

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



Efecto de la erradicación del estado de portador de  
*Staphylococcus aureus* en la incidencia de infección de prótesis  
articular

**TESIS DOCTORAL**

José María Barbero Allende

Alcalá de Henares, 2014



Hospital Universitario  
Príncipe de Asturias

Comunidad de Madrid

**D. EDUARDO MONTERO RUIZ**, Doctor en Medicina, Jefe de Sección en funciones del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, de Alcalá de Henares (Madrid).

INFORMO QUE:

D. José María Barbero Allende ha realizado, bajo mi dirección, en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, el trabajo de investigación que lleva por título **“EFECTO DE LA ERRADICACIÓN DEL ESTADO DE PORTADOR DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EN LA INCIDENCIA DE INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR”**.

El resultado de su investigación queda expuesto en el presente trabajo. Se trata de un estudio elaborado con rigor científico, estando conforme con las técnicas y metodología empleada así como con los resultados obtenidos. Una vez examinado y revisado, doy mi conformidad para que sea defendido y juzgado como Tesis para la obtención del grado de Doctor.

Para que así conste donde proceda, firmo la presente en Alcalá de Henares, a seis de marzo de dos mil catorce.

**Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina y Director del  
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas**

**INFORMA QUE:**

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D. **José María Barbero Allende** titulado "Efecto de la erradicación del estado de portador de *Staphylococcus Aureus* en la incidencia de infección de prótesis articular", realizado bajo la dirección del Dr. D. Eduardo Montero Ruiz, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a catorce de marzo de dos mil catorce.



**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



Efecto de la erradicación del estado de portador de  
*Staphylococcus aureus* en la incidencia de infección de prótesis  
articular

Memoria presentada por José María Barbero Allende  
para la obtención del grado de doctor

Alcalá de Henares, 2014

Director de tesis: Doctor Eduardo Montero Ruiz.  
Doctor en Medicina Interna. Jefe de Sección del Servicio de Medicina  
Interna. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares

# AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas las que han hecho posible que haya podido llegar hasta aquí y a las que tengo que agradecer su contribución.

En primer lugar al Dr. Eduardo Montero, director de esta tesis, por haber confiado en mí para hacerme partícipe de sus proyectos, por sus conocimientos estadísticos de los que tanto abusé, por sus consejos, su apoyo y aliento, sin los cuales quien sabe cuando se hubiera concluido este trabajo. Muchas gracias por haberme adentrado en el apasionante mundo de la investigación.

Al Dr. Joaquín López Álvarez, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Príncipe de Asturias, le tengo que agradecer muy especialmente la posibilidad de trabajar en lo que me apasiona. Espero poder retornar la confianza que depositó en mí desde el primer momento.

Al Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatológica y en especial a los Drs. Alfonso Vallés y Miguel Ángel Plasencia, por haberme concedido adentrarme en su territorio y permitirme desarrollar este trabajo. Indispensable fue la colaboración del Servicio de Microbiología del Hospital y especialmente le agradezco al Dr Juan Romanyk su ayuda y compromiso con el proyecto. También a todo el personal de Enfermería, tanto de la planta de hospitalización como de la consulta, sin cuya desinteresada colaboración esto hubiera sido imposible.

A mis compañeros de trabajo, a Ana, a Marta, a Ángela, a Rosa, a Luis, a Laura, por su ayuda cuando la necesité, por soportar el trabajo extra que les tocó y por los buenos momentos, que también los tuvimos. Muy especialmente a Virginia, con quien tantos años he tenido la enorme suerte de coincidir y de la que tanto aprendí. Siempre ha sido un placer trabajar con todos vosotros.

A los pacientes que aceptaron participar y han permitido nuevas oportunidades para otros.

A todos los profesores de los que, a lo largo de mi (largo) proceso de formación, he aprendido lo que ahora soy, de los que no solo he aprendido lo que viene en un libro de Medicina, sino también lo que de verdad significa ser médico.

Por supuesto, a mis padres, Martín y Camino, por estar desde el principio, por haberme hecho sentir muy querido, por haber sido mis mejores profesores, por seguir ahí, a pesar de todo. Aunque nunca podré devolveros todo lo que me distéis quiero aprovechar estas líneas para daros las gracias, por todo. Y un recuerdo muy especial para mis abuelos, que sé que estarían muy orgullosos de ver donde he llegado.

Y también a Esperanza, tú ya sabes por qué...

Aquí acaba una etapa muy especial de mi vida, que ha contribuido decisivamente en mi formación, y espero sea la entrada de otra igual de apasionante.

# **DEDICATORIA**

A mis padres,  
con Esperanza

“La Medicina es la ciencia de la incertidumbre  
y el arte de la probabilidad”.

Sir William Osler



# ÍNDICE

Índice	1
Listado de abreviaturas	4
Tablas y figuras	6
Resumen	9
1. Introducción. Estado actual del tema	10
1.1. Reseña histórica de la cirugía de artroplastia	11
1.2. Incidencia de la IPA	14
1.3. Impacto de la IPA	17
1.4. Patogenia de la IPA	20
1.5. Clasificación de la IPA	24
1.6. Etiología de la IPA	26
1.7. Factores de riesgo de la IPA	27
1.7.1 Factores preoperatorios	28
1.7.2 Factores relacionados con la indicación de la cirugía	31
1.7.3 Factores intraoperatorios	33
1.7.4 Factores postoperatorios	34
1.8. La importancia de <i>Staphylococcus aureus</i>	35
1.9. El estado de portador de <i>Staphylococcus aureus</i>	42
1.10. Efectividad de la descolonización en pacientes colonizados por <i>Staphylococcus aureus</i>	43

2. Hipótesis y objetivos	48
2.1. Justificación del estudio	49
2.2. Hipótesis	50
2.3. Objetivo principal	50
2.4. Objetivos secundarios	50
3. Pacientes y métodos	52
3.1. Selección de pacientes. Ámbito del estudio	53
3.2. Criterios de exclusión	53
3.3. Tipo de estudio	53
3.4. Período de estudio	53
3.5. Protocolo de intervención	54
3.6. Criterios diagnósticos	56
3.7. Variables de estudio	57
3.7.1. Variables preoperatorios	57
3.7.2. Variables intraoperatorias	62
3.7.3. Variables postoperatorias	62
3.8. Análisis estadístico	63
3.9. Análisis de costes	63
4. Resultados	65
4.1. Grupo control	66
4.1.1. Impacto de la IPA por <i>S. aureus</i>	69
4.2. Grupo de intervención	70
4.2.1. Resultados del test de cribado nasal	70
4.2.2. Incidencia de IPA en el grupo de intervención	71

4.3. Análisis comparativo de los grupos control e intervención	72
4.4. Análisis de costes	80
4.5. Resultados posteriores a la finalización del estudio	80
5. Discusión	82
5.1. Hipótesis principal	83
5.2. La importancia del post-operatorio	86
5.3. Resistencia a mupirocina	87
5.4. Posibilidad de selección de población bacteriana	88
5.5. Objetivos secundarios	89
5.5.1. Análisis de la incidencia de la IPA	89
5.5.2. Análisis de la microbiología de la IPA	89
5.5.3. Análisis de los factores de riesgo de la IPA	90
5.5.4. Análisis de costes del protocolo	91
5.6. Limitaciones	93
6. Conclusiones	96
7. Comunicaciones derivadas de la realización de esta tesis	98
8. Anexos	101
8.1. Anexo 1. Hoja de recogida de datos del grupo control	102
8.2. Anexo 2. Hoja de recogida de datos del grupo de intervención	103
9. Bibliografía	104

# LISTADO DE ABREVIATURAS

<b>AAOS:</b>	Asociación Americana de Cirujanos Ortopédicos
<b>ADA:</b>	Asociación Americana de Diabetología
<b>AR:</b>	Artritis Reumatoide
<b>ATB:</b>	Antibiótico
<b>ASA:</b>	Asociación Americana de Anestesiología
<b>CDC:</b>	Centros de Control de Enfermedades de Atlanta (EEUU)
<b>CMI:</b>	Concentración mínima inhibitoria
<b>COT:</b>	Cirugía Ortopédica y Traumatológica
<b>dl:</b>	decilitro
<b>DM:</b>	Diabetes mellitus
<b>DNAsa:</b>	Desoxirribonucleasa
<b>Dr.:</b>	Doctor
<b>EEUU:</b>	Estados Unidos de América
<b>EPINE:</b>	Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España
<b>gr:</b>	gramos
<b>HbA1:</b>	Hemoglobina glicosilada
<b>HTA:</b>	Hipertensión arterial
<b>IC:</b>	Intervalo de confianza
<b>IMC:</b>	Índice de masa corporal
<b>IPA:</b>	Infección de prótesis articular
<b>ITU:</b>	Infección del tracto urinario
<b>kg:</b>	kilogramos
<b>mg:</b>	miligramos
<b>NNISS:</b>	Sistema nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias (EEUU)
<b>NNT:</b>	Número necesario a tratar
<b>ns:</b>	no significativo
<b>OR:</b>	Odds Ratio
<b>P.:</b>	<i>Pseudomonas</i>
<b>PBP:</b>	Proteína ligadora de penicilina
<b>PCR:</b>	Reacción en cadena de la polimerasa

<b>RNA:</b>	Ácido ribonucleico
<b>S.:</b>	<i>Staphylococcus</i>
<b>S.A.:</b>	Sociedad Anónima
<b>SAMR:</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilín-resistente
<b>SAMS:</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilín-sensible
<b>SCN:</b>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos
<b>SIDA:</b>	Síndrome de la inmunodeficiencia humana
<b>spp.:</b>	especie
<b>SPSS:</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>SV:</b>	Sonda vesical
<b>UCI:</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>US\$:</b>	Dólares americanos
<b>VIH:</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VISA:</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> de sensibilidad intermedia a vancomicina
<b>VRSA:</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a vancomicina

# TABLAS Y FIGURAS

## Índice de tablas

Tabla 1. Incidencia histórica de IPA en prótesis de cadera	16
Tabla 2. Clasificación NNIS de la herida quirúrgica	28
Tabla 3. Riesgo NNIS de infección de herida quirúrgica	33
Tabla 4. Recomendaciones AAOS para el uso de profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica	55
Tabla 5. Criterios diagnósticos de IPA	56
Tabla 6. Criterios diagnósticos de DM	58
Tabla 7. Criterios diagnósticos de AR	58
Tabla 8. Criterios diagnósticos de Espondilitis Anquilosante	59
Tabla 9. Criterios diagnósticos de Artritis Psoriásica	59
Tabla 10. Criterios diagnósticos de Artritis Reactiva	59
Tabla 11. Índice de comorbilidad de Charlson modificado	60
Tabla 12. Clasificación del riesgo anestésico ASA	61
Tabla 13. Etiología de IPA en el grupo control	67
Tabla 14. Análisis univariante de los factores de riesgo de IPA en el grupo control	67
Tabla 15. Incidencia de IPA en cada turno en el grupo control	69
Tabla 16. Etiología de IPA en el grupo de intervención	71
Tabla 17. Comparativa de características de los pacientes del grupo control e intervención	72
Tabla 18. Comparativa de etiología de IPA del grupo control con respecto al de intervención	77

# Índice de figuras

Figura 1. Proyección del número de artroplastias primarias de cadera y rodilla en EEUU hasta 2030	14
Figura 2. Evolución histórica y proyección el número de IPA de rodilla y cadera en EEUU hasta 2020	18
Figura 3. Evolución histórica y proyección del coste de la IPA en EEUU hasta 2020	20
Figura 4. Cocos Gram positivos agrupados en racimos del género <i>Staphylococcus</i> . Visión en microscopio electrónico	36
Figura 5. Evolución de la resistencia a meticilina en el estudio EPINE 1990-2011	39
Figura 6. Evolución de la prevalencia de infección nosocomial por <i>S. aureus</i> sensible y resistente a meticilina en el estudio EPINE 1990-2011	39
Figura 7. Principales microorganismos en el Estudio de Prevalencia Europeo (EPPS) de infección nosocomial	41
Figura 8. Estructura química de la mupirocina	44
Figura 9. Estructura química de la clorhexidina	46
Figura 10. Comparación de la incidencia de IPA global del grupo control respecto al de intervención	74
Figura 11. Comparación de la incidencia de IPA por <i>S. aureus</i> y por bacterias diferentes de <i>S. aureus</i> del año control respecto al de intervención	75
Figura 12. Aislamientos totales de <i>S. aureus</i> de muestras de localización quirúrgica en el grupo control respecto al de tratamiento	76
Figura 13. Comparación de la incidencia de IPA por <i>S. aureus</i> en artroplastias electivas del grupo control respecto al de intervención	78
Figura 14. Comparación de la incidencia de IPA por <i>S. aureus</i> en artroplastias urgentes del año control respecto al de intervención	78

Figura 15. Comparación de la incidencia de IPA por bacterias diferentes de *S. aureus* entre pacientes colonizados por *S. aureus* y no colonizados en el grupo de intervención 79

Figura 16. Evolución histórica de la incidencia de IPA por *S. aureus* antes (2009-2010) y después de iniciar el protocolo (2011-2013), comparada con la incidencia de IPA por otras bacterias 81



# RESUMEN

**Introducción.** Se ha demostrado que la detección de los pacientes colonizados por *S. aureus* y su erradicación previene infecciones nosocomiales por el mismo en diferentes ámbitos médico-quirúrgicos. La IPA es una complicación en aumento cuyo principal agente causal es *S. aureus*.

**Material y métodos.** Estudio prospectivo de intervención. Se realizó estudio de detección de colonización nasal de *S. aureus* mediante cultivo en pacientes con indicación de artroplastia de cadera o rodilla en el Hospital Príncipe de Asturias, durante el período del 1 de Enero a 31 de Diciembre de 2011. A los pacientes colonizados se les indicó un tratamiento con mupirocina intranasal y baño con clorhexidina durante 5 días. Se comparó la incidencia de IPA por *S. aureus* respecto a un grupo control de pacientes a los que se realizó el mismo tipo de cirugía entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 2010.

**Resultados.** En el período de intervención se realizaron 416 cirugías de prótesis articular. Se realizó estudio de colonización nasal a 382 pacientes (91,8%) de los que 102 fueron positivos (26,7%) y recibieron tratamiento descolonizador. La incidencia de IPA por *S. aureus* a los 12 meses fue de 0,5% (2 casos) frente a 2,3% (9 casos) del grupo control (OR 0,2; IC 95% 0,4 a 0,9; p=0,04).

**Conclusiones.** En este estudio, un protocolo de detección de colonización nasal de *S. aureus* y descolonización de los pacientes portadores produjo un descenso de la incidencia de IPA por *S. aureus*.

# **1. INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

## 1.1 RESEÑA HISTÓRICA DE LA CIRUGÍA DE ARTROPLASTIA

Que se conozca, el ser humano padece artrosis, al menos, desde la era paleolítica<sup>1</sup>. Las prótesis articulares han supuesto un gran avance en el tratamiento de las artropatías crónicas y han logrado una importante mejoría en la calidad de vida para estos pacientes<sup>2,3</sup>, lo que ha provocado que la técnica se haya popularizado notablemente.

Hasta el siglo XIX, la amputación de la extremidad era la solución más ampliamente utilizada para el tratamiento de la patología articular<sup>4</sup>. Ya en la segunda mitad del siglo XVIII, el Dr. Henry Park, de la Enfermería Real de Liverpool, ciudad portuaria con intensa actividad comercial adonde acuden muchos marineros con lesiones antiguas en las extremidades, empieza a cuestionarse esta solución y plantea la posibilidad de la escisión de la articulación<sup>5</sup>. También el cirujano militar prusiano Johann Ulrich Bilguer clama contra el excesivo número de amputaciones en una Europa asolada por las guerras<sup>6</sup>. Sin embargo, en un mundo sin técnicas anestésicas, la facilidad de la amputación frente a otras técnicas la hace prevalecer.

Se atribuye al Dr. Anthony White del Hospital Westminster de Londres la que se considera primera artroplastia de resección, que realiza en 1821, en este caso de cadera, aunque con malos resultados sobre la estabilidad de la misma<sup>7</sup>.

La idea de realizar una cirugía para recuperar la movilidad de una articulación rígida data de pocos años después. En 1826, en el Hospital General de Pensilvania, el Dr. John Rhea Barton realiza, a un marinero de 21 años con rigidez de la cadera, una osteotomía correctora intertrocantérica sin anestesia en 7 minutos, con el fin de provocar en el postoperatorio una pseudoartrosis para que los extremos se recubrieran de fibrocartílago y se mantuvieran unidos por una cápsula fibrosa. Tres meses después de la cirugía el paciente caminaba con un bastón, aunque terminó perdiendo la movilidad a los 6 años<sup>8</sup>. La técnica es imitada durante los años siguientes con resultados desiguales y posteriormente el Dr. Auguste Stanislas Verneuil comunica el uso de partes blandas como material de interposición para evitar la anquilosis de la articulación, primero en una cirugía de mandíbula y después en la rodilla<sup>9</sup>. Otros cirujanos realizaron numerosos intentos con diversos materiales, pero sin buenos resultados<sup>4</sup>.

En esa época, la tuberculosis es la principal causa de artropatía. A finales del siglo XIX, el profesor Themistokles Glück presenta en el congreso de Berlín las primeras cirugías de resección de “tumores blancos” en rodilla, que sustituye por prótesis de tipo bisagra realizadas con un biomaterial, en este caso marfil<sup>10</sup>. Sin embargo, la recidiva de la tuberculosis es la norma, lo que provoca el fracaso de la técnica y su descrédito por parte de las sociedades científicas. En cualquier caso, al Dr. Glück se le atribuye el concepto de biocompatibilidad, el uso de materiales extraños que no son rechazados por el organismo, y también la introducción del término “artroplastia”<sup>4</sup>. Posteriormente se realizan, ayudados por la revolucionaria técnica del rayo X, intentos con platino, caucho y otros materiales, también sin mucho éxito<sup>11</sup>.

Ya en el siglo XX, para combatir la artritis piógena y tuberculosa, el Dr. Gathorne Robert Girdlestone populariza la cirugía que lleva su nombre consistente en resecar y artrodesar la articulación, sacrificando para ello la movilidad de la misma<sup>12</sup>. En contraposición, el Dr. Marius Nygaard Smith-Petersen diseña en los años 20 una artroplastia de interposición con moldes que recubren la cabeza del fémur, utilizando cristal, pero falla frecuentemente por rotura<sup>13</sup>. Posteriormente, su dentista le recomienda una aleación de cromo, cobalto y molibdeno llamada Vitalium que había sido recientemente introducida con éxito en procedimientos dentales, obteniendo mejores resultados (realizó más de 500 procedimientos)<sup>11</sup>.

Poco después aparecen las primeras prótesis de cadera metálicas tal y como las conocemos hoy en día. Primero son los hermanos Judet con prótesis acrílicas en los años 40<sup>14</sup>, que a día de hoy tiene el record de durabilidad (51 años)<sup>15</sup>, y posteriormente con acero inoxidable<sup>16</sup>. En 1948 Philip Wiles coloca una cúpula fijada en el cotilo para encajar una prótesis de acero inoxidable que sustituye la cabeza del fémur, fijándolo con tornillos, la cual es considerada la primera prótesis total de cadera no cementada<sup>17</sup>. Austin Moore en los años 40<sup>18</sup> y Frederick Thompson en los 50 perfeccionan el método de los hermanos Judet con prótesis realizadas con Vitallium<sup>19</sup>.

Sin embargo, el hito definitivo se logra cuando Sir John Charnley comienza a utilizar en los años 50, bajo el concepto de prótesis de baja fricción, un vástago de Vitalium y un acetábulo semiesférico de politetrafluoretilo (Teflón) que fija a la pelvis con un cemento de metacrilato como el que desde hacía tiempo utilizaban los dentistas y que había introducido en la cirugía de cadera el Dr Habousg unos años antes,

consiguiendo porcentajes de éxito superiores al 90%<sup>20,21</sup>. Desde entonces, con diferencias en los materiales de fabricación y fijación, se mantienen los principios de Charnley en prótesis de cadera cementada<sup>22</sup>, que además, primero el Dr. Gunston<sup>23</sup> y después el Dr. Insall<sup>24</sup>, trasladan posteriormente al diseño de prótesis de rodilla, que hasta entonces ofrecían peores resultados que las de cadera. Paralelamente se inicia el diseño de prótesis de cadera que no necesitan el uso de cemento y que prolongan la viabilidad de los implantes<sup>25</sup>.

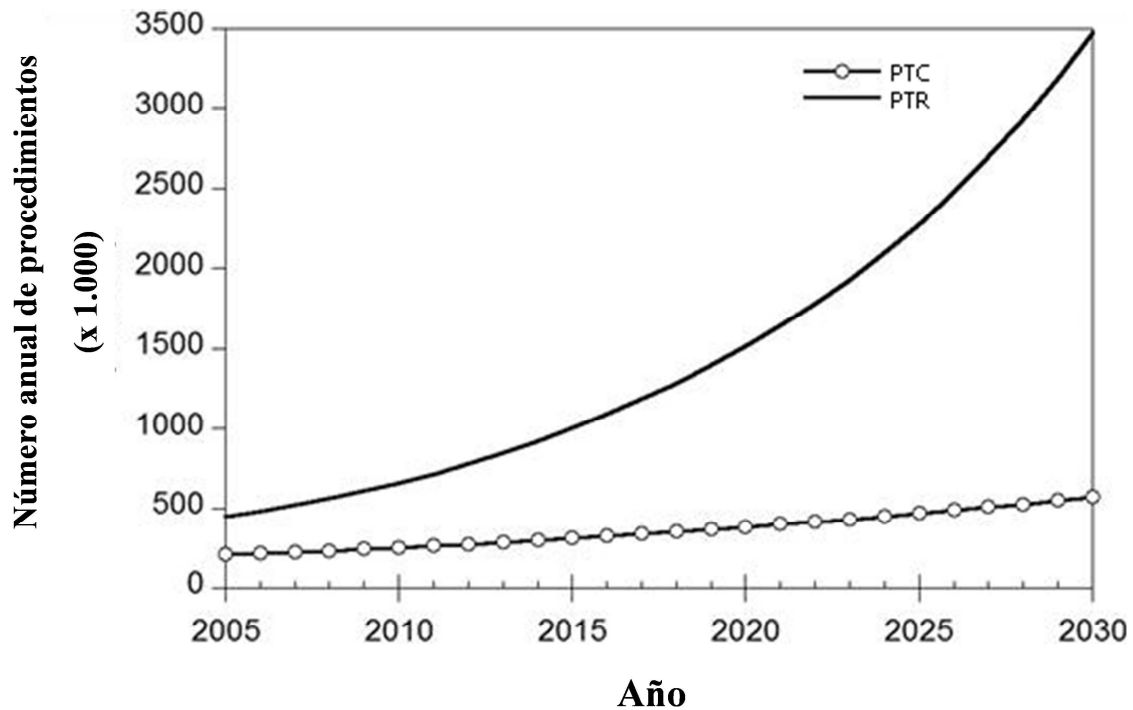
Además de posteriores modificaciones técnicas con el uso de nuevos materiales, pero manteniendo en síntesis los principios arriba mencionados, las mejoras de las técnicas quirúrgicas y anestésicas en los años sucesivos, acompañados del progresivo aumento de la esperanza de vida, han provocado un incremento exponencial en el número de pacientes que se someten a esta técnica<sup>26</sup>. Hoy en día las indicaciones de la artroplastia se han extendido a toda patología articular con dolor, deformidad o limitación de la movilidad que no responde a otros tratamientos, fundamentalmente en rodilla y cadera, aunque también se aplica a hombro, codo, muñeca o tobillo. Incluye patología degenerativa (artrosis, osteonecrosis, enfermedad de Paget...), inflamatoria (artritis reumatoide, psoriásica...), traumática (fractura de cadera o extremidad superior del húmero), tumoral, vascular (necrosis de cabeza o cóndilos femorales) o por microcristales (gota, condrocalcinosis)<sup>2,3</sup>.

En los casos de cadera y rodilla las prótesis incluyen dos componentes, en la cadera femoral y acetabular y en la rodilla femoral y tibial. En la artroplastia parcial de cadera o hemiarthroplastia únicamente se recambia el componente femoral, evitándose las complicaciones asociadas a la colocación del componente acetabular. Resulta así un procedimiento menos agresivo, de menor duración y sangrado, aunque funcionalmente causa mayor desgaste a largo plazo, por lo que se reserva fundamentalmente para la fractura subcapital de cadera del paciente anciano<sup>27</sup>.

De esta manera, tal es el éxito, que en un plazo de 15 años, en EEUU la tasa de artroplastias se ha multiplicado por 1,7 las de cadera y por más 3 las de rodilla, y en la actualidad se implantan cada año, sólo en EEUU, cerca de 1 millón de prótesis articulares de rodilla y cadera<sup>26</sup>. Se calcula que este país se gastó 42.300 millones de US\$ en artroplastias durante el año 2009<sup>28</sup>. Y la previsión es que continúe en aumento, estimándose que en 2030 la demanda de artroplastias de cadera y rodilla aumente un

175% y un 673%, respectivamente, hasta las 500.000 de cadera y 3,5 millones de rodilla (figura 1)<sup>26</sup>. En España se estiman alrededor de 30.000 procedimientos anuales<sup>29</sup>.

Figura 1. Proyección del número de artroplastias primarias de cadera y rodilla en EEUU hasta 2030 (modificado de Kurtz *et al*<sup>26</sup>).



PTC: prótesis total de cadera. PTR: prótesis total de rodilla.

## 1.2 INCIDENCIA DE LA IPA

La historia de la IPA transcurre de forma paralela a la de la artroplastia. Como en cualquier otra cirugía y, especialmente, cuando se utilizan dispositivos extraños implantables, una de las complicaciones más importantes es la infección, que hace fracasar muchos de los intentos anteriormente mencionados<sup>30</sup>.

Los conceptos de asepsia del Dr. Joseph Lister introducidos en la segunda mitad del siglo XIX<sup>31</sup>, con los excelentes resultados que hoy conocemos, permiten un gran desarrollo de las técnicas quirúrgicas en general. Sin embargo, cuando el propio Charnley populariza la cirugía de artroplastia, la incidencia de IPA alcanza cifras de casi

el 7%<sup>32</sup>. Posteriormente, el mismo autor consigue disminuir esta tasa al 1% con un control estricto del ambiente del quirófano con medidas tales como la implantación del flujo laminar o el aislamiento del quirófano del personal externo circulante, sin necesidad de usar antibioterapia profiláctica<sup>33</sup>.

Pero, además, se logra acortar la estancia hospitalaria, se utilizan mejores trajes intraoperatorios, se introduce material desechable, no se efectúan cirugías en presencia de infecciones concomitantes y, por supuesto, la experiencia ganada por los cirujanos durante estos años, consiguen también disminuir notablemente la incidencia de IPA<sup>34</sup>, aunque al no realizarse dentro de ensayos controlados no es posible conocer el impacto concreto de cada una de estas medidas<sup>35</sup>.

Sí se realizan ensayos con protocolos que utilizan antibióticos de manera profiláctica pericirugía, con resultados positivos tanto en cirugía ortopédica<sup>36,37,38</sup> como traumática<sup>39</sup>, lo cual es confirmado por distintos metanálisis<sup>40</sup>, al igual que en otras cirugías<sup>41</sup>, por lo que actualmente su uso está avalado y recomendado por distintas sociedades científicas<sup>42</sup> e incorporado a la práctica clínica habitual. El empleo de sistemas de ventilación con flujo de aire ultralimpio también ha demostrado su eficacia<sup>43</sup>.

En la tabla 1 se observa la evolución histórica de las tasas de incidencia de infección de la prótesis de cadera comunicadas desde mediados del siglo XX, con el pronunciado descenso que se consigue a partir de los años 70<sup>44</sup>.

En la actualidad, la IPA se ha convertido en una complicación no frecuente, aunque existen variaciones en las series publicadas. En las comunicaciones anglosajonas se refieren tasas de incidencia de entre el 1 y el 2%<sup>45-47</sup>, incluso en algunos estudios menores del 1%<sup>48-50</sup>, mientras que en las series españolas la incidencia se eleva hasta el 3-5%<sup>51-55</sup>. Las artroplastias de rodilla tienen una incidencia de aproximadamente el doble que las de cadera<sup>29</sup>.

¿Son peores los resultados españoles por algún motivo? Los estudios epidemiológicos presentan variaciones en su diseño que hace que no sea fácil compararlos entre ellos. En primer lugar, hay muchas diferencias en la terminología que pueden crear confusión: aunque en la mayoría de publicaciones se habla de infección de prótesis articular<sup>46,51-53,56-59</sup>, en otras es referido como infección relacionada con prótesis

articular<sup>29,54</sup>, infección asociada a prótesis articular<sup>60</sup>, infección de prótesis profunda<sup>61</sup>, infección después de artroplastia<sup>62-64</sup>, infección periprotésica<sup>48,50,65</sup>, infección después de reemplazo articular<sup>37,49,55,66</sup>, artritis séptica después de artroplastia<sup>67</sup>, infección del sitio quirúrgico en artroplastia<sup>68</sup>, infección profunda del sitio quirúrgico<sup>69</sup>, infección profunda después de reemplazo<sup>70</sup> o infección de herida en cirugía de artroplastia<sup>71</sup>.

Tabla 1. Incidencia histórica de IPA en prótesis de cadera (modificado de Sessa <i>et al</i> <sup>44</sup> ).		
Autores	Años	Incidencia
Charnley	1969	6,8%
Wilson	1972	11%
Patterson	1972	8,2%
Brady	1975	1,3%
Hill	1981	1,5%
Salvati	1982	2%
Lidwell	1982	1,5%
Schutzer	1988	1,2%
Fitzgerald	1995	0,5%
Di Giovanni	2000	1%
Joseph	2003	0,3-2%
Phillips	2003	0,5-2%
Sessa	2006	2,2%

Asimismo, difieren en el período de seguimiento, aunque en la mayoría son 12 meses<sup>48,50,54,55,67</sup>, en otros es de 1 mes<sup>56</sup>, 18 meses<sup>70</sup>, 24<sup>51,53</sup> o incluso hasta 5<sup>46</sup> y 10 años<sup>47,71</sup>. En algunos estudios no está prefijado el tiempo de evolución, se analiza una cohorte de pacientes que se intervinieron en un determinado período de tiempo y cada paciente tiene un período de seguimiento diferente<sup>72</sup>.

