):531-5. doi: 10.1007/s11999-008-0553-4
53. Qu X, Zhai Z, Wu C, Jin F, Li H, Wang L, et al. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3830-4. doi: 10.1128/JCM.01467-13
54. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol.* 2001;39(12):4468-71. doi: 10.1128/JCM.39.12.4468-4471.2001
55. Soriano A, García S (dir). Utilitat dels cultius intraoperatoris en el diagnòstic etiològic i la detecció precoç de la infecció protètica [tesis doctoral en internet]. [Barcelona]: Universitat de Barcelona; 2014 [citado 10 de junio de 2016]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/67165>
56. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007;357(7):654-63. doi: 10.1056/NEJMoa061588
57. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1208-14. doi: 10.1128/JCM.00006-10
58. Portillo ME, Salvado M, Sorli L, Alier A, Martinez S, Trampuz A, et al. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J Infect.* 2012;65(6):541-8. doi: 10.1016/j.jinf.2012.08.018
59. Anderson DJ. Surgical Site Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2011;25(1):135-53. doi: 10.1016/j.idc.2010.11.004
60. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Management of

- prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(3):189-95. doi: 10.1016/j.eimc.2016.08.012
61. Cobo J, Miguel LG, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(11):1632-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03333.x
 62. Bori G, Almela M, Soriano A, Gallart X, Macule F, Sierra J, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9):930-3. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01463.x
 63. Puhto A, Puhto T, Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(11):1143-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03693.x
 64. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: Update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(17-18):243-51. doi: [2005/17/smw-10934](https://doi.org/10.2575/smw.10934)
 65. Sierra RJ, Trousdale RT, Pagnano MW. Above-the-knee amputation after a total knee replacement: prevalence, etiology, and functional outcome. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A(6):1000-1004.
 66. Krijnen MR, Wuisman PI. Emergency hemipelvectomy as a result of uncontrolled infection after total hip arthroplasty: two case reports. *J Arthroplasty*. 2004;19(6):803-8.
 67. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, et al. Short-versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(3):310-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.05.021
 68. Peel TN, Cheng AC, Choong PF, Buising KL. Early onset prosthetic hip and knee joint infection : treatment and outcomes in Victoria , Australia. *J Hosp Infect*. 2012;82(4):248-53. doi: 10.1016/j.jhin.2012.09.005
 69. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(6):844-50. doi: 10.1302/0301-620X.87B6.15121
 70. Bengtson S, Knutson K. The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop Scand*. 1991;62(4):301-11.

71. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk Factors for Prosthetic Joint Infection: Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1247-54.
72. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(10):1434-45.
73. Steckelberg J, Osmon D. Prosthetic Joint Infections. En: Waldvogel F, Bisno A, editores. *Infections associated with indwelling medical devices*. 3rd ed. Washington, D.C.: American Society of Microbiology; 2000. p. 173-209. doi: 10.1128/9781555818067.ch9
74. Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9):930-3. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01463.x
75. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):471-8. doi: 10.1086/499234
76. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(7):1710-5. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4
77. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*. 2008;47(11):1403-9. doi: 10.1086/592973
78. Sharma D, Douglas J, Coulter C, Weinrauch P, Crawford R. Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric perioperative antibiotics. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008;16(3):339-42. doi: 10.1177/230949900801600314
79. Lee J, Kang CI, Lee JH, Joung M, Moon S, Wi YM, et al. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect*. 2010;75(4):273-6.
80. Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):8-16. doi: 10.1086/648676
81. Cobo J, Miguel LG, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(11):1632-7. doi: 10.1111/j.1469-

0691.2010.03333.x

82. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* 2007;55(1):1-7. doi: 10.1016/j.jinf.2007.01.007
83. Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in noninfected and infected revision arthroplasty tissues. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(10):570-4.
84. Li G, Guo F, Ou Y, Dong G, Zhou W. Epidemiology and outcomes of surgical site infections following orthopedic surgery. *Am J Infect Control.* 2013;41(12):1268-71. doi: 10.1016/j.ajic.2013.03.305
85. Servei Català de la salut. Programa de vigilancia de las infecciones nosocomiales a los hospitales de Catalunya (VINCat). Manual 2015 [internet]. Barcelona: VINCat; 2015 [consulta el 8 de junio de 2017]. Disponible en: <http://vincat.gencat.cat/web/.content/minisite/vincat/documents/manuals/Manual-2015es.pdf>
86. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010;362(1):9-17. doi: 10.1056/NEJMoa0808939
87. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29: Suppl 1:S51-61. doi: 10.1086/591064
88. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2011;53(4):334-40. doi: 10.1093/cid/cir402
89. Versalovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. 2010. *Manual of Clinical Microbiology.* 10th ed. Washington, D. C.: ASM Press; 2010. doi: 10.1128/9781555816728
90. Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. Acute haematogenous prosthetic joint infection: Prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(12):1789-95. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03157.x
91. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying

- prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373-83.
92. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
 93. Marín M, Esteban J, Meseguer MA, Sánchez-Somolinos M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(8):534-40. doi: 10.1016/j.eimc.2010.02.016
 94. Esteban J, Sorlí L, Alentorn-Geli E, Puig L, Horcajada JP. Conventional and molecular diagnostic strategies for prosthetic joint infections. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(1):83-96. doi: 10.1586/14737159.2014.861327
 95. Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(5):430-6. doi: 10.2106/JBJS.L.01793
 96. Aggarwal V, Bakhshi H, Ecker N, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg.* 2014;27(5):399-406. doi: 10.1055/s-0033-1364102
 97. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect.* 2008;70 Suppl 2:3-10. doi: 10.1016/S0195-6701(08)60017-1
 98. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(3):195-283. doi: 10.2146/ajhp120568
 99. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(3):505-20.
 100. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(12):751-62. doi:10.1016/S1473-3099(05)70295-4
 101. Levy PY, Ollivier M, Drancourt M, Raoult D, Argenson JN. Relation between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and surgical site infection in orthopedic surgery: The role of nasal contamination. A systematic literature review and meta-analysis.

- Orthop Traumatol Surg Res. 2013;99(6):645-51. doi: 10.1016/j.otsr.2013.03.030
102. van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: A systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(2):254-61. doi: 10.1093/jac/dkm480
 103. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f2743-f2743. Recuperado a partir de: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.f2743>
 104. Schweizer ML, Chiang HY, Septimus E, Moody J, Braun B, Hafner J, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee Surgery. *JAMA.* 2015;313(21):2162-71. doi: 10.1001/jama.2015.5387
 105. Everts RJ, Chambers ST, Murdoch DR, Rothwell AG, McKie J. Successful antimicrobial therapy and implant retention for streptococcal infection of prosthetic joints. *ANZ J Surg.* 2004;74(4):210-4. doi:10.1111/j.1445-2197.2004.02942.x
 106. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis.* 2003;36(7):845-9. doi:10.1086/368182
 107. Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al. The not-so-good prognosis of streptococcal periprosthetic joint infection managed by implant retention: the results of a large multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1742-52. doi: 10.1093/cid/cix227
 108. Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodriguez-Pardo D, Lakatos B, et al. Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp. and predictors of failure: a multi-national study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):1219-24. doi: 10.1111/1469-0691.12721
 109. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(11):1045-51. doi: 10.1007/s10096-008-0545-z
 110. Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, et al.

- Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. Arch Intern Med. 2006;166(12):1289-94. doi: 10.1001/archinte.166.12.1289
111. Hsieh P, Lee MS, Hsu K, Chang Y, Shih H, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: Risk factors and outcome of treatment. Clin Infect Dis. 2009;49(7):1036-43. doi: 10.1086/605593
 112. Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. Clin Orthop Relat Res. 2008;466(6):1397-404. doi: 10.1007/s11999-008-0230-7
 113. García-Jiménez A, Prim N, Crusi X, Benito N. Septic arthritis due to *Clostridium ramosum*. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(5):617-20. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.09.009
 114. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance [internet]. Geneva: WHO; 2014 [consulta el 8 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
 115. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections [internet]. Stockholm: ECDC; 2015 [citado 12 junio 2017]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>.
 116. Dantes R, Mu Y, Belflower R, Aragon D, Dumyati G, Harrison LH, et al. National Burden of Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections, United States, 2011. JAMA Intern Med. 2013;173(21):1970-8. doi:10.1001/jamainternmed.2013.10423
 117. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: Outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(11):O911-9. doi: 10.1111/1469-0691.12649
 118. Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, Jung KA, Lee SC, Han CD, et al. Fungal peri-prosthetic joint infection after primary total knee replacement. J Bone Joint Surg Br. 2012;94(5):656-9. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.28125
 119. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. J Bone Joint Surg Am. 2009;91 Suppl 6:142-9. doi:

10.2106/JBJS.I.00574

120. Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;34(7): 930-8. doi: 10.1086/339212
121. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS*. 2017;125(4):353-64. doi: 10.1111/apm.12687
122. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with «DAIR» (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(6):1264-71. doi: 10.1093/jac/dkp107
123. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis [internet]. Stockholm: ECDC; 2013 [citado 12 junio 2017]. doi: 10.2900/85936
124. Marcos M, Soriano A, Iñurrieta A, Martínez JA, Romero A, Cobos N, et al. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):2119-25. doi: 10.1093/jac/dkr231
125. Lamagni T, Elgohari S, Harrington P. Trends in surgical site infections following orthopaedic surgery. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(2):125-32. doi: 10.1097/QCO.000000000000143
126. Drago L, De Vecchi E. Microbiological diagnosis of implant- related infections: scientific evidence and cost/benefit analysis of routine antibiofilm processing. *Adv Exp Med Biol*. 2017;971:51-67. doi: 10.1007/5584_2016_154

VIII. ANEXO

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

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

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

Siglas utilizadas en el texto (por orden alfabético):

