



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
Venezuela

Infección Perióstica tras artroplastia total de rodilla: un reto en su diagnóstico y tratamiento

Llerena Freire, Luis Francisco; Llerena Ojeda, Cintya Anabel; Reyes Díaz, Sandra Isabel; Moreno Vargas, Jazmina Alexandra; Suárez Caillagua, Yesenia Soledad; Lascano Portero, Verónica Mariel; Jaramillo Bucheli, Felipe José; Castillo Ramírez, Andrea Verónica; Zurita Villacres, Adriana Ximena

Infección Perióstica tras artroplastia total de rodilla: un reto en su diagnóstico y tratamiento

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 38, núm. 1, 2019

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55959379011>

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Infección Perióstica tras artroplastia total de rodilla: un reto en su diagnóstico y tratamiento

Periosteal infection after total knee arthroplasty: a diagnostic therapeutic challenge

Luis Francisco Llerena Freire
Hospital General Ambato, Ecuador
pancho_llerena@hotmail.com

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55959379011>

Cintya Anabel Llerena Ojeda
Hospital General Ambato, Ecuador
pancho_llerena@hotmail.com

Sandra Isabel Reyes Díaz
Centro de Salud Latacunga, Ecuador
pancho_llerena@hotmail.com

Jazmina Alexandra Moreno Vargas
Hospital General Ambato, Ecuador
pancho_llerena@hotmail.com

Yesenia Soledad Suárez Caillagua
C.S Tipo B Archidona, Ecuador
pancho_llerena@hotmail.com

Verónica Mariel Lascano Portero
Hospital General Ambato, Ecuador
pancho_llerena@hotmail.com

Felipe José Jaramillo Bucheli
Hospital General Ambato, Ecuador
pancho_llerena@hotmail.com

Andrea Verónica Castillo Ramírez
Hospital General Ambato., Ecuador
pancho_llerena@hotmail.com

Adriana Ximena Zurita Villacres
Hospital General Ambato, Ecuador
pancho_llerena@hotmail.com

RESUMEN:

La artroplastia total de rodilla (ATR) es una alternativa terapéutica invasiva para los pacientes con osteoartritis, frecuentemente realizada en aquellos que son candidatos para un manejo quirúrgico, sin embargo; esta se acompaña en ocasiones de infecciones periósticas (IP) que pueden poner en riesgo el procedimiento y la vida del paciente. En los últimos años se han realizado estudios con la finalidad de establecer una clasificación, factores de riesgo, medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de esta condición, no obstante, hasta la actualidad es un tema que sigue siendo controversial. En relación al diagnóstico de infección posterior a la ATR, hasta los momentos es un proceso difícil de llevar a cabo debido a que existen pocos hallazgos clínicos para que el médico sepa que está ante un proceso infeccioso, por lo cual se han utilizado pruebas como la tasa de sedimentación globular, proteína C reactiva, recuento de glóbulos blancos sinoviales y el examen histopatológico intraoperatorio que permita ayudar a establecer el

diagnóstico ante situaciones dudosas. Desde el punto de vista terapéutico, es importante conocer los factores que intervienen en la fisiopatología de la infección y sus agravantes, ya que son el principal punto de referencia para la indicación de las diferentes líneas de tratamiento antibiótico o manejo invasivo para la prevención o tratamiento específico de los pacientes con IP posterior a la ATR.

PALABRAS CLAVE: artroplastia, rodilla, infección, periostio, diagnóstico.

ABSTRACT:

Total knee arthroplasty (TKA) is an invasive therapeutic alternative for patients with osteoarthritis, frequently performed in those candidates for surgical management, however; sometimes this is accompanied by periosteal infections (PI) that can put the procedure and the patient's life at risk. In recent years, studies have been conducted with the purpose of establishing a classification, risk factors, prevention measures, diagnosis and treatment of this condition, until today is a subject that remains controversial. In relation to the diagnosis of infection after TKA, until now it is a difficult process to carry out because there are few clinical findings for physician to know that he is facing an infectious process, thus several tests such as erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, synovial white blood cell count and intraoperative histopathological examination have been established to help the diagnosis in doubtful situations. From the therapeutic perspective, it is important to know the factors that intervene in the pathophysiology of the infection and its aggravating factors, since they are the main point of reference for the indication of different lines about antibiotic treatment or invasive management for the prevention or specific treatment of patients with PI after TKA.