Existen también diferencias en los criterios de inclusión de los pacientes. En primer lugar, no todos los trabajos utilizan los mismos criterios diagnósticos. Aunque la



mayoría utilizan los referidos por Del Pozo<sup>60</sup>, otros utilizan los de los CDC para la infección de herida quirúrgica<sup>49</sup>, o incluso sus propios criterios diagnósticos<sup>48</sup>.

Además, algunas publicaciones que comunican incidencias menores del 1% únicamente incluyen artroplastias electivas primarias<sup>48,64</sup>, es decir, excluyen las prótesis que se indican de forma urgente (por ejemplo, por fractura de cadera). Otras series excluyen los pacientes con IPA previa<sup>46</sup> o los recambios protésicos<sup>48</sup>, todos los cuales se han demostrado ser factores de riesgo de IPA<sup>59,72</sup>. También, el hecho de que algunas series sean de hospitales monográficos ortopédicos<sup>49</sup> podría explicar que sus resultados sean mejores, al poseer su personal mayor experiencia.

La incidencia que estima el sistema de vigilancia NNIS de los EEUU está en torno al 2%<sup>65,73</sup>, lo cual probablemente se ajuste más a la realidad.

### **1.3 IMPACTO DE LA IPA**

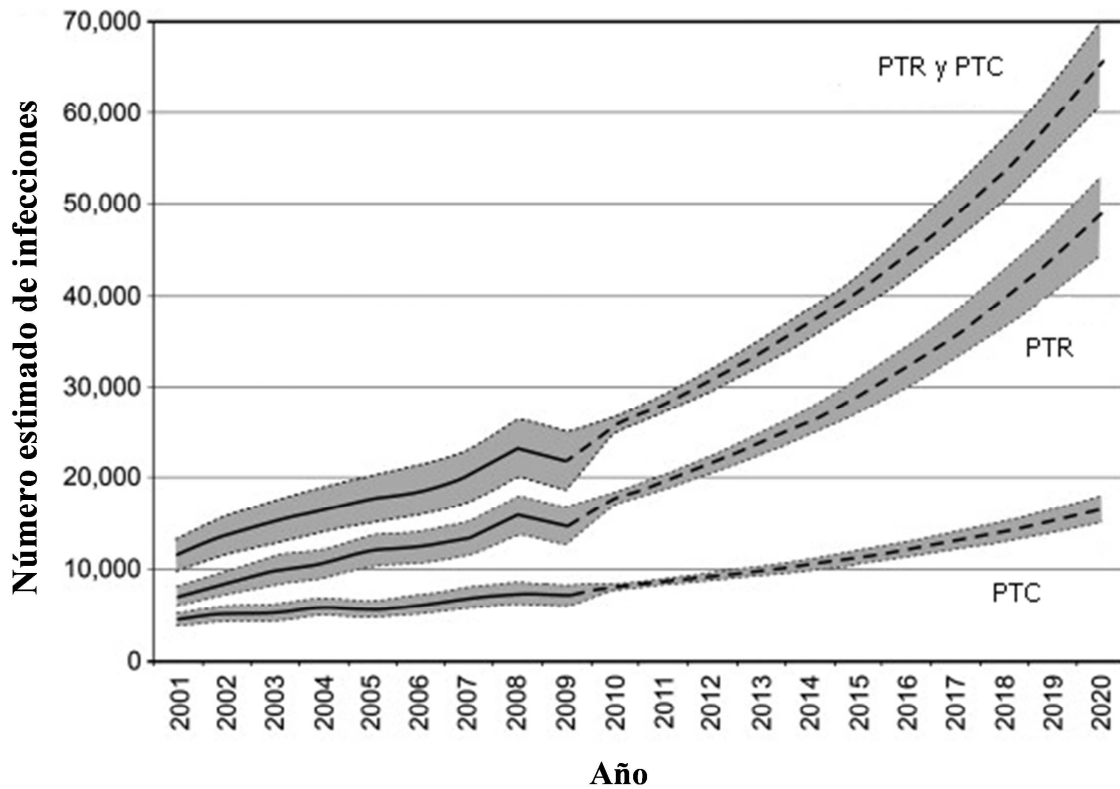
En cualquier caso, a pesar de la no muy alta incidencia, la situación anteriormente mencionada del enorme crecimiento de los pacientes a los que se les indica este procedimiento, conlleva, de la misma manera, un incremento en el número absoluto de casos de IPA.

Así, por ejemplo, en EEUU se ha producido un crecimiento del número de hospitalizaciones por IPA del 63% y del coste derivado de la misma de un 45% entre 1997 y 2004<sup>74</sup>. En el año 2004 se calcula que hubo aproximadamente 10.000 IPA en los EEUU<sup>26</sup> y en el global de la primera década del siglo XXI hubo en los hospitales estadounidenses 159.000 procesos relacionados con IPA<sup>65</sup>.

Si la demanda de artroplastias continúa creciendo como se comentaba previamente, es previsible que, si no se ponen en marcha nuevas medidas para mejorar la situación, estas cifras continúen incrementándose. Si se espera que en el año 2030 en EEUU se implanten alrededor de 4 millones de prótesis de cadera y rodilla<sup>26</sup>, con una incidencia de IPA en torno al 2%, eso significaría aproximadamente entre 60 y 80 mil casos nuevos cada año (figura 2). La buena noticia es que, a pesar de que los pacientes

con IPA son cada vez más mayores y con mayor comorbilidad, los costes por ingreso no han aumentado, incluso la estancia media por IPA ha disminuido<sup>65</sup>.

Figura 2. Evolución histórica y proyección del número de IPA de rodilla y cadera en EEUU hasta 2020 (modificado de Kurtz *et al.*<sup>65</sup>).



PTR: prótesis total de rodilla. PTC: prótesis total de cadera.

La IPA es, en la mayoría de los casos, una infección nosocomial (de herida quirúrgica) y todas las infecciones nosocomiales suponen un elevadísimo coste sanitario. Así, por ejemplo en un estudio realizado en Inglaterra se estimó que el gasto aproximado que supone la infección de la herida quirúrgica es de más de 900 millones de libras al año. Y lo de menos es el tratamiento específico, es decir, el tratamiento antibiótico, que apenas supone el 2-4% del total del coste. El mayor volumen del gasto se lo lleva la estancia hospitalaria, con alrededor del 30%, a lo que hay que añadir la realización de nuevas pruebas diagnósticas, la necesidad de nuevas cirugías, otros tratamientos médicos, consumibles y gastos administrativos<sup>75</sup>.

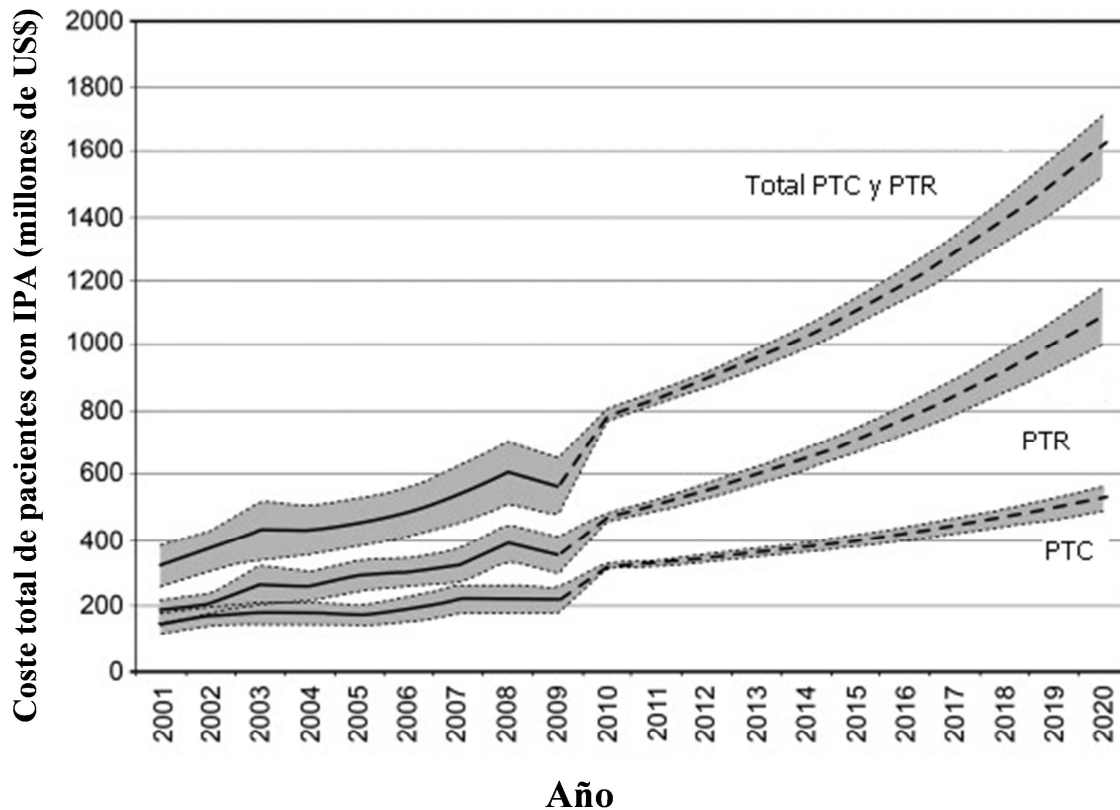
En general, se estima que la infección de la herida quirúrgica prolonga la estancia hospitalaria, de media, 6-10 días, duplica el riesgo de muerte, eleva el 60% la estancia en UCI, quintuplica la tasa de rehospitalización y triplica el coste del proceso sin la infección<sup>76-78</sup>.

En el caso concreto de la cirugía de prótesis articular, se ha calculado que, en nuestro país, el coste global de una artroplastia primaria asciende a más de 7.000 euros, de los cuales el monto más importante corresponde a la estancia hospitalaria<sup>79,80</sup>. Este dato es similar al de otros países de nuestro entorno<sup>28</sup>. La IPA cuesta, solo en gastos por hospitalización, en torno a 30.000 US\$, sin incluir los servicios de los médicos, los gastos farmacéuticos, de rehabilitación o los cuidados domiciliarios<sup>65</sup>. Hay estudios que elevan el gasto total a 10 veces el coste del proceso sin infección, habiéndose calculado en torno a los 50.000 US\$<sup>81</sup> y en el caso de los recambios protésicos de hasta 90.000<sup>65</sup>. En EEUU se calcula que la factura de la IPA asciende a casi 280 millones de US\$ al año, contando solo con los costes hospitalarios<sup>74</sup>. Siguiendo con las estimaciones anteriormente mencionadas, el creciente número de IPA supondría que el coste anual a finales de esta década aumentaría por 5, hasta los 1.600 millones de US\$ (figura 3)<sup>65</sup>.

Es fácilmente comprensible el enorme impacto que la IPA genera también sobre el paciente. En primer lugar, la infección anula el efecto que se persigue con la artroplastia, es decir, el paciente no solo no recupera la funcionalidad de la articulación o el alivio del dolor, sino que en ocasiones lo empeora. Además, el paciente se debe someter a rehospitalizaciones, largos ciclos antibióticos y nuevos procedimientos quirúrgicos que a veces suponen la pérdida del implante y la necesidad subsiguiente de una nueva prótesis (de hecho, es una de las principales causas de recambio de prótesis de cadera<sup>82</sup> y rodilla<sup>83</sup>), aunque en algunos casos ni siquiera es posible el reimplante, perdiendo así la movilidad de la articulación, con la enorme discapacidad que ello supone<sup>59</sup>. A esto hay que añadirle una mortalidad no despreciable, que en mayores de 60 años puede alcanzar el 8%<sup>59</sup>.

Definitivamente, la IPA se ha convertido en un “problema de salud pública de primera magnitud en países desarrollados”<sup>29</sup>.

Figura 3. Evolución histórica y proyección del coste de la IPA en EEUU hasta 2020 (modificado de Kurtz *et al.*<sup>65</sup>).



US\$: dólares americanos. PTC: prótesis total de cadera. PTR: prótesis total de rodilla.

#### 1.4 PATOGENIA DE LA IPA

Una prótesis articular se puede infectar por dos mecanismos. Puede ocurrir por vía endógena por reactivación de un proceso infeccioso quiescente durante la colocación de la prótesis, o desde un foco infeccioso a distancia por vía hematogena durante un episodio de bacteriemia<sup>84</sup>. Esto último puede ocurrir en cualquier momento después de la implantación de la prótesis, aunque es mayor en los primeros meses del implante. Así, en un estudio se observó que la tasa de infección fue de 0,9% en los 2 primeros años tras la cirugía y bajó al 0,2% en los 6 siguientes<sup>29</sup>.

La IPA puede producirse también por vía exógena a través de una solución de continuidad que se establece sobre la piel que se encuentra por encima del implante. Esto bien puede deberse a un procedimiento diagnóstico o terapéutico agresivo (como una artrocentesis), un proceso infeccioso contiguo o, más habitualmente, la misma

cirugía de implantación de la prótesis<sup>84</sup>. En este caso, la IPA se convierte en un tipo de infección de herida quirúrgica<sup>78</sup>.

Se supone que la gran mayoría de las infecciones de la herida quirúrgica se adquieren en el momento mismo de la intervención. Esto debe ocurrir así porque en ocasiones el agente causal se ha encontrado también en las manos del cirujano responsable o en otras localizaciones de la piel del paciente. Además, las medidas preventivas que se llevan a cabo en el momento de la intervención consiguen reducir de manera muy notable su incidencia<sup>85</sup>.

Todas las heridas quirúrgicas están contaminadas, dependiendo de las medidas de asepsia empleadas el inóculo será mayor o menor. Dicha contaminación puede provenir vía exógena desde el personal quirúrgico o los materiales utilizados en la cirugía o más frecuentemente vía endógena del propio paciente, bien de su flora residente local, bien desde otros focos infecciosos a distancia<sup>85</sup>.

Pero la particularidad patogénica que posee la IPA es la interacción de un implante externo con el tejido del huésped y con las bacterias<sup>86</sup>. Una vez colocado el implante, el organismo reacciona con adhesión al mismo de diversas proteínas y glicoproteínas. Sobre esta superficie, tanto las células tisulares como los microorganismos pueden adherirse en lo que se ha denominado la carrera por la superficie<sup>87</sup> desencadenando la infección si son los segundos los que “ganan”.

Cuando los tejidos se ven sometidos a un traumatismo se destruyen las cubiertas biológicas naturales (periostio, endotelio...) y los vasos sanguíneos y linfáticos que constituyen la red defensiva local ante la infección. Además, la presencia de fragmentos óseos o cuerpos extraños y la formación de hematomas proporcionan un ambiente favorecedor para la colonización bacteriana<sup>86</sup>.

La adherencia bacteriana a una superficie está determinada por la interacción entre su membrana, el sustrato y el ambiente que rodea a ambos. En el caso de las cirugías con implantes, como es el caso de las prótesis articulares, inicialmente las bacterias se adhieren por mecanismos físico- químicos inespecíficos como fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas y de polaridad. Pero además, muchas bacterias poseen la capacidad de adherirse a ellas mediante unas proteínas llamadas adhesinas<sup>86</sup>.

Tanto *S. aureus* como, en menor medida, *S. epidermidis*, poseen proteínas unidas al peptidoglicano de su superficie, llamadas genéricamente MSCRAMM (acrónimo en inglés de componentes de la superficie bacteriana que reconocen las moléculas de adhesión de la matriz celular), que son capaces de adherirse al implante. Entre ellas se encuentran el ácido teicoico que se une al fibrinógeno, las proteínas FnBPA y ClfA que se adhieren a la fibronectina, la proteína Cna que se une al colágeno o la proteína asociada a la biocapa Bap que permite la unión al poliestireno. También los bacilos Gram negativos poseen otras adhesinas, con diferente capacidad de adhesión que las de los *Staphylococcus*, lo que explica que tengan distinto poder de colonización según los biomateriales (por ejemplo, la fimbria *p* de *Escherichia coli* le permite provocar infecciones asociadas a sondas vesicales más que a catéteres venosos)<sup>87</sup>.

Una vez el microorganismo ha sido capaz de adherirse puede proliferar, dependerá de su poder patógeno y de la capacidad de respuesta del huésped la posibilidad de provocar una infección. En el caso de la existencia de un implante externo esta capacidad está reducida porque se produce una disminución de la migración celular y de la actividad de fagocitosis sobre las superficies inertes<sup>88</sup>, de tal manera que el microorganismo necesita mucho menor inóculo para ser capaz de generar infección<sup>89</sup>. Así, los microorganismos, sobre todo los *Staphylococcus* y en menor medida los Gram negativos, pueden fabricar una matriz de polisacáridos que excreta al exterior formando una biopelícula o *biofilm* que es capaz de aislar a las bacterias y hacerlas inaccesibles al sistema inmunológico. Este fenómeno permite que también otros agentes, que en condiciones normales no son capaces de producir infección y son comensales habituales de la flora cutánea, puedan provocar dicha infección<sup>90</sup>.

Para la formación de dicho *biofilm* las bacterias utilizan un sistema de comunicación llamado *quorum sensing* que regula la expresión conjunta de varios genes que codifican diferentes factores de virulencia. A través de la producción de diversas moléculas por las mismas bacterias, que tienen un verdadero efecto paracrino, este sistema se activa cuando la población bacteriana alcanza un número suficiente (y paralelamente la producción de dichas sustancias) que hace que dicha población actúe de forma coordinada, en este caso para fabricar la biopelícula<sup>91</sup>. Tal es su importancia que estudios *in vitro* y en animales han demostrado que la inhibición de estas señales es capaz de impedir la producción del *biofilm*, aunque desafortunadamente esto no se ha

podido trasladar a la clínica diaria por la toxicidad para el ser humano de los inhibidores utilizados hasta ahora<sup>92</sup>.

Pero el *biofilm* no sólo impide la acción de los mecanismos defensivos del individuo. También los antibióticos ven reducida su capacidad de acción por diferentes mecanismos. Por ejemplo, los *biofilms* producidos por *Pseudomonas aeruginosa* y *S. epidermidis* alteran la difusión de carbapenems y glucopéptidos, respectivamente, por un mecanismo de barrera física. También la alteración del crecimiento bacteriano dentro de la biocapa, donde existen menores nutrientes y por tanto menor proliferación bacteriana, provoca que haya menos dianas para la acción de los antibióticos (como por ejemplo ocurre con los betalactámicos y los cocos Gram positivos o las quinolonas para *P. aeruginosa*). Además, en el interior de la biopelícula se crea un microambiente con alteración del pH, la pO<sub>2</sub> o la cantidad de agua, que puede inactivar el antibiótico, como ocurre con aminoglucósidos y tetraciclinas en las biocapas que fabrica *P. aeruginosa*<sup>92</sup>.

En principio, la menor actividad de los antibióticos no se debe a un auténtico mecanismo de resistencia codificado genéticamente o a selección de mutantes resistentes. De hecho, cuando se retira el material sobre el que se establece la biocapa o las bacterias se desprenden de esta, “recuperan” su sensibilidad a la acción antibiótica. Sin embargo, se ha especulado que, además, las biocapas favorecen la aparición de mecanismos de resistencia expresados en las bacterias plactónicas a través del mencionado *quorum sensing* como se ha demostrado con la desregulación de genes codificadores de betalactamasas o bombas de expulsión activa de azitromicina en infecciones provocadas por *P. aeruginosa*. También dentro de la biocapa pueden transmitirse de manera horizontal elementos genéticos codificados por plásmidos como ocurre con las enterobacterias, que pueden transferirse genes que les confieren resistencias a múltiples antibióticos<sup>92</sup>.

También el mismo material sobre el que se establece el *biofilm* puede conferir mayor resistencia a la acción de los antibióticos, como por ejemplo ocurre con el látex siliconizado, donde los carbapenems presentan mucha menor actividad debido al cinc que contiene, que induce genes de expresión de bombas de expulsión activa en *P. aeruginosa*<sup>93</sup>.

En cualquier caso, se produce un aumento en la concentración bactericida mínima de los antibióticos, que pueden requerir concentraciones hasta 1.000 veces superior a la estándar para mantener su actividad. Sin embargo, este fenómeno no afecta a todos los antibióticos por igual. Por las razones anteriormente comentadas, aminoglucósidos, betalactámicos y glucopéptidos son menos activos sobre el biofilm, mientras que quinolonas, oxazolidinonas (linezolid), lincosamidas o rifampicina mantienen mayor actividad<sup>29,92</sup>.

Probablemente, *S. epidermidis* sea el agente con mayor capacidad para formar *biofilms*, constituido por dos fracciones polisacáridas que se denominan polisacárido de adhesión intercelular. *S. aureus* también excreta una proteína de adherencia extracelular que forma la biocapa<sup>86</sup>.

El *biofilm*, además, se produce con gran rapidez (puede estar completo en 7 días)<sup>94</sup>. Y en algunos casos, en las capas más profundas de esa biocapa, en un medio con escasa oxigenación y pH bajo, las bacterias pueden quedar en un estado metabólico latente que explica el retraso en semanas, meses o incluso años en la presentación de manifestaciones clínicas<sup>95</sup>.

En suma, una suerte de inmunodepresión local, la capacidad de adhesión bacteriana cuando se implanta un material extraño y la formación del biofilm, que aísla a las bacterias de las defensas y torpedea la acción antibiótica, determinan el origen de la infección y la dificultad de su erradicación.

## 1.5 CLASIFICACIÓN DE LA IPA

Existen varias clasificaciones de IPA, que atienden fundamentalmente a 2 conceptos, el momento de aparición y el mecanismo patogénico que, como se comentaba en el apartado anterior, están íntimamente relacionados.

La clasificación que ha adquirido mayor popularidad es la de Tsukayama<sup>29,60,96</sup>, pues tiene implicaciones sobre el tipo de tratamiento.

Se habla de infección aguda precoz la que aparece dentro de las primeras semanas postoperatorias y se considera es adquirida en el momento del acto quirúrgico



por contaminación directa del campo. Suele dar manifestaciones clínicas floridas. Tsukayama considera estas infecciones las que aparecen las 4 primeras semanas tras la cirugía<sup>96</sup>, pero otros autores amplían ese plazo a 12 semanas<sup>58</sup>. En el tratamiento de esta forma se puede considerar mantener la prótesis realizando un lavado quirúrgico con desbridamiento local.

La infección crónica tardía aparece posterior al primer mes postoperatorio. Es causada por microorganismos poco agresivos o con bajo inóculo que pueden manifestarse meses o años después de la intervención. La clínica es más larvada y el diagnóstico más difícil. En esta forma, la extracción de la prótesis es mandataria, cambiándola por otra nueva en 1 o 2 tiempos<sup>29,58</sup>.

La infección hematógena aguda se produce, independientemente del tiempo de evolución desde la colocación del implante, por una bacteriemia desde otro foco, generalmente dental, cutáneo o urinario<sup>97</sup>, con una clínica similar a la infección precoz o, en ocasiones, con la aparición de dolor en una prótesis previamente indolora. El tratamiento es similar a las formas agudas<sup>29,58</sup>. El mayor riesgo ocurre en las bacteriemias por *S. aureus*, estimándose que puede llegar hasta un 30%, más frecuentemente en la rodilla<sup>98</sup>.

La infección con cultivos intraoperatorios positivos se refiere a la presencia de infección en una prótesis que se recambia por aflojamiento, que inicialmente era considerado aséptico, pero que en los cultivos que se toman en el momento de la cirugía de recambio se demuestra la existencia de un microorganismo, responsable real de dicho aflojamiento. El tratamiento se realiza exclusivamente con antibioterapia dirigida al agente causal y no es necesario nuevas cirugías<sup>58</sup>.

Existen algunas matizaciones dentro de esta clasificación. Así, Zimmerli *et al* hablan de infecciones retardadas a las que se presentan entre los 3 y los 24 meses de la cirugía<sup>58</sup>. Como las agudas, se asume que se adquieren también en el momento de la cirugía, pero son debidas a agentes menos patógenos o con menor inóculos, lo que provoca un curso clínico más subagudo. Como las crónicas, que establecen a partir de 24 meses, el tratamiento pasaría por la retirada de la prótesis infectada. Barberán *et al* establecen ese período, al que denominan infección intermedia, entre el 2º y el 6º mes posterior a la cirugía<sup>84</sup>.

El concepto es importante porque si asumimos que tanto esta forma intermedia o retardada como la aguda se adquieren en el momento de la cirugía, con independencia del momento en que se manifiesten en virtud de los mecanismos anteriormente mencionados (poder patógeno del agente causal, estado inmunológico del huésped...), se puede afirmar que son infecciones nosocomiales. LA IPA es, por tanto, en sus formas aguda y retardada/ intermedia, un tipo de infección de herida quirúrgica. Es decir, ambas entidades podrían prevenirse con medidas implementadas en el período perioperatorio.

En el hospital Príncipe de Asturias, antes de realizarse la intervención de esta tesis, la proporción de infecciones era 50% las agudas, 35,7% las intermedias, 7,1% las crónicas, 7,1% las hematógenas y 0% las infecciones con cultivo intraoperatorio positivo. Es decir, la gran mayoría de las IPA eran de origen nosocomial (agudas e intermedias)<sup>99</sup>.

## 1.6 ETIOLOGÍA DE LA IPA

La microbiología de la IPA varía en cada una de las formas clínicas, aunque en general predominan los cocos Gram positivos y dentro de estos, el género *Staphylococcus*, tanto coagulasa positivo como negativos, alcanzando hasta el 75% de los casos<sup>29,60</sup>.

Aunque en la mayoría de revisiones se da como más frecuente a los SCN<sup>44,60</sup>, si se considera cada especie por separado las series suelen mostrar a *S. aureus* como el agente infeccioso más importante<sup>47,48,50,52,57,71</sup>. Aunque también hay otras publicaciones, más antiguas y de mayor tiempo de seguimiento, en las que predomina *S. epidermidis*<sup>46,63,100</sup>. Esto es debido a que *S. aureus* suele provocar infecciones agudas precoces y hematógenas, mientras que los SCN causan infecciones tardías e infecciones con cultivo intraoperatorio positivo en las artroplastias de revisión<sup>29,62</sup>. Por ese motivo, la profilaxis antibiótica en la cirugía de artroplastia se realiza con antibióticos con cobertura principalmente para los cocos Gram positivos, de elección la cefazolina, vancomicina en caso de alergia a los betalactámicos<sup>78,101</sup>.

Otros Gram positivos, comensales habituales de la piel de bajo poder patógeno como *Propionibacterium acnes* o *Corynebacterium spp*, pueden causar también IPA, aunque en menor porcentaje. También los *Streptococcus*, particularmente *Enterococcus spp*, son responsables entorno al 10-15%<sup>29,44,58,60</sup>.

Los bacilos Gram negativos, incluyendo enterobacterias y *Pseudomonas* oscilan entre el 15 y el 30% de los casos, los anaerobios participan en el 2-3%. En torno al 10% son polimicrobianas y en un porcentaje similar no se consigue realizar diagnóstico microbiológico<sup>29,44,58,60</sup>.

Además de *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* y las enterobacterias también pueden ser causantes de infecciones hematógenas<sup>29</sup>.

## 1.7 FACTORES DE RIESGO DE LA IPA

Además de las diferencias en cuanto a la incidencia de la IPA, también existe mucha variabilidad en las publicaciones que estudian los factores de riesgo, a veces incluso contradictorios, y es que no en todas se analizan los mismos factores.

Si la IPA precoz y retardada/ intermedia son una infección de herida quirúrgica los factores de riesgo serán, en general, los mismos que esta. La infección de la herida quirúrgica es la tercera infección nosocomial más frecuente y la primera entre los pacientes quirúrgicos<sup>78</sup>. Es clasificada por los CDC en superficial, profunda y de órgano/espacio (tabla 2), que es a la que correspondería la IPA (el espacio articular)<sup>102</sup>. Para que una infección se considere nosocomial se establece un factor de tiempo que incluye los 30 primeros días después de la cirugía, pero por los motivos anteriormente mencionados, se prolonga hasta 1 año si la cirugía es con implante de material externo, como sería el caso de las prótesis articulares, o lo que es lo mismo, las infecciones de las cirugías con implante se considera que se adquieren en el hospital hasta 1 año después de su colocación<sup>103</sup>.

Tabla 2. Clasificación NNIS de la herida quirúrgica <sup>102</sup> .		
Tipo	Afectación	Clínica
Superficial	Piel o tejido subcutáneo	- Drenaje purulento o, - Aislamiento de microorganismos en la incisión superficial o, - Dolor, hinchazón, rubor o calor local.
Profunda	Plano fascial y/o muscular	- Drenaje purulento de incisión profunda pero no de órgano/ espacio o, - Dehiscencia de incisión profunda o abierta por el cirujano ante la presencia de fiebre o dolor o, - Absceso de la incisión profunda en la exploración.
De órgano/ espacio	Cualquier parte de la anatomía, aparte de la incisión, que fue manipulada o abierta en la cirugía	- Drenaje purulento de un drenaje colocado en un órgano/ espacio o, - Aislamiento de microorganismos en cultivos tomados en fluidos o tejidos de órgano/ espacio o, - Absceso en órgano/ espacio

NNIS: Sistema nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias (EEUU).

Los factores de riesgo pueden dividirse en derivados del paciente o prequirúrgicos, relacionados con el tipo de cirugía y su desarrollo o intraoperatorios y aquellos que concurren después de la misma durante el postoperatorio<sup>104</sup>.

