



Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD

**TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SUPRESOR EN
LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR:
INDICACIONES, EFICACIA Y EFECTO SOBRE
LA MICROBIOTA INTESTINAL**

Tesis Doctoral presentada por

ROSA ESCUDERO SÁNCHEZ

Director:

Javier Cobo Reinoso

Alcalá de Henares, 2020

Agradecimientos,

En primer lugar quiero agradecer a Javier Cobo, director de esta tesis, su constante colaboración y paciencia conmigo para el desarrollo de este proyecto de investigación y de la tesis, además de la confianza depositada para el perfeccionamiento en otras actividades investigadoras, asistenciales y docentes.

A Santiago Moreno, tutor de la tesis, por el apoyo recibido y su continua disponibilidad para resolver mis dudas.

A Jesús Fortún y Pilar Martín, por haber confiado en mí desde el primer momento, y haberme dado la oportunidad de trabajar en el servicio de Enfermedades Infecciosas. Y a Vicente Pintado, porque también ha contribuido en mi desarrollo profesional y confió en mí desde mi llegada.

También siento la necesidad de dar las gracias al resto de facultativos del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal, porque todos y cada uno de ellos han contribuido en mi formación y me acogieron como un miembro más de esta gran familia. Especialmente a Belén Comeche y Francesca Gioia, porque juntas hemos comenzado un largo viaje y siempre me han mostrado su apoyo incondicional, tanto en el ámbito profesional como en el personal.

Gracias al servicio de Traumatología del Hospital Ramón y Cajal, por aceptarme como uno más en su equipo, confiar en mí cada día y permitirme crecer profesionalmente junto a ellos. También quería agradecer su colaboración al servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal, porque la alianza entre ambos servicios permite llevar a cabo numerosos proyectos de investigación y desarrollar una actividad asistencial de calidad.

Al GEIO y ESGIAI por el interés mostrado en el proyecto y su colaboración con el desarrollo del estudio.

A Rafael Saugar, mi marido, quien me sostiene en los momentos duros y celebra junto a mí mis éxitos desde hace varios años, ya que sin su ayuda no habría sido posible nada de esto.

A mis padres y hermanos, cuya paciencia ha sido infinita y que gracias a los valores inculcados han hecho posible que me convierta en la persona que soy hoy.

A todos ellos, gracias.

“Lo importante es no tener arrugas en el cerebro”

Margarita Salas

ÍNDICE

I. INDICE	1
II. GLOSARIO	6
III. INTRODUCCIÓN	9
1. Infección de la prótesis articular	10
1.1 Epidemiología de la infección de las prótesis articulares	10
a) Envejecimiento de la población y prótesis articulares osteoarticular	10
b) Incidencia de la Infección de las prótesis articulares	11
c) Implicaciones de la infección de las prótesis articulares	14
d) Coste de la infección de los prótesis articulares	15
d.1) Epidemiología y costes en Estados Unidos y Europa	15
d.2) Epidemiología y costes en España	16
1.2 Patogenia y clasificación de la infección de las prótesis articulares	19
1.3 Microbiología de la Infección de las prótesis articulares	22
1.4 Diagnóstico de infección de la prótesis articular	24
a) Criterios diagnósticos	24
b) Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas	25
b.1 Estudios microbiológicos	25
b.2 Pruebas de laboratorio no microbiológicas	26
b.3 Pruebas radiológicas	27
b.4 Estudios histológicos	28
1.5 Opciones terapéuticas en la Infección de las prótesis articulares	30
a) Objetivo del tratamiento de la Infección de las prótesis articulares	30
b) Aspectos necesarios para decidir la estrategia médico-quirúrgica	30
c) Opciones médico-quirúrgicas disponibles	31
c.1) Retención del implante con intención curativa	31
c.2) Retirada del implante y recambio protésico	33
c.3) Retirada de la artroplastia sin reimplante protésico	35
c.4) Retención del implante y tratamiento supresor	35
d) Aspectos de la antibioterapia	36
2. Tratamiento antibiótico supresor	39
2.1 Definición y fundamentos del tratamiento antibiótico supresor	39
2.2 Revisión de las series sobre tratamiento supresor en la Infección de las prótesis articulares	41
2.3 Indicaciones del tratamiento antibiótico supresor.	49

2.4 Seguridad y controversias	51
1) Desarrollo de resistencias	52
2) Implicaciones del tratamiento antibiótico supresor sobre la microbiota intestinal	52
2.a) Que es la microbiota e implicaciones sistémicas de la disbiosis	52
2.b) Modificaciones de la microbiota intestinal secundarias a la antibioterapia y “resiliencia”	53
2.c) Colonización de microorganismos multirresistentes	54
2.d) Implicaciones de las infecciones por microorganismos multirresistentes	54
2.5 Consideraciones sobre el antibiótico en el TAS	55
IV. JUSTIFICACION DEL PROYECTO DE INVESTIGACION	56
V. OBJETIVOS	59
1. Objetivo primario	59
2. Objetivo secundario	59
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	61
<i>a) Estudio retrospectivo multicéntrico de una cohorte de pacientes con TAS para una IPA</i>	62
1. Tipo de estudio	62
2. Participantes. Criterios de inclusión y exclusión	62
3. Escenario del estudio	62
4. Definiciones	63
5. Variables	65
5.1 Variables recogidas	65
5.2 Cuaderno de Recogida de Datos	67
6. Procedimientos del estudio	68
7. Estadística	68
8. Aspectos éticos	69
<i>b) Estudio prospectivo del análisis de la microbiota intestinal de una cohorte de pacientes con TAS.</i>	70
VII. RESULTADOS	73
1-. Participantes y reclutamiento	74
2-. Descripción de la cohorte	76
2.1) Descripción de los pacientes	76
2.2) Descripción de la prótesis	78

2.3) Características de la Infección de las prótesis articulares	79
2.4) Etiología de las infecciones protésicas	81
2.5) Descripción del tratamiento antibiótico	85
3-. Eficacia del tratamiento antibiótico supresor	87
4-. Seguridad del tratamiento antibiótico supresor	91
5-. Análisis de las variables asociadas al fracaso del tratamiento antibiótico supresor	94
6-. Análisis de la cohorte del Hospital Ramón y Cajal	98
7-. Descripción de la cohorte prospectiva. Colonización e infección por bacterias multirresistentes en pacientes con TAS	99
VIII. DISCUSIÓN	103
1. Características de la cohorte con tratamiento antibiótico supresor	104
1.1. Características demográficas y comorbilidades de los pacientes incluidos de la cohorte.	104
1.2. Tipo de prótesis.	105
1.3. Etiología de las IPAs.	106
2. Indicaciones del tratamiento antibiótico supresor	108
3. Eficacia del tratamiento antibiótico supresor	109
4. Factores asociados al fracaso del tratamiento antibiótico supresor	111
5. Causas del fracaso del TAS	116
6. Seguridad del tratamiento antibiótico supresor	118
6.1) Evidencias de tratamiento antibiótico prolongado según la clase de antibiótico	118
6.2) Rifampicina como tratamiento en combinación	121
6.3) Pautas intermitentes	122
6.4) Evidencia de la seguridad del TAS en la IPA	122
7. Colonización e infección por microorganismos multirresistentes durante el tratamiento antibiótico supresor	124
7.1) Efectos sobre la microbiota intestinal	124
7.2) Efectos del tratamiento antibiótico prolongados y <i>Clostridioides difficile</i>	127
7.3) Efectos del TAS sobre la colonización por microorganismos multirresistentes	129
8. Limitaciones del estudio	130
9. Fortalezas de nuestro estudio	131
10. Reflexiones	132
IX. CONCLUSIONES	133