KEYWORDS: arthroplasty, knee, infection, periosteum, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la artroplastia total de rodilla (ATR) es un procedimiento sumamente importante para traumatólogos e infectólogos debido a la posibilidad de complicaciones infecciosas posoperatorias, en los últimos años se han buscado diferentes estrategias para la disminución de la incidencia de la infección perióstica (IP) posterior al acto quirúrgico, ya que las tasas pueden oscilar entre 0,4% y 40% dependiendo de la población y los factores de riesgo asociados¹; la ATR es un procedimiento que se realiza de forma frecuente a nivel mundial, estimando 600.000 casos por año solo en los Estados Unidos².

Las complicaciones tras la ATR continúan siendo una preocupación constante, ya que la tasa de mortalidad en los pacientes mayores de 65 años es elevada, siendo la patología en rodilla más elevada en este grupo etario, de igual forma; el costo promedio de tratar las infecciones por ATR se ha estimado en 50.000 dólares por paciente y 250 millones de dólares por año en los Estados Unidos⁴. Los microorganismos más comúnmente encontrados en los cultivos de IP por ATR son estafilococos coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus*, seguido de contaminación por flora mixta, *Streptococcus*, bacilos gramnegativos y bacilos anaeróbicos, no encontrándose gérmenes en menos del 11% de los casos⁵.

Para que el tratamiento y el control sean más rentables se deben reunir grupos multidisciplinarios formados por profesionales de diferentes especialidades que puedan trabajar en conjunto para erradicar este tipo de infecciones en caso de presentarse. La rentabilidad mejorada debe comenzar con el control de la profilaxis, el diagnóstico temprano mediante la identificación de signos y síntomas que puedan ser considerados predictores y el establecimiento de protocolos terapéuticos claros para las diversas situaciones clínicas. Según diversos estudios, la incidencia actual de la IP es del 1 al 3%, según la serie, y la profilaxis antibiótica es el método más eficaz para reducir las tasas de infección de prótesis articulares⁶. Debido a la falta de consenso con respecto a los factores asociados, diagnóstico y tratamiento de esta patología se realizó la presente revisión bibliográfica.

FACTORES DE RIESGO

Los estudios epidemiológicos han mostrado diversos factores de riesgo para infección después de una ATR, según Suzuki y cols. los siguientes factores de riesgo determinados a través del análisis de regresión logística:

género femenino (odds ratio [OR]: 0,2; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,1 a 0,6; $P=0,005$), operación previa de rodilla (OR: 7,9; IC95%: 1,1 a 57,1; $P=0,041$), residuo del material de fijación interna (OR, 26,0; IC95%: 4,5 a 151,0; $P<0,001$), índice de masa corporal (OR, 1,2; IC95%: 1,0 a 1,3; $P=0,007$)⁷. De igual manera, en el reporte de Khan y cols. se reportó que la diabetes ($p<0,001$) y la obesidad ($p=0,02$) fueron factores de riesgo para la IP en pacientes sometidos a ATR⁸. Similar a lo reportado por Pradella y cols., quienes reportaron la diabetes (OR: 11,3 IC95% 1,4-89,3 $p=0,032$) como un factor de riesgo para infecciones intraarticulares⁹.

PREVENCIÓN

La prevención debe ser el objetivo principal al momento de evaluar a los pacientes que hayan sido sometidos a una ATR, en referencia a los hallazgos en diferentes estudios se ha planteado que la indicación de antibióticos una hora previa a la cirugía es una práctica con resultados positivos para la prevención de la infección¹⁰. Sin embargo, en un estudio de tipo retrospectivo que se llevó a cabo en 32.459 veteranos de guerra, los cuales habían sido sometidos a diferentes cirugías dentro de las que se encontraba la ATR, en el cual no se observaron diferencias entre los casos que recibieron antibióticos en la hora anterior de la cirugía o aquellos que lo recibieron posterior a este tiempo; de igual forma observaron que el uso único de vancomicina como profilaxis en procedimientos ortopédicos estuvo asociado a una mayor prevalencia de infección al comparar con el uso de cefazolina; los investigadores concluyen que la selección de los pacientes, los intervalos de tiempo utilizados y el tipo de antibióticos influyeron en los resultados obtenidos en este análisis, concluyendo que la adherencia estricta a los antibióticos no representó un beneficio para los pacientes del estudio sino que puede haber influencia de otros factores¹¹.