### 1.7.1 Factores preoperatorios

Los factores preoperatorios incluyen, de manera global, todas aquellas situaciones personales de inmunosupresión que favorecen el desarrollo de una infección, como son la edad, la malnutrición (referido tanto a la desnutrición como a la

obesidad), el tabaquismo, la DM o el uso crónico de esteroides u otra medicación inmunosupresora<sup>104</sup>.

En el caso concreto de la IPA existen algunas salvedades y, en ocasiones, resultados contradictorios. Por ejemplo, aunque en la mayoría de estudios no se observan diferencias en cuanto al género, en algunos existe mayor riesgo para los varones<sup>49,64</sup>, mientras que en otro el exceso de riesgo es para las mujeres<sup>68</sup> (aunque solo en el análisis univariante, perdiéndose la significación estadística en el multivariante).

La edad es un factor conocido de riesgo para infección de herida quirúrgica<sup>104</sup>, pero curiosamente no se analiza en la mayoría de estudios de IPA, aunque en los que se ha hecho sí se relaciona con esta<sup>68,105</sup>.

También se han encontrado diferencias en relación con el estatus socioeconómico del paciente<sup>105</sup>, lo cual posiblemente explique que en países como EEUU, se hayan encontrado diferencias raciales, con mayor incidencia de IPA en las minorías hispana y afroamericana<sup>106</sup>.

Las comorbilidades son un factor muy importante para el riesgo de infección de la herida quirúrgica y también de la IPA. Uno de los más importantes es la DM, conocida situación inmunodepresora que, al igual que para otras infecciones comunitarias y nosocomiales, en muchos estudios se demuestra como un factor de riesgo de IPA<sup>50,51,67,107-109</sup>, aunque no en otros<sup>46</sup>. Pero no sólo la DM como tal es factor de riesgo, sino que además existe una tendencia positiva hacia la asociación entre los niveles de glucosa perioperatoria con la IPA en pacientes tanto diabéticos como no diabéticos y hay mayor riesgo en los diabéticos con peor control glucémico<sup>50,110</sup>. Sin embargo, en otras publicaciones no se encontraron diferencias en la tasa de IPA entre los diabéticos según su nivel de HbA1<sup>108</sup>, como tampoco entre los que se trataban con insulina (generalmente pacientes con mayor tiempo de evolución de la DM y peor control glucémico) respecto a los que se trataban con antidiabéticos orales (no habiendo diferencias entre estos y los pacientes no diabéticos)<sup>111</sup>, aunque sí en otro<sup>50</sup>. Curiosamente en este último trabajo los pacientes de mayor riesgo de IPA eran los que habían sido diagnosticados de DM en el año previo a la cirugía, lo que los autores atribuyen a que es posible que todavía no se hubiera alcanzado un control glucémico adecuado<sup>50</sup>.

La obesidad es un factor que se asocia a peores resultados funcionales en la cirugía de artroplastia<sup>112</sup>. En pacientes obesos los tiempos quirúrgicos son más prolongados y la cicatrización de la herida más difícil, por formación de hematomas y seromas, mayor duración de los drenajes y peor vascularización de la grasa subcutánea<sup>113</sup>. Aunque en la mayoría de estudios la obesidad constituye un factor de riesgo para IPA<sup>47,48,50,66,107,114</sup>, en uno más reciente resulta un factor protector<sup>56</sup>. En esta publicación, los autores explican esta aparente contradicción porque se incluyen pacientes con fractura de cadera, los cuales suelen ser ancianos, muchos de ellos desnutridos y con bajo peso. Estos enfermos compensarían el efecto del sobrepeso al realizar el análisis estadístico.

Porque es conocido que la desnutrición tiene un exceso de mortalidad quirúrgica en general, provoca una cicatrización de la herida quirúrgica más larga y una mayor estancia hospitalaria en la cirugía de fractura de cadera<sup>115</sup> y también mayor riesgo de IPA en las artroplastias de rodilla<sup>66</sup>.

En uno de los estudios mencionado anteriormente sobre la DM<sup>50</sup>, la obesidad como factor relacionado con la IPA, se asociaba fundamentalmente en aquellos pacientes que además eran diabéticos. Aunque la obesidad mórbida sí alcanzó la significación estadística de manera independiente a la DM, en el resto de grados de obesidad no ocurrió. En esta publicación el mayor grado de riesgo de IPA ocurrió en los pacientes obesos y diabéticos. El efecto parece más acusado para las prótesis de rodilla que para las de cadera<sup>116</sup>.

Otros estados de inmunodepresión que se han relacionado con la IPA son la insuficiencia renal crónica, el uso crónico de esteroides u otros fármacos inmunodepresores o la existencia de enfermedad neoplásica maligna<sup>56</sup>.

No hay muchos estudios sobre la infección VIH y la IPA. La mayoría son pequeños y no encuentran un exceso de riesgo para esta y en donde sí existe parece estar condicionado por la presencia de otros factores. Además, los modernos tratamientos antirretrovirales hacen que los pacientes VIH que se someten a una artroplastia en la actualidad no lo hacen en situación de inmunosupresión<sup>117</sup>.

La comorbilidad se ha cuantificado de manera global mediante el índice de Charlson, que se ha validado como factor pronóstico en muchos ámbitos, incluido el quirúrgico<sup>118</sup>, y también se ha demostrado su relación con la IPA<sup>72</sup>.

El índice ASA evalúa el riesgo anestésico- quirúrgico de que se produzcan complicaciones graves, incluida la muerte, en el período postoperatorio. Este riesgo viene dado, en gran medida, por estado basal del paciente y sus comorbilidades. Este índice se ha demostrado en muchos estudios también como factor de riesgo de IPA<sup>48,56,68</sup>.

### 1.7.2 Factores relacionados con la indicación de la cirugía

Dentro de los factores relacionados con la cirugía podemos incluir dos tipos: aquellos concernientes a la indicación de la cirugía y los que intercurrentes dentro de la misma. Así, dentro los primeros estarían la existencia de una cirugía previa sobre la articulación, que el motivo de la cirugía sea una fractura o una infección previa o que la indicación de la intervención sea urgente y no programada. Los segundos se refieren fundamentalmente al tiempo de intervención y la pérdida de sangre<sup>104</sup>.

Dentro de los factores que se relacionan con el tipo de cirugía de artroplastia está bien documentado que todas aquellas indicaciones diferentes de la artrosis tienen mayor riesgo de IPA<sup>71,72</sup>. Ocurre así, por ejemplo, cuando la indicación es una neoplasia subyacente<sup>119</sup>.

Sin embargo, en la entidad donde mayor evidencia existe es en la AR<sup>33,47,64,67,71</sup>. Se trata de la artropatía de origen inflamatorio más importante y frecuente. Afecta a grandes y pequeñas articulaciones con destrucción de las mismas, lo que hace que muchos pacientes requieran de una artroplastia. Estos pacientes tienen mayor comorbilidad que aquellos con osteoartrosis, peor capacidad funcional, reciben tratamientos inmunosupresores como esteroides o anticuerpos monoclonales y se someten a más cirugías, todo lo cual son factores que podrían ser la causa de que su riesgo de IPA sea mayor que en otras indicaciones y cuestionan si es un factor de riesgo independiente *per se*. De hecho, los pacientes que reciben tratamientos biológicos tienen mayor riesgo de IPA que los que reciben otros tipos de tratamientos<sup>120</sup>. A pesar de todo,

en un estudio específico dirigido a dichos enfermos, ajustado por todos estos posibles confusores, sí se observaba un exceso de riesgo en los pacientes con AR, con independencia de otros factores<sup>57</sup>.

Pero la AR no es la única artropatía de origen inflamatorio. Existen otras entidades de mecanismo fisiopatológico y tratamiento muy similar englobadas dentro del grupo de las espondiloartropatías inflamatorias, como la artritis psoriásica, la artritis asociada a espondilitis anquilosante, la artritis reactiva y artritis asociada a la enfermedad intestinal inflamatoria crónica<sup>121</sup>. Es verdad que son entidades menos frecuentes y menos graves, por lo que el número de artroplastias que se realizan en estas situaciones es mucho menor, pero es de suponer que el riesgo de IPA sea similar que en el caso de la AR, o al menos, superior a los casos de osteoartrosis. Sin embargo, no solo no hay apenas estudios específicos dedicados a ellas<sup>122</sup>, sino que ni siquiera se mencionan en las grandes series.

En lo que hay bastante consenso es que las prótesis de revisión tienen mayor riesgo de infección que las primarias<sup>46,47,56,57,64,66,72,85,123</sup>, y las prótesis de rodilla más que las de cadera<sup>29,48,54,124</sup>. También hay mayor riesgo cuando hay necesidad de reintervención<sup>67</sup>, si hay una cirugía anterior en la articulación<sup>46,66</sup> y cuando la prótesis se implanta debido a la existencia de una IPA previa<sup>57,72,113,125,126</sup>.

Existe más controversia sobre si la infiltración con esteroides antes de la artroplastia conllevaría un riesgo de desarrollo de infección de la misma, pero estudios recientes parecen descartar esta posibilidad<sup>127</sup>.

Un tipo de cirugía que no se incluye habitualmente en los estudios epidemiológicos de IPA es la artroplastia de cadera en pacientes con fractura de la misma, generalmente subcapital. En los pocos estudios donde se ha evaluado específicamente sí se ha relacionado con un exceso de riesgo de IPA. Y es que estos pacientes generalmente son ancianos, desnutridos y debilitados, todos ellos factores de riesgo para IPA, además del propio traumatismo que provocaría una reacción local que podría facilitar el desarrollo de la infección<sup>68,71</sup>.



## 1.7.3 Factores intraoperatorios

Dentro de los factores intraoperatorios generales de riesgo para la infección de herida quirúrgica la duración de la cirugía es el que mayor evidencia tiene<sup>128</sup>: a mayor duración, mayor riesgo de infección, al haber mayor destrucción tisular y existir mayor tiempo de exposición de los tejidos a la colonización bacteriana. Esto también se ha demostrado nítidamente para la IPA<sup>49,54,56,66,68,69,129</sup>.

El índice NNIS fue desarrollado por los CDC para estimar el riesgo de infección de la herida quirúrgica en general valorando el grado de contaminación de la cirugía, el riesgo anestésico y la duración de la cirugía (tabla 3)<sup>130</sup>. En lo que respecta al grado de contaminación de la cirugía, la artroplastia es considerada una cirugía limpia<sup>78,103</sup>. En algunos estudios este índice ha sido validado también como factor de riesgo de IPA<sup>46,53</sup>, aunque en la mayoría no se evalúa.

Tabla 3. Riesgo NNIS de infección de herida quirúrgica<sup>130</sup>.

- Cirugía contaminada o infectada: +1 punto.
- Duración de la cirugía mayor del percentil 75 de la duración según valores de referencia: +1 punto.
- ASA mayor de 2: +1 punto.
- Cirugía laparoscópica: -1 punto.

NNIS: Sistema nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias de EEUU. ASA: Asociación Americana de Anestesiología.

Obviamente, un factor fundamental es la asepsia del medio quirúrgico, pues es donde parece gestarse la infección de la herida quirúrgica, como demostró Charnley disminuyendo notablemente la incidencia de IPA con el uso de flujo laminar en el quirófano<sup>33</sup>. De igual manera, se ha demostrado que el exceso de personal circulante dentro del quirófano constituye también un riesgo de IPA, así como la incorrecta asepsia tanto del personal, el paciente y el material usado<sup>131</sup>.

Un factor no evaluado habitualmente en los estudios es la consideración del momento del día en que se realiza la cirugía. Es conocido que los resultados de las intervenciones quirúrgicas son peores según avanzan las horas del día, lo cual se ha atribuido al cansancio que experimenta el equipo quirúrgico<sup>132</sup>, aunque no se ha evaluado específicamente su impacto en la tasa de infecciones.

#### 1.7.4 Factores postoperatorios

Finalmente, entre los factores de riesgo de infección de herida quirúrgica relacionados con el postoperatorio estarían, especialmente, el desarrollo de otras infecciones nosocomiales a distancia y la transfusión de hemoderivados<sup>104</sup>.

En el caso de la IPA se han identificado una serie muy variada de causas, como por ejemplo el desarrollo de ITU en el postoperatorio<sup>48,67</sup>, la existencia de complicaciones cardíacas<sup>48</sup> o la necesidad de transfusiones sanguíneas<sup>48</sup>.

Curiosamente, aunque la duración del mantenimiento del drenaje articular podría ser un factor de riesgo por el hecho de mantener un cuerpo extraño dentro del lecho quirúrgico, esta relación no se ha demostrado, a diferencia de lo que ocurre con la duración del sondaje urinario<sup>54</sup>, que es evidente que aumenta el riesgo de ITU, pero está a mayor distancia del lugar de infección en la IPA.

Las infecciones de focos distantes de la prótesis articular pueden sobreinfectar ésta mediante una siembra hematógena, clínica o subclínica<sup>46</sup>. Donde mayor evidencia existe es en el caso de la ITU<sup>46,48</sup>, pero también se ha relacionado con infecciones cutáneas<sup>133</sup> y tras procedimientos dentales, aunque la profilaxis antibiótica antes de estos no se ha demostrado útil para prevenirla<sup>134</sup>. Existen menos casos, pero también se han documentado con infecciones gastrointestinales y respiratorias<sup>133</sup>.

Se ha demostrado que la transfusión de sangre alogénica tiene un efecto inmunosupresor que aumenta la incidencia de infecciones nosocomiales en general y de la herida quirúrgica en particular<sup>135</sup>. Sin embargo, los resultados en el caso de la IPA son contradictorios, demostrándose en unos la asociación<sup>48</sup>, pero no en otros<sup>46</sup>. Cuando se compara la incidencia de IPA diferenciando si la transfusión es de sangre alogénica o

autóloga, existe menor riesgo con esta última (y similar al de los pacientes que no reciben transfusión)<sup>136</sup>, lo cual refuerza la posibilidad de que el riesgo sea real.

No hay duda de que la infección superficial de la herida quirúrgica es también un factor de riesgo para la IPA<sup>46,67,70</sup>. Esto podría deberse a progresión de la infección a tejidos más profundos o posiblemente porque en realidad se trataba ya de una IPA que pasó desapercibida inicialmente, ya que en ocasiones es difícil distinguir entre infección superficial y profunda.

Por último, una serie de complicaciones locales también se han encontrado relacionadas con la IPA, como por ejemplo la falta de cicatrización de la herida o una funcionalidad articular limitada en el momento del alta hospitalaria<sup>67</sup>.

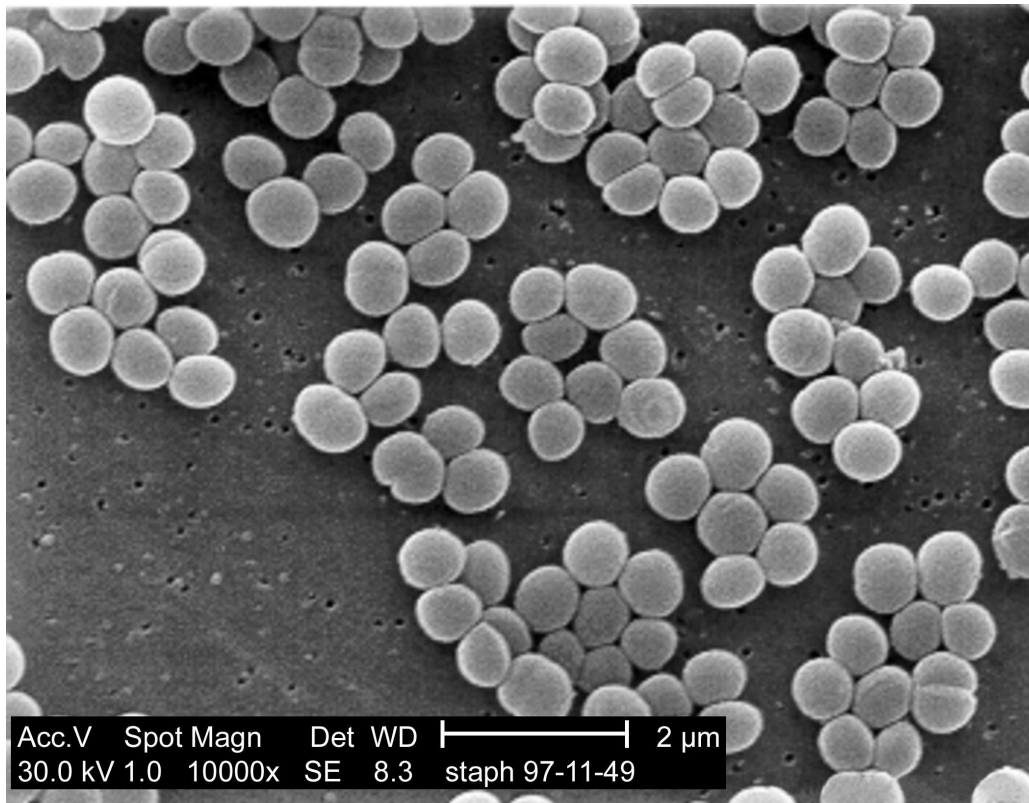
## 1.8 LA IMPORTANCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

*Staphylococcus spp.* es un género de bacterias redondeadas de la familia Micrococcaceae, de entre 0,5 y 1,5 micras de tamaño, productoras de catalasa y que adquieren color violeta con la tinción de Gram, es decir, son cocos Gram positivos<sup>137</sup>.

La primera descripción corresponde al cirujano escocés Alexander Ongston que, a partir de una serie de casos de infecciones óseas piógenas, observó la presencia de estos cocos Gram positivos que se agrupaban en racimos, razón por la cual les bautizó con la raíz griega *σταφυλόκοκκος*, compuesta de *staphylé*, que significa racimo, y *coccus*, que significa uva o grano<sup>138</sup> (figura 4).

Existen 32 especies conocidas, de las que 19 se han encontrado en humanos, aunque no todas son patógenas. A finales del siglo XIX, el microbiólogo alemán Friedrich Julius Rosenbach diferenció dos cepas. A una la denominó *aureus*, por su color amarillo- dorado al crecer en un medio enriquecido, frente a la *albus* (blanca). Posteriormente Loeb comprueba que esta diferencia es debida a la producción de la enzima coagulasa<sup>139</sup>. Es además una bacteria aerobia y anaerobia facultativa<sup>140</sup>.

Figura 4: Cocos Gram positivos agrupados en racimos del género *Staphylococcus*.  
Visión en microscopio electrónico.



Disponible en [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Staphylococcus\\_aureus\\_01.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Staphylococcus_aureus_01.jpg)

*S. aureus* se caracteriza, como se describe previamente, por una gran capacidad para la adhesión, particularmente sobre superficies extrañas. De esta manera es capaz de colonizar dichas superficies con un inóculo 100 veces inferior a si no existe ningún bioimplante<sup>141</sup>. Particularmente importante es su capacidad de adhesión a las células endoteliales donde es fagocitado, pudiendo quedar en el medio intracelular. Esto le permite, no solo ser el principal agente causal de endocarditis y otras infecciones endovasculares, sino que también le facilita la invasión a distancia, además de escapar del sistema inmunológico y los antibióticos<sup>139</sup>. Porque la catalasa le hace resistente al peróxido de hidrógeno de los polimorfonucleares, una proteína de membrana llamada proteína A la hace resistente a la fagocitosis, la coagulasa le permite acelerar el paso de fibrinógeno a fibrina donde se adhiere y la hialuronidasa hidroliza el ácido hialurónico del tejido conectivo<sup>137</sup>.

Otra de sus características es que es una de las bacterias con mayor capacidad para generar una biopelícula polisacárida extracelular que le mantiene aislado tanto del sistema inmunológico del huésped como de los antibióticos que no son capaces de alcanzar la concentración suficiente para ejercer su efecto. En su fabricación es clave un sistema de *quorum sensing* llamado sistema *agr* codificado por un gen regulador accesorio<sup>91</sup>. También es capaz de invadir células, como por ejemplo osteoblastos, y sobrevivir en su interior, consiguiendo el mismo efecto<sup>142</sup>. Se convierte así en una causa no infrecuente de recurrencia en entidades como la bacteriemia asociada a catéter venoso<sup>143</sup> o la infección ósea<sup>142</sup>, así como en uno de los agentes causales de IPA con más fallos de tratamiento y más necesidad de cirugías repetidas<sup>144</sup>.

En suma, *S. aureus* es capaz de invadir casi cualquier órgano, originar supuración, necrosis tisular y trombosis vascular, puede crecer en el citoplasma intracelular, es probablemente el agente con mayor capacidad de provocar metástasis por vía hematógena y puede provocar enfermedad además por producción de toxinas o superantígenos<sup>145</sup>, como toxinas exfoliativas causantes del síndrome de piel escaldada, enterotoxinas productoras de intoxicación alimentaria, hemolisinas que lisan eritrocitos y otras células, la toxina 1 causante del síndrome de shock tóxico estafilocócico o la toxina de Panton- Valentine con gran capacidad de lisis sobre los fagocitos y relacionada con la forunculosis recurrente y la neumonía necrotizante que complica la gripe<sup>137</sup>.

Esta capacidad de provocar bacteriemias y su gran facilidad de adhesión lo convierten en el principal causante de infecciones asociadas a implantes (marcapasos, prótesis vasculares, catéteres...) y, por supuesto, de IPA hematógena<sup>29,146</sup>.

Por último, hay que añadir su gran capacidad para el desarrollo de resistencias a los antibióticos. El 1928, el Dr. Alexander Flemming descubre un hongo que contamina y destruye varios cultivos de *Staphylococcus*, *Penicilium Notatum*, lo cual revoluciona no solo la historia de la era antibiótica sino de la Medicina. Sin embargo, el mismo Flemming alerta en su discurso de aceptación del premio Nobel de 1945, de la capacidad de las bacterias de hacerse resistentes en el laboratorio cuando son expuestas a dosis subletales de antibiótico<sup>147</sup>.

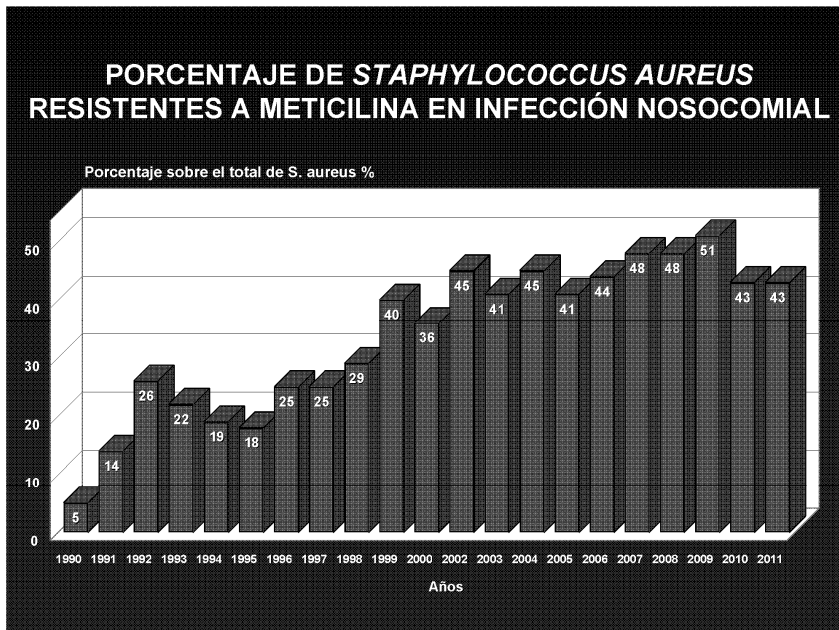
Pocos años después de su introducción en la práctica clínica, Spink y Ferris comunican la aparición de la penicilinasasa, que es capaz de hidrolizar la penicilina<sup>148</sup>, la cual además se propaga rápidamente (hoy en día menos del 5% de cepas son sensibles a penicilina)<sup>149</sup>. Se inicia el diseño de penicilinas semisintéticas para combatir este proceso, pero en poco tiempo aparece la resistencia a la meticilina<sup>150</sup>, que además le confiere resistencia a todos los betalactámicos. Esta resistencia viene configurada por la presencia de un gen llamado *mecA* que codifica una proteína de PBP de membrana anómala, la PBP-2a, sobre la que no tienen efecto los betalactámicos<sup>149</sup>. Además, en muchas ocasiones la presencia de este gen también le confiere resistencia a otras familias de antibióticos como quinolonas, clindamicina o cotrimoxazol<sup>149</sup>.

Aunque clásicamente se ha considerado de mayor mortalidad la infección por SAMR que por SAMS, este fenómeno se ha atribuido al retraso que se produce en las infecciones por SAMR en iniciar antibiótico activo contra este<sup>151</sup> y en la mayor comorbilidad de los pacientes infectados por cepas meticilín- resistentes<sup>152</sup>. Estudios *in vitro* muestran similar agresividad de las cepas sensibles y resistentes<sup>153</sup> y varios estudios clínicos reportan tasas similares de mortalidad<sup>154-157</sup>.

Clásicamente, también las IPA causadas por SAMR han tenido peor pronóstico que las producidas por SAMS<sup>158</sup>, pero un estudio reciente demuestra que cuando se usa rifampicina, el pronóstico es similar<sup>159</sup>. Es evidente que sí es más difícil el tratamiento de las cepas SAMR que las SAMS porque suelen asociar más resistencias a otras familias de antibióticos, lo cual es la causa que las infecciones por SAMR provoquen una estancia hospitalaria más prolongada<sup>158</sup>.

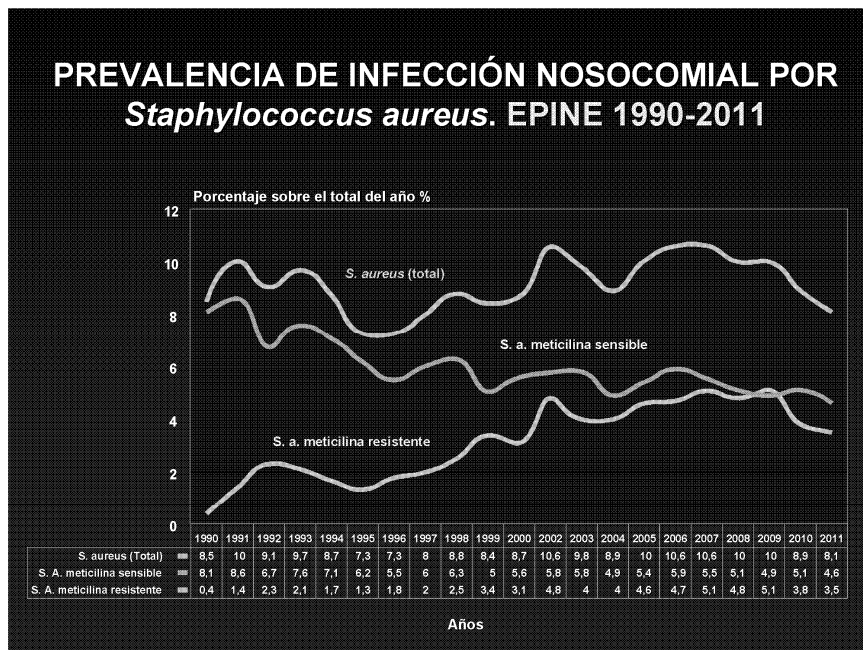
En los últimos decenios del siglo XX la prevalencia de cepas resistentes a meticilina en la infección nosocomial y quirúrgica, en general<sup>73,160</sup>, y particularmente en la ortopédica<sup>68</sup>, no ha hecho más que aumentar. En EEUU casi el 60% de las infecciones nosocomiales por *S. aureus* son por cepas resistentes a meticilina<sup>73</sup>. En España, sin alcanzarse esas cifras, el problema se está agravando con el tiempo (figuras 5 y 6)<sup>161</sup>. Además, SAMR se ha extendido a la infección comunitaria, aunque con menor incidencia<sup>162</sup>.

Figura 5. Evolución de la resistencia a meticilina en el estudio EPINE 1990-2011<sup>161</sup>.



Disponible en <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202011%20ESPA%C3%91A%20Resumen.pdf>

Figura 6. Evolución de la prevalencia de infección nosocomial por *S. aureus* sensible y resistente a meticilina en el estudio EPINE 1990-2011<sup>161</sup>.



Disponible en <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202011%20ESPA%C3%91A%20Resumen.pdf>

Pero el problema no se detiene aquí. En los años 90 se empieza a describir la aparición de cepas con sensibilidad disminuida al antibiótico que sustituyó a las penicilinas antiestafilocócicas, la vancomicina (cepas VISA)<sup>163</sup>, y con el nuevo siglo aparecen cepas con alta resistencia a la misma (VRSA)<sup>164</sup>. A medida que han ido surgiendo nuevos antibióticos para combatir estas resistencias, como linezolid, *S. aureus* continúa demostrando su habilidad para burlarlos<sup>165</sup>.