X. BIBLIOGRAFÍA	136
XI. ANEXOS	154
1. Índice de Charlson.	155
2. Cartas de aprobación del Comité Ética e Investigación Médica.	156
2.1 Tratamiento antibiótico supresor en la Infección de las prótesis articulares	156
2.2 Impacto del tratamiento antibiótico supresor sobre la microbiota intestinal	159
3. Consentimiento informado del estudio sobre la descripción de la microbiota intestinal en una cohorte de pacientes con tratamiento antibiótico supresor	162
4. Publicación en la revista <i>Clinical Microbiology and Infection</i> .	165
5. Comunicaciones presentadas	172
6. Índice de tablas	174
7. Índice de figuras	175

GLOSARIO

ARA	Antagonista del sistema renina-angiotensina
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AUC	Área bajo la curva
BGN	Bacilos Gram negativos
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CEIC	Comité de Ética e Investigación Clínica
CGP	Cocos Gram positivos
CIOP	Cultivos intraoperatorios positivos
DAIR	Desbridamiento, antibioterapia y retención del implante
EE. UU.	Estados Unidos
EPC	Enterobacteria productora carbapenemasa
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERV	Enterococo resistente a vancomicina
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease
ESGIAI	ESCMID Study Group for Implant-associated Infection
FDA	Food and Drug Administration
GEIO	Grupo de Estudio de Infección Osteoarticular
GI	Gastrointestinal
IC	Intervalo confianza
ICD	Infección por <i>Clostridioides difficile</i>
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMAO	Inhibidores de la monoamino oxidasa
IPA	Infección de prótesis articular
IPAs	Infecciones de prótesis articulares
ITUs	Infecciones del tracto urinario
MOR	Mediana del Odd Ratio
n	Número de pacientes
OA	Osteoarticular
OR	Odd ratio
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
PMA	Monoácido propinium
REIPI	Red Española de Investigación en Patología Infecciosa
RIQ	Rango intercuartil

SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente meticilina
SCN	Estafilococo coagulasa negativos
SD	Desviación estándar
SEIMC	Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
SHR	Sub-hazard ratio
TAS	Tratamiento antibiótico supresor
TMF	Trasplante microbiota fecal
VSG	Velocidad de eritrosedimentación

INTRODUCCIÓN

1-. Infección de la prótesis articular.

1.1 Epidemiología de la infección de las prótesis articulares.

a) Envejecimiento de la población y prótesis articulares osteoarticulares.

El progreso de la medicina y las mejoras de las condiciones de vida durante los siglos XX y XXI han permitido aumentar la supervivencia de la población.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, la población de residentes en España el 1 enero 2019 era de 46.934.632 habitantes (1). Los habitantes mayores de 65 años representan el 19,4% de los residentes en España, lo que nos permite estimar que más de 9.105.000 de la población española tiene más de 65 años. En el 2018, la esperanza de vida al nacimiento fue de 83,2 años. Según datos de las Naciones Unidas, España se situaba en el quinto país con la esperanza de vida al nacimiento más prolongada (2) (Figura 1).

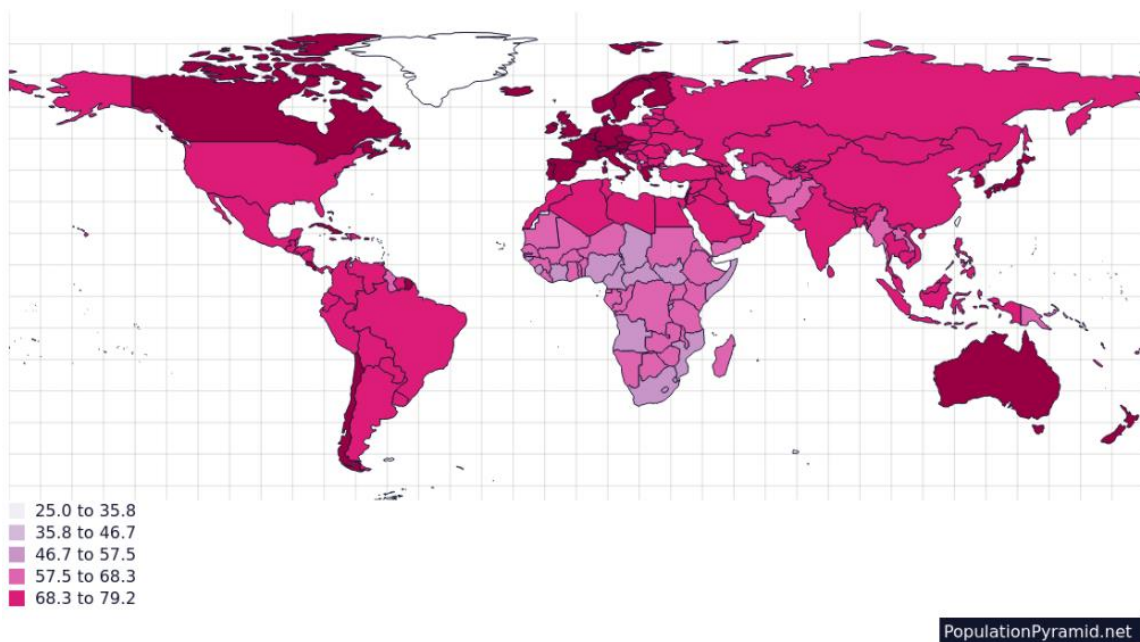


Figura 1. Esperanza de vida al nacimiento (años).

La medicina, no obstante, no sólo pretende prolongar los años de vida de las personas, sino mejorar su calidad de vida. Una de la patologías más limitante asociada con el envejecimiento es la patología osteoarticular degenerativa o artrosis, que consiste en un deterioro progresivo del cartílago articular. La artrosis es una de las indicaciones más frecuentes de la artroplastias (3).

La artroplastia es una cirugía electiva donde se implanta una prótesis articular en una articulación previamente dañada. Otras indicaciones de la artroplastia son: la artritis reumatoide, fracturas, necrosis avascular, displasias congénitas, etc.

La artroplastia consiste en la extracción parcial o total de los componentes óseos de una articulación dañada y su sustitución por una prótesis, con el objetivo de mantener la funcionalidad de la articulación. El procedimiento depende de varios factores: la indicación de la prótesis, la localización, la funcionalidad que pretende obtener, la conveniencia de efectuar una cementación, la edad del paciente, el material de la prótesis elegida y el estado de las partes blandas, entre otros. Cada uno de estos factores influye de forma variable en el riesgo de presentar complicaciones postquirúrgicas.