En la actualidad el uso de antibióticos sistémicos como profilaxis sigue siendo motivo de controversia, por lo cual se han realizado investigaciones que analizan otras técnicas de abordaje como la infusión intraósea de antibióticos a través de una cánula tibial después de inflar el torniquete y antes de la incisión quirúrgica que se ha propuesto como una ruta alternativa para la administración profiláctica de antibióticos en un estudio prospectivo aleatorizado. Una ventaja única de este método es obtener una alta concentración de antibióticos en tejidos que forman parte del acto quirúrgico siendo de 10 a 15 veces más altas que la administración sistémica, que pueden ser particularmente útiles para la profilaxis de la infección causada por bacterias con alta concentración inhibitoria mínima contra las cefalosporinas, como el estafilococo coagulasa negativo. Con este método los investigadores han concluido que puede ser un procedimiento con beneficios en comparación con otros de administración local, debido a que es más confiable, tiene una mayor penetración y velocidad de alcanzar niveles terapéuticos, sin embargo, se necesitan más estudios para determinar características básicas como la farmacocinética, la aplicabilidad y la eficacia¹².

En este orden de ideas, se realizó un análisis en modelo de ratones con ATR en el cual se estudió la administración intraósea de antibióticos de forma profiláctica concluyendo que la administración regional intraósea (ARI) de cefazolina profiláctica y vancomicina fue más eficaz que la misma dosis de antibiótico sistémica. La eficacia de la vancomicina, en particular, fue mayor por la ARI de antibióticos profilácticos a pesar de usar una dosis más baja. Este estudio apoya reportes previos de ARI de antibióticos profilácticos en humanos y sugiere que esta nueva forma de administración tiene el potencial de mejorar la efectividad de la profilaxis en la ATR, debido a las preocupaciones con respecto a la administración de antibióticos, la ARI con vancomicina profiláctica se puede restringir más apropiadamente a los pacientes que tienen ATR con un mayor riesgo de IP¹³.

CAUSAS DE LA INFECCIÓN

El diagnóstico bacteriológico es el paso más importante antes de planificar el tratamiento de la infección después de una ATR, las muestras más adecuadas son aquellas obtenidas del líquido articular obtenido por aspiración y muestras de cultivo de tejidos tomadas durante la operación. En este sentido, Pradella y cols., informaron cepas de infección son estafilococos (31,2%), *Pseudomona aeruginosa* (22,9%), *Streptococcus pyogenes* (8,3%) y *Escherichia coli* (4,1%); dentro de los subtipos de estafilococos, el estafilococo coagulasa negativo resistente a la meticilina fue el más frecuente (14,5%).. Por su parte, Stefansdottir y cols., informaron que las bacterias aerobias grampositivas fueron el único patógeno causante en el 75,1% de las infecciones, las infecciones polimicrobianas representaron el 6,3% y las bacterias gramnegativas el 6,1%¹⁴.

Una mejor comprensión de la fisiopatología puede ser útil para el diagnóstico y tratamiento de la infección posterior a la ATR, la aplicación de la teoría del crecimiento de biopelículas microbianas podría explicar algunos aspectos desafiantes de esta condición. La formación de biopelículas puede explicar el fenómeno del “cultivo negativo” frecuentemente observado; las bacterias alojadas en la biopelícula, a diferencia de sus contrapartes planctónicas, pueden estar en estado latente y no pueden cultivarse fácilmente. También puede explicar la evidencia conflictiva que existe con respecto a la tasa de éxito de la irrigación y el desbridamiento con retención de prótesis, artroplastia de intercambio de una sola etapa o de 2 etapas. El éxito o el fracaso de las intervenciones médicas o quirúrgicas para la infección por ATR podrían estar relacionadas con la erradicación de la biopelícula y quizás entre los factores que determinan el resultado del tratamiento, siendo la biopelícula el más difícil⁶.