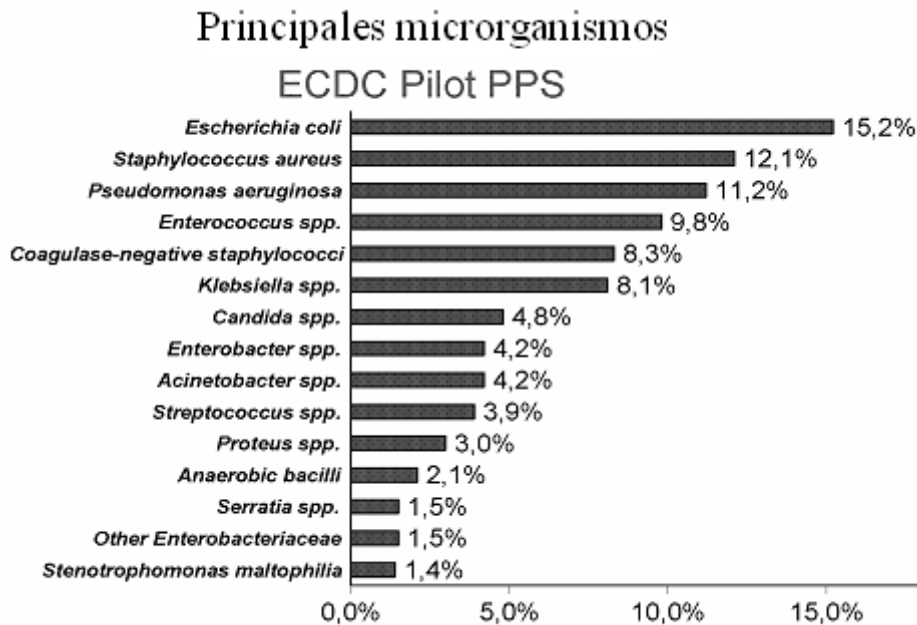
A la hora de elegir el antibiótico hay que tener en cuenta además que su actividad *in vitro* no siempre se correlaciona con su capacidad de eliminar toxinas, la población intracelular o la del interior del *biofilm*, responsables en muchas ocasiones de las infecciones persistentes o recurrentes<sup>166</sup>, lo cual puede complicar aún más su tratamiento. Así, en un estudio sobre infección osteoarticular por *S. aureus* la tasa de recidiva local tras finalizar el tratamiento antibiótico alcanzaba el 12%<sup>158</sup>. En otro estudio sobre bacteriemias, el índice de recurrencia era del 9%, pero el porcentaje era aún mayor si se trataba de endocarditis infecciosa, otra entidad donde el *biofilm* tiene una gran relevancia<sup>167</sup>.

Por todo lo anteriormente mencionado, *S. aureus* es un importante agente patógeno humano, tanto en infecciones comunitarias como nosocomiales. Así, en el ámbito comunitario es la primera causa de endocarditis infecciosa<sup>168</sup>, bacteriemia primaria, infecciones osteoarticulares e infecciones de piel y partes blandas<sup>149</sup>, además de provocar neumonías muy severas, particularmente en pacientes con gripe, alcohólicos y diabéticos<sup>169</sup>.

Pero indudablemente donde mayor importancia tiene *S. aureus* es en la infección nosocomial, donde se ha convertido en uno de los principales agentes responsables de la misma en todo el mundo<sup>45,73</sup>, tanto en infecciones médicas como quirúrgicas<sup>170</sup> y especialmente en el paciente crítico<sup>171-173</sup>. En un reciente estudio europeo multicéntrico supranacional de infección nosocomial fue el segundo aislamiento más frecuente (figura 7)<sup>174</sup>. Es la causa más frecuente de bacteriemia asociada a catéter<sup>45</sup> y el segundo agente más habitual en la neumonía nosocomial<sup>175</sup> y en la infección de la herida quirúrgica<sup>73</sup> (en algunas series el primero<sup>176</sup>). En el último estudio del sistema de vigilancia de EEUU de la infección nosocomial casi el 1% de todos los pacientes hospitalizados por cualquier motivo sufrió una infección por *S. aureus*<sup>73</sup>.



Figura 7. Principales microorganismos en el Estudio de Prevalencia Europeo (EPPS) de infección nosocomial<sup>174</sup>.



Disponible en <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Diapos%20presentación%20EPINE-EPPS.pdf>

La infección por *S. aureus* provoca además una gran mortalidad. En bacteriemias oscila entre el 11 y el 40% según las series<sup>149</sup>, siendo mayor en las bacteriemias nosocomiales, en general, y en pacientes onco-hematológicos bajo tratamiento quimioterápico, en particular<sup>177</sup>. En endocarditis infecciosa la mortalidad se sitúa entre el 20 y el 40%, pero cuando se trata de endocarditis sobre válvula protésica supera el 50%<sup>149</sup>.

Todos estos factores son responsables del gran impacto que la infección por *S. aureus* causa. Se ha estimado que las infecciones por *S. aureus* en pacientes hospitalizados duplican la estancia hospitalaria, la tasa de mortalidad y los costes de hospitalización, con independencia de si es sensible o resistente a meticilina<sup>178</sup>. Esto supone en EEUU 2,7 millones de estancias adicionales, un coste de 9.500 millones de US\$ y 12.000 muertes anuales<sup>179</sup>.

## 1.9 EL ESTADO DE PORTADOR DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

*S. aureus* no solo es un agente invasor, también es capaz de colonizar la piel y mucosas del ser humano, de forma transitoria o permanente según la susceptibilidad de cada paciente<sup>180</sup>. De hecho, se estima que el 20-30% de la población general está colonizada por *S. aureus*<sup>181,182</sup>, y son las fosas nasales el lugar donde más comúnmente ocurre, gracias a su gran adherencia a la mucina<sup>183</sup>. Poseen mayor riesgo de colonización por *S. aureus*, y además de forma permanente, los adictos a drogas por vía parenteral<sup>184</sup>, los enfermos de SIDA<sup>185</sup>, los pacientes en programa crónico de diálisis (tanto hemodiálisis<sup>186</sup> como diálisis peritoneal<sup>187</sup>) y los diabéticos<sup>181</sup> y también después de un episodio de hospitalización<sup>180</sup>.

Se calcula que el 2% en la población general está colonizado por cepas resistentes a meticilina<sup>182,188</sup>, cifra que aumenta hasta el 16% en pacientes que ingresan en un hospital por cualquier motivo<sup>189</sup>. Se han demostrado factores de riesgo para la colonización por SAMR el haber recibido antibióticos en los meses previos, la hospitalización en el año previo, una infección de piel o partes blandas y la infección por VIH<sup>190,191</sup>. En un metanálisis que comparaba el riesgo de infección entre los pacientes colonizados por estas cepas resistentes a meticilina con respecto a pacientes colonizados por cepas sensibles, el riesgo de infección era 4 veces superior entre los pacientes colonizados por SAMR<sup>192</sup>.

En cualquier caso, en el proceso patogénico de la infección por *S. aureus*, sea por cepas sensibles o resistentes a meticilina, el estado de colonización del paciente se ha demostrado capital para su desarrollo y se demuestra como un importante factor de riesgo para sufrir la infección<sup>193</sup>. Así, ya en un estudio publicado en 1954 se demuestra que casi en el 90% de las infecciones cutáneas crónicas por *S. aureus* se aísla el mismo genotipo en las fosas nasales del paciente<sup>194</sup>. Tal es así, que hoy se considera la colonización nasal como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar infección por *S. aureus*, si no el más importante, tanto en infecciones comunitarias como nosocomiales<sup>181,192,193,195</sup>.

En un estudio realizado con pacientes que ingresaban en un hospital por cualquier motivo, los pacientes colonizados por *S. aureus* tuvieron 3 veces mayor riesgo de sufrir bacteriemia por este que los no colonizados y en el 80% de los casos el estudio

genotípico demostró que la cepa responsable de la bacteriemia era la misma que la que colonizaba el paciente al ingreso<sup>196</sup>. Además, la mortalidad de la bacteriemia era mayor en los enfermos previamente colonizados. En otro artículo enfocado a las cepas meticilín- resistentes, este porcentaje era todavía mayor<sup>189</sup>.

Estudios similares también han demostrado relación entre colonización previa por *S. aureus* e infección por herida quirúrgica<sup>195,197</sup>, con tasas de infección por *S. aureus* de hasta el 19% en pacientes con colonización nasal previa<sup>198</sup>. Además, curiosamente, en aquellos pacientes colonizados por *S. aureus* que desarrollan infección de la herida quirúrgica, este es el agente causal en la gran mayor parte de casos y son pocos los provocados por otros microorganismos<sup>193</sup>. También en las infecciones de los pacientes en diálisis crónica se ha demostrado la relación entre esta y la colonización nasal previa<sup>187,199</sup>.

Hasta el inicio de la realización de este trabajo no existían estudios específicos con respecto a la relación entre la IPA y el estado de portador de *S. aureus*, aunque en la mayoría de los realizados sobre la incidencia de infección de herida quirúrgica mencionados previamente se incluían pacientes con cirugías de artroplastia.

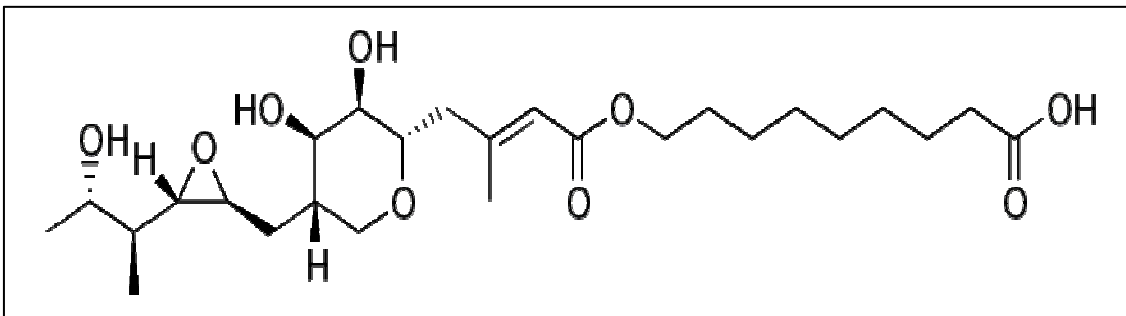
## **1.10 EFECTIVIDAD DE LA DESCOLONIZACIÓN EN PACIENTES COLONIZADOS POR *S. AUREUS***

Dado que se ha demostrado que la colonización cutánea por *S. aureus* es un importante factor de riesgo para sufrir una infección por el mismo, mayor para las cepas resistentes a meticilina<sup>192</sup>, pero también para las sensibles, parecería lógico pensar que la descolonización de los pacientes portadores de *S. aureus* podría reducir la infección por este en varios ámbitos de la infección nosocomial, como la infección de la herida quirúrgica. Para ello se han realizado múltiples estudios.

La mupirocina (figura 8) es un antibiótico natural producido por *Pseudomonas fluorescens* (inicialmente se denominó ácido pseudomónico A, pues hay otros 3: B, C, D) que inhibe la enzima sintetasa del isoleucil- ácido ribonucleico de transferencia (Ile-RNAt-sintetasa). Esta enzima cataliza la transferencia de la isoleucina en la síntesis proteica del ribosoma microbiano. Tiene una actividad muy débil por la Ile-RNAt-

sintetasa de las células eucariotas, por lo que es muy poco tóxica. Tiene actividad fundamentalmente contra los Gram positivos, incluidas las cepas resistentes a meticilina, y también contra Gram negativos y hongos. Para su uso cutáneo se usa una sal sódica y para utilizar en mucosas (fundamentalmente la intranasal) una cálcica. Tras su aplicación apenas se absorbe, por lo que es muy bien tolerada, y sus efectos secundarios se limitan a síntomas locales leves (irritación, estornudos...) <sup>200</sup>.

Figura 8. Estructura química de la mupirocina.



Disponible en [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Mupirocin\\_structure.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Mupirocin_structure.png)

La mupirocina, al tener un mecanismo de acción diferente al del resto de antibióticos, no tiene resistencia cruzada con otros <sup>200</sup>. Las resistencias se producen mediante la síntesis de una IL-RNAt-sintetasa modificada por un gen codificado por plásmido llamado *mupA*, pero las tasas comunicadas son bajas <sup>201</sup>. Aunque algunos estudios han comunicado un aumento de resistencias asociado a su utilización en tratamientos de infecciones cutáneas recidivantes y en programas de diálisis crónica <sup>202</sup>, en la mayoría de estudios no se ha constatado tal incremento y se ha demostrado que es el agente más eficaz en conseguir la descolonización y con menor génesis de resistencias <sup>203</sup>. En España la tasa de resistencias se ha mantenido estable con los años a pesar de su cada vez mayor uso <sup>204</sup>.

Donde mayor peso de evidencia existe con el uso de la mupirocina como profilaxis de infección estafilocócica es en el paciente en programa de diálisis crónica. Demostrado que estos pacientes tienen mayor riesgo de colonización nasal por *S. aureus* y que los que están colonizados tienen mayor riesgo de sufrir infecciones por este <sup>186,187</sup>,

el siguiente paso por tanto sería demostrar que la erradicación del estado de colonización nasal conseguiría disminuir la tasa de infecciones. Varios estudios con mupirocina intranasal así lo han hecho, por ejemplo rebajando la incidencia de bacteriemias por *S. aureus* en el paciente en hemodiálisis<sup>205,206</sup> y también las peritonitis por el mismo en los pacientes con diálisis peritoneal<sup>207-209</sup>. Estos resultados son confirmados por un metanálisis<sup>210</sup> e incorporados a las recomendaciones de práctica clínica habitual<sup>211</sup>, aunque para evitar la recolonización se precisan repetidos cursos de tratamiento<sup>212</sup>. A cambio, se produce un incremento en la incidencia de infecciones producidas por otros agentes<sup>213</sup> y en la tasa de resistencias a mupirocina<sup>202</sup>. En pacientes quirúrgicos que precisan nuevas intervenciones, también se ha observado que algunos de los pacientes colonizados que fueron erradicados posteriormente se recolonizan<sup>214</sup>.

Como *S. aureus* también es uno de los principales patógenos de la infección de la herida quirúrgica, animados por esta evidencia, se empezaron a realizar estudios de descolonización nasal en pacientes portadores a los que se programaba una cirugía, con mupirocina intranasal. Sin embargo, un ensayo en cirugía ortopédica, aunque consigue disminuir la incidencia de infección endógena por *S. aureus*, falla en demostrar una disminución en la incidencia global de infección de herida quirúrgica por *S. aureus*<sup>215</sup>. Otro estudio similar consigue disminuir la incidencia de infección quirúrgica por *S. aureus*, pero sin alcanzar la significación estadística<sup>216</sup>. Ensayos realizados en pacientes de otros servicios quirúrgicos<sup>217,218</sup> y también en pacientes no quirúrgicos<sup>219</sup>, tampoco consiguen demostrar de manera estadísticamente significativa un descenso en el número de infecciones, aunque sí muestran una tendencia favorable. Tampoco un metanálisis que agrupa todos estudios consigue alcanzar la significación estadística<sup>220</sup>.

Muchos de los estudios se centran exclusivamente en pacientes colonizados por cepas resistentes a metilina y, aunque también muestran una tendencia favorable, tampoco consiguen demostrar una reducción estadísticamente significativa de las infecciones<sup>191,221-224</sup>. Sí se logra demostrar un efecto beneficioso significativo en la prevención de la infección de la esternotomía por SAMR en pacientes sometidos a cirugía cardíaca abierta<sup>225</sup>, por lo que este procedimiento ya se ha incorporado de manera rutinaria en muchos servicios de Cirugía Cardíaca.

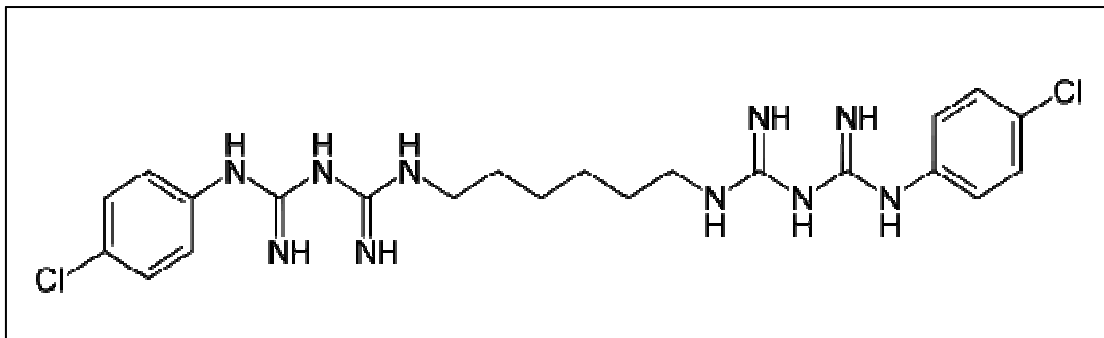
En cualquier caso, los resultados globales de todos estos estudios hacen desaconsejar en las recomendaciones internacionales de ese momento, el uso rutinario

de mupirocina para prevenir la infección nosocomial en general, y quirúrgica en particular, por *S. aureus*<sup>220,226,227</sup>.

Aunque se han propuesto varias hipótesis para explicar este hecho la más probable es que, aunque la determinación del estado de colonización por *S. aureus* se realiza mediante cultivo de exudado nasal por ser este su principal reservorio<sup>181</sup>, no es este el único lugar que coloniza, sino que también puede colonizar manos, axilas, periné, úlceras cutáneas, tracto gastrointestinal o vía urinaria<sup>228</sup>, por lo que erradicar únicamente el foco nasal no significa que el paciente deje de estar colonizado por *S. aureus* en otras localizaciones<sup>181</sup>. De hecho, un estudio que incorpora el uso de un jabón antibacteriano con el que el paciente se ducha antes de la cirugía sí consigue disminuir de manera estadísticamente significativa la incidencia de infección por SAMR en cirugía ortopédica<sup>229</sup>.

La clorhexidina (figura 9) es una biguanida que atraviesa la membrana de bacterias, sobre todo las Gram positivas, y hongos, alterando su citoplasma celular y las membranas internas. Se ha demostrado que su capacidad antiséptica es superior a la de polividona yodada<sup>230</sup>.

Figura 9. Estructura química de la clorhexidina.



Disponible en <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Chlorhexidin.svg>

Su gran actividad antiestafilocócica hace que inicialmente se emplee para descolonizar específicamente pacientes colonizados por *S. aureus* metilín- resistente y, usado conjuntamente con mupirocina, demuestra su eficacia para conseguir la

descolonización de los pacientes colonizados<sup>231</sup> y, más importante, disminuye la incidencia de infección por este en varios ámbitos, como el paciente crítico<sup>232</sup> y en la infección ortopédica<sup>233</sup>.

Pero, como se comentaba previamente, *S. aureus* meticilín- sensible tiene similares consecuencias clínicas que las cepas resistentes a meticilina, y además es más frecuente su colonización<sup>182,233</sup>. Por este motivo, se realizó un ensayo clínico en el que a todos los pacientes que ingresaban en un hospital, por cualquier motivo, se les aleatorizaba para realizar una determinación rápida de colonización por *S. aureus*, sin distinguir cepas sensibles o resistentes, mediante PCR de exudado nasal. A los pacientes portadores se les aplicó un protocolo de descontaminación con mupirocina intranasal y ducha corporal con clorhexidina. El estudio demostró una reducción significativa en la incidencia de infección endógena por *S. aureus* sobre un grupo control al que no le realiza el test de colonización nasal, fundamentalmente a expensas del descenso en la infección de herida quirúrgica<sup>234</sup>. En otro estudio cuasiexperimental en pacientes críticos, la descolonización de *S. aureus* con mupirocina y clorhexidina también consigue disminuir la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica por este<sup>235</sup>.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La infección de un dispositivo implantable es consecuencia directa del progreso médico. La mejora de las técnicas anestésicas y quirúrgicas ha generalizado multitud de procedimientos que cada vez se realizan a mayor número de personas y de mayor edad. La mejora de las técnicas de asepsia no ha sido suficiente para compensar el hecho de que, a pesar de conseguir disminuir porcentualmente las tasas de infección de dispositivos artificiales, se haya incrementado el número absoluto de casos, por lo que se precisan nuevas medidas para atenuar este efecto.

Uno de estos procedimientos es la cirugía de artroplastia, cuya principal complicación es la infección, que tiene un coste para el paciente, y también para el sistema sanitario, muy elevado<sup>29,74,80,81</sup>.

Por todo lo expuesto anteriormente, se puede considerar que:

- La IPA que ocurre en los 12 primeros meses tras la implantación de la prótesis es una infección de la herida quirúrgica, es decir, es de adquisición nosocomial, en concreto infección de órgano/ espacio (una articulación)<sup>78,84</sup>.
- Uno de los principales agentes patógenos de la infección de la herida quirúrgica es *S. aureus* (tanto sensible como resistente a meticilina)<sup>176</sup>, en el caso concreto de la IPA el principal<sup>29</sup>, de forma global, y especialmente en las formas precoz y retardada (es decir, las de adquisición nosocomial)<sup>84</sup>, además de una de las más graves<sup>158</sup>.
- Las infecciones por SAMS tienen similar significado de gravedad que las producidas por SAMR, y además son más frecuentes<sup>153,154</sup>.
- El estado de portador de *S. aureus* (tanto sensible como resistente a meticilina) es el principal factor de riesgo para sufrir una infección nosocomial por este<sup>181</sup>, incluida la infección de la herida quirúrgica<sup>195</sup>.
- Aunque el estado de colonización por SAMR es de mayor riesgo para producir infección que por SAMS<sup>192</sup>, siendo éste mucho más frecuente, existen más casos de infección provocados por este último<sup>233</sup>.

- La erradicación del estado de colonización por *S. aureus*, tanto de cepas sensibles como resistentes a meticilina, ha demostrado disminuir la incidencia de infección nosocomial por este, particularmente la de infección de herida quirúrgica<sup>234</sup>.

## **2.2 HIPÓTESIS**

La hipótesis que se plantea en este trabajo es que la erradicación del estado de colonización por *S. aureus* en los pacientes portadores a los que se indica una artroplastia de rodilla o cadera conseguiría disminuir la incidencia de IPA de adquisición nosocomial por su principal agente causal, *S. aureus*.

## **2.3. OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal del estudio es demostrar que la incidencia de IPA por *S. aureus* en una población de pacientes con indicación de artroplastia de rodilla o cadera sobre la que se realizó un programa de detección de colonización nasal por *S. aureus* y erradicación del mismo en aquellos que fue positivo, es inferior a la de un grupo control histórico comparable al que no se le realizó dicho protocolo.

Dado que la infección por cepas sensibles a meticilina no difiere clínicamente de la infección por cepas resistentes, dicho protocolo no establecería diferencia entre ambas.

## **2.4 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- determinar la incidencia de IPA en el Hospital Príncipe de Asturias,
- conocer su microbiología,
- conocer los factores de riesgo relacionados con la IPA,
- conocer el impacto de la IPA por *S. aureus*,

## 2. Hipótesis y objetivos

- evaluar si el programa de descolonización de *S. aureus* es coste- efectivo.

# **3. PACIENTES Y MÉTODO**

### **3.1 SELECCIÓN DE PACIENTES. ÁMBITO DEL ESTUDIO**

Para la realización del estudio se incluyeron a todos los pacientes del Hospital Universitario Príncipe de Asturias a los que se indicaba una artroplastia de cadera o rodilla por cualquier motivo, incluyendo prótesis primarias y recambios, cirugías electivas y urgentes.

El Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid) es un hospital de segundo nivel con aproximadamente 600 camas de hospitalización que atiende a una población de entorno a 450.000 personas, fundamentalmente urbanas. También es uno de los centros de formación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares.

### **3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

No se excluyó ningún paciente, salvo aquellos casos de pacientes que fallecieron antes de completar el período de seguimiento, excepto si dicho fallecimiento fuera debido a una IPA.

### **3.3 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio de intervención prospectivo antes-después con grupo de control histórico.

### **3.4 PERÍODO DE ESTUDIO**

El estudio se realizó desde el 1 de Enero de 2010 hasta el 31 de Diciembre de 2011 (2 años), en 2 fases. En la primera fase se analizó a la población de pacientes a los que se realizó una artroplastia entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 2010. Este grupo se estableció como control y sobre esta muestra se realizó un estudio observacional prospectivo para calcular la incidencia de la IPA y evaluar la microbiología y los factores de riesgo.

Se analizó de manera específica el tratamiento de la IPA causada por *S. aureus* registrando el número de hospitalizaciones y cirugías que requirieron los pacientes, los días de tratamiento antibiótico y la evolución clínica.

Posteriormente se desarrolló el período de intervención entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 2011 con los pacientes que se sometieron al mismo tipo de cirugía.

Se estableció un período de seguimiento de los pacientes de, al menos, 12 meses, pues según las indicaciones de los CDC, este es el período para catalogar una infección como nosocomial cuando existe implantación de un material externo<sup>102</sup>.

Además, se obtuvieron datos de la incidencia y microbiología de la IPA del año 2009, a partir de la base de datos de altas hospitalarias del hospital. Después de la finalización del período del estudio se ha continuado realizando el protocolo y se han seguido registrando los casos de IPA hasta el primer semestre de 2013.

### **3.5 PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN**

A los pacientes del grupo de intervención con indicación electiva de artroplastia se les citó, después de pasar la consulta de Preanestesia (y recibir el visto bueno para la cirugía), para realización de un estudio de detección de colonización nasal por *S. aureus* mediante cultivo de exudado nasofaríngeo, incluyendo las cepas tanto meticilín-sensibles como resistentes. Los pacientes dieron su consentimiento informado para la realización del test y el tratamiento si correspondía.

Las torundas nasales fueron inoculadas en el medio de cultivo selectivo agar manitol salado (Oxoid, S.A.), incubándose durante 48 horas. A las colonias con aspecto sospechoso se les realizó pruebas adicionales (DNAsa; espectrofotometría de masas) para su identificación definitiva. Las pruebas de sensibilidad a Mupirocina se realizaron por el método de microdilución con los paneles comerciales “PM28” (Siemens), siguiendo las normas de interpretación del European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing<sup>236</sup>.

Los pacientes con resultado positivo fueron tratados con el mismo protocolo utilizado con éxito en otros estudios<sup>234</sup>: mupirocina tópica intranasal 2 veces al día y

ducha con clorhexidina jabonosa diaria, ambos durante 5 días. Al finalizar el tratamiento se tomó una nueva muestra para comprobar la erradicación. Si la fecha de la cirugía se demoraba más de un mes después de completar el tratamiento, se realizaba una nueva toma cuando el paciente ingresaba para someterse a la cirugía, para valorar la posibilidad de recolonización y si el test era de nuevo positivo se repetía el tratamiento erradicador.

Los pacientes con indicación urgente de prótesis articular son, casi en la totalidad de los casos, pacientes con fractura subcapital de cadera que son ingresados en el hospital y posteriormente se programan para la cirugía, generalmente a las 24-72 horas del ingreso, si no existe contraindicación. A estos pacientes se les tomaba la muestra el primer día del ingreso y si el resultado era positivo se realizaba el mismo tratamiento anteriormente mencionado. Tras finalizar este, también se repetía el test para comprobar la erradicación.

Todos los pacientes, tanto del grupo de intervención como de control, siguieron el protocolo estándar de prevención de IPA recomendada por la AAOS con profilaxis antibiótica preoperatoria con cefazolina o vancomicina (tabla 4). Posteriormente, los pacientes recibieron sucesivas dosis intra o postoperatoriamente según criterio de su cirujano responsable.

Tabla 4. Recomendaciones AAOS para el uso de profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica <sup>237</sup> .				
	Antibiótico	Tiempo	Dosis	Duración
No alérgicos	Cefalosporina	60 min antes de la incisión	Cefazolina 1 gr (2 si > 80kg) Cefuroxima 1.5 gr	Dosis única preoperatoria. Repetir dosis si procedimiento prolongado o sangrado significativo (duración menor de 24 horas)
Alérgicos	Clindamicina o Vancomicina	60 min. antes  120 min antes	Según IMC	

AAOS: Asociación Americana de de Cirujanos Ortopédicos; min.: minutos; gr.; gramos; kg: kilogramos; IMC: índice de masa corporal.

Además, se mantuvieron las recomendaciones generales de prevención de la herida quirúrgica que incluyen la preparación cutánea previa con clorhexidina, las medidas habituales de asepsia intraoperatoria y el control glucémico perioperatorio con insulina en infusión continua en los pacientes diabéticos<sup>78</sup>. Todos los quirófanos del hospital Príncipe de Asturias poseen flujo laminar y sistema de ventilación independiente.

### 3.6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de IPA se estableció con los criterios diagnósticos más comúnmente descritos en la literatura y que figuran en la tabla 5<sup>60</sup>:

Tabla 5. Criterios diagnósticos de IPA<sup>60</sup>.

- Fístula que llega a articulación;
- Líquido sinovial o periprotésico purulento;
- Inflamación aguda en tejido periprotésico (más de 5 polimorfonucleares por campo de gran aumento);
- Aislamiento en 1 muestra (intrarticular o periprotésica) de *S. aureus*, 2 o más en el caso de otras bacterias.

IPA: infección de prótesis articular. *S.*: *Staphylococcus*.

Se establecieron como casos aquellas IPA que ocurrieron dentro de los 12 primeros meses después de la intervención, con, al menos, 1 aislamiento microbiológico de *S. aureus*.



### 3.7 VARIABLES DE ESTUDIO

#### 3.7.1 VARIABLES PREOPERATORIAS:

- Edad, medida en años.
- Género.
- Presencia de DM, definida según los criterios de la ADA (tabla 6)<sup>238</sup>.
- Origen de la artropatía: no inflamatoria o inflamatoria, que incluye la AR y las artritis asociadas a espondiloartropatías inflamatorias, es decir la artritis psoriásica, la artritis asociada a espondilitis anquilosante, la artritis reactiva y artritis asociada a la enfermedad intestinal inflamatoria crónica, según los criterios diagnósticos más comúnmente utilizados para cada una de ellas<sup>239-242</sup> (tablas 7, 8, 9 y 10), salvo la última que no tiene criterios diagnósticos específicos (únicamente se considera tras exclusión de otras artritis<sup>243</sup>).
- Comorbilidad definida según el índice de Charlson<sup>244</sup> (tabla 11).
- Tipo de indicación de la cirugía: electiva o urgente.
- Tipo de prótesis articular: primaria o recambio, por cualquier motivo.
- Localización de la artroplastia: cadera o rodilla.
- Riesgo anestésico según criterios ASA (tabla 12), determinado por el Servicio de Anestesia.

No se incluyó el peso y el IMC pues, como se comentaba en la introducción, al incluir pacientes con fractura de cadera, muchos de ellos con bajo peso, al realizar las medias en el análisis estadístico estos casos compensarían el efecto del (probable) exceso de riesgo de los pacientes obesos.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de DM<sup>238</sup>.