En los últimos años ha habido un avance en las técnicas quirúrgicas que ha permitido que la edad de los pacientes no sea un criterio para la indicación de la artroplastia, priorizándose la situación basal del paciente para realizar el procedimiento.

La lesión de un nervio, el sangrado o la infección de la herida quirúrgica son algunas de las complicaciones tempranas; mientras que el aflojamiento y la alergia a los componentes metálicos suelen ser complicaciones más tardías. Pero una complicación temida, y que puede estar presente en cualquier momento tras la artroplastia, es la infección de la prótesis articular.

b) Incidencia de la Infección de las prótesis articulares.

Springer BD *et al.* (4) publicaron en 2017 un estudio que recoge la “carga” que suponen las infecciones de las prótesis articulares en varios registros internacionales. El indicador que emplearon fue la relación entre el número de revisiones quirúrgicas realizadas debidas a una infección y el total de artroplastias. La ratio osciló durante los 6 años analizados entre 0,76 y 1,24% en las prótesis totales de cadera, y entre 0,85% y 1,28% en prótesis totales de rodilla, observándose un incremento en las tasas a lo largo del tiempo. Kurtz S *et al.* (5) analizaron la tasa de infección de prótesis de rodilla durante diez años y observaron que durante los dos primeros años desde la colocación de la prótesis la tasa de infección era de 1,55%, pero posteriormente disminuía a 0,46% entre el segundo y el décimo año tras la implantación de la prótesis. Más recientemente, Wang FD *et al.* (6) han publicado un estudio epidemiológico sobre la evolución de las tasas de infección protésica de rodilla en una cohorte de más de 10.000 casos donde confirman que la mayoría de las IPAs ocurren antes de los dos años. Observamos por tanto que la incidencia de la IPA depende del periodo de vigilancia del estudio y el criterio

temporal elegido para la clasificación de la IPA, de tal manera que la tasa de infección crónica podría estar infradiagnosticada según el momento en que sea observada.

La incidencia de IPA también varía según la zona geográfica. En un estudio publicado en 2017 en la revista *BMC Musculoskeletal Disorders* (7) revisaron las IPAs primarias de rodilla y cadera, de 22 hospitales de seis países distintos en varias regiones del mundo, entre julio 2007 a diciembre 2010 (Australia, Bélgica, Dinamarca, Holanda, Reino Unido y Estados Unidos [EE. UU.]). Recogieron 41.397 pacientes con artroplastia primaria y observaron que la incidencia de IPA a los dos años en Australia era mayor que en EE.UU y en Europa (1,7%, 1,5% y 1,4% respectivamente). La estancia hospitalaria también fue mayor en Australia comparada con otros países (media de 12,4 días frente 7,7 días en Europa y 3,3 en EE. UU.) aunque la media de procedimientos realizados para tratar la IPA fue menor en Australia (0,9) que en Europa (1,3) y EE. UU. (1,6).

Más allá de la geografía, son varios los factores relacionados con la IPA. En el estudio de Mraovic B *et al.* (8) se documentó un aumento del riesgo de hasta tres veces en aquellos pacientes que presentaban un glucemia superior a 140mg/dl antes del procedimiento. La artritis reumatoide, como patología inmunosupresora, se ha relacionado con un mayor riesgo de IPA (9–11). Otros factores relacionados con la Infección de las prótesis articulares son el sobrepeso y la obesidad, los cuales se asociaron a un aumento en la incidencia de IPA hasta 4 y 6 veces en las artroplastias totales de cadera y rodilla respectivamente (10–16). El estado de cementación de la prótesis, las artroplastias de revisión frente a las prótesis primarias, la profilaxis quirúrgica y el tiempo del procedimiento también son factores relacionados con la prótesis y el procedimiento quirúrgico para tener en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de infección (17–19). Tras la cirugía, la aparición de una infección a distancia, la bacteriemia o una estancia hospitalaria prolongada se han relacionado con la IPA. Otros factores también descritos y asociados a mayor riesgo de infección tras una artroplastia han sido una elevada puntuación ASA (American Society of Anaesthesiologists), la artroplastia de revisión, la transfusión concentrados hematíes, la artrosis como indicación de la artroplastia, las conectivopatías y necesidad de injerto óseo (10,11,14–16,20). Investigadores de la clínica Mayo (21) desarrollaron una escala con el objetivo de estimar la probabilidad de presentar una IPA en los 30 días siguientes a la artroplastia. Encontraron como factores asociados a la infección el índice de masa corporal, el antecedente de cirugía previa, la presencia de inmunosupresión, la puntuación ASA, el tiempo del procedimiento y el exudado postquirúrgico de la herida (Figura 2).

VARIABLE	PUNTUACIÓN
Índice masa corporal:	
<25	0
25-30	-3
31-39	-3
>40	0
Cirugía previa en la misma articulación:	
Artroplastia	3
Otra cirugía	2
Inmunosupresión	3
Escala ASA:	
1	0
2	1
3	3
4	8
Tiempo del procedimiento:	
<2	0
2-3	-2
3-4	-1
>4	2
Exudado en la herida	7

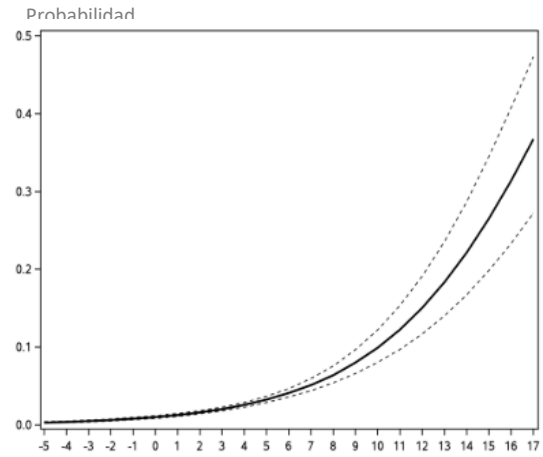


Figura 2. Escala predictiva del riesgo de IPA precoz un mes después de una artroplastia (21).

Recientemente investigadores españoles han publicado en la revista *Clinical Microbiology and Infection* (22) una nueva escala predictiva de IPA que puede aplicarse en tres momentos diferentes: prequirúrgico, perioperatorio y al alta hospitalaria del paciente. La prótesis total de cadera, la artroplastia de revisión y la obesidad se posicionan como factores de riesgo para una IPA en los tres momentos. Estos modelos predictivos pueden resultar útiles para informar y aconsejar a los pacientes así como para evaluar y comparar las tasa de infección de diferentes centros (Tabla 1).

VARIABLE	PREOPERATORIO	PERIOPERATORIO	AL ALTA HOSPITALARIA
Prótesis total cadera	3	2	2
Artroplastia revisión	5	4	4
Charlson: 1-2	2		
≥3	4		
Obesidad	2	2	3
NNIS≥2		4	5
Sangrado de la herida		3	
IHQ		10	10
Herida alto riesgo			7

Tabla 1: Escala predictiva del riesgo de IPA según el momento del ingreso para una artroplastia (22). Puntuación ≥8 tiene un valor predictivo negativo del 99%.