- AB = Antibiótico
- ASA = American Society of Anesthesiologists
- BGN = Bacilo/s gram negativo/s
- CIP = Cultivos intraoperatorios positivos
- IAH = Infección aguda hematógena
- ICT = Infección crónica tardía Infección crónica tardía
- IPP = Infección postoperatoria precoz
- IQ = Intervención quirúrgica
- No-S = No sensible (incluye sensibilidad intermedia y resistente)
- NS/NC = Desconocido ("no sabe/no contesta")
- S = Sensible
- SCN = Estafilococos coagulasa negativa
- TMT-SM7 – Trimetronim-sulfametovazol

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

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

A- Datos de la infección de prótesis articular

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

B- Datos del paciente

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

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

- En caso de “enfermedad del tejido conectivo”:**
 - **Artritis reumatoide:** Sí No NS/NC
 - **Otra “enfermedad del tejido conectivo”:** Sí No NS/NC
 - En caso afirmativo, especificar cuál:

- Clasificación de la ASA de la intervención quirúrgica (IQ) considerada “de probable adquisición de la infección” (no aplicable a las IAH):³** I II III IV ¿?

6. Tratamiento inmunosupresor crónico:⁴ Sí No NS/NC

- En caso afirmativo, especificación del tratamiento inmunosupresor recibido: (principios activos y dosis promedio último mes):

7. Posibles factores de riesgo de microorganismos multirresistentes:

(**subrayar/negrita** lo que corresponda en cada factor: No, Sí o Desconocido)

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

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

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

C- Datos de la prótesis infectada

1. Indicación de la prótesis:

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

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

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

4. Prótesis total **parcial**

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

6. Prótesis no cementada / **cementada**

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

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

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

D- Datos del diagnóstico y el microorganismo

Señalar en **negrita/subrayar** lo que proceda:

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

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

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

* **Microorganismos MULTIRRESISTENTES: Antibiograma**

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

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

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

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

1. **Microorganismo 1:** _____.

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

2. **Microorganismo 2:** _____.

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

ANEXO

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

1- ANTIBIOGRAMA DE **Staphylococcus aureus**

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

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

Categoría de antimicrobiano	Agente antimicrobiano	Resultados de pruebas de sensibilidad antimicrobiana
	Minociclina	S No-S Desconocido

2- ANTIBIOGRAMA DE ENTEROCOCOS

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

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

3- ANTIBIOGRAMA DE ENTEROBACTERIAS

Mecanismo de resistencia:

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

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

Categoría de antimicrobiano	Agente antimicrobiano	Resultados de pruebas de sensibilidad AB	Especies con resistencia intrínseca a categorías o agentes AB
Aminoglicósidos	Gentamicina	S No-S Desconocido	<i>Providencia rettgeri</i> , <i>Providencia stuartii</i>
	Tobramicina	S No-S Desconocido	<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>

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

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

4- ANTIBIOGRAMA DE **PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

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

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

5- ANTIBIOGRAMA DE **ACINETOBACTER SPP**

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

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

NOTAS

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

-
- **Cultivos intraoperatorios positivos (CIP):** Cultivo positivo de *al menos dos muestras* obtenidas en el momento de una revisión de una prótesis, *habiéndose obtenido al menos 5 cultivos* en la revisión. La cirugía habría sido realizada bajo un diagnóstico de “aflojamiento aséptico” y *sin sospecha previa de infección*
- 3. Intervención quirúrgica (IQ) considerada “de probable adquisición de la infección”:**

En la mayoría de los casos se tratará de la cirugía de colocación de la prótesis; sin embargo, si hay cirugías posteriores sobre la prótesis -sin que haya evidencia de infección en dichas cirugías (ej. por luxación de la prótesis, por fractura periprotésica)-, se considerará la IQ previa más próxima al diagnóstico de infección.
 - 4. Tratamiento inmunosupresor crónico:** recepción del mismo durante los 30 días previos a la “IQ de probable adquisición de la infección” en el caso de las IPP, ICT y CIP, o al diagnóstico de la infección en el caso de la IAH
 - 5. Número de días de ingreso previos a la IQ de probable adquisición de la infección:**

Se considerará -en el caso de las IPP, ICT y CIP- como 0, si ingresó el mismo día de la IQ, 1 día a partir de cada noche pasada en el hospital antes de la cirugía; en el caso de las IAH se incluirán los días previos al inicio de los síntomas si el paciente se diagnostica durante un ingreso hospitalario.
 - 6. Microorganismo multirresistente:** Se seguirá la definición propuesta en Clin Microbiol Infect 2012 Mar; 18:268-81 (microorganismos: *S. aureus*, enterococos, enterobacterias, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp). Para valorar si un microorganismo es multirresistente, se analizará su antibiograma de acuerdo con las tablas contenidas en el ANEXO. En caso de que **sea “NO sensible”** a **al menos un antibiótico** de **3 ó más** de los grupos antibióticos incluidos, se considera multirresistente. No será necesario especificar los datos de antibiograma de los microorganismos no incluidos en las tablas.