- HbA1c > 6.5%, o
- Glucemia basal igual o superior a 126 mg/dl, o
- Glucemia igual o superior a 200 mg/dl 2 horas después de la ingesta de 75 gramos de glucosa disuelta en agua, o
- Síntomas clásicos de hiperglucemia con glucemia igual o superior a 200 mg/dl.

Los 3 primeros criterios deben ser confirmados con una segunda determinación.

DM: diabetes mellitus; ADA: Asociación Americana de Diabetología; HbA1c: hemoglobina glicosilada; mg: miligramos; dl: decilitro.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de AR<sup>239</sup>.

- Rigidez matutina de al menos 1 hora de duración.
- Artritis de 3 o más áreas simultáneamente, objetivada por un médico (se consideran áreas articulares: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas).
- Artritis de la mano que afecta a una de las siguientes áreas: carpo, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales.
- Artritis simétrica.
- Nódulos reumatoides objetivados por un médico.
- Presencia de factor reumatoide.
- Hallazgos radiológicos típicos que incluyen erosiones u osteopenia yuxtarticular en las áreas afectadas.

Deben cumplirse al menos 4 criterios.

Los 4 primeros deben mantenerse al menos 6 semanas.

AR: Artritis Reumatoide.

Tabla 8. Criterios diagnósticos de Espondilitis Anquilosante<sup>240</sup>.

- Dolor lumbar y rigidez de más de 3 meses de duración que mejora con el ejercicio y no alivia con el reposo.
- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en ambos planos, frontal y sagital.
- Limitación de la expansión torácica según valores normales corregidos en función del sexo y la edad.
- Sacroileitis bilateral de grado 2 o superior o bien unilateral grado 3 o superior.

Tabla 9. Criterios diagnósticos de Artritis Psoriásica<sup>241</sup>.

- Dolor lumbar inflamatorio.
- Sinovitis.
- Historia personal o familiar de psoriasis.

Tabla 10. Criterios diagnósticos de Artritis Reactiva<sup>242</sup>.

Artropatía asimétrica seronegativa, más uno de los siguientes:

- uretritis / cervicitis,
- diarrea,
- enfermedad ocular inflamatoria,
- enfermedad mucocutánea (balanitis, aftas orales o queratodermia)

Tabla 11. Índice de comorbilidad de Charlson modificado <sup>244</sup> .	
PATOLOGÍA	PUNTUACIÓN
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Enfermedad tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
DM	1
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada- severa	2
DM con daño de órgano diana	2
Tumor, leucemia, linfoma	2
Enfermedad hepática moderada- severa	3
Tumor sólido metastático	6
SIDA	6

DM: diabetes mellitus; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Tabla 12. Clasificación del riesgo anestésico ASA <sup>245</sup> .	
Clase I	<p>Sin alteración orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica.</p> <p>El proceso patológico por el que se realiza la intervención es localizado y no produce alteración orgánica.</p>
Clase II	<p>Enfermedad sistémica leve a moderada, producida por el proceso que se interviene o por otra patología.</p> <p>HTA bien controlada, asma bronquial estable, anemia, DM bien controlada, obesidad leve, tabaquismo, edad menor de 1 año o mayor de 70, gestación.</p>
Clase III	<p>Alteración sistémica grave o enfermedad de cualquier etiología, aunque no sea posible definir un grado de discapacidad.</p> <p>Ángor, obesidad severa, postinfarto de miocardio, enfermedad respiratoria sintomática, HTA mal controlada.</p>
Clase IV	<p>Alteraciones sistémicas graves que amenazan constantemente la vida del paciente, no siempre corregibles con la intervención.</p> <p>Ángor inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo hepatorenal, enfermedad respiratoria incapacitante.</p>
Clase V	<p>Paciente moribundo, convocas posibilidades de supervivencia, sometido a la intervención como último recurso para salvar su vida.</p>
Clase VI	<p>Paciente donante de órganos para trasplante, en estado de muerte cerebral.</p>
E	<p>Sufijo de cualquier clase indicando cirugía de emergencia.</p>

ASA: Asociación Americana de Anestesiología.; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus.

### 3.7.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

- Hora de la cirugía. Se considera la hora de inicio de la cirugía agrupándose en 5 turnos:
  - 1) 8 a 10 horas.
  - 2) 10 a 12 horas.
  - 3) 12 a 14 horas.
  - 4) 15 a 17 horas.
  - 5) 17 a 19 horas.
- Duración de la cirugía, desde el momento de la incisión hasta el cierre de la herida, medida en minutos.
- Riesgo de infección quirúrgica según criterios NNIS (tabla 3). La artroplastia se incluye dentro de las cirugías limpias, por lo que la puntuación máxima de este índice es 2. El percentil 75 de la duración del procedimiento en el caso de la artroplastia es, según los CDC, 120 minutos<sup>102</sup>.

### 3.7.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS

- Número de dosis de antibiótico utilizadas.
- Duración del uso de catéter urinario, en días.
- Desarrollo de infección superficial de herida quirúrgica (tabla 2) y microbiología de la misma.
- Desarrollo de ITU.
- Necesidad de transfusiones sanguíneas y número de bolsas transfundidas en los casos que así fuere.

### 3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los pacientes fueron incluidos solo en 1 ocasión aunque recibieran varias cirugías sobre la misma articulación, pero si se sometieron a otra artroplastia en una articulación diferente se incluyeron tantas como fueran éstas.

La descripción de las variables cuantitativas se realizó con la media y su IC del 95%. Las variables categóricas se describen con el porcentaje y su IC 95%. Para el análisis univariante las diferencias de medias se analizaron mediante la *t* de Student, para las variables categóricas se utilizó el cálculo de la OR.

El análisis multivariante se efectuó con regresión logística, introduciendo las variables en el modelo mediante el método de la inclusión por pasos. Los criterios de inclusión y exclusión de las variables en el modelo se fijaron en  $p < 0.05$  para la inclusión y  $p > 0.10$  para la exclusión. La calibración del modelo se valoró por medio de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. La significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ . Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 15.0 (Chicago, USA).

### 3.9 ANÁLISIS DE COSTES

Para el análisis de costes se utilizaron datos facilitados por los Servicios Administrativos y de Gestión del Hospital. El coste medio de la estancia hospitalaria en el Servicio de COT del Hospital Príncipe de Asturias en el año 2010 fue 920,54 euros/día. Dicho coste incluye los días de estancia, el consumo de fármacos y el coste del material quirúrgico. El coste medio de una prótesis total de rodilla en el Hospital Príncipe de Asturias es de 2.142,5 euros, sin incluir los gastos de estancia e intervención. El coste medio de una prótesis de revisión es de 2.611,37 euros para la cadera y 3.957,7 de rodilla. En nuestro país el coste medio de implantación de una prótesis articular incluyendo estancia se ha estimado en 7.378,37 euros<sup>246</sup>.

Con la primera parte del estudio se evaluó el coste de la IPA por *S. aureus* en términos de número de ingresos hospitalarios, días de estancia, número de cirugías y días de tratamiento antibiótico que requirió, necesidad de ingreso en UCI y mortalidad.

Los precios de coste del material utilizado para el estudio en el año 2011 eran:

- Test de detección de *S. aureus*: 2 euros.
- Envase de Mupirocina intranasal (Bactrobán nasal<sup>®</sup>): 5,98 euros.
- Clorhexidina jabonosa sobre monodosis (Despro Scrub<sup>®</sup>): 0,42 euros.



# **4. RESULTADOS**

En el período de estudio se realizaron un total de 809 artroplastias en 807 pacientes con una edad media de 71,6 años (IC 95% 70,3 a 72,9), de los que 503 fueron mujeres (61,2%). Se excluyeron del análisis 16 casos porque fallecieron antes de completar el período de estudio, por una causa diferente a IPA.

A continuación se presentan los resultados de ambos grupos por separado.

#### **4.1 GRUPO CONTROL**

En el año 2010 se realizaron 393 cirugías de artroplastia en 391 pacientes, desglosadas de la siguiente manera:

- 262 mujeres (66,8%), 131 varones (33,2%),
- 172 caderas (43,8%), 221 rodillas (56,2%),
- 93 urgentes (23,7%), 300 electivas (76,3%),
- 357 primarias (90,9%), 36 recambios (9,1%).

Fallecieron antes de completar el período de seguimiento 9 pacientes (2,3%).

Del resto de casos (384) desarrollaron IPA 19, lo que supone una incidencia del 4,9%. Entre las artroplastias primarias electivas (es decir, excluidas los recambios de prótesis y los casos con indicación urgente por fractura de cadera) la incidencia fue del 3,5% (10/285).

En 9 casos (47,4%) estaba implicado *S. aureus*. El resto de agentes etiológicos figuran en la tabla 13. En todos los casos hubo aislamiento microbiológico.

Se produjeron, además, 8 casos de infección superficial de la herida quirúrgica, sin cumplir criterios de IPA, en 1 de las cuales estaba implicado *S. aureus*.

Tabla 13. Etiología de IPA en el grupo control.		
Microorganismo	Nº casos (%)	Tasa de infección
<i>S. aureus</i>	9 (47,4)	2,3%
<i>S. epidermidis</i>	4 (21,1)	1%
<i>Escherichia coli</i>	2 (10,5)	0,5%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (10,5)	0,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (10,5)	0,5%
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (5,2)	0,3%
<i>Staphylococcus capitis</i>	1 (5,2)	0,3%
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (5,2)	0,3%
<i>Corynebacterium spp</i>	1 (5,2)	0,3%

Nota: los porcentajes no suman 100% por haber casos con origen polimicrobiano.

IPA: infección de prótesis articular; Nº: número; *S.*: *Staphylococcus*; *spp.*: especie.

Se realizó un estudio de casos y controles con estos pacientes para identificar los factores de riesgo de desarrollo de IPA con esta serie. En la tabla 14 se muestran los resultados del análisis univariante.

Tabla 14. Análisis univariante de los factores de riesgo de IPA en el grupo control.				
	No IPA (n=365)	IPA (n=19)	Diferencia/OR (IC 95%)	<i>p</i>
Edad en años (IC 95%)	70,9 (69,8 a 72,2)	77,4 (72,2 a 82,7)	6,4 (1,3 a 11,6)	0,015
Nº mujeres (%)	229 (62,7)	14 (73,7)	OR 1,4 (0,5 a 4)	ns
Charlson (IC 95%)	3,9 (3,1 a 4,8)	4,9 (3,3 a 5,8)	1 (0,2 a 1,7)	0,014
DM (%)	66 (18,1)	5 (26,3)	OR 1,5 (0,5 a 4,3)	ns
Artropatía inflamatoria (%)	7 (1,9)	1 (5,3)	OR 2,7 (0,3 a 3,4)	ns

Tabla 14. Análisis univariante de los factores de riesgo de IPA en el grupo control (continuación).				
	No IPA (n=365)	IPA (n=19)	Diferencia/OR (IC 95%)	<i>p</i>
Urgentes (%)	62 (17)	8 (42,1)	OR 3,3 (1,3 a 8,5)	0,014
Cadera (%)	153 (41,9)	10 (52,3)	OR 1,8 (0,7 a 4,4)	ns
Rodilla (%)	212 (58,1)	9 (47,4)		
Recambios (%)	32 (8,8)	4 (21,1)	OR 2,6 (0,8 a 8,3)	ns
Turnos: 1 (%)	137 (37,5)	4 (21,1)	OR 0,4 (0,1 a 1,4)	ns
2 (%)	55 (15,1)	3 (15,8)	OR 1,1 (0,3 a 3,8)	ns
3 (%)	64 (17,5)	8 (42,1)	OR 3,4 (1,3 a 8,9)	0,01
4 (%)	66 (18,1)	1 (5,3)	OR 0,3 (0 a 1,9)	ns
5 (%)	43 (11,8)	3 (15,8)	OR 1,4 (0,4 a 3,5)	ns
Dosis ATB (IC 95%)	2,7 (2,3 a 3,1)	3,1 (1,6 a 4,1)	OR 0,3 (-1,4 a 2,1)	ns
Duración cirugía en minutos (IC 95%)	101 (97,5 a 104,6)	116,1 (89,1 a 14)	15,1 (-1,3 a 31,1)	ns
ASA: 1 (%)	15 (4,2)	0	-	-
2 (%)	213 (58,4)	9 (47,4)	OR 0,6 (0,3 a 1,6)	ns
3 (%)	127 (34,8)	9 (47,4)	OR 1,7 (0,7 a 4,3)	ns
4 (%)	10 (3)	1 (5,3)	OR 1,9 (0,2 a 16,3)	ns
NNIS: 0 (%)	172 (47,1)	5 (26,3)	OR 0,4 (0,1 a 1,1)	ns
1 (%)	162 (44,4)	11 (58,9)	OR 1,7 (0,7 a 4,4)	ns
2 (%)	31 (8,5)	3 (15,8)	OR 2 (0,6 a 7,3)	ns
Infección superficial (%)	7 (1,9)	1 (5,3)	OR 0,4 (0 a 3,2)	ns
Días de SV (IC 95%)	2,4 (2,2 a 2,6)	3,8 (1 a 6,6)	1,5 (0,6 a 2,4)	0,002
ITU (%)	14 (3,8)	1 (5,3)	OR 1,3 (0,2 a 2,4)	ns
Bolsas de sangre transfundidas (IC 95%)	1,3 (1,1 a 1,6)	2,2 (0,1 a 4,4)	0,8 (-0,2 a 1,8)	ns

IPA: infección de prótesis articular; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; N°: número; ns: no significativo; DM: diabetes mellitus; ATB: antibióticos; ASA: Asociación Americana de Anestesiología; NNIS: Sistema nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias; SV: sonda vesical; ITU: infección del tracto urinario.

En lo referente a las transfusiones sanguíneas no hubo diferencias significativas en el número de bolsas que recibieron los pacientes con IPA y los que no. Sin embargo, al analizar exclusivamente los pacientes que recibieron transfusiones los que desarrollaron IPA sí recibieron mayor número de bolsas de sangre de manera estadísticamente significativa (4,5 vs 2,7; OR 1,8; IC 95% 0,2 a 3,4; p=0,03).

En el análisis multivariante, únicamente se mantuvo como factor de riesgo el haber realizado la cirugía en el último turno de la mañana (OR 3,4; IC 95% 1,1-11,3; p= 0,04). Por el contrario, las cirugías efectuadas durante el primer turno tuvieron menor incidencia de IPA (OR 0,2; IC 95% 0,04 a 0,9; p= 0,04) (tabla 15).

Tabla 15. Incidencia de IPA en cada turno en el grupo control					
Hora de inicio de la cirugía	8-10 horas n=141	10-12 horas n=58	12-14 horas n=72	14-16 horas n=67	16-18 horas n=46
IPA (incidencia)	4 (2,8%)	3 (5,2%)	8 (11,1%)	1 (1,5%)	3 (6,5%)

IPA: infección de prótesis articular.

#### 4.1.1 IMPACTO DE LA IPA POR *S. AUREUS*

La IPA provocada por *S. aureus* supuso de media:

- 1,3 ingresos adicionales (IC 95% 0,7 a 2),
- 38,5 días de hospitalización extra (IC 95% 26,1 a 56,2),
- 1,5 cirugías extra (IC 95% 0,9 a 2,3),
- 163 días de antibioterapia (IC 95% 55,2 a 279),
- 5 pacientes (55,6%) perdieron la prótesis,
- 2 pacientes (22,2%) precisaron ingreso en UCI,
- 1 paciente falleció (11,1%).

## 4.2 GRUPO DE INTERVENCIÓN

En el año 2011 (grupo de intervención) se realizaron 416 artroplastias en 416 pacientes, distribuidos de la siguiente manera:

- 277 mujeres (66,6%), 139 varones (33,4%),
- 187 caderas (44,9%), 229 rodillas (55,1%),
- 93 urgentes (22,6%), 323 electivas (77,8%),
- 373 primarias (89,6%), 43 recambios (10,3%).

Siete pacientes fallecieron antes de finalizar el período de seguimiento (1,7%).

### 4.2.1 Resultados del test de cribado nasal

De los 416 pacientes que se sometieron a cirugía de artroplastia en el 2011 se les realizó el test de detección de colonización nasal de *S. aureus* a 382 (91,8%). Al resto no se les hizo, bien porque no acudieron a la cita en el caso de cirugías electivas, o en el caso de las cirugías urgentes, porque se les intervino el mismo día que ingresaron y no hubo tiempo de realizar la prueba.

Tuvieron un resultado positivo 102 pacientes (26,7%). Recibieron tratamiento 100 pacientes (98%). En los otros 2 casos, 1 paciente falleció antes de conocer el resultado y otro fue dado de alta antes de disponer del mismo.

Los 100 pacientes restantes recibieron el tratamiento según el protocolo. No se produjeron efectos adversos importantes que obligaran a suspenderlo y el 100% de pacientes cumplió el mismo. Se consiguió la erradicación en 98 pacientes. En los otros 2 casos se testó la sensibilidad a mupirocina. En uno de ellos la cepa era sensible en las 2 muestras. Se realizó otro ciclo de tratamiento con información más detallada de la forma de administración con erradicación definitiva. En el otro caso la primera muestra era sensible, mientras que la segunda se había tornado resistente.

A 59 pacientes a los que la cirugía se les demoró más de 1 mes después de haber realizado el tratamiento erradicador se les repitió el test de detección de colonización

nasal en el momento que ingresaron para someterse a la intervención quirúrgica. De estos, 11 (18,6%) tuvieron de nuevo un resultado positivo y recibieron un nuevo ciclo de tratamiento erradicador. Se consiguió la erradicación en 10 pacientes (94,6%), mientras que fracasó en el paciente restante (5,6%) por desarrollo de resistencia inducible a la mupirocina (se realizó antibiograma en la muestra inicial y la del ingreso comprobándose que era sensible la primera y resistente la última).

#### 4.2.2. Incidencia de IPA en el grupo de intervención

De los pacientes que completaron el período de seguimiento del grupo del año de intervención (409) se produjeron 12 IPA (incidencia 2,9%).

En todos los casos hubo aislamiento microbiológico. El agente causal más frecuente fue *S. epidermidis* con 7 casos (58,3%). En 2 casos estaba implicado *S. aureus* (incidencia 0,5%), de los cuales uno tenía un test de screening negativo, mientras que el otro fue positivo y se erradicó antes de la intervención. En 5 casos la IPA fue de origen polimicrobiano.

Tabla 16. Etiología de IPA en el grupo de intervención		
Microorganismo	Nº casos (%)	Tasa de infección
<i>S. epidermidis</i>	7 (58,3)	1,7%
<i>S. aureus</i>	2 (16,7)	0,5%
<i>Escherichia coli</i>	2 (16,7)	0,5%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (16,7)	0,5%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (16,7)	0,5%
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (8,3)	0,2%
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (8,3)	0,2%

Nota: los porcentajes no suman 100% por haber casos con origen polimicrobiano.

IPA: infección de prótesis articular; nº: número; *S.*: *Staphylococcus*; *spp.*: especie.

Se produjeron, además, 8 casos de infección superficial de la herida quirúrgica, sin cumplir criterios de IPA, en ninguno de las cuales estaba implicado *S. aureus*.

### 4.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS GRUPOS CONTROL E INTERVENCIÓN

En la tabla 17 aparecen los datos de los pacientes del grupo control comparados con los del grupo de intervención.

Tabla 17. Comparativa de características de los pacientes de grupos control e intervención.				
	<b>Control n=393</b>	<b>Intervención n=416</b>	<b>Diferencia/ OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Edad en años (IC 95%)	71,8 (70,7 a 72,9)	71,4 (70,3 a 72,5)	-0,4 (-1,1 a 1,9)	ns
Mujeres (%)	263 (66,9)	277 (66,6)	OR 1 (0,9 a 1,2)	ns
Charlson (IC 95%)	4,1 (3,9 a 4,3)	4 (3,9 a 4,2)	-0,1 (-0,1 a 0,4)	ns
DM (%)	80 (20,4)	101 (24,3)	OR 1,3 (0,9 a 1,8)	ns
Artropatía inflamatoria (%)	8 (2)	9 (2,2)	OR 1,1 (0,4 a 2,8)	ns
Caderas (%)	172 (43,8)	187 (44,9)	OR 1 (0,7 a 1,2)	ns
Urgentes (%)	93 (23,7)	93 (22,4)	OR 0,9 (0,7 a 1,3)	ns
Recambios (%)	36 (9,1)	43 (10,3)	OR 1,1 (0,7 a 1,8)	ns
Duración en minutos (IC 95%)	101,9 (98,4 a 105,5)	103,9 (100,3 a 107,6)	2 (-0,7 a 3,1)	ns
ASA: 1 (%)	15 (3,8)	15 (3,6)	OR 1,1 (0,5 a 2,2)	ns
2 (%)	222 (60,8)	248 (59,6)	OR 1,1 (0,9 a 1,5)	ns
3 (%)	142 (38,9)	138 (33,2)	OR 0,8 (0,7 a 1,2)	ns
4 (%)	13 (3,3)	15 (3,6)	OR 1,1 (0,5 a 2,3)	ns
5 (%)	1 (0,3)	0	-	-



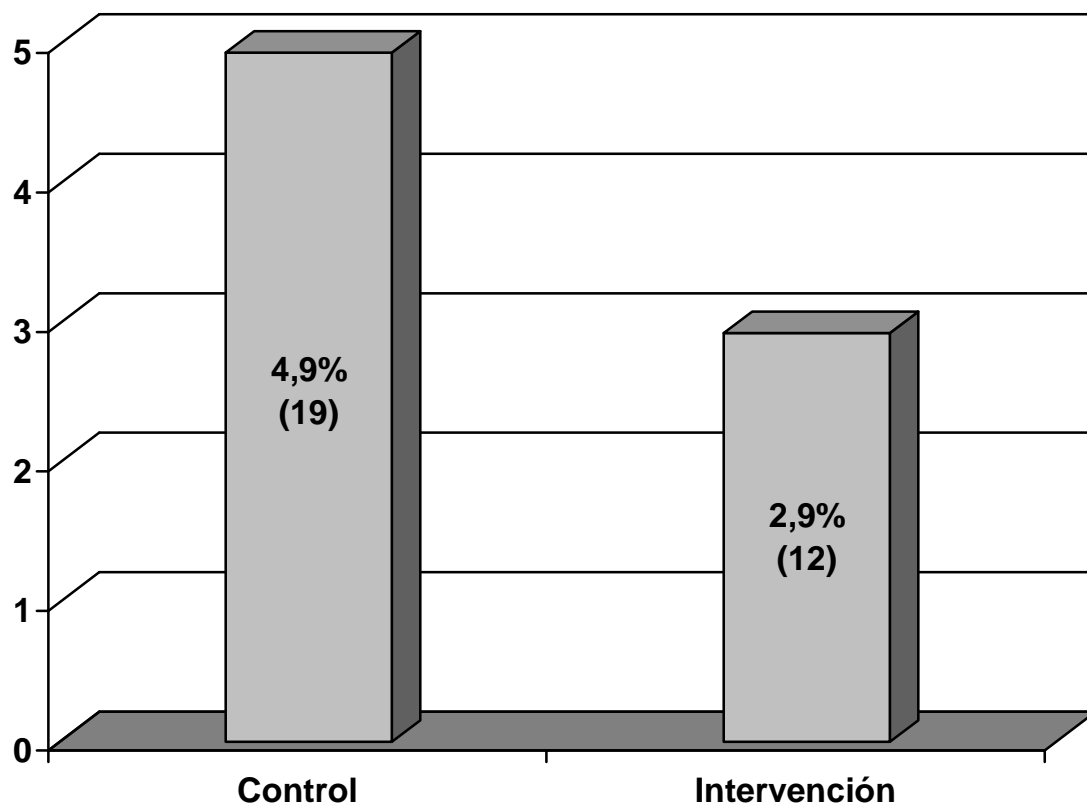
Tabla 17. Comparativa de características de los pacientes de grupos control e intervención (continuación).

	<b>Control n = 393</b>	<b>Intervención n = 416</b>	<b>Diferencia/ OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
NNIS: 0 (%)	177 (45)	211 (50,7)	OR 0,8 (0,6 a 1)	ns
1 (%)	182 (46,3)	171 (41,1)	OR 0,8 (0,6 a 1,1)	ns
2 (%)	34 (8,7)	34 (8,2)	OR 0,9 (0,6 a 1,5)	ns
Turno 3 (%)	76 (19,3)	84 (20,2)	OR 1,1 (0,8 a 1,5)	ns
Días SV (IC 95%)	2,3 (2,1 a 2,5)	2,3 (2,1 a 2,4)	0 (-0,2 a 0,3)	ns
ITU (%)	17 (4,3)	21 (5)	OR 1.2 (0,6 a 2,3)	ns
Infección superficial (%)	8 (2)	8 (1,9)	OR 0,9 (0,3 a 2,5)	ns
Bolsas de sangre transfundidas (IC 95%)	1,4 (1,2 a 1,7)	1,2 (1,1 a 1,4)	-0.2 (-0,1 a 0,5)	ns
Exitus (%)	9 (2,3)	7 (1,7)	OR 1,3 (0,4 a 1,2)	ns

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ns: no significativo; DM: diabetes mellitus; ATB: antibióticos; ASA: Asociación Americana de Anestesiología; NNIS: Sistema nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias de EEUU; SV: sonda vesical; ITU: infección del tracto urinario.

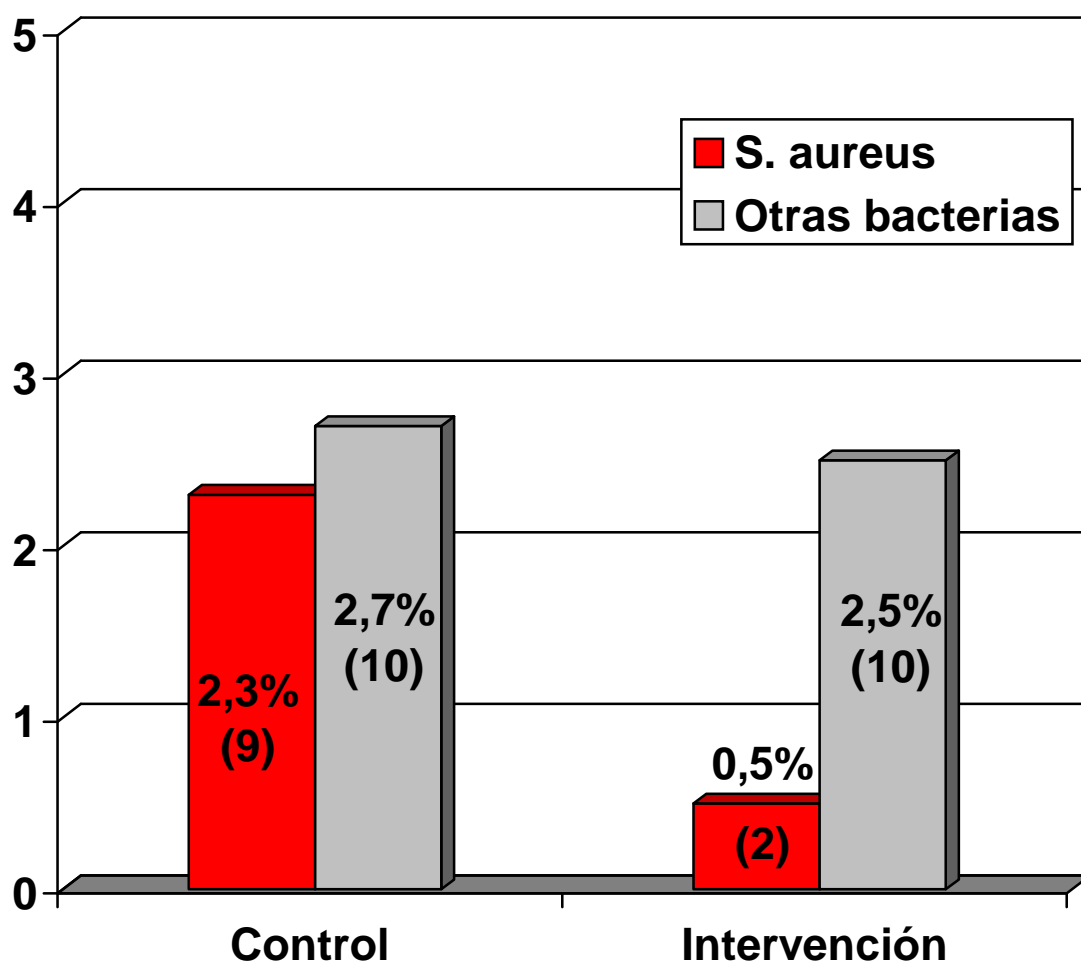
La tasa global de IPA fue del 4,9% en el grupo control frente al 2,9% del grupo de intervención, lo que supone un descenso del 54,6%, sin alcanzar la significación estadística (OR 0,6; IC 95% 0,3 a 1,2;  $p=0,1$ ) (figura 10).

Figura 10. Comparación de la incidencia de IPA global del año control respecto al de intervención.