IMC (índice de masa corporal) ≥30kg/m²; índice de comorbilidad Charlson (23); NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) (24); IHQ (infección de la herida quirúrgica); la herida de alto riesgo fue definida como la aparición de sangrado, manchado, dehiscencia de la herida y/o necrosis de la herida quirúrgica.

c) Implicaciones de la infección de las prótesis articulares.

Las infección de la prótesis articular constituye la complicación más temida de la artroplastia por las siguientes razones:

- ✓ Incremento de las pruebas diagnósticas y visitas a los servicios sanitarios de Urgencia.

Las infecciones que ocurren de manera temprana tras la artroplastia pueden manifestarse inicialmente como una infección superficial de la herida quirúrgica. El consumo de antibióticos, las curas de la herida quirúrgica por personal no especializado y los fármacos inmunosupresores pueden contribuir a enmascarar los síntomas de una infección y demorar el diagnóstico. En el caso de las infecciones más tardías, la mayoría de los pacientes refieren un empeoramiento progresivo y larvado de meses de evolución, que ocasiona visitas repetidas a las consultas médicas y realización de pruebas complementarias como análisis de sangre, punciones, radiografías o estudios más específicos de imagen.

- ✓ Incremento de los reingresos y/o prolongación de la estancia hospitalaria.

La IPA es un motivo frecuente de reingreso tras una artroplastia. Varios estudios coinciden en que la tasa de reingresos tras la cirugía ocurre en torno al 5%, situándose la infección de la prótesis entre el 33-46% de las causas de reingreso (25). En otras ocasiones, la infección de la prótesis se manifiesta en forma de dehiscencia de la herida quirúrgica o sangrado, prolongado el ingreso hospitalario.

- ✓ Obliga a nuevos procedimientos quirúrgicos.

El tratamiento curativo de una IPA implica una limpieza quirúrgica de la prótesis o a una retirada del implante. La necesidad de nuevos procedimientos quirúrgicos puede comprometer la recuperación funcional de la articulación.

- ✓ Compromete los resultados funcionales de la cirugía.

Además de la destrucción ósea y de los tejidos adyacentes que produce la infección, es necesario añadir el daño articular que ocurre por la cirugía realizada para tratar la propia infección. La técnica quirúrgica elegida para el manejo de la IPA depende fundamentalmente del momento en que ocurre la infección y de la funcionalidad que se pretende obtener tras la cirugía. Los resultados funcionales tras la cirugía pueden empeorar con la infección, incluso, situar al paciente en una clase funcional peor a la que se encontraba previa a la artroplastia (26).

- ✓ Empeora la calidad de vida de los pacientes.

El impacto clínico sobre la calidad de vida de los pacientes con IPA tras una artroplastia ha sido medido por varios estudios, y todos ellos coinciden que compromete la calidad de vida del

paciente (27,28). Concretamente, Helwig P *et al.* (27) mostraron a través de un cuestionario un empeoramiento funcional y mental en la calidad de vida de los pacientes con una IPA.

- ✓ Aumenta la mortalidad.

La tasa de mortalidad por una IPA varía en torno 2-7%, siendo incluso mayor en los pacientes mayores de 80 años. Un estudio reciente publicado en *The Journal of Bone and Joint Infection* (29) muestra una mortalidad del 5,5% al año en pacientes con una IPA, y del 7,3% a los dos años, sin diferencias entre las infecciones de prótesis de rodilla o de cadera. Lum Z *et al.* (30) publicaron en 2018 una revisión de 14 artículos donde recopilaban la información de 20.719 pacientes con infecciones de prótesis de rodilla. Observaron una mortalidad en el primer año de 4,3%, con un aumento del 3,1% anual, siendo la mortalidad a los cinco años del 21,6%. Además compararon la mortalidad de los pacientes de su estudio con la mortalidad de los datos nacionales de la población general, ajustada a la edad, y observaron que los pacientes con una IPA sufrían un riesgo tres veces mayor de fallecer que los que no la tenían (OR 3,05, IC 95% [2,69-3,44] $p < 0,001$). El mismo grupo publicó un estudio con metodología similar de pacientes con infección de prótesis de cadera, recopilando 19.169 pacientes de 23 estudios (31). Encuentran un incremento en la tasa de mortalidad de 4,2% por año, alcanzando el 21,1% a los cinco años; el riesgo de fallecer fue 3,6 veces mayor en los pacientes con infección de prótesis de cadera comparado con la mortalidad global nacional (IC 95% [3,00-4,29] $p < 0,001$).

d) Coste de la infección de las prótesis articulares

d.1) Epidemiología y costes en Estados Unidos y Europa

Estimar el coste de una IPA resulta complicado. En el 2013, Fernández-Fairen M *et al.* (32) publicaron una revisión de 45 estudios donde pretendían realizar un metaanálisis para identificar los procesos menos costosos y más efectivos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la IPA. Pero debido a la heterogeneidad y baja calidad de los estudios solo consiguieron realizar una descripción de los estudios publicados.

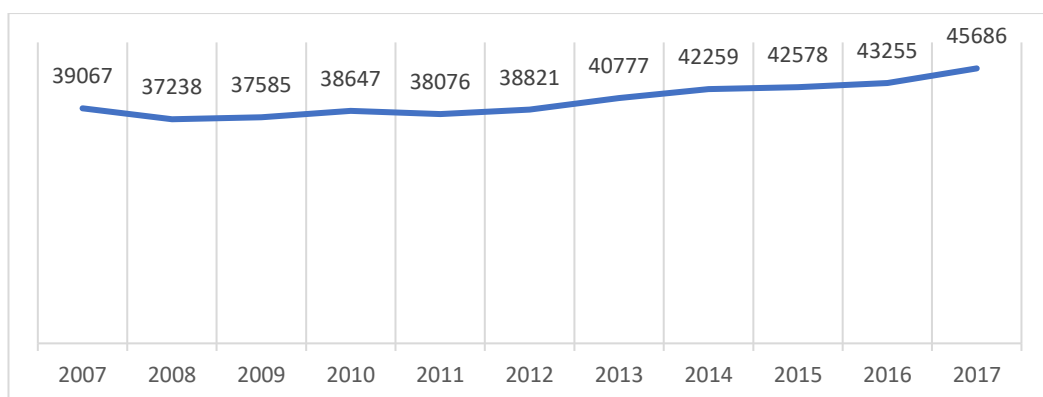
La artroplastia de revisión supone un mayor coste del procedimiento en comparación con una artroplastia primaria. Bozic KJ *et al.* (33) revisaron de forma retrospectiva una cohorte de pacientes en quienes se habían realizado artroplastias. Evaluaron 491 artroplastias y observaron un incremento del 30% en el coste de la artroplastia de revisión en comparación con la artroplastia primaria (24.170 ± 6.703 \$ en la artroplastia primaria frente 31.341 ± 11.989 \$ en la artroplastia de revisión, $p < 0,0001$). Este incremento se justificaba por una mayor estancia

hospitalaria, mayor tiempo del procedimiento, mayor necesidad de traslados a centros de media estancia, un incremento en las complicaciones y mayor uso del aloinjerto óseo durante la cirugía.