CLASIFICACIÓN

Actualmente no hay un consenso claro sobre la definición de las infecciones tras una ATR, una definición comúnmente aceptada fue propuesta por Ghanem y cols. en la que se debe cumplir uno de los siguientes criterios¹⁵:

- Absceso o tracto sinusal que se comunica con el espacio articular
- Un cultivo preoperatorio positivo de aspirado en medio sólido
- ≥ 2 cultivos intraoperatorios positivos del mismo organismo, o un cultivo positivo en medio sólido más purulencia intracapsular macroscópica o hallazgos histológicos anormales (> 5 polimorfonucleares).

En referencia al momento en que se presenta la infección, Cui y cols. han creado la siguiente clasificación¹⁶:

- Postoperatoria aguda (≤ 4 semanas después de la operación).
- Crónica tardía (infección indolente > 4 semanas después de la operación).
- Hematógena aguda (inicio agudo en el sitio de una articulación protésica que funcionaba previamente).
- Cultivo intraoperatorio positivo (infección clínicamente no aparente con dos o más cultivos intraoperatorios positivos).

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por ATR como otras infecciones de piel y partes blandas, están mediadas por la formación de biopelículas en las superficies de los implantes, esta consiste en un agregado de microorganismos en los que las células se adhieren entre sí y/o a una superficie. Las bacterias secretan una sustancia polimérica extracelular (SPE) que forma la arquitectura básica de las biopelículas¹⁷. Estas células bacterianas adherentes están frecuentemente incrustadas en pequeños grupos dentro de la matriz de la SPE, a menudo formando ambientes favorables que pueden ser muy heterogéneos en la misma biopelícula. La SPE aísla las bacterias del ambiente circundante y ayuda a las bacterias a sobrevivir en la biopelícula, además protege a las bacterias de

las defensas del huésped, lo que resulta en una respuesta inflamatoria ineficaz, que a su vez causa más daño al huésped y ayuda al crecimiento de las bacterias al proporcionar nutrientes adicionales de las células dañadas¹⁸. Los antibióticos son ineficaces en el entorno no fisiológico de la biopelícula debido a la mala penetración, además de ser responsable de muchos de los desafíos que subyacen al diagnóstico y la gestión de la infección en la ART¹⁹.

El diagnóstico de infección posterior a la ATR es hasta los momentos un proceso difícil de llevar a cabo debido a que existen pocos hallazgos clínicos para que el médico sepa que está ante un proceso infeccioso, por lo cual se han planteado pruebas que podrían ayudar al diagnóstico, como el referido por la Musculoskeletal Infection Society (MSIS) dentro de la que se incluyen pruebas como la tasa de sedimentación globular (TSG), proteína C reactiva (PCR), recuento de glóbulos blancos sinoviales y el examen histopatológico intraoperatorio. Sin embargo, estos no son específicos de un proceso infeccioso, por lo cual siempre es necesario realizar un análisis microbiológico²⁰. De igual manera, se han expuesto otros estudios como adyuvantes del diagnóstico como lo es la escintigrafía anti-granulocito con anticuerpos monoclonales marcados con 99 mTc, siendo una técnica con un papel razonable en el diagnóstico de la IP después de la ATR y que debido a las limitaciones del metanálisis realizado, se requieren estudios originales adicionales de alta calidad para confirmar el valor predictivo²¹.

Del mismo modo se ha planteado la teletermografía digital infrarroja, se concluyó que esta técnica es una opción confiable para diagnosticar una infección peri-protésica de rodilla²². Asimismo, la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa que gracias a su alta especificidad puede ser un método útil y mejor que la gammagrafía de leucocitos marcados en la imagenología de la IP²³, además la presencia de sinovitis hiperintensa lamelar en la resonancia magnética (RM) se ha utilizado también como un método diagnóstico, teniendo este hallazgo radiológico una alta sensibilidad y especificidad para infección, además de una alta fiabilidad interobservador e intraobservador²⁴.