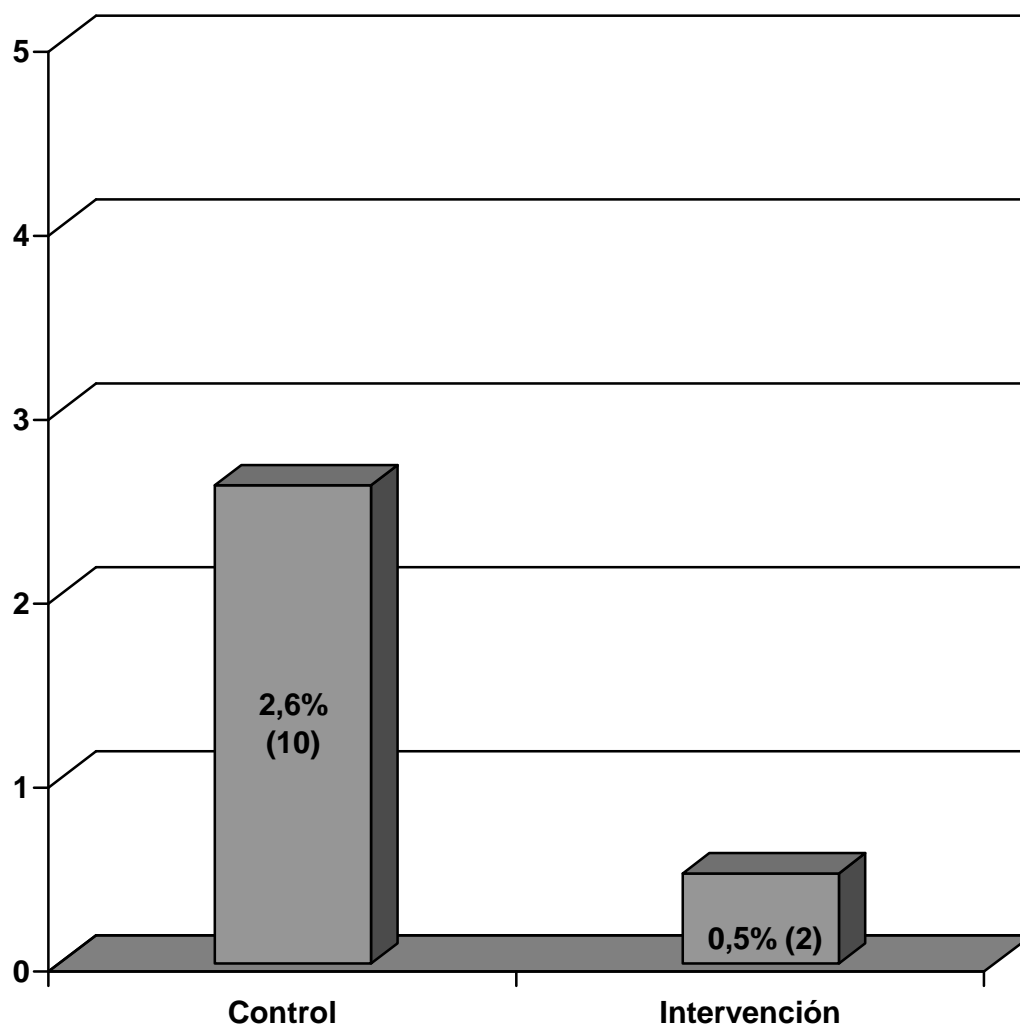
La tasa de IPA por *S. aureus* fue del 2,3% en el grupo control frente al 0,5% en el de intervención, lo que supone un descenso estadísticamente significativo del 79% (OR 0,2; IC 95% 0,4 a 0,9;  $p=0,04$ ). Mientras, la tasa de IPA por diferentes bacterias de *S. aureus* se mantuvo sin cambios (OR 0,9; IC 95% 0,4 a 2,3;  $p=0,9$ ) (figura 11).

Figura 11. Comparación de la incidencia de IPA por *S. aureus* y por bacterias diferentes de *S. aureus* del año control respecto al de intervención.



Al valorar el global de aislamientos de *S. aureus*, con independencia de si la muestra era de la herida quirúrgica, superficial o profunda, intra o periarticular, la diferencia se mantenía similar (OR 0,2; IC 95% 0,04 a 0,8;  $p=0,03$ ) (figura 12).

Figura 12. Aislamientos totales de *S. aureus* de muestras de localización quirúrgica en el grupo control respecto al de tratamiento.



En el grupo de intervención hubo un aumento de IPA por *S. epidermidis* del 61% con respecto al año control, aunque de forma no estadísticamente significativa (OR 1,6; IC 95% 0,5 a 5,7;  $p=0,4$ ). En la tabla 18 aparecen las causas de IPA en este grupo y se compara con la incidencia respecto al grupo control.

Tabla 18. Comparativa de etiología de IPA del grupo control con respecto al de intervención.				
Microorganismo	Nº de casos grupo control (tasa de infección)	Nº de casos grupo intervención (tasa de infección)	OR (IC 95%)	<i>p</i>
<i>S. aureus</i>	9 (2,3%)	2 (0,5%)	0,2 (0,4 a 0,9)	0,04
<i>S. epidermidis</i>	4 (1%)	7 (1,7%)	1,6 (0,4 a 2,3)	ns
<i>S. capitis</i>	1 (0,3%)	0	-	ns
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	2 (0,5%)	-	ns
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0,3%)	1 (0,2%)	0,9 (0,1 a 1,4)	ns
<i>Corynebacterium spp.</i>	1 (0,3%)	0	-	ns
<i>Escherichia coli</i>	2 (0,5%)	2 (0,5%)	0,9 (0,1 a 6,7)	ns
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (0,5%)	2 (0,5%)	0,9 (0,1 a 6,7)	ns
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (0,5%)	0	-	ns
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0,5%)	1 (0,5%)	0,5 (,4 a 5,2)	ns

IPA: infección de prótesis articular; Nº: número; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; *S.*: *Staphylococcus*; ns: no significativo; *spp.*: especie.

El descenso en la incidencia de IPA por *S. aureus* se produjo tanto en las artroplastias electivas (OR 0,2; IC 95% 0,04 a 0,9;  $p=0,04$ ), como en las cirugías urgentes, aunque en esta última no se consiguió alcanzar la significación estadística (OR 0,1; IC 95% 0,01 a 2;  $p=0,6$ ) (figuras 13 y 14).

Figura 13. Comparación de la incidencia de IPA por *S. aureus* en artroplastias electivas del año control respecto al de intervención.

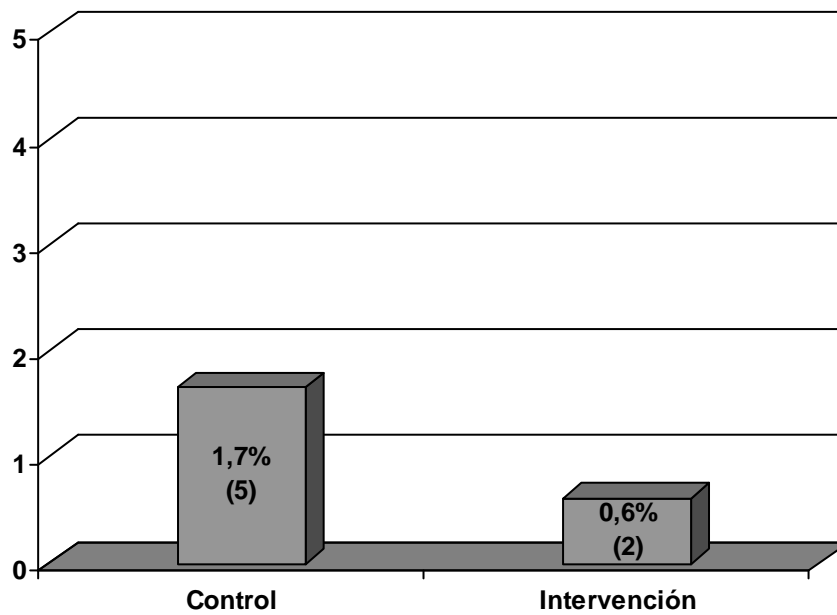
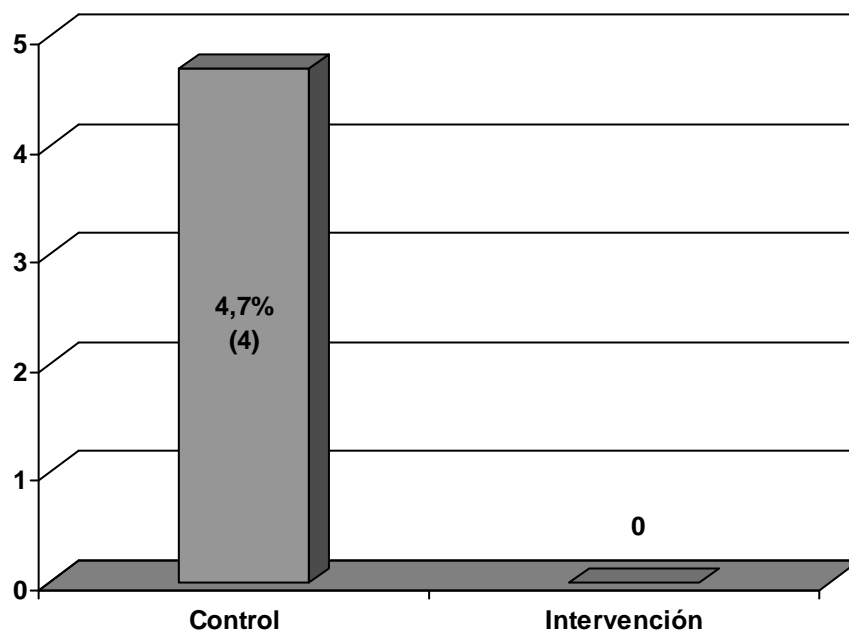
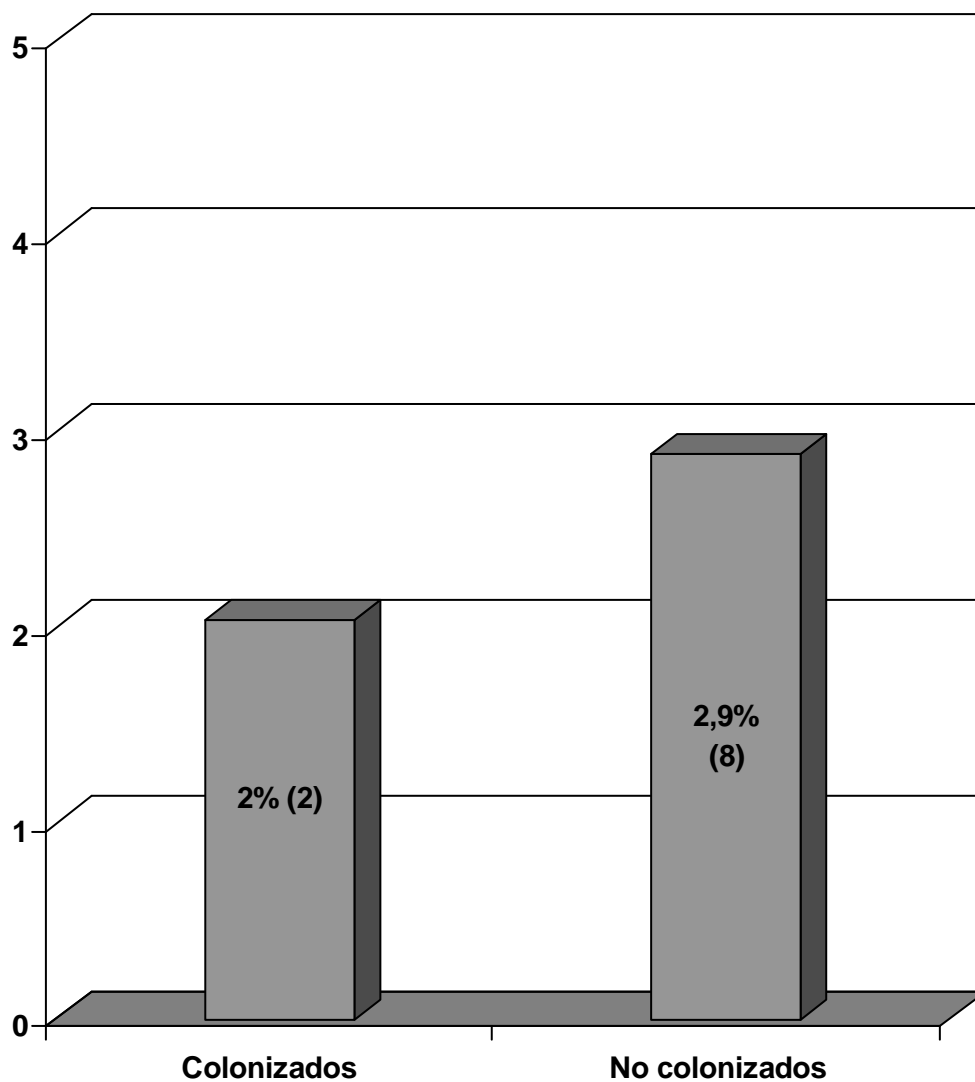


Figura 14. Comparación de la incidencia de IPA por *S. aureus* en artroplastias urgentes del año control respecto al de intervención.



Al evaluar la incidencia de IPA en los pacientes colonizados por *S. aureus*, no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes no colonizados (OR 1,4; IC 95% 0,3 a 7;  $p=0,6$ ) (figura 15).

Figura 15. Comparación de la incidencia de IPA por bacterias diferentes de *S. aureus* entre pacientes colonizados por *S. aureus* y no colonizados en el grupo de intervención.



#### 4.4 ANÁLISIS DE COSTES

El coste que supuso el estudio durante el año de aplicación se desglosa de la siguiente manera:

Test de detección: 2 euros X 516 muestras (sumando los 416 pacientes a los que se les realizó más el test de comprobación de erradicación a los que fueron positivos) = 1.032 euros.

Mupirocina intranasal: 5,98 euros (total de 5 días de tratamiento) X 113 (pacientes que recibieron el tratamiento, incluyendo 2 que recibieron un segundo ciclo por fallo en el tratamiento y 11 que se recolonizaron) = 674,74 euros.

Clorhexidina jabonosa (sobres monodosis): 0,42 euros X 5 dosis X 113 = 237,3 euros.

En suma, el coste total del material utilizado para la aplicación del protocolo ascendió a 1.944,04 euros.

El NNT fue de 54.

Durante el año de intervención el consumo de antibióticos en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatológica presentó una considerable disminución: 36% la cloxacilina y 52% la cefazolina. La prescripción de vancomicina no experimentó cambios significativos.

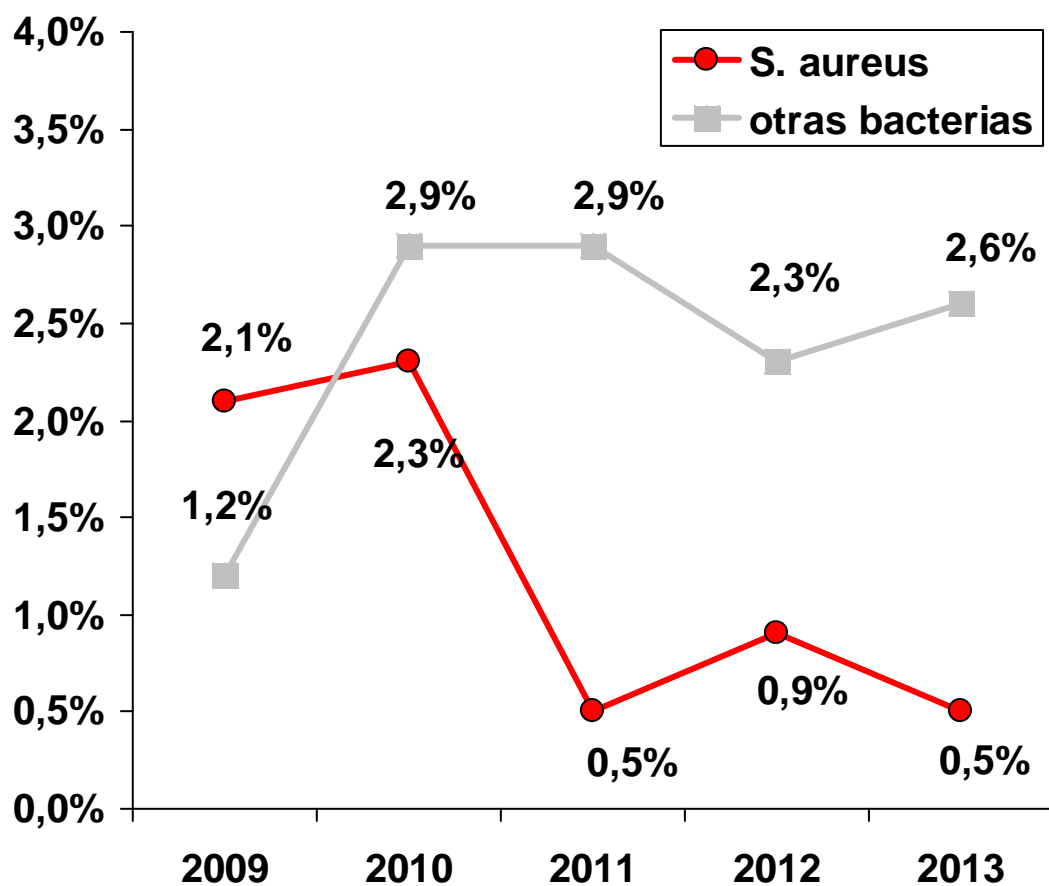
#### 4.5 RESULTADOS POSTERIORES A LA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Esta estrategia de detección del estado de colonización nasal y tratamiento erradicador de pacientes portadores ha continuado realizándose posteriormente a la finalización del período de estudio, manteniéndose tasas de IPA por *S. aureus* inferiores respecto al período anterior a su puesta en marcha (figura 16). En el año previo al inicio del estudio, 2009, la incidencia de IPA por *S. aureus* fue del 2,1% (7/340).



Durante los años 2010 a 2013, la tasa de IPA por bacterias diferentes de *S. aureus* se ha mantenido estable (figura 16).

Figura 16. Evolución histórica de la incidencia de IPA por *S. aureus* antes (2009-2010) y después de iniciar el protocolo (2011-2013) en el Hospital Príncipe de Asturias, comparada con la incidencia de IPA por otras bacterias .



Nota: los datos del 2013 se refieren al 1er semestre del año.

# 5. DISCUSIÓN

## 5.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL

En este estudio, la erradicación del estado de portador de *S. aureus* en pacientes con indicación de artroplastia de cadera o rodilla consiguió disminuir la tasa de IPA global, aunque de manera no estadísticamente significativa, a expensas de disminuir de manera estadísticamente significativa la tasa de IPA por *S. aureus*, con respecto a un grupo de control histórico.

Tras los éxitos conseguidos con los avances de los años 60-70 para disminuir las tasas de incidencia de IPA, se aprecia que se ha llegado a una meseta en ese descenso<sup>44</sup>. Aunque hoy en día las tasas de incidencia que se comunican son bajas<sup>29</sup>, el enorme incremento del número de procedimientos que se realizan en la actualidad, que previsiblemente seguirá aumentando en los años siguientes<sup>26</sup>, hace que el número de casos de IPA crezca de manera exponencial en valores absolutos<sup>65</sup>. El coste que esto supone, como se mencionaba en la introducción, hace necesario buscar nuevas medidas que, añadidas a las actuales, hagan posible mejorar los índices de infección.

Uno de los principales agentes causales de IPA, como en la infección de la herida quirúrgica, es *S. aureus*<sup>29,58,174</sup>. También en el hospital Príncipe de Asturias era el agente más frecuentemente responsable de IPA, estando implicando en casi la mitad de los casos, pero si se consideraban las de origen nosocomial (agudas e intermedias), que suponían más del 80% del total de IPA, el porcentaje donde intervenía *S. aureus* era de casi 2/3<sup>99</sup>. La IPA provocada por *S. aureus* suponía nuevos ingresos hospitalarios y cirugías, prolongados tratamientos antibióticos y en más de un tercio de los casos la pérdida de la prótesis. Por tanto, parece evidente que es una de las causas de IPA a combatir y su prevención podría disminuir la tasa general de IPA.

Existe una fuerte evidencia de que la colonización cutánea por *S. aureus* es un factor de riesgo muy importante en la patogenia de la infección de la herida quirúrgica por este<sup>195</sup>. Es bien conocido que también lo es para las infecciones estafilocócicas en pacientes en diálisis crónica (tanto hemodiálisis como diálisis peritoneal)<sup>186,187</sup>. La mupirocina se ha demostrado como el mejor agente para conseguir la erradicación del estado de portador nasal<sup>247</sup> y con su uso fue donde primero se demostró que se conseguía disminuir las infecciones relacionadas con la diálisis crónica<sup>205,206,207</sup>. Sin embargo, numerosos intentos para trasladar estos resultados para la infección de la

herida quirúrgica fracasaron, pues aunque muchos presentan una tendencia favorable, no logran alcanzar la significación estadística<sup>215-217,220,247</sup>. Porque, aunque es verdad que las fosas nasales son el principal reservorio de *S. aureus*, no son el único<sup>181</sup>, por lo que si únicamente erradicamos dicho foco el paciente puede continuar colonizado en otras localizaciones de su anatomía y persistirá en riesgo de infección.

No existen estudios específicos con respecto a la relación entre la IPA y el estado de portador de *S. aureus*, aunque en muchos de los realizados sobre la incidencia de infección de herida quirúrgica se incluían pacientes con cirugías de artroplastia<sup>215,217</sup>. Como se comentaba en el apartado de clasificación de las IPA, solo las formas agudas y retardadas o intermedias pueden considerarse de adquisición nosocomial y por tanto se incluirían como infección de la herida quirúrgica<sup>102</sup>. En la medida que éstas se adquieren en el momento perioperatorio, sólo en ellas debería existir relación de causalidad, aunque hasta la fecha, este hecho no ha sido demostrado. Pero, a la luz de los conocimientos actuales, y siendo la patogenia la misma que para otras infecciones de la herida quirúrgica, quizá no sería ético determinar el estado de portador de *S. aureus* en un paciente al que se indica un procedimiento quirúrgico, en este caso una artroplastia, y no administrar un tratamiento erradicador si está colonizado. Por ese motivo, el presente estudio se diseñó no como un ensayo clínico sino que se estableció como comparador un grupo de control histórico.

Es conocido que la colonización por SAMR es de mayor riesgo de infección que la colonización por SAMS<sup>189</sup>, pero esta, aunque menor, también lo es y, además, es más frecuente<sup>181,233</sup>, por lo que cuantitativamente puede ser más importante. Además, existe la impresión subjetiva de que las infecciones por SAMR son más graves que por SAMS, lo cual es desmentido por los estudios que ajustan variables no tenidas en cuenta como que los pacientes con infección por SAMR tienen mayor comorbilidad de base o que reciben de manera más tardía e inadecuada el tratamiento antibiótico apropiado<sup>153-156</sup>. De hecho, un reciente estudio enfocado a resolver esta cuestión ha confirmado la ausencia de diferencia pronóstica entre las IPA por SAMS y por SAMR<sup>159</sup>, aunque es verdad que el tratamiento de este último puede ser más complicado.

Posiblemente por estas razones la mayoría de estudios realizados en la prevención de la infección por *S. aureus* en pacientes colonizados, se han centrado en las cepas SAMR, y muchos fracasaron<sup>221-224</sup>. Aunque también mostraban una tendencia

favorable, es posible que estos estudios carecieran de la suficiente potencia estadística. Porque aunque la colonización por SAMR es de mayor riesgo de infección que la colonización por SAMS<sup>189,192</sup>, esta última es bastante más frecuente (5 veces más en uno de los estudios<sup>233</sup>) y si se excluyen a los pacientes colonizados por SAMS es de prever que se necesite mayor número de casos para alcanzar la significación estadística. Por este motivo, en este trabajo se incluyeron todos los pacientes colonizados por *S. aureus*. En los casos positivos no se realizó estudio de sensibilidad a meticilina porque, además, no cambiaba la actitud terapéutica, pues no existe resistencia cruzada con la mupirocina<sup>200</sup>.

Después de los fracasos mencionados, posteriores trabajos incluyeron, además del uso de mupirocina intranasal, un antiséptico como la clorhexidina para erradicar la colonización de *S. aureus* del resto de la piel. Esta combinación se ha demostrado como muy eficaz para conseguir la descolonización, tanto en cepas sensibles como resistentes a meticilina<sup>231,248</sup>, pero, más importante, también para disminuir la infección nosocomial, particularmente en lo referido a la infección de herida quirúrgica (hasta ahora no se ha conseguido demostrar en otras entidades como la bacteriemia asociada a catéter<sup>212</sup>). El mejor ensayo clínico realizado con esta combinación, aleatorizado y doble ciego, que utiliza la PCR en tiempo real para determinar el estado de colonización por *S. aureus*, consigue disminuir de forma global la tasa de infección de herida quirúrgica por *S. aureus*<sup>234</sup>. En este estudio, se incluían cirugías ortopédicas, y dentro de las mismas, de artroplastia. Sin embargo, al hacer el análisis por subgrupos se observa que solo se mantiene la significación estadística en los pacientes de cirugía cardiorácica<sup>212</sup>.

Con este planteamiento este trabajo tiene como principal objetivo trasladar los resultados de este estudio a la IPA, que en la gran mayoría de casos es una infección de herida quirúrgica, en concreto, según criterios de los CDC, una infección de espacio, y cuyo principal agente causal es *S. aureus*.

Para ello se realizó un test de detección en los pacientes con indicación de artroplastia de cadera o rodilla sobre el estado de portador de colonización nasal de *S. aureus* y se les erradicó el mismo con una pauta de mupirocina intranasal y ducha de clorhexidina jabonosa. Como prácticamente todos los pacientes que se someten a una artroplastia tienen algún factor de riesgo para sufrir IPA<sup>66</sup>, todos fueron incluidos en el protocolo (al igual que el resto de medidas de profilaxis). El test se realizó mediante

cultivo y no con PCR, que, a diferencia de esta, tarda más tiempo en realizarse (generalmente 24-48 horas). Sin embargo, dado que en la mayoría de casos la artroplastia es una cirugía que se programa con varias semanas de antelación, esto no influía en la aplicación del tratamiento. Sí lo hacía, en cambio, en los casos de cirugía tras fractura, pues la intervención quirúrgica suele realizarse 24-72 horas después de la misma y en ocasiones no se disponía del resultado (y en consecuencia el inicio del tratamiento erradicador) hasta después de la operación, pero en el hospital no se dispone en este momento de la técnica de PCR en tiempo real.

La tasa de colonización de los pacientes de este estudio fue del 26,7%, similar a las tasas comunicadas en estudios realizados en población general<sup>181,182,184,198</sup>. La tasa de éxito de descolonización con el tratamiento fue del 98%.

Con la aplicación del protocolo, la tasa de IPA por *S. aureus* descendió de manera estadísticamente significativa con respecto a un grupo de control histórico comparable. La tasa global de IPA disminuyó algo más del 50%, aunque no se alcanzó la significación estadística, probablemente por falta de suficiente potencia estadística. Las IPA por otras bacterias se mantuvo similar (figura 11).

## 5.2 LA IMPORTANCIA DEL POST- OPERATORIO

Es un hecho conocido que los pacientes colonizados por *S. aureus* se recolonizan con el tiempo después de haber sido eliminado su estado de portador con el tratamiento erradicador, en concreto se ha estimado en torno a un 30% a los 6 meses<sup>214</sup>, por la misma u otra cepa diferente<sup>249</sup>. En el presente estudio, el 18,6% de los pacientes que estaban colonizados por *S. aureus* se recolonizaron después de haber realizado el tratamiento erradicador porque la cirugía se demoró. Estos pacientes fueron sometidos de nuevo a otro ciclo de tratamiento, aunque este hubo de realizarse después de la cirugía, pues el test de determinación de colonización se realizaba el día que ingresaba el paciente en el hospital para operarse, mediante cultivo y no con PCR, con el retraso que tiene como se comentaba previamente. En todos los casos se consiguió de nuevo la descolonización, salvo en uno que desarrolló resistencia a mupirocina. Ninguno de los pacientes recolonizados sufrió IPA por *S. aureus*.

De igual forma, algunos pacientes con indicación urgente de cirugía de artroplastia por fractura de cadera iniciaron el tratamiento después de haberse intervenido quirúrgicamente, porque el resultado llegó después de la misma por las limitaciones descritas de la técnica de screening. Tampoco ninguno de estos pacientes desarrolló IPA por *S. aureus*.

Se afirma que el mecanismo patogénico de la infección de la herida quirúrgica, en general, y la IPA, en particular, es la contaminación bacteriana en el momento de la intervención, generalmente por la flora cutánea del propio paciente<sup>85</sup>. Sin embargo, en este trabajo ninguno de los pacientes que se operaron estando colonizados, tanto pacientes programados que se habían recolonizado, como pacientes urgentes de los que aún no se disponía del resultado cuando se operaron, sufrieron IPA, lo que podría cuestionar, al menos parcialmente, este planteamiento. Quizá durante el postoperatorio se mantenga el riesgo de infección de la herida quirúrgica aun a pesar de su cierre, por lo que el tratamiento erradicador tendría sentido realizarlo también durante este período, si bien esto no es más que una hipótesis.

En cualquier caso, para prevenir el problema de las recolonizaciones se ha modificado el protocolo. Ahora los pacientes inician el tratamiento erradicador cuando ya tienen fijada la fecha de la intervención y se les instruye para que realicen el tratamiento la semana previa a la misma.

### **5.3 RESISTENCIA A MUPIROCINA**

Una de las complicaciones que tiene siempre el uso de antibióticos en profilaxis es la génesis de resistencias. En los 100 casos de colonización por *S. aureus* que recibieron tratamiento la cepa era sensible a mupirocina en todos ellos. Se produjo fracaso de la erradicación en 2 casos. En uno de ellos la cepa continuaba siendo sensible y tras otro curso de tratamiento se consiguió la erradicación (probablemente la causa del fracaso fue la incorrecta aplicación del mismo). El otro fue por desarrollo de resistencia inducible a la mupirocina.

De los pacientes que se recolonizaron antes de la intervención, se volvieron a erradicar todos menos 1 (5,6%), que también desarrolló resistencia después del

tratamiento. Esto supone una tasa de aparición de resistencias a mupirocina del 2%. Ni este paciente, ni los que se recolonizaron y se volvieron a erradicar, sufrieron IPA. Y es que como los pacientes recibían además clorhexidina, probablemente la erradicación de la colonización de *S. aureus* del resto de la piel fuera suficiente para disminuir su riesgo de infección.