En 2012, Kurtz S *et al.* (34) publicaron un artículo donde estimaban un gasto del sistema nacional de salud en EE. UU. por IPAs de 1,62 mil millones de dólares en el 2020. Esta estimación surge a propósito de observar una tendencia ascendente de infecciones de prótesis de rodilla y cadera entre 2001 y 2009. Recogen un total de 54.292 artroplastias de cadera con una incidencia de IPA en 2001 de 1,99% que mostró un incremento significativo en el 2009 a 2,18%; lo que supuso un aumento en el coste hospitalario calculado de las IPAs (72.700 \$ en 2001 a 93.600 \$ en 2009). De forma similar también se observó un incremento en la incidencia de las artroplastias de rodilla y el coste hospitalario para tratar las IPAs en esta localización. Según sus datos, en 2001 se realizaron 105.068 artroplastias de rodilla con una incidencia de 2,05% de la IPA que supuso un coste hospitalario calculado de 58.700 \$, aumentando la incidencia de IPA en 2009 al 2,18% de las artroplastias con un coste del tratamiento de 74.900 \$. De tal manera que el gasto estimado en EE. UU. de las infecciones de prótesis articular en el 2001 fue de 320 millones de dólares, mientras que ascendió a 566 millones de dólares en el 2009.

d.2) Epidemiología y costes en España

La cirugía de artroplastia de cadera y de rodilla se ha incrementado en los últimos años en España. Según datos del Instituto Nacional de Estadística en el 2017 se realizaron 45.686 artroplastias totales de cadera y 46.844 artroplastias totales de rodilla (Figura 3 y 4). La tasa de artroplastia fue de 9,32 por 10.000 habitantes.



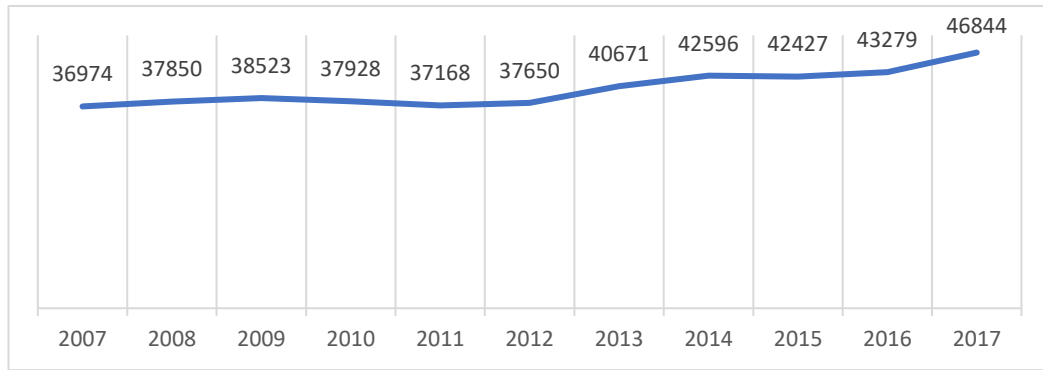


Figura 3. Tendencia de artroplastias realizadas en la última década.

La imagen superior corresponde a número de artroplastias totales de cadera; la imagen inferior a las artroplastias totales de rodilla. Fuente: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Registro de Atención Especializada/Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD) de los hospitales del Sistema Nacional de Salud. <http://icmbd.es>

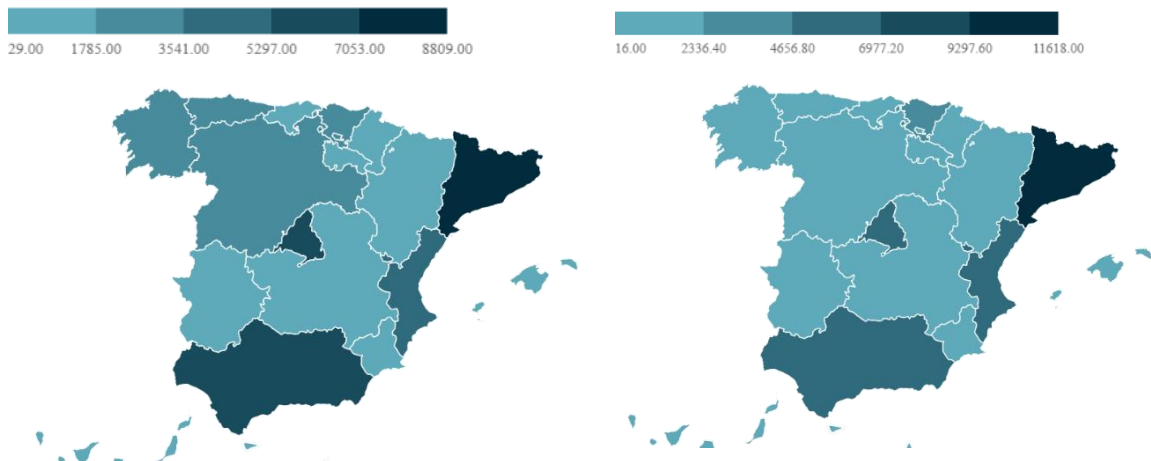


Figura 4. Mapa de artroplastias realizadas en España en 2017.

Imagen de la izquierda corresponde a artroplastias totales de cadera, y la imagen de la derecha a las artroplastias totales rodilla. La escala de color indica el número de artroplastias realizadas por comunidad autónoma. Fuente: Fuente: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Registro de Atención Especializada/Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD) de los hospitales del Sistema Nacional de Salud. <http://icmbd.es>

Allepuz A *et al.* (35) publicaron en 2008 el número de artroplastias realizada en Cataluña entre 1994 y 2005, mostrando un incremento del 4,1% y 2,6% a 6,6% y 15,5% en las prótesis de cadera y rodilla, respectivamente.

En la comunidad de Madrid, el Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud (36) aporta de forma anual la incidencia de infecciones quirúrgicas relacionadas con la artroplastia. En 2018 la incidencia de infección quirúrgica relacionada con la artroplastia de rodilla fue 1,17%, mostrando un aumento respecto el año anterior (2017, 1,09%); mientras que en la artroplastia de cadera fue 1,33%, disminuyendo respecto al 2017 (1,91%).

Garrido-Gómez J *et al.* (37) publicaron en 2013 un estudio sobre los costes de las infecciones de prótesis de rodilla ocurridas durante seis años en un centro, cuantificando no sólo el gasto del procedimiento, sino también el gasto de la estancia hospitalaria, las visitas al especialista y las sesiones de rehabilitación. El gasto medio fue de 52.555 \$ por paciente, aunque detectaron diferencias significativas en el gasto sanitario si la infección ocurría en las primeras cuatro semanas o posteriormente (24.980 \$ frente 78.111 \$).

1.2 Patogenia y clasificación de la infección de las prótesis articulares

Los microorganismos pueden alcanzar la articulación por vía hematológica, por contigüidad tras una infección superficial de la herida quirúrgica o por contaminación en el acto quirúrgico. El desarrollo de la infección depende de la relación entre el microorganismo, el huésped y la presencia de cuerpos extraños (tipo de prótesis, fragmentos óseos...). El inóculo bacteriano, la virulencia del microorganismo y la capacidad para formar biofilm son algunos de los factores microbiológicos determinantes (11,20).