Se han realizado investigaciones en donde se han evaluado diversos biomarcadores como complemento en el diagnóstico de la infección tras ATR, en un estudio que incluyó 124 procedimientos de artroplastia de revisión se encontró que la procalcitonina, la interleucina (IL) 6 y el interferón α , no eran superiores a la PCR en la predicción diagnóstica²⁵. De igual modo, un estudio que analizó el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), para medir los niveles de péptidos antimicrobianos como la β -defensina 2 humana, la β -defensina 3 humana y la catelicidina LL-37, así como citoquinas inflamatorias como IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17A, interferón- γ y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en 15 pacientes con infección posterior a la ATR y 20 pacientes con revisión aséptica, mostrando resultados prometedores para el uso de péptidos antimicrobianos y otros biomarcadores en el líquido sinovial para la confirmación diagnóstica de la infección de la articulación periprotésica, siendo el análisis de los niveles en el líquido sinovial más preciso que el análisis plasmático²⁶.

La utilización de estas pruebas debe verificarse exhaustivamente antes de ser consideradas herramientas confiables, según las cuales se tomarán decisiones clínicas importantes. Además, se necesitan nuevos métodos diagnósticos que no solo se enfoquen en la respuesta inflamatoria del cuerpo humano, sino también que midan parámetros que sean exclusivos de las bacterias patógenas.

MANEJO TERAPÉUTICO

Diversas estrategias terapéuticas están disponibles para tratar la infección posterior a la ATR, sin embargo; la controversia sobre su indicación y resultado final aún persiste. En general, se cree que el riego y el desbridamiento deben realizarse antes del establecimiento de elementos de biopelículas. Por lo cual, el tratamiento de la infección crónica tiene una alta probabilidad de fracaso en contraste con las infecciones agudas ya que el manejo se puede llevar a cabo de forma adecuada teniendo mejores tasas de éxito. En un

análisis retrospectivo se observó que la tasa de éxito del riego y el desbridamiento fue mayor cuando se realizó durante el primer mes después de la cirugía en comparación con 31-90 días después (44% vs 24%), solo el 20% de los pacientes que fueron operados en los primeros 10 días después de la cirugía tuvieron un resultado exitoso²⁷.

La fisiopatología de la formación de biopelículas podría explicar estos resultados clínicos confusos, dependiendo del tipo de bacteria, son necesarias de 2 a 4 horas para adherirse fuertemente al implante, de 6 a 12 horas para desarrollar una matriz protectora en el implante, de 2 a 4 días para madurar completamente y convertirse en biopelículas de bacterias²⁷. Por lo tanto, si se toman en cuenta estos períodos de tiempo patogénicos y si la inoculación se hace durante la cirugía, el riego y el desbridamiento serán beneficiosos en los primeros días posteriores al procedimiento. No obstante, en este período no ocurren manifestaciones clínicas propias de la infección por lo cual es poco probable que se realicen este tipo de procedimientos, manteniéndose un tratamiento conservador por lo general solo con antibióticos.

La administración directa intraarticular de antibióticos a través del catéter Hickman se ha sugerido previamente para el tratamiento de la infección, un estudio realizado por Roy y cols., intentó determinar la efectividad de la vancomicina inyectada directamente en la rodilla para lograr concentraciones altas y sostenidas de antibioticoterapia durante el curso del tratamiento. También se buscó establecer la concentración sérica de vancomicina en respuesta a la administración directa intraarticular del antibiótico, para determinar la velocidad de eliminación de la vancomicina de la articulación después del procedimiento. La administración intraarticular de vancomicina después de la revisión de reemplazo de rodilla para la infección resultó en niveles máximos de este antibiótico a nivel intraarticular que fueron de magnitud más alta que los medidos después de la administración intravenosa, los niveles se mantuvieron en rangos terapéuticos durante 24 horas en el espacio articular y en el plasma (niveles mínimos de 8.4 y 4.2 µg/mL, respectivamente). La vida media de la vancomicina también se midió por primera vez, revelando una vida media promedio de poco más de 3 horas en los 11 pacientes estudiados, concluyéndose que la administración intraarticular es adecuada, sin embargo debe ser acompañada por la administración vía intravenosa para mejorar las tasas de éxito al mantener niveles terapéuticos continuos²⁸.