Aunque alguno estudios realizados en enfermos en hemodiálisis y colonizados por *S. aureus* no han demostrado un incremento significativo en las tasas de resistencia a mupirocina<sup>250</sup>, en otros sí ha ocurrido<sup>202</sup>. Sin embargo, no es previsible que esto sea trasladable a pacientes que se someten a una intervención quirúrgica, pues estos reciben el tratamiento de manera puntual únicamente antes de la cirugía y no precisan los repetidos ciclos que se administran al paciente en diálisis, pues el riesgo de infección de éste persiste mientras continúe en diálisis (y si el paciente no recibe un trasplante renal esta situación se mantiene durante años), a diferencia del paciente quirúrgico que solo está en riesgo en el perioperatorio. En Cirugía Cardíaca es probablemente donde más y más antigua experiencia existe con el uso de mupirocina para la descolonización de portadores. En un hospital donde se aplica desde el año 1993, con más de 20.000 enfermos tratados, no se ha observado aumento de resistencias a la misma<sup>220</sup>.

En cualquier caso, dado que este es un antibiótico que únicamente se usa como profilaxis y no tiene resistencias cruzadas con otras familias de antibióticos, es dudoso que un hipotético incremento en las resistencias tenga más significado clínico que el paciente continúe colonizado, lo cual no es sinónimo siempre de infección, pues hay otras medidas profilácticas (antibiótico preoperatorio, antisepsia local...).

#### **5.4 POSIBILIDAD DE SELECCIÓN DE POBLACIÓN BACTERIANA**

Otro de los riesgos asociados al uso de antibióticos en profilaxis, cualquiera sea su indicación, es seleccionar la flora bacteriana. En ese sentido, aquellos pacientes colonizados por *S. aureus* que recibieron el tratamiento erradicador podrían tener mayor riesgo teórico de sufrir infecciones por otro microorganismo, como también ocurre en los pacientes en diálisis crónica<sup>213</sup>. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la



tasa de infección por bacterias diferentes de *S. aureus* (figura 11) y tampoco los pacientes colonizados que recibieron el tratamiento erradicador tuvieron mayor incidencia de IPA por otras bacterias que los pacientes que no recibieron el tratamiento (figura 15). En estudios similares en pacientes quirúrgicos tampoco se ha observado mayor incidencia de infecciones por otros microorganismos<sup>234</sup>.

Es cierto que en el grupo de intervención *S. epidermidis* desplaza a *S. aureus* como el agente causal más frecuente, pasando a representar del 21% del total de casos en el grupo control al 58% (tabla 18). Sin embargo, cuando se analiza la tasa de IPA por *S. epidermidis* esta no aumenta de manera estadísticamente significativa (1% vs 1,7%). Además, si consideramos de manera global los SCN la diferencia es aún menor.

## 5.5 OBJETIVOS SECUNDARIOS

### 5.5.1. Análisis de la incidencia de la IPA

En el grupo control la tasa de incidencia de IPA fue similar a la descrita en estudios similares de nuestro entorno<sup>51-54</sup>, aunque superior a la que se comunica en los estudios internacionales<sup>46-50</sup>.

Esto se puede explicar, en parte, por la inclusión de pacientes con fractura de cadera y cirugías de recambio de prótesis, que en muchas ocasiones son excluidos de los estudios<sup>50</sup>, y que son importantes factores de mayor riesgo de infección<sup>46,68</sup>. De hecho, si se excluyen estos pacientes, es decir, la tasa de IPA en artroplastias primarias electivas, esta queda en el 3,5% (10/265), aunque continúa todavía por encima de las comunicaciones publicadas.

### 5.5.2. Análisis de la microbiología de la IPA

El estudio coincide con la mayoría de series en que el microorganismo más frecuente fue *S. aureus*, que estaba implicado en casi la mitad de los casos (9/19)<sup>29,58,60</sup>. De ahí el planteamiento de que siendo el agente más importante y de que el principal

factor de riesgo para infectarse por él es la colonización endógena previa, su erradicación conseguiría un notable beneficio neto, como así se demostró.

### 5.5.3. Análisis de los factores de riesgo de la IPA

Existen múltiples estudios que evalúan los factores de riesgo de IPA. ¿Por qué existe esta disparidad en las publicaciones?

En primer lugar, porque cada estudio incluye las variables que consideran relevantes los autores y en muchas ocasiones son diferentes. Además, como se comenta en la introducción, no todas las publicaciones usan los mismos criterios diagnósticos o el mismo período de seguimiento.

Además, el número absoluto de casos que incluyen los estudios es relativamente bajo (la incidencia de casos nunca es superior al 5%) y muy pocos son multicéntricos<sup>55,124</sup>. Esto tiene como consecuencia un bajo poder estadístico, lo que probablemente sea el factor que más influya en la heterogenicidad de los estudios. De esa manera, lo que en unas series alcanza la significación estadística como la DM<sup>50</sup>, la infección urinaria postoperatoria<sup>48</sup> o el índice NNIS<sup>53</sup>, en otras series no<sup>47,114</sup>, o cuando la alcanza en el análisis univariante, por ejemplo la transfusión sanguínea heteróloga, la pierde en el multivariante<sup>46</sup>.

En cualquier caso, la constelación de factores de riesgo para la IPA es tan grande, que prácticamente todos los pacientes que se someten a una artroplastia tienen alguno de ellos<sup>66</sup>.

Al realizar el análisis de los factores de riesgo se incluyó de forma global dentro de las artritis inflamatorias, la AR y las artritis asociadas a las espondiloartropatías inflamatorias. La AR es la artropatía inflamatoria por excelencia, y la más común, y numerosos estudios han demostrado que es un factor de riesgo de IPA<sup>33,47,64,67,71</sup>. El resto, menos frecuentes, tienen un mecanismo fisiopatológico autoinmune similar, por lo que, aunque no se han evaluado específicamente su riesgo de IPA (porque además el número de pacientes que requieren artroplastia es mucho menor) es probable que sea similar al de la AR.

En cuanto al estudio de los factores de riesgo, el análisis univariante encontró diferencias significativas en la edad, la mayor comorbilidad (medica con el índice de Charlson), la cirugía urgente o los días de sondaje vesical, factores ya demostrados en otros estudios<sup>46,54,64,68</sup>. Sin embargo, no alcanzaron la significación estadística otros factores ya conocidos como la DM, la duración de la cirugía, el índice de riesgo quirúrgico NNIS, el índice de riesgo anestésico ASA, la artropatía inflamatoria o la cirugía de recambio protésico, probablemente debido al bajo número de casos, es decir, el estudio carecía de la potencia estadística necesaria para conseguir la significación estadística. Probablemente por el mismo motivo, ninguno de los factores mencionados anteriormente que sí lo consiguieron, demostraron ser estadísticamente significativos en el análisis multivariante.

Sí se consiguió dicha significación en un factor no evaluado en otros estudios, como es la hora de inicio de la cirugía. Se sabe que los resultados de diversos procedimientos médicos son peores a medida que transcurre el día<sup>251,252</sup>. También ocurre así con las cirugías, lo cual se ha atribuido al cansancio que sufre el equipo quirúrgico<sup>253</sup>, incluido un mayor número de infecciones<sup>132</sup>. En el presente trabajo se comprobó que los pacientes que se intervenían en el último turno de la mañana (entre las 12 y las 14 horas) tenían mayor incidencia de IPA que los que se operaban a primera hora de la mañana y por la tarde. Pero no solo se demuestra la significación estadística del riesgo que supone la intervención entre las 12 y las 14 horas, sino el aumento progresivo a lo largo de las horas de la mañana (tabla 15). Los resultados no se mantienen por la tarde, probablemente porque los cirujanos de la tarde en el Hospital Príncipe de Asturias son diferentes de los de la mañana, aunque dentro de los turnos de la tarde también se aprecia cierta tendencia (tabla 15).

#### 5.5.4. Análisis de costes del protocolo

Otra de las cuestiones es el coste económico que supone aplicar este protocolo, particularmente importante en estos tiempos. ¿Es este procedimiento coste- beneficioso?

El coste anual del material para la aplicación del protocolo fue ligeramente inferior a 2.000 euros, incluyendo la realización del test y el tratamiento (4,9 euros/

paciente). El NNT fue de 54, es decir, que para evitar 1 IPA por *S. aureus*, el coste de la aplicación del protocolo ascendería a 264,4 euros.

Si extrapolamos los datos del 2010 de incidencia de IPA por *S. aureus* (que fue del 2,3%) a lo que habría ocurrido en 2011 sin el uso del protocolo, hubieran sido esperables 7,4 casos más de los que ocurrieron. Teniendo en cuenta lo que supone 1 caso de IPA por *S. aureus* en el Hospital Príncipe de Asturias (punto 4.1.1) se habría conseguido un ahorro teórico de 9,6 ingresos, 284,9 días de hospitalización, 11,1 cirugías de más, 4,1 pérdidas de prótesis, 1206,2 días de tratamiento antibiótico y 0,9 ingresos en UCI, lo que sobrepasa, en mucho, el coste del estudio.

El coste medio de un día de hospitalización en el Servicio de COT en el Hospital Príncipe de Asturias es de 921 euros. Considerando el número de días de hospitalización evitados, se podría estimar el ahorro conseguido en 262.392,9 euros. Es verdad que este cálculo bien podría sobrestimar el ahorro conseguido, pues se realiza teniendo en cuenta el coste medio de día de hospitalización, cuando en realidad la mayor parte del gasto se concentra en los primeros días. Pero si el cálculo lo realizamos con la estimación de que el coste de 1 IPA es de 50.000 US\$<sup>81</sup> (aproximadamente 39.000 euros), se alcanza una cifra similar (269.100 euros).

Si el coste medio de implantación de una prótesis articular en nuestro país es de 7.378 euros<sup>253</sup>, sólo el ahorro conseguido de la pérdida esperada de 4,1 prótesis de las implantadas (30.249 euros) es aproximadamente 15 veces el coste de todo el procedimiento del protocolo, que, incluso, es inferior al coste de una prótesis total de rodilla (el coste medio en el Hospital Príncipe de Asturias es de 2.142,5 euros), sin incluir los gastos de estancia.

El coste medio de una prótesis de revisión es de 2.611,37 euros para la cadera y 3.957,7 la de rodilla. Sólo haber evitado el uso de 1 de ellas a algún paciente del grupo de intervención que hubiera desarrollado IPA por *S. aureus* supera el costo anual del protocolo.

En un estudio realizado en EEUU, asumiendo una tasa de colonización del 30% y un descenso de la incidencia de infección de la herida quirúrgica por *S. aureus* del 48%, se ha estimado un ahorro de 1.5 millones de US\$ por 100.000 pacientes sometidos

al screening, lo que extrapolado a 30 millones de procedimientos quirúrgicos que se realizan de manera anual en el país supondría un ahorro 4.500 millones de US\$<sup>254</sup>.

Dado que es tan barato el procedimiento y tan elevados los costes de las infecciones por *S. aureus*, varios estudios de coste-efectividad soportan su utilización<sup>250,255</sup>.

Un beneficio observado es que, durante el año de aplicación del protocolo, en la sala de COT del Hospital de Alcalá de Henares, se produjo un descenso de algo menos del 50% del consumo de antibióticos con actividad antiestafilocócica como cloxacilina y cefazolina, lo que podría ser atribuido al menor número de IPA por *S. aureus*. No se produjeron cambios en el caso de vancomicina, quizá por el mayor número de casos de IPA por *S. epidermidis*, que tiene un mayor índice de resistencias a betalactámicos.

## 5.6 LIMITACIONES

La limitación más importante de este trabajo es que los pacientes no fueron aleatorizados y el grupo de control es una cohorte histórica, es decir, el estudio no es un ensayo clínico sino un estudio cuasiexperimental, por tanto no tiene el máximo grado de evidencia científica.

Sin embargo, este tipo de estudios son utilizados con frecuencia en Medicina, ya que permite solventar la barrera ética de dejar de tratar a pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento, que en este caso supondría no erradicar la colonización de *S. aureus* en pacientes portadores, cuando esta situación se ha demostrado de gran riesgo para desarrollar infección quirúrgica en general y, por extensión, probablemente también de prótesis articular, que como se ha comentado, es muchas veces una infección de la herida quirúrgica.

El principal problema que tiene no ser un ensayo clínico es que, dado que no hay aleatorización, los pacientes podrían no ser comparables. Sin embargo, en el caso de este estudio las características de los pacientes del grupo control como del de intervención son similares, sobre todo en cuanto a los factores de riesgo conocidos de

IPA. En un ensayo clínico los pacientes son aleatorizados para que puedan ser comparables, algo que en este estudio se consigue sin la aleatorización (tabla 17).

Otros sesgos que se derivan de los estudios cuasiexperimentales son el efecto Hawthorne (efecto derivado de que el paciente conoce que es observado), el efecto placebo, la regresión a la media (tendencia de los individuos que tienen un valor muy elevado de una variable a obtener valores más cercanos a la media de la distribución cuando la misma variable se mide por segunda vez o de forma repetida en el tiempo) y la evolución natural de la enfermedad hacia la curación<sup>256</sup>. Por la misma naturaleza del estudio, que mide el resultado de una acción preventiva y no de una terapéutica, no ha lugar la aparición de estos sesgos, pues es el investigador el que detecta la aparición del objeto de la medición, sufrir o no IPA, y esto no puede ser modificado por la percepción del paciente de que está siendo observado, por efecto placebo ni por la evolución natural, que improbablemente es la curación espontánea.

De hecho, este tipo de estudios son muy frecuentes en Medicina Preventiva. Así, estudios tan importantes que no serían éticos realizar comparados con placebo, y cuyos resultados son absolutamente concluyentes, como el proyecto bacteriemia Zero, tienen el mismo diseño<sup>257</sup>.

Otra limitación derivada de no ser un ensayo clínico es que no hay enmascaramiento, lo que puede provocar un sesgo de observación en cuanto al recuento de casos de IPA. Porque no existe un criterio específico definitivo definitorio de IPA sino un conjunto de criterios que carecen del 100% de sensibilidad y especificidad<sup>58</sup>. Esto es particularmente importante porque la distinción entre infección superficial de herida quirúrgica e infección profunda en ocasiones puede ser difícil.

En ese sentido, si buscamos un parámetro objetivo y medible como es el número total de aislamientos de *S. aureus* en las muestras microbiológicas que se recogieron en ambos grupos, por cualquier motivo, sin distinguir entre dehiscencia de sutura, toma rutinaria de cultivos si se producía una reintervención o infección de herida quirúrgica superficial o profunda (que a veces son difíciles de diferenciar), la diferencia se mantenía (figura 12).

Siendo un estudio no controlado pudieran existir factores no estudiados que influyeran en los resultados. ¿Se podría atribuir el descenso de los casos de IPA por *S.*

*aureus* a otras medidas implementadas en esa fecha? Si las hubiere, estas deberían haber reducido tanto las IPA por *S. aureus* como por otros microorganismos, puesto que en el período de la intervención no se realizó ninguna otra acción específica contra el primero (por ejemplo, la profilaxis antibiótica precirugía era igual). El número de casos de IPA por microorganismos diferentes a *S. aureus* se mantuvo exactamente igual en el grupo control que en el de intervención (figura 11), por lo que no parecen existir otros factores para explicar este descenso.

Pero, ¿sería posible atribuir esa menor incidencia de IPA por *S. aureus* en el grupo de intervención a un exceso puntual en el grupo control? Aparte de que no hubo una agregación de casos en el tiempo durante el año 2010 sugestivo de brote, al ampliar el período de estudio al año anterior se obtuvo una incidencia similar. Además, el protocolo ha continuado durante el año 2012 y la primera mitad de 2013 y los resultados se han mantenido similares a los del grupo de intervención, por lo que no parece atribuible a mera casualidad (figura 16).

Por último, este estudio es coincidente con otro similar publicado al finalizar este, que también demuestra que la erradicación de *S. aureus* en pacientes portadores es capaz de disminuir las tasas de IPA por el mismo<sup>258</sup>. Esta publicación tampoco es un ensayo clínico, y tiene un diseño parecido al de este trabajo, utiliza 2 grupos control, uno histórico y otro de pacientes cuyos cirujanos no incluyeron a sus pacientes en el protocolo. Otros trabajos recientes realizados con pacientes de cirugía ortopédica en general (incluyendo artroplastias)<sup>255</sup> y diversos servicios quirúrgicos obtienen también similares resultados<sup>259</sup>.

En ese sentido, la detección del estado de portador de *S. aureus* en pacientes con indicación de artroplastia y su erradicación se ha incluido en las recomendaciones de prevención de IPA de la Asociación Americana de Cirujanos Ortopédicos<sup>260</sup> y la prevención de la infección quirúrgica en general<sup>104</sup> y en algunos hospitales ya se ha implantado de manera rutinaria<sup>261</sup>.

## **6. CONCLUSIONES**



1. El estudio sugiere que la descolonización de los pacientes portadores de *S. aureus* es una medida eficaz para disminuir la incidencia de IPA por el mismo y, por extensión, de la IPA globalmente.
2. La IPA por *S. aureus* tiene un alto coste en reingresos hospitalarios, necesidad de nuevas cirugías, pérdida de la prótesis e incluso elevada mortalidad.
3. El tratamiento descolonizador con mupirocina intranasal y clorhexidina jabonosa es eficaz en conseguir la erradicación el estado de portador de *S. aureus*, con una baja tasa de fracasos.
4. El tratamiento erradicador no supone ningún riesgo para el paciente, ni en cuanto a efectos secundarios derivados del tratamiento ni en cuanto a posibilidad de sufrir sobreinfecciones por otros agentes infecciosos.
5. La descolonización de los pacientes portadores de *S. aureus* es coste/ eficaz y, además, muy barata.
6. La IPA puede adquirirse no solo en el momento de la cirugía sino también en el postoperatorio inmediato, por lo que las medidas preventivas, incluidas la descolonización, deben mantenerse en él.
7. La hora de inicio de la cirugía se demostró como un factor de riesgo para sufrir IPA, siendo mayor en los últimos turnos de quirófano.

**7. COMUNICACIONES  
DERIVADAS DE LA  
REALIZACIÓN DE ESTA  
TESIS**



**XXXII Congreso  
Nacional de la SEMI**

**XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna**

**Costa Meloneras**  
Palacio de Congresos Expomeloneras. Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas

**SEMI**  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA  
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

**FEMI**  
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

**26-28  
Octubre  
2011**

EL COMITÉ ORGANIZADOR DEL **XXXII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI)**, **XIV CONGRESO DE LA SOCIEDAD CANARIA DE MEDICINA INTERNA (SOCAMI)**, CELEBRADOS EN MASPALOMAS, LOS DÍAS 26, 27 Y 28 DE OCTUBRE DE 2011, CERTIFICA QUE:

DRES. J. Barbero Allende, V. Melgar Molero, Á. Rebollar Merino, M. García Sánchez,  
A. Culebras López, E. Montero Ruiz, J. López Álvarez

HAN PRESENTADO EN DICHS CONGRESOS, EL POSTER **A-256** "INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR EN EL HOSPITAL PRÍNCIPE DE ASTURIAS. DESCRIPCIÓN DE SERIE DE CASOS"



DR. SATURNINO SUAREZ ORTEGA  
PRESIDENTE COMITÉ ORGANIZADOR  
XXXII CONGRESO DE LA SEMI  
XIV CONGRESO SOCAMI

MASPALOMAS, 27 DE OCTUBRE DE 2011





344 - 326 - PO1 - 12 November 2012 - P158

## Certificate of Participation

*José María Barbero Allende, Marta García Sánchez,  
Virginia Melgar Molero,  
Ángela Rebollar Merino, Ana Culebras López, Eduardo  
Montero Ruiz, Joaquín López Álvarez*

has presented the paper entitled:

### **PROSTHETIC JOINT INFECTION BY STAPHYLOCOCCUS AURUES. PROSPECTIVE STUDY IN A SPANISH HOSPITAL**

at the XXXI World Congress of Internal Medicine,  
Santiago, Chile from November 11th to 15th, 2012



Dr. Félix Muñoz Cantó, FACP  
Chairman Executive Committee  
XXXI Internal Medicine World Congress

Dr. Héctor Ugalde Prieto, FACP  
Executive Secretary  
XXXI Internal Medicine World Congress

Congress Secretariat:  
Kenes Latin America - La Concepción 266 Office 501. Providencia, Santiago, Chile CP 7500014  
Tel: +56-2-946 2633 - Fax: +56-2-946 2643 - E-mail: wcm2012@kenes.com



  
Sociedad Española de Cirugía  
Ortopédica y Traumatología

**50** Congreso SECOT  
2, 3 y 4 de octubre de 2013  
BARCELONA

Barcelona, 2 de octubre de  
2013

El Comité Científico del 50 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía  
Ortopédica y Traumatología -SECOT'13-

**CERTIFICA QUE:**

la siguiente **comunicación** ha sido aceptada y presentada en el congreso:

**Erradicación de colonización por Staphylococcus aureus en pacientes con  
indicación de artroplastia. Resultados de un estudio prospectivo.**  
José María Barbero Allende, Eduardo Montero Ruiz, Alfonso Vallés Purroy, Juan  
Romanyk Cabrera, Joaquín López Álvarez  
Hospital Príncipe de Asturias



**Francisco Forriol Campos**  
Presidente de la SECOT



**Federico Portabella Blavia**  
Presidente del 50 Congreso SECOT

SECRETARÍA TÉCNICA  
Congresos SECOT · C/ Nàpols 187, 2º · 08013 Barcelona · Tel. +34 932 463 566 · Fax +34 932 317 972 · info@congresos-secot.com · Esther Torres & Asun Marzo

# **8. ANEXOS**

**8.1 ANEXO 1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL GRUPO CONTROL**

Iniciales:	Número historia clínica:	
Sexo:            varón / mujer	Edad:	
Índice de comorbilidad de Charlson:		
Diabetes mellitus:	sí / no	
Artropatía inflamatoria:	sí / no	
Riesgo anestésico ASA:	1 / 2 / 3 / 4 / 5	
Localización de la prótesis:	cadera / rodilla	
Indicación de prótesis:	primaria / recambio	electiva / urgente
Fecha de la cirugía:		
Hora de la cirugía:	1 (8-10h) / 2 (10-12h) / 3 (12-14h) / 4 (15-17h) / 5 (17-19h)	
Duración de la cirugía:		
Riesgo de infección NNIS:	0 / 1 / 2	
Número de dosis de profilaxis antibiótica:		
Días de sondaje vesical:		
Infección urinaria postoperatoria:	sí / no	
Transfusiones sanguíneas:	sí / no	
Número de unidades:		
IPA al año:	sí / no	
Microbiología:	S. aureus / otros	

## 8.2 ANEXO 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL GRUPO DE INTERVENCIÓN

Iniciales:	Número historia clínica:	
Sexo:            varón / mujer	Edad:	
Índice de comorbilidad de Charlson:		
Diabetes mellitus:	sí / no	
Artropatía inflamatoria:	sí / no	
Riesgo anestésico ASA:	1 / 2 / 3 / 4 / 5	
Localización de la prótesis: cadera / rodilla		
Indicación de prótesis:	primaria / recambio	electiva / urgente
Fecha de toma de muestra exudado nasal:		
Resultado:	positivo / negativo	
Control postratamiento:	positivo / negativo	
Control al ingreso:	positivo / negativo	
Resistencia a mupirocina:	sensible / resistente	
Fecha de la cirugía:		
Hora de la cirugía:	1 (8-10h) / 2 (10-12h) / 3 (12-14h) / 4 (15-17h) / 5 (17-19h)	
Duración de la cirugía:		
Riesgo de infección NNIS:	0 / 1 / 2	
Número de dosis de profilaxis antibiótica:		
Días de sondaje vesical:		
Infección urinaria postoperatoria:	sí / no	
Transfusiones sanguíneas:	sí / no	
Número de unidades:		
IPA al año:	sí / no	
Microbiología:	S. aureus / otros	



# 9. BIBLIOGRAFÍA

1. MacLennan WJ. History of arthritis and bone rarefaction evidence from paleopathology onwards. *Scott Med J* 1999 Feb;44(1):18-20.
2. Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Dardennes C, Reginster JY. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty: a qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A(5): 963-74.
3. Towheed TE, Hochberg MC. Health-related quality of life after total hip replacement. *Semin Arthritis Rheum* 1996 Aug;26(1):483-91.
4. Hernigou P. Earliest times before hip arthroplasty: from John Rhea Barton to Themistocles Glück. *Int Orthop* 2013 Nov;37(11):2313-8.
5. Park H. An account of a new method of treating diseases of the joints of the knee and elbow. In: Pott MP, ed. London: 1782. Citado en Gomez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty--1700s to 1950s. *Iowa Orthop J* 2005;25:25–29.
6. Bilguer JH. De membrorum amputatione rarissime administranda. 1761. Citado en Gomez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty--1700s to 1950s. *Iowa Orthop J* 2005;25:25–29.
7. Anthony White (Obituary) *Lancet* 1849;1:324. Citado en Gomez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty--1700s to 1950s. *Iowa Orthop J* 2005;25: 25–29.
8. Barton JR. On the treatment of ankylosis, by the formation of artificial joints. *North Amer Med and Surg Jour* 1827 Jan–Feb;3(279):400. Citado en Gomez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty--1700s to 1950s. *Iowa Orthop J* 2005;25:25–29.
9. Verneuil A. De la création d'une fausse articulation par section ou resection partiele de l'os maxillare inferieur, comme moyen de remedier a l'ankylose vraie ou fausse de la marchoire inferieure. *Arch Gen Med* 1860;5:174. Citado por Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières protheses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med* 2000;34(1):57-70.

10. Gluck T. Berlin, 1890. Dr Gluck's method of inserting ivory joints as a substitute for excised ones. *Brit Med J* 1890, 2:643-45. Citado por Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med* 2000;34(1):57-70.
11. Trebse R, Mihelic A. Joint Replacement: historical overview. En Trebse R, ed. *Infected Total Joint Arthroplasty*. London; Springer- Verlag, 2012: p7-11.
12. Horan FT. Robert Jones, Gathorne Girdlestone and excision arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2005 Jan;87(1):104-6.
13. Smith-Petersen MN. Arthroplasty of the hip. A new method. *J Bone Surg* 1939;21:269-88. Citado por Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med* 2000;34(1):57-70.
14. Judet J, Judet R. The use of an artificial femoral head for arthroplasty of the hip joint. *J Bone Joint Surg Br* 1950;32B:166-173. Citado en Gomez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty--1700s to 1950s. *Iowa Orthop J* 2005;25:25-29.
15. Kovac S, Pišot V, Trebše R, Rotter A. Fifty-one years survival of a Judet polymethylmethacrylate hip prosthesis. *J Arthroplasty* 2004;19:664-7.
16. Pean J. Prothèse de l'articulation scapulo-humérale. Seance du 13/03/1894 de l'Académie de Médecine. *Le Progrès Medical*, 1894. Citado por Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med* 2000;34(1):57-70.
17. Wiles P. The surgery of osteoarthritic hip. *Brit J Sur* 1958;45:488-97. Citado por Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med* 2000;34(1):57-70.
18. Moore AT. Columbia, South Carolina. Metal hip joint. A case report (C'est le rapport de la première prothèse fémorale en metal posée en 1940, prothèse spéciale isolée pour tumeur). *J Bone Jt Surg* 1943;25:688-92. Citado por Fischer

- L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med* 2000;34(1):57-70.
19. Thompson FR. Vitallium intramedullary hip prosthesis-preliminary report. *N.Y. State J Med* 1952;52:3011-3020.
20. Charnley J, Wirghtinton, Manchester. Anchorage of the femoral head prothesis to the shaft of the femur. *J Bone Joint Surg* 1960;42B:42-30. Citado por Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med* 2000;34(1):57-70.
21. Charnley J. Arthroplasty of the hip. A new operation. *Lancet* 1961 May 27;1(7187):1129-32.
22. Wroblewsky BM, Siney BA. Charnley low-fiction arthroplasty of the hip. Long term results. *Clin Orthop Relat Res* 1993;292:191-201.
23. Gunston FH. Polycentric knee arthroplasty. Prosthetic simulation of normal knee movements. *J Bone Joint Surg Br* 1971;53:272-7.
24. Freeman M, Swanson S, Todd R. Total replacement of the knee using the Freeman-Swanson knee prosthesis. *Clin Orthop and Rel Res* 1973;94:153.
25. Ring PA. Complete replacement arthroplasty of the hip by the ring prosthesis. *J Bone Joint Surg Br* 1968 Nov;50(4):720-31.
26. 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; 89:780-5.
27. Parker MJ, Pervez H. Surgical approaches for inserting hemiarthroplasty of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001707.
28. Murphy L, Helmick CG. The Impact of Osteoarthritis in the United States: A Population-Health Perspective: A population-based review of the fourth most common cause of hospitalization in U.S. adults. *Orthop Nurs* 2012;31:85-91.
29. Ariza A, Gorane E, Murillo M. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(6):380-90.

30. Gómez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty--1700s to 1950s. *Iowa Orthop J* 2005; 25: 25–29.
31. Lister J. Remarks on the Antiseptic System of Treatment in Surgery. *Br Med J* 1869 Apr 3;1(431):301-4.
32. Charnely J. Postoperative infection in total prosthetic replacement of the hip joint with special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *Br J Surg* 1969 Sep;56(9):641-9.
33. Charnley J. Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. *Clin Orthop* 1972;87:167-87.
34. Fitzgerald RH Jr. Infected Total Hip Arthroplasty: Diagnosis and Treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 1995 Oct;3(5):249-262.
35. Lidgren L. Joint prosthetic infections: A success story. *Acta Orthop Scand* 2001; 72 (6):553–556.
36. Ericson C, Lidgren L, Lindberg L. Cloxacillin in the prophylaxis of postoperative infections of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55:808-13.
37. Carlsson Å S, Lidgren L, Lindberg L. Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements. *Acta Orthop Scand* 1977;48: 405-10.
38. Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet* 1981 Apr 11;1(8224):795-6.
39. Boxma H, Broekhuizen T, Patka P, Oosting H. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet* 1996 Apr 27;347(9009):1133-7.
40. Albuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Br)* 2008;90-B:915-9.