Algunas bacterias tienen la capacidad de adherirse y formar una estructura organizada llamada biofilm o biopelícula. El biofilm está formado por un glucocálix que envuelve a las bacterias en distintas fases de actividad metabólica (Figura 5 y 6). Esta matriz extracelular alberga un complejo entramado de interacciones en el que participan numerosos mecanismos de regulación para llevar a las bacterias a encontrarse en distintos grados de actividad metabólica. La regulación de la expresión genética en respuesta a las fluctuaciones en la densidad de las células se conoce como “quorum sensing”. La difusión de nutrientes, gases y toxinas permite a las células expresar distintos genes que hacen que las bacterias puedan estar en fase latente/quiescente o en fase replicativa. La falta de nutrientes y/u oxígeno puede contribuir a activar mecanismos que lleven a las bacterias a una fase no replicativa (38–42). Dentro del biofilm se puede aislar el mismo microorganismo con distinto fenotipo e incluso una misma cepa con distinta sensibilidad. La persistencia de estas bacterias en el biofilm y la tolerancia a la presencia de los antibióticos han sido propuestos como uno de los motivos que dificultan la erradicación bacteriana en las infecciones crónicas. Debido a la dificultad en la erradicación de los microorganismos que forman parte del biofilm, en muchas situaciones, la curación de la IPA implica la retirada del implante.

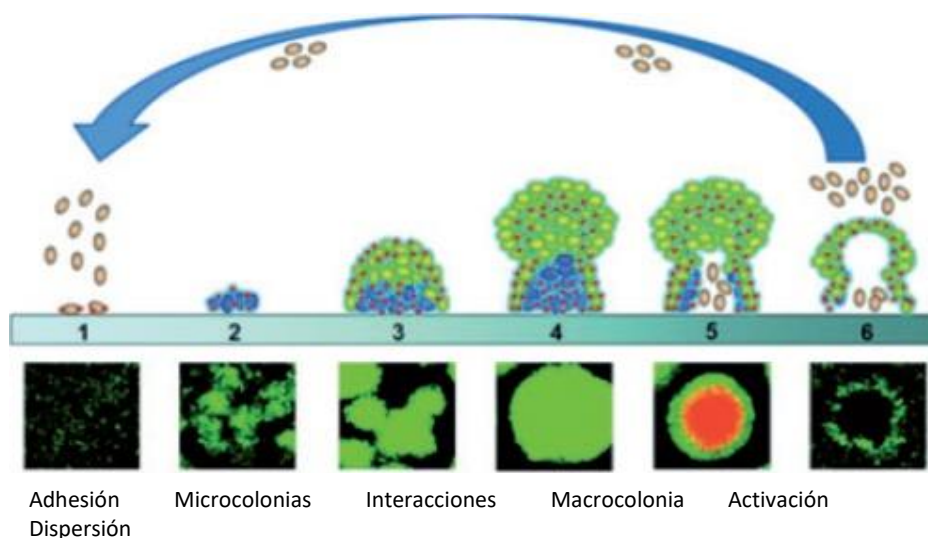


Figura 5. Esquema sobre la formación de biofilm (43).

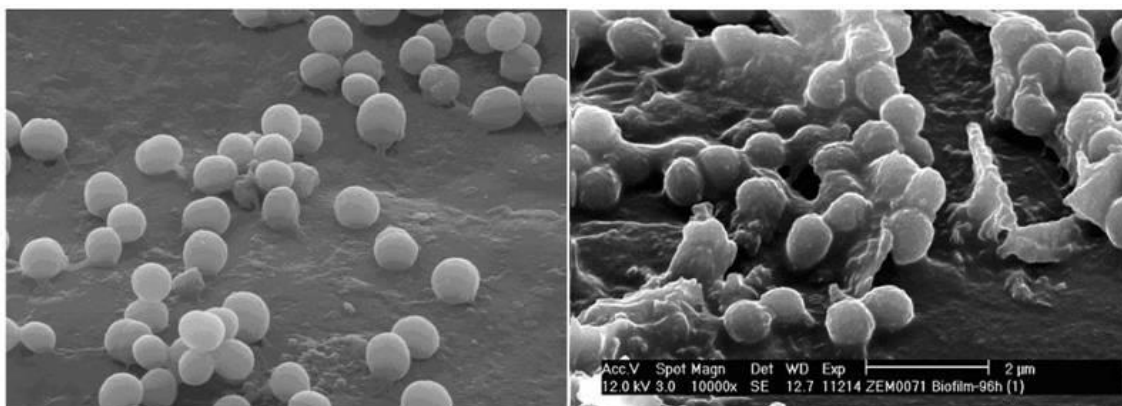


Figura 6. Imagen por microscopio electrónico.

A la derecha *S. aureus* aislado en caldo de cultivo. A la izquierda *S. aureus* en biofilm (44).

Existen fundamentalmente dos clasificaciones de las IPAs (Figura 7):

Tsukayama DT *et al.* (45) sentaron las bases del manejo de la IPA en 1996. En su trabajo clasificaron las IPAs en función de la presentación clínica, definiendo cuatro escenarios clínicos:

- Infección temprana postquirúrgica: infección que aparecía en el primer mes tras la artroplastia.
- Infección crónica tardía: infección que aparecía después del primer mes tras la artroplastia y que se presentaba de manera más larvada o subaguda.
- Infección aguda “hematógena”: aparición aguda de los síntomas, sobre una prótesis previamente estable y no dolorosa, asociada a bacteriemia documentada o sospechada.
- Cultivos intraoperatorios positivos: aislamiento microbiológico en muestras obtenidas durante la intervención de un recambio protésico por disfunción o aflojamiento en el que no se había sospechado previamente que la causa fuera una infección.

Posteriormente, en 2003, Zimmerli W *et al.* (46) ampliaron el periodo de infección aguda, basándose en su experiencia clínica con las infecciones profundas postquirúrgica de aparición más tardía. Clasificaron con ello las IPAs en:

- Infección temprana: aquella infección que aparece en los tres meses tras la cirugía.
- Infección retrasada: aparición de signos y síntomas entre los tres meses y los dos primeros años tras la cirugía.
- Infección tardía: la aparición de signos y síntomas posteriores a los 2 años tras la cirugía.

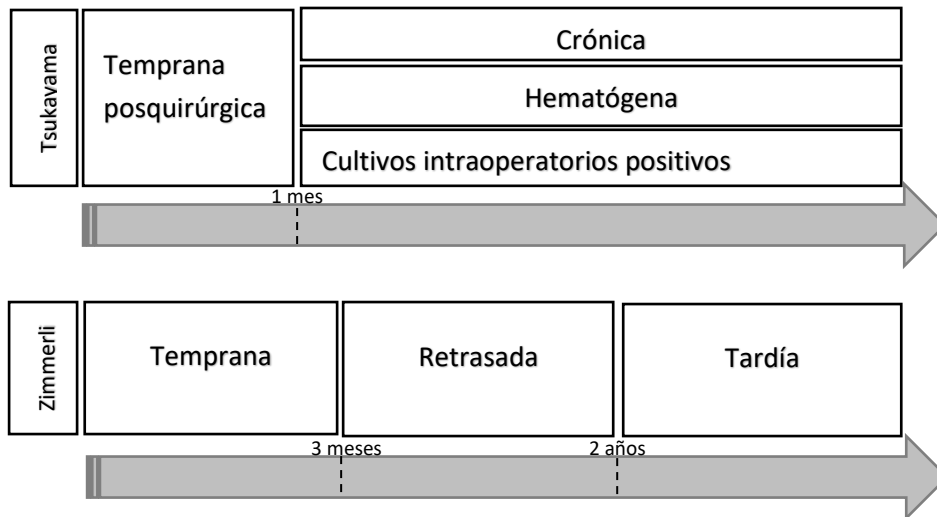


Figura 7. Clasificación de la IPA.