En contraste al análisis previamente revisado se encuentra que los espaciadores de cemento impregnados con antibióticos ofrecen la posibilidad de un suministro local de antibióticos que pueden obviar la necesidad de un tratamiento sistémico²⁹. En dos revisiones sistemáticas que comparaban espaciadores articulados y estáticos^{30,31}, se encontró que los espaciadores articulados se asociaron con 10° adicionales en el rango de movimiento, menos pérdida ósea y menos necesidad de acercamiento extensivo y colgajos rotacionales³¹. No obstante, el resultado final fue similar en ambos grupos, aunque el índice de complejidad del caso (según lo definido por la resistencia a los antibióticos, la pérdida ósea y la presencia de senos drenantes) en el grupo estático fue mayor³¹. Ambas revisiones mostraron además mejores tasas de erradicación de la infección con espaciadores articulares, aunque sus diferentes criterios de inclusión resultaron en cierta inconsistencia estadística, sin embargo, esta diferencia aún era significativa incluso después de controlar según la complejidad del caso³¹. Es importante tomar en cuenta, que estos resultados se basaron en series de casos de pequeño tamaño con protocolos e implantes no homogéneos, en la mayoría de los cuales no se disponía de datos adecuados para los factores de confusión. Por lo cual, se expone que aún faltan estudios aleatorios prospectivos metodológicamente sólidos en este campo.

CONCLUSIONES

La ATR es uno de los procedimientos quirúrgicos más efectivos en los pacientes afectados con osteoartritis de esta articulación, sin embargo; no está exenta de complicaciones siendo las infecciones una de las más temidas. Las infecciones intraarticulares aumentan las tasas de morbilidad, y pese a que la prevención a

través de la administración de antibióticos de forma profiláctica ha disminuido estas tasas, muchos médicos tratantes no siguen un protocolo específico para la identificación y control de esta complicación. En este sentido, un alto índice de sospecha siempre es necesario para diagnóstico precoz y un oportuno tratamiento antibiótico continuo son las medidas terapéuticas más adecuadas para disminuir la morbilidad asociada a esta cirugía, con el objetivo de proteger la artroplastia y no ser necesaria una reintervención.

REFERENCIAS

1. de Albuquerque PCVC, Ferraz AAB, de Albuquerque Olbertz CMC, da Silva Souza JMF, da Silva Santos AH, de Albuquerque PEMC. Risk of Surgical Site Infection in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *Open Journal of Orthopedics* [Internet]. 2018 [citado 15 de febrero de 2019];08(07):305-15. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ojo.2018.87033>
2. Maradit Kremers H, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, et al. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2 de septiembre de 2015 [citado 15 de febrero de 2019];97(17):1386-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4551172/>
3. Kennedy JW, Johnston L, Cochrane L, Boscainos PJ. Total Knee Arthroplasty in the Elderly: Does Age Affect Pain, Function or Complications? *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. Junio de 2013 [citado 15 de febrero de 2019];471(6):1964-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706666/>
4. Sousa A, Carvalho A, Pereira C, Reis E, Santos AC, Abreu M, et al. Economic Impact of Prosthetic Joint Infection - an Evaluation Within the Portuguese National Health System. *Journal of Bone and Joint Infection* [Internet]. 2018 [citado 15 de febrero de 2019];3(4):197-202. Disponible en: <http://www.jbji.net/v03p0197.htm>
5. Martínez-Pastor JC, Maculé-Beneyto F, Suso-Vergara S. Acute Infection in Total Knee Arthroplasty: Diagnosis and Treatment. *Open Orthop J* [Internet]. 14 de junio de 2013 [citado 15 de febrero de 2019];7:197-204. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731812/>
6. Alijanipour P, Parvizi J. Infection post-total knee replacement: current concepts. *Curr Rev Musculoskelet Med* [Internet]. 5 de abril de 2014 [citado 23 de febrero de 2019];7(2):96-102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4092195/>
7. Suzuki G, Ryu J, Saito S, Ishii T, Saigo K, Mori S, et al. Risk factors of infection after total knee arthroplasty. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. 2011;1(1):1-5.
8. Khan J, Ahmed R, Zahid T, Akhtar RR. Risk Factors of Infection in Total Knee Arthroplasty. *Journal of Rawalpindi Medical College*. 2017;21(3):253-6.
9. Pradella JGDP, Bovo M, Salles MJC, Klautau GB, Camargo OAP de, Cury R de PL. Infected primary knee arthroplasty: Risk factors for surgical treatment failure. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)* [Internet]. Septiembre de 2013 [citado 23 de febrero de 2019];48(5):432-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255497113001043>
10. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. Febrero de 2013;14(1):73-156.
11. Hawn MT, Richman JS, Vick CC, Deierhoi RJ, Graham LA, Henderson WG, et al. Timing of Surgical Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infection. *JAMA Surgery* [Internet]. 1 de julio de 2013 [citado 23 de febrero de 2019];148(7):649. Disponible en: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2013.134>
12. Young SW, Zhang M, Freeman JT, Vince KG, Coleman B. Higher cefazolin concentrations with intraosseous regional prophylaxis in TKA. *Clin Orthop Relat Res*. enero de 2013;471(1):244-9.
13. Young SW, Roberts T, Johnson S, Dalton JP, Coleman B, Wiles S. Regional Intraosseous Administration of Prophylactic Antibiotics is More Effective Than Systemic Administration in a Mouse Model of TKA. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. Noviembre de 2015 [citado 23 de febrero de 2019];473(11):3573-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586203/>