41. Bowater RJ, Stirling SA, Lilford RJ. Is antibiotic prophylaxis in surgery a generally effective intervention? Testing a generic hypothesis over a set of meta-analyses. *Ann Surg* 2009 Apr;249(4):551-6.
42. Bratzler DW, Houck PM; Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup; American Academy of Orthopaedic Surgeons; American Association of Critical Care Nurses; American Association of Nurse Anesthetists; American College of Surgeons; American College of Osteopathic Surgeons; American Geriatrics Society; American Society of Anesthesiologists; American Society of Colon and Rectal Surgeons; American Society of Health-System Pharmacists; American Society of PeriAnesthesia Nurses; Ascension Health; Association of Perioperative Registered Nurses; Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; Infectious Diseases Society of America; Medical Letter; Premier; Society for Healthcare Epidemiology of America; Society of Thoracic Surgeons; Surgical Infection Society. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004 Jun 15;38(12):1706-15.
43. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 Jul 3;285(6334):10-4.
44. Sessa G, Pavone V, Costarella L. Epidemiology and classification of septic total hip replacement. En Meani E, Romano C, Crosby L, Hofmann G, ed. *Infection and local treatment in orthopedic surgery*. Berlin; Springer-Verlag, 2007: p13-20.
45. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986- April 1996, issued May 1996: a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996;24:380-8.

46. 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;27:1247-54.
47. Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB. Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1984 Jan-Feb;(182):117-26.
48. 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.
49. Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Aug;92(8):1128-33.
50. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(14):e101.
51. García-Pont J, Blanch-Falpa J, Coll-Colell R, Rosell-Abaurrea F, Tapiz-Reula A, Dorca-Badía E, *et al.* Infección de prótesis articulares: estudio prospectivo en 5 hospitales de Cataluña *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:157-61.
52. Gómez J, Rodríguez M, Baños V, Martínex L, Claver MA, Ruiz J, *et al.* Infección de prótesis articulares: epidemiología y clínica. Estudio prospectivo 1992-1999. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:74-7.
53. Jover-Sáenz A, Barcenilla-Gaite F, Torres-Puig-Gross J, Prats-Gispert L, Garrido-Calvo S, Porcel-Pérez JM. Factores de riesgo de infección de prótesis total articular: estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)* 2007;128:493-4.
54. Rodríguez-Baño J, Del Toro MJ, 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;26:614-20.

55. López-Contreras J, Limón E, Matas L, Olona M, Sallés M, Pujol M; VINCAt Program. 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 Jun;30 Suppl 3:26-32.
56. Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, *et al.* The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Aug;33(8):774-81.
57. 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 Dec 15;59(12):1713-20.
58. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54.
59. Powers KA, Terpenning MS, Voice RA, Kauffman CA. Prosthetic joint infections in the elderly. *Am J Med* 1990 May;88(5N):9N-13N.
60. Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009;361:787-94.
61. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TS, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br* 2006 Jul;88(7):943-8.
62. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo R. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg* 1996;78-A:512-23.
63. 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.



64. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am* 2009 Jan;91(1):38-47.
65. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty* 2012 Sep;27(8 Suppl):61-5.
66. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res* 2001 Nov;(392):15-23.
67. Wymenga AB, Van Horn JR, Theeuwes A, Muytjens HL, Slooff TJ. Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplasty. Prospective multicenter study of 362 knee and 2.651 hip operations. *Acta Orthop Scand* 1992 Dec;63(6):665-71.
68. 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 Jun;87(6):844-50.
69. Urquhart DM, Hanna FS, Brennan SL, Wluka AE, Leder K, Cameron PA, *et al.* Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty* 2010 Dec;25(8):1216-22.
70. Saleh, K., Olson, M., Resig, S., Bershinsky, B., Kuskowski, M., Gioe, T., *et al.* Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res* 2002: 506–515.
71. Andrews HJ, Arden GP, Hart GM, Owen JW. Deep infection after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1981 Feb;63-B(1):53-7.
72. Mortazavi SM, Schwartzberger J, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Revision total knee arthroplasty infection: incidence and predictors. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2052–2059.
73. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January

- 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004 Dec;32(8):470-85.
74. Hellman M, Mehta S, Bishai D, Mears S, Zenilman J. The estimated magnitude and direct hospital hosts of prosthetic joint infections in the United States, 1997 to 2004. *J Arthroplasty* 2010;25(5):766-771.
75. Plowman R, Graves N, Griffin MA, Roberts JA, Swan AV, Cookson B, *et al.* The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. *J Hosp Infect* 2001;47(3):198-209.
76. Coello R, Glenister H, Fereres J, Bartlett C, Leigh D, Sedgwick J, *et al.* The cost of infection in surgical patients: a case-control study. *J Hosp Infect* 1993 Dec;25(4):239-50.
77. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:725-730.
78. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Commiette. *Am J Infect Control* 1999;27:97-132.
79. Herrera-Espiñeira C, Escobar A, Navarro-Espigares JL, Luna-del Castillo J, García-Pérez L, Godoy-Montijano A. Prótesis total de rodilla y cadera: variables asociadas al costo. *Cir Cir* 2013;81:207-213.
80. Azanza JR. ¿Cuál es el coste de una infección de una prótesis? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 43-45.
81. Sculpo TP. The economic impact of infected joint arthroplasty. *Orthopedics* 1995;18(9):871-3.

82. Jafari SM, Coyle C, Mortazavi SM, Sharkey PF, Parvizi J. Revision hip arthroplasty: infection is the most common cause of failure. *Clin Orthop Relat Res* 2010 Aug;468(8):2046-51.
83. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP *et al.* The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:45.
84. Consenso SEQ y SECOT. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección de prótesis articulares. *Rev Esp Quimioterap* 2003;16(4):467-78.
85. Uçkay I, Harbarth S, Peter R, Lew D, Hoffmeyer P, Pittet D. Preventing surgical site infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:657-70.
86. Vila J, Soriano A, Mensa J. Molecular basis of microbial adherence to prosthetic materials. Role of biofilms in prosthesis-associated infection. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2008 Jan;26(1):48-54.
87. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67(2): 264-73.
88. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection: evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1984; 73:1191-200.
89. Shiau AL, Wu CL. The inhibitory effect of *Staphylococcus epidermidis* slime on the phagocytosis of murine peritoneal macrophages is interferon-independent. *Microbiol Immunol* 1998(42):33-40.
90. Zappe B, Graf S, Ochsner PE, Zimmerli W, Sendi P. *Propionibacterium spp.* in prosthetic joint infections: a diagnostic challenge. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008 Oct;128(10):1039-46.
91. Yarwood J, Bartels D, Volper E, Greenberg P. Quorum Sensing in *Staphylococcus aureus* Biofilms. *J Bacteriol* 2004, 186(6):1838-50.
92. Rodríguez-Martínez JM, Pascual A. Activity of antimicrobial agents on bacterial biofilms. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2008 Feb;26(2):107-14.

93. Bagge N, Ciofu O, Skovgaard LT, Høiby N. Rapid development *in vitro* and *in vivo* of resistance to ceftazidime in biofilm-growing *Pseudomonas aeruginosa* due to chromosomal beta-lactamase. *APMIS* 2000 Sep;108(9):589-600.
94. Anwar H, Strap JL, Costerton JW. Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1347-51.
95. Costerton JW, Stewart PS, Geenberg EP. Bacterial biofilms; a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284 (5418):1318-1322.
96. 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.
97. Stinchfield FE, Bigliani LU, Neu HC, Goss TP, Foster CR. Late hematogenous infection in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1980; 62: 1345-1350.
98. 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 Feb 15;32(4):647-9.
99. Barbero JM, Melgar V, Rebollar A, García M, Culebras A, Montero E, *et al.* Infección de prótesis articular en el Hospital Príncipe de Asturias. Descripción de serie de casos. Póster nº A-256. Presentado en XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, Maspalomas (Gran Canaria), Noviembre 2011.
100. McDonald DJ, Fitzgerald RH Jr, Ilstrup DM. Two-stage reconstruction of a total hip arthroplasty because of infection. *J Bone Joint Surg Am* 1989 Jul;71(6):828-34.
101. Soriano A, García- Ramiro S, Mensa J. Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery. En Meani E, Romano C, Crosby L, Hofmann G, ed. *Infection and local treatment in orthopedic surgery*. Berlin; Springer- Verlag, 2007: p49-57.
102. Horan T, Andrus M, Dudeck M. 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: 309-32.

103. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgery site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992 Oct;13(10):606-8.
104. Savage JW, Anderson PA. An update on modifiable factors to reduce the risk of surgical site infections. *Spine J* 2013 Sep;13(9):1017-29.
105. Webb BG, Lichtman DM, Wagner RA. Risk factors in total joint arthroplasty: comparison of infection rates in patients with different socioeconomic backgrounds. *Orthopedics* 2008 May;31(5):445.
106. Nwachukwu BU, Kenny AD, Losina E, Chibnik LB, Katz JN. Complications for racial and ethnic minority groups after total hip and knee replacement: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2010 Feb;92(2):338-45.
107. Choong PF, Dowsey MM, Carr D, Daffy J, Stanley P. Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampin based regimen. *Acta Orthop* 2007 Dec;78(6):755-65.
108. Dowsey MM, Choong PF. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2009 Jun;467(6):1577-81.
109. Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, Specht LM, Tilzey JF, Healy WL. Diabetes mellitus, hemoglobin A1C, and the incidence of total joint arthroplasty infection. *J Arthroplasty* 2012 May;27(5):726-9.
110. Marchant MH Jr, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009 Jul;91(7):1621-9.
111. Meding JB, Reddeman K, Keating ME, Klay A, Ritter MA, Faris PM, *et al.* Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res* 2003;416:208-16.
112. Foran JR, Mont MA, Etienne G, Jones LC, Hungerford DS. The outcome of total knee arthroplasty in obese patients. *J Bone Joint Surg Am* 2004 Aug;86-A(8):1609-15.

113. Moucha CS, Clyburn T, Evans RP, Prokuski L. Modifiable risk factors for surgical site infection. *J Bone Joint Surg Am* 2011 Feb 16;93(4):398-404.
114. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty* 2005 Oct;20(7 Suppl 3):46-50.
115. Guo JJ, Yang H, Qian H, Huang L, Guo Z, Tang T. The effects of different nutritional measurements on delayed wound healing after hip fracture in the elderly. *J Surg Res* 2010 Mar;159(1):503-8.
116. Bourne R, Mukhi S, Zhu N, Keresteci M, Marin M. The role of obesity on the risk for total hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2007 Dec; 465:185-188.
117. Habermann B, Eberhardt C, Kurth AA. Total joint replacement in HIV positive patients. *J Infect* 2008 Jul;57(1):41-6.
118. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994 Nov;47(11):1245-51.
119. Finstein JL, King JJ, Fox EJ, Ogilvie CM, Lackman RD. Bipolar proximal femoral replacement prostheses for musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 459: 66-75.
120. Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, *et al.* Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2011 Oct;21(5):469-75.
121. Carbonell J. Concepto y clasificación de las enfermedades reumáticas. En Blanco F, Carreira P, Martín E, Mulero J, Navarro F, Olivé A, Tornero J, ed. *Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 4ª Edición.* Madrid; Médica Panamericana, 2004:p3-5.
122. Stern SH, Insall JN, Windsor RE, Inglis AE, Dines DM. Total knee arthroplasty in patients with psoriasis. *Clin Orthop Relat Res* 1989 Nov;(248):108-10.

123. Best JT. Revision total hip and total knee arthroplasty. *Orthop Nurs* 2005 May-Jun;24(3):174-9.
124. Stefansdottir A, Kärrholm J, Robertson O. Update from the Swedish Arthroplasty Registers with special reference to infections. En: Kienapfel H, Kühn KD, ed. *The infected implant*. Würzburg; Springer, 2009:p7-12.
125. Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004 Nov;(428):35-9.
126. Jerry GJ Jr, Rand JA, Ilstrup D. Old sepsis prior to total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1988 Nov;(236):135-40.
127. Meermans G, Corten K, Simon JP. Is the infection rate in primary THA increased after steroid injection? *Clin Orthop Relat Res* 2012 Nov;470(11):3213-9.
128. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, *et al*. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991 Sep 16;91(3B):152S-157S.
129. Småbrekke A, Espehaug B, Havelin LI, Furnes O. Operating time and survival of primary total hip replacements: an analysis of 31,745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-2001. *Acta Orthop Scand* 2004 Oct;75(5):524-32.
130. Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, *et al*. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991 Feb;19(1):19-35.
131. Howard JL, Hanssen AD. Principles of a clean operating room environment. *J Arthroplasty* 2007 Oct;22(7 Suppl 3):6-11.

132. Kelz RR, Freeman KM, Hosowaka PW, Asch DA, Spitz FR, Moskowitz M, *et al.* Time of day is associated with postoperative morbidity: an analysis of the national surgical quality improvement program data. *Ann Surg* 2008;247:544-52.
133. Uçkay I, Lübbecke A, Emonet S, Tovmirzaeva L, Stern R, Ferry T, *et al.* Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *J Infect* 2009 Nov;59(5):337-45.
134. 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 Jan 1;50(1):8-16.
135. Vamvakas EC. Meta-analysis of randomized controlled trials investigating the risk of postoperative infection in association with white blood cell-containing allogeneic blood transfusion: the effects of the type of transfused red blood cell product and surgical setting. *Transfus Med Rev* 2002 Oct;16(4):304-14.
136. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, *et al.*; OSTHEO Investigation. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003 Apr;43(4):459-69.
137. Domínguez MA, Rodríguez J. Infecciones por estafilococos. En: Moreno S, ed. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid; Médica Panamericana, 2006: p253-62.
138. Classics in infectious diseases: "On abscesses": Alexander Ogston (1844-1929). *J Infect Dis* 1984;6:122-128.
139. Hurtado MP, de la Parte MA, Brito A. *Staphylococcus aureus*: Revisión de los mecanismos de patogenicidad y la fisiopatología de la infección estafilocócica. *Rev Soc Ven Microbiol* 2002:112-8.
140. Wilkinson BJ. Biology. En: Crossley KB, Archer GL, ed. The staphylococci in human disease. New York; Churchill Livingstone, 1997:p1-38.



141. Falcieri E, Vaudaux P, Huggler E, Lew D, Waldvogel F. Role of bacterial exopolymers and host factors on adherence and phagocytosis of *Staphylococcus aureus* in foreign body infection. *J Infect Dis* 1987 Mar;155(3):524-31.
142. Garzoni C, Kelley WL. *Staphylococcus aureus*: new evidence for intracellular persistence. *Trends Microbiol* 2009 Feb;17(2):59-65.
143. Kreisel K, Boyd K, Langenberg P, Roghmann MC. Risk factors for recurrence in patients with *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55(3):179-84.
144. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, *et al.* *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997 May;24(5):914-9.
145. Mensa J, Soriano A, Linares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, *et al.* Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013;26 (Suppl. 1):1-84.
146. Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cabo J, García-San Miguel L, Cobo J, *et al.* Análisis multicéntrico y prospectivo del manejo médico-quirúrgico de la infección protésica aguda hematogena. Comunicación nº 103, XIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, mayo 2008.
147. Flemming A. Penicillin. Nobel lecture, December 11, 1945. Disponible en [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945/flemming-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/flemming-lecture.pdf) [consultado 3 Septiembre 2013].
148. Spink W, Ferris V. Penicillin-resistant staphylococci: mechanisms involved in the development of resistance. *J Clin Invest* 1947 May; 26(3):379-393.
149. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339(8):520-32.
150. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961 Jul;14:385-93.

151. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1418-23.
152. Hurley JC. Comparison of mortality associated with methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: an ecological analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37(6):866-8.
153. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1453-60.
154. Hershov RC, Khayr WF, Smith NL. A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(10):587-93.
155. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of Methicillin Resistance on the Outcome of Patients With Bacteremia Caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 1998;158(2):182-189.
156. Miller LG, Quan C, Shay A, Mostafaie K, Bharadwa K, Tan N, *et al.* A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):483-92.
157. Mylotte JM, Aeschlimann JR, Rotella DL. *Staphylococcus aureus* bacteremia: factors predicting hospital mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(3):165-8.
158. Teterycz D, Ferry T, Lew D, Stern R, Assal M, Hoffmeyer P, *et al.* Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci. *Int J Infect Dis* 2010 Oct;14(10):e913-8.
159. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, *et al*; REIPI Group for the Study of Prosthetic Infection. A

- large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis* 2013 Jan;56(2):182-94.
160. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, *et al*; Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007 Oct 17;298(15):1763-71.
161. EPINE 2011. [consultado 12 Septiembre 2013]. Disponible en <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202011%20ESPA%C3%91A%20Resumen.pdf>
162. Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Patterson JE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1308-12.
163. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997 Jul;40(1):135-6.
164. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, *et al*; Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Investigative Team. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003 Apr 3;348(14):1342-7.
165. Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, DiPersio J, Saubolle MA, Jones RN. First report of cfr-mediated resistance to linezolid in human staphylococcal clinical isolates recovered in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Jun;52(6):2244-6.
166. Proctor RA, van Langevelde P, Kristjansson M, Maslow JN, Arbeit RD. Persistent and relapsing infections associated with small colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995;20:95-102.
167. Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, *et al*. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic

- treatment in a prospective multicenter study. *Medicine* (Baltimore) 2003 Sep;82(5):333-9.
168. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363(9403):139-49.
169. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45(4):279-85.
170. Simor AE, Loeb M. Epidemiology of healthcare-associated *Staphylococcus aureus* infections. En: Crossley KB, Jefferson KK, Archer G, Fowler Jr VG, ed. *Staphylococci in human disease*, 2<sup>a</sup> ed. West Sussex; Blackwell Publishing, 2009: p290–309.
171. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:510–15.
172. Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361:2068–77.
173. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Jacobson C, *et al.* National trends in *Staphylococcus aureus* infection rates: impact on economic burden and mortality over a 6-year period (1998–2003). *Clin Infect Dis* 2007;45: 1132–40.
174. External communications. European Centre for Disease Prevention and Control publishes. Annual epidemiological report 2011. *Euro Surveill* [revista electrónica] 2011 Nov 10;16(45) [consultado 2 Octubre 2013]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20012>
175. Lynch JP, 3rd. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119(2 Suppl):373S-384S.

176. Giacometti A, Cirioni O, Schimizzi AM, Del Prete MS, Barchiesi F, D'Errico MM, *et al.* Epidemiology and microbiology of surgical wound infections. *J Clin Microbiol* 2000;38(2):918-22.
177. Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1170-4.
178. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999 Jan-Feb;5(1):9-17.
179. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Smulders M, *et al.* The burden of *Staphylococcus aureus* on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Arch Intern Med* 2005; 165:1756–61.
180. Williams RE. Healthy carriage of *Staphylococcus*: its prevalence and importance. *Bacterial Rev* 1963;27:56–71.
181. Wertheim HFL, 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;5:751–62.
182. Den Heijer CDJ, van Bijnen EME, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA *et al.*, and the APRES Study Team. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*: a European cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2013 May;13(5):409-15.
183. Shuter J, Hatcher VB, Lowy FD. *Staphylococcus aureus* binding to human nasal mucin. *Infect Immun* 1996;64:310-8.
184. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997(10):505–20.
185. Weinke T, Schiller R, Fehrenbach FJ, Pohle HD. Association between *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonisation and septicaemia in patients

- infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:985-9.
186. Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, *et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage an infection inpatients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1986;315:91-6.
187. Luzar MA, Coles GA, Faller B, Slingeneyer A, Dah GD, Briat C, *et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1990;322:505-9.
188. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, *et al.* Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001- 2002. *J Infect Dis* 2006;193(2):172-9.
189. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004 Sep 15;39(6):776-82.
190. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, *et al.* Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):159-66.
191. Robicsek A, Beaumont JL, Thomson RB Jr, Govindarajan G, Peterson LR. Topical therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: impact on infection risk. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:623–32.
192. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 2008 Apr;121(4):310-5.
193. Weinstein HJ. The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications. *N Engl J Med* 1959;260:1303-8.
194. Tulloch LG. Nasal carriage in staphylococcal skin infections. *Br Med J* 1954 Oct 16;2(4893):912-3.

195. Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 May;21(5):319-23.
196. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004;364:703-5.
197. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 1995;171:216-9.
198. Wenzel RP, Perl TM. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1995;31(1):13-24.
199. Nouwen J, Schouten J, Schneebergen P, Snijders S, Maaskant J, Koolen M, et al. *Staphylococcus aureus* carriage patterns and the risk of infections associated with continuous peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 2006;44:2233-6.
200. López D. Rifampicinas, mupirocina y fosfomicina. En García Rodríguez, ed. Sociedad Española de Quimioterapia. Antimicrobianos en Medicina. 2ª edición. Barcelona; Prous Science, 2006: p262-4.
201. Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA. Mupirocin resistance. *Clin Infect Dis* 2009 Sep 15;49(6):935-41.
202. Pérez-Fontán M, Rosales M, Rodríguez-Carmona A, García Falcon T, Valdes F. Mupirocin resistance after long-term use for *Staphylococcus aureus* colonization in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39: 337-41.
203. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2009;48:922-30.

204. Martín M, Vindel A, Torrellas A, Sáez-Nieto JA. *In vitro* activity of mupirocin and other 1500 antibiotics against 1500 Spanish clinical isolates of *S. aureus* causing hospital infections from 1979 to 1982. Abstr 89. Presentado en 18<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy, Estocolomo (Suecia), Junio- Julio 1993.
205. Boelaert JR, van Landuyt HW, Godard CA, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, *et al.* Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteremias in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:235–9.
206. Kluytmans JA, Manders MJ, van Bommel E, Verbrugh H. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:793–7.
207. Xu G, Tu W, Xu C. Mupirocin for preventing exit-site infection and peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Feb;25(2):587-92.
208. Mupirocin Study Group. Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996 Nov;7(11):2403-8.
209. Bernardini J, Piraino B, Holley J, Johnston JR, Lutes R. A randomized trial of *Staphylococcus aureus* prophylaxis in peritoneal dialysis patients: mupirocin calcium ointment 2% applied to the exit site versus cyclic oral rifampin. *Am J Kidney Dis* 1996;27:69-700.
210. Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EMC. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37:1629–38.
211. Van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8;(4):CD006216.



212. Simor A. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 952–62.
213. Pérez-Fontán M, García-Falcón T, Rosales M, Rodríguez-Carmona A, Adeva M, Rodríguez-Lozano I, *et al.* Treatment of *Staphylococcus aureus* nasal carriers in continuous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin: long-term results. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 708–12.
214. Immerman I, Ramos NL, Katz GM, Hutzler LH, Phillips MS, Bosco JA 3rd. The persistence of *Staphylococcus aureus* decolonization after mupirocin and topical chlorhexidine: implications for patients requiring multiple or delayed procedures. *J Arthroplasty* 2012 Jun;27(6):870-6.
215. Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, *et al.* Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2002 Aug 15;35(4):353-8.
216. Hacek DM, Robb WJ, Paule SM, Kudrna JC, Stamos VP, Peterson LR. *Staphylococcus aureus* nasal decolonization in joint replacement surgery reduces infection. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1349-55.
217. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, *et al.* Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002;346:1871-7.
218. Konvalinka A, Errett L, Fong IW. Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. *J Hosp Infect* 2006;64: 162–8.
219. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, Kluytmans JA, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH, *et al.* Mupirocin prophylaxis against nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in nonsurgical patients: a randomized study. *Ann Intern Med* 2004;140:419-25.

220. 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 Feb;61(2):254-61.
221. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1412-6.
222. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 2008; 299:1149-57.
223. Dupeyron C, Campillo B, Bordes M, Faubert E, Richardet JP, Mangeney N. A clinical trial of mupirocin in the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a gastroenterology unit. *J Hosp Infect* 2002;52:281-7.
224. Mody L, Kauffman CA, McNeil SA, Galecki AT, Bradley SF. Mupirocin-based decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:1467-74.
225. Cimochoowski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardi M, Alonzo N, Coyle K. Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg* 2001 May;71(5):1572-8.
226. Laupland K, Conly J. Treatment of *Staphylococcus aureus* Colonization and Prophylaxis for Infection with Topical Intranasal Mupirocin: An Evidence-Based Review. *Clin Infect Dis* 2003; 37(7): 933-8.
227. Trautmann M, Stecher J, Hemmer W, Luz K, Panknin HT. Intranasal mupirocin prophylaxis in elective surgery. A review of published studies. *Chemotherapy* 2008;54(1):9-16.

228. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994;19(6):1123-8.
229. Wilcox MH, Hall J, Pike H, Templeton PA, Fawley WN, Parnell P, *et al.* Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect* 2003 Jul;54(3):196-201.
230. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, *et al.* Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med* 2010 Jan 7;362(1):18-26.
231. Buehlmann M, Frei R, Fenner L, Dangel M, Fluckiger U, Widmer AF. Highly effective regimen for decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 Jun;29(6):510-6.
232. Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, Kritchevsky S, Wong E, Climo M. Selective use of intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing and the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 Oct;28(10):1155-61.
233. Kim DH, Spencer M, Davidson SM, Li L, Shaw JD, Gulczynski D, *et al.* Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg* 2010;92:1820.
234. Bode L, Kluytmans J, Wertheim H, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls C, Roosendaal R, *et al.* Preventing Surgical-Site Infections in Nasal Carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9-17.
235. Fraser TG, Fatica C, Scarpelli M, Arroliga AC, Guzman J, Shrestha NK, *et al.* Decrease in *Staphylococcus aureus* colonization and hospital-acquired infection in a medical intensive care unit after institution of an active surveillance and decolonization program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;1:779–83.

236. Kahlmeter G, Brown D, Goldstein F, MacGowan A, Mouton J, Österlund A, *et al.* European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:145–8.
237. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Advisory Statement. Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty 2004 [consultado 13 Julio de 2013]. Disponible en <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp>
238. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* January 2010;33:S62-S69.
239. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315.
240. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 Apr;27(4):361-8.
241. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218–27.
242. Calin A, Fox R, Gerber RC, Gibson DJ. Prognosis and natural history of Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1979;38(supl):29-31.
243. Weiner, SR, Clarke, J, Taggart, N, Utsinger, PD. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20:353.
244. Deyo RA, Cherckin DC, Cio MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45(6):613-9.
245. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49:239-43.

246. Navarro- Espigares JL, Hernández E. Cost- outcome analysis of joint replacement: evidence from a Spanish public hospital. *Gac Sanit* 2008;22:337-43.
247. Perl TM. Prevention of *Staphylococcus aureus* infections among surgical patients: beyond traditional perioperative prophylaxis. *Surgery* 2003;134(5 Suppl):S10.
248. Chen AF, Heyl AE, Xu PZ, Rao N, Klatt BA. Preoperative decolonization effective at reducing staphylococcal colonization in total joint arthroplasty patients. *J Arthroplasty* 2013 Sep;28(8 Suppl):18-20.
249. Doebbeling BN, Reagan DR, Pfaller MA, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP. Long-term efficacy of intranasal mupirocin ointment. A prospective cohort study of *Staphylococcus aureus* carriage. *Arch Intern Med* 1994 Jul 11;154(13):1505-8.
250. Boelaert JR, De Baere YA, Geernaert MA, Godard CA, Van Landuyt HW. The use of nasal mupirocin ointment to prevent *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodialysis patients: an analysis of cost-effectiveness. *J Hosp Infect* 1991;19:41-6.
251. Wright MC, Phillips-Bute B, Mark JB, Stafford-Smith M, Grichnik KP, Andregg BC, *et al.* Time of day effects on the incidence of anesthetic adverse events. *Qual Saf Health Care* 2006;15:258-63.
252. Kuon E, Dahm JB, Schmitt M, Glaser C, Gefeller O, Pfahlberg A. Time of day influences patient radiation exposure from percutaneous cardiac interventions. *Br J Radiol* 2003;76:1899-91.
253. Peskun C, Walmsley D, Waddell J, Schemitsch E. Effect of surgeon fatigue on hip and knee arthroplasty. *Can J Surg* 2012;55(2):81-6
254. Young LS, Winston LG. Preoperative use of mupirocin for the prevention of healthcare-associated *Staphylococcus aureus* infections: a cost-effectiveness analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1304-12.

- 255.Chen AF, Wessel CB, Rao N. *Staphylococcus aureus* screening and decolonization in orthopaedic surgery and reduction of surgical site infections. *Clin Orthop Relat Res* 2013 Jul;471(7):2383-99.
- 256.Espallargues M, Almazán C, Pons J, Serra M. Evaluación en servicios sanitarios. Análisis de la evidencia científica. Universidad Abierta de Cataluña [consultado 13 Septiembre 2013]. Disponible en [http://cv.uoc.edu/UOC/a/moduls/90/90\\_166d/web/main/m4/22f.html](http://cv.uoc.edu/UOC/a/moduls/90/90_166d/web/main/m4/22f.html)
- 257.Palomar M, Álvarez F, Riera MA, León C, López MJ, Díaz C, *et al*; Grupo de Trabajo del Estudio Piloto «Bacteriemia Zero». [Prevention of bacteriemia related with ICU catheters by multifactorial intervention: a report of the pilot study]. *Med Intensiva* 2010 Dec;34(9):581-9.
- 258.Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ Jr, McGough RL 3rd, Hamilton CW. Preoperative screening/decolonization for *Staphylococcus aureus* to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up. *J Arthroplasty* 2011 Dec;26(8):1501-7.
- 259.Thompson P, Houston S. Decreasing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infections with chlorhexidine and mupirocin. *Am J Infect Control* 2013 Jul;41(7):629-33.
- 260.Illingworth K, Mihalko W, Parvizi J, Sculco T, McArthur B, el Bitar Y, *et al*. How to Minimize Infection and Thereby Maximize Patient Outcomes in Total Joint Arthroplasty:A Multicenter Approach *J Bone Joint Surg Am* 2013 Apr 17;95(8):e50.
- 261.Liu C, Kakis A, Nichols A, Ries MD, Vail TP, Bozic KJ. Targeted Use of Vancomycin as Perioperative Prophylaxis Reduces Periprosthetic Joint Infection in Revision TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2014 Jan;472(1):227-31.