En realidad las dos clasificaciones son bastante similares. Ambas coinciden en la necesidad de distinguir las IPAs temprana/postquirúrgicas de las crónicas/retrasadas, aunque difieren en el criterio temporal. En cuanto a las infecciones con síntomas agudos que ocurren de forma lejana a la artroplastia, Zimmerli las denominó “tardías”, mientras que Tsukayama las llamó “hematógenas”. Como la mayor parte de las crónicas tardías (denominación de Tsukayama) debutan en los dos primeros años y la mayor parte de las “hematógenas” (denominación de Tsukayama) aparecen después de dos años, esencialmente ambos autores se refieren a situaciones clínicas similares.

1.3 Microbiología de la IPA.

La mayoría de las infecciones (si exceptuamos las “hematógenas”) ocurren por contaminación de la prótesis en el momento de la cirugía. Por ello los microorganismos responsables de las IPAs suelen ser aquellos que forman parte de la microbiota cutánea. En las denominadas “hematógenas”, la etiología de la IPA depende del foco primario de la bacteriemia, de tal manera que si ocurren en el contexto de una infección urinaria o intraabdominal, predominarán las enterobacterias, y si lo son tras una infección de piel y partes blandas, lo será por estafilococos o estreptococos. De forma global, el origen de las infecciones que producen bacteriemia e IPA son las infecciones de piel y partes blandas, las endocarditis y las infecciones procedentes de microorganismos de la cavidad oral (47).

Benito N *et al.* (48) publicaron en 2016 un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 2.524 episodios de IPA diagnosticados entre 2003 y 2012. El microorganismo más frecuentemente aislado fue el *S. aureus* seguido de los estafilococos coagulasa negativos que, en conjunto, eran responsables del 51,4% de las infecciones de prótesis articular (Tabla 2).

MICROORGANISMO	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	28,1
SARM	7,9
Estafilococo coagulasa negativo	23,3
<i>Streptococcus</i> spp.	9,0
<i>Enterococcus</i> spp.	8,0
<i>E. faecium</i>	0,6
Enterobacterales	20,4
BGN no fermentador	10,2
<i>Pseudomonas</i> spp.	8,8
BGP aerobio	2,4
Anaerobios	6,8
<i>Mycobacterium</i> spp.	0,4
Hongos	1,3
Cultivos estériles	9,4
Polimicrobiano	17,4

Tabla 2. Etiología de la IPA según Benito N. *et al.* (48).

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; BGN: bacilo Gram negativo; BGP: bacilo Gram positivo.

El tipo de IPA también condiciona que ciertos microorganismos sean más frecuentes que otros. La mayoría de las series aportan datos globales sobre la etiología de las IPAs, y muchas de aquellas que se refieren a la IPA aguda, no diferencian entre las agudas posquirúrgicas y agudas hematógenas (49,50). En general, *S. aureus* suele ser responsable de la mayoría de las IPAs hematógenas y agudas posquirúrgicas, aumentando la frecuencia de estafilococo coagulasa negativo en las IPAs crónicas (Tabla 3).

	<i>S. aureus</i>	SCN	<i>Streptococcus</i>	<i>E. faecalis</i>	BGN	ANAEROBIOS	CULTIVO ESTÉRIL
Hematógena:							
<i>Rakow</i> A (47)	41%	8%	30%	12%	8%	1%	1%
<i>Zeller</i> V (51)	28%	8%	39%	3%	12%	3%	1%
<i>Stevignon</i> T (52)	34%	-	43%	-	-	-	-
<i>Benito</i> N (53)	35,6%	28,1%	4,3%	11,3%	47,1%	2,4%	-
Aguda:							
<i>Zeller</i> V (51)	25%	32%	1%	5%	10%	4%	2%
<i>Cobo</i> J (54)	39,6%	24,5%	3,6%	12,2%*	44,6%	7,9%	5%
<i>Kim</i> JH(55)	20%	10%	-	10%	15%	-	45%
<i>Benito</i> N (53)	39,2%	8,7%	30,2%	1,9%	22,6%	1,2%	-
Crónica:							
<i>Zeller</i> V (51)	7%	54%	0,07%	4%	6%	15%	1%
<i>Ji</i> B (56)	29%	16,1%	-	6,5%	25,9%	-	22,6%
<i>Benito</i> N (53)	21,3%	54,5%	8,1%	5,2%	15,3%	3,0%	-

Tabla 3. Resumen de estudios publicados. Epidemiología de la IPA según el tipo de infección. SCN (estafilococo coagulasa negativo), BGN (bacilo gram negativo). **Enterococcus* spp.

Distintos factores pueden asociarse a una mayor incidencia de infecciones por bacilos Gram negativos (BGN), como la edad y la IPA precoz (57). En el estudio de Rodríguez-Pardo D *et al.* las IPAs por BGN fueron más frecuentes en cadera que en rodilla (58), lo que de nuevo subraya la importancia de la microbiota cutánea de la zona durante la incisión quirúrgica.

El aumento de los microorganismos multirresistentes también se ve reflejado en el ámbito de la infección osteoarticular. Series recientes describen la incidencia de *S.aureus* resistente a meticilina (SARM) entre 11-13% (53,59), enterobacterias con beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) entre 4-86% (53,59), y enterobacterias resistentes a quinolonas entre 7,5-86% (53,59,60). Este incremento de la resistencia a los antibióticos limita las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la IPA.

1. 4 Diagnóstico de infección de la prótesis articular

a) Criterios diagnósticos.

La Sociedad de Infección Musculoesquelética (*Musculoskeletal Infection Society, MSIS*) definió en 2011 los siguientes criterios para el diagnóstico de una IPA (61):

- Presencia de una fístula que comunica con la prótesis, o
- Aislamiento de un microorganismo en al menos dos muestras de tejido o líquido articular obtenido de la articulación protésica, o
- Cuatro de los siguientes seis criterios:
 - (a) Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) elevadas,
 - (b) Leucocitos elevados en el líquido articular,
 - (c) Polimorfonucleares elevados en el líquido articular,
 - (d) Presencia de pus en la articulación,
 - (e) Aislamiento de un microorganismo en un cultivo de tejido periprotésico o líquido articular,
 - (f) Más de cinco polimorfonucleares por campo en muestra de histológica de tejido periprotésico (microscopía x400 aumentos).