14. Stefánsdóttir A, Johansson D, Knutson K, Lidgren L, Robertsson O. Microbiology of the infected knee arthroplasty: report from the Swedish Knee Arthroplasty Register on 426 surgically revised cases. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(11-12):831-40.
15. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RSJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* agosto de 2008;90(8):1637-43.
16. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* abril de 2007;89(4):871-82.
17. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 23 de febrero de 2019];69(suppl_1):i37-40. Disponible en: https://academic.oup.com/jac/article/69/suppl_1/i37/773904
18. Hall CW, Mah T-F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 23 de febrero de 2019];41(3):276-301. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsre/article/41/3/276/3089981>
19. Toyofuku M, Inaba T, Kiyokawa T, Obana N, Yawata Y, Nomura N. Environmental factors that shape biofilm formation. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* [Internet]. 2 de enero de 2016 [citado 23 de febrero de 2019];80(1):7-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1058701>
20. 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.* noviembre de 2011;469(11):2992-4.
21. Xing D, Ma X, Ma J, Wang J, Chen Y, Yang Y. Use of anti-granulocyte scintigraphy with ^{99m}Tc-labeled monoclonal antibodies for the diagnosis of periprosthetic infection in patients after total joint arthroplasty: a diagnostic meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e69857.
22. Romanò CL, D'Anchise R, Calamita M, Manzi G, Romanò D, Sansone V. Value of digital telethermography for the diagnosis of septic knee prosthesis: a prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders* [Internet]. 4 de enero de 2013 [citado 23 de febrero de 2019];14(1):7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-7>
23. Aksoy SY, Asa S, Ozhan M, Ocak M, Sager MS, Erkan ME, et al. FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Marzo de 2014;41(3):556-64.
24. Plodkowski AJ, Hayter CL, Miller TT, Nguyen JT, Potter HG. Lamellated hyperintense synovitis: potential MR imaging sign of an infected knee arthroplasty. *Radiology.* Enero de 2013;266(1):256-60.
25. Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, Bernhardt GA, Zacherl M, Avian A, et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* agosto de 2013;471(8):2621-8.
26. Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodinger PM, Peric M, Summer B, Hapfelmeier A, et al. Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 3 de abril de 2013;95(7):644-51.
27. Fehring TK, Odum SM, Berend KR, Jiranek WA, Parvizi J, Bozic KJ, et al. Failure of irrigation and débridement for early postoperative periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* enero de 2013;471(1):250-7.
28. Roy ME, Peppers MP, Whiteside LA, LaZear RM. Vancomycin Concentration in Synovial Fluid: Direct Injection into the Knee vs. Intravenous Infusion. *The Journal of Arthroplasty* [Internet]. Marzo de 2014 [citado 23 de febrero de 2019];29(3):564-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540313006281>
29. Barrack RL, Berend KR, Cui Q, Fehring TK, Della Valle CJ, Gehrke T, et al. Cement spacers in periprosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* julio de 2013;57(2):328-9.
30. Voleti PB, Baldwin KD, Lee G-C. Use of static or articulating spacers for infection following total knee arthroplasty: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 4 de septiembre de 2013;95(17):1594-9.
31. Guild GN, Wu B, Scuderi GR. Articulating vs. Static antibiotic impregnated spacers in revision total knee arthroplasty for sepsis. A systematic review. *J Arthroplasty.* Marzo de 2014;29(3):558-63.