En 2014, la MSIS actualizó la definición de IPA (62). Se define la IPA como la presencia de al menos un criterio mayor, o tres de los cinco criterios menores. Respecto a la clasificación anterior, se elimina la presencia de pus en la articulación como criterio de IPA, y se añade la prueba de la esterasa leucocitaria como criterio menor (Tabla 4 y 5).

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> · Aislamiento del mismo microorganismo en dos muestra periprotésica. · Fístula que comunica con la articulación. 	<ul style="list-style-type: none"> · PCR y VSG elevadas. · Recuento de leucocitos en el líquido sinovial elevado o prueba de esterasa leucocitaria ++. · Porcentaje de polimorfonucleares elevados. · Muestra de tejido periprotésico positivo. · Un único cultivo positivo.

Tabla 4. Definición de la IPA, según MSIS 2014 (62).

	INFECCIÓN TEMPRANA (<90 DÍAS)	INFECCIÓN CRÓNICA (>90 DÍAS)
VSG (mm/h)	-	30
PCR (mg/l)	100	10
Recuento leucocitos en líquido sinovial (c/μl)	10.000	3.000
Polimorfonucleares en líquido sinovial (%)	90	80
Esterasa leucocitaria		+ o ++
Análisis histológico de tejido	>5 neutrófilos por campo (x400)	

Tabla 5. Definición de los criterios analíticos según la cronología de la IPA (62).

La sociedad americana de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Disease Society of American*, IDSA) es menos categórica en su definición, y establece las siguientes premisas para definir una IPA (63):

- La presencia de una fístula que comunica con la prótesis es diagnóstico definitivo de IPA.
- La presencia de inflamación aguda en la biopsia del tejido periprotésico es altamente sugestivo de IPA.
- La presencia de pus, sin otra justificación, alrededor de la prótesis es diagnóstico de IPA.
- Dos o más cultivos intraoperatorios o la combinación de un líquido obtenido por artrocentesis prequirúrgica y cultivos intraoperatorios con el mismo microorganismo debe ser considerado como IPA. El crecimiento de microorganismos virulentos, como *S. aureus*, en una únicamente muestra puede ser indicativo de IPA. El cultivo de un microorganismo en una únicamente muestra con el aislamiento de un microorganismo que habitualmente es contaminante, como un estafilococo coagulasa negativo o *Cutinebacterium acnes*, debe ser evaluado en el contexto de otras evidencias disponibles.
- Si los criterios previos no se cumplen, debe ser considerada la posibilidad de una IPA según los hallazgos prequirúrgicos e intraoperatorios.

b) Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas.

b.1) Estudios microbiológicos.

La identificación del microorganismo responsable de la IPA es necesaria para establecer un tratamiento antibiótico dirigido adecuado. Durante la cirugía deben recogerse 4-5 muestras para cultivo microbiológico (64,65). El cultivo de la muestra intraoperatoria es la técnica que más información aporta para el diagnóstico de la IPA. La tinción de Gram tiene un rendimiento variable, debido a su alta especificidad pero escasa sensibilidad, e influye poco en el manejo empírico de la IPA.

El rendimiento de las muestras es variable según el número de cultivos realizados. Atkins BL *et al.* evaluaron de forma prospectiva 297 pacientes, de los cuales 41 (13,8%) presentaron una IPA (66). La sensibilidad del diagnóstico cuando se aislaba el microorganismo en al menos una muestra fue del 83%, con una especificidad del 81%; mientras que aumentaba el rendimiento cuando el aislamiento se realizaba en al menos tres muestras (sensibilidad 66% y especificidad al 99,6%).

La sonicación de la prótesis retirada consiste en la aplicación de ultrasonidos con el objetivo de desprender las bacterias adheridas en el biofilm. Dicha técnica permite identificar los

microorganismos que no han sido identificados en los cultivos convencionales, con una sensibilidad del 67,9% frente al 45,1%, respectivamente (67); si bien es cierto que en el análisis por subgrupos, según el tipo de infección, la sonicación no muestra superioridad frente a la identificación por los cultivos microbiológicos del tejido periprotésico y/o líquido sinovial. La sonicación tiene el inconveniente de ser una técnica más costosa y laboriosa, además del riesgo de una mayor tasa de aislamientos considerados contaminantes. A pesar de ello, resulta útil en aquellas IPAs con cultivos negativos, por lo que debe considerarse, cuanto menos, como una técnica complementaria.

b.2) Pruebas de laboratorio no microbiológicas.

La leucocitosis en sangre es un parámetro con baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de IPA.

Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), velocidad de eritrosedimentación (VSG) y procalcitonina (PCT) muestran un rendimiento variable según si la infección es de aparición aguda o larvada. Además hay que tener en cuenta otros factores que podrían alterar el resultado (artritis reumatoide, comorbilidades...).

El recuento global de leucocitos y la proporción de polimorfonucleares en el líquido sinovial resulta muy útil para el diagnóstico intraoperatorio o preoperatorio, sobretodo en las infecciones de aparición larvada. Para las infecciones crónicas se considera como significativo un recuento de $>3.966/\text{mm}^3$ leucocitos con más de 80% de polimorfonucleares en las infecciones de prótesis de cadera (VPN 97,5%) (68), y $>1.100/\text{mm}^3$ leucocitos con $>64\%$ en las infecciones de prótesis de rodilla (VPN 98,2%) (69). Estos valores sitúan hoy a la artrocentesis como una prueba crítica en el algoritmo diagnóstico de las infecciones crónicas protésicas, especialmente las de rodilla.

Los puntos de corte mencionados no son aplicables al escenario de la infección precoz pues la propia cirugía del implante protésico ocasiona una reacción inflamatoria que va reduciéndose con el tiempo. Aunque se dispone de menos información se considera altamente sugestivo de infección un recuento de leucocitos en el líquido articular superior a $25.000/\mu\text{l}$ en los 45 días siguientes a la colocación del implante, o $>6.500/\mu\text{l}$ entre 46-90 días posteriores (70). Aunque normalmente la infección precoz es evidente, estos puntos de corte pueden ser útiles en casos dudosos que ocurren durante los tres primeros meses tras la artroplastia.

La esterasa leucocitaria es una enzima producida por los leucocitos durante una infección. La prueba de la esterasa leucocitaria consiste en determinar la presencia de esta enzima en un líquido orgánico. En el caso de las IPAs, Parvizi J *et al.* observaron una sensibilidad del 80,6% con una especificidad del 100% cuando el resultado de la prueba era “++” en un líquido articular (VPN 93,3%) (71).

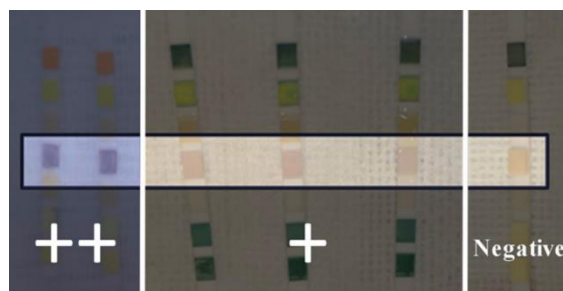


Figura 8. Prueba de esterasa leucocitaria.

La alfa-defensina es un péptido secretado por el estímulo bacteriano. Tiene una actividad proinflamatoria y efectos moduladores en el sistema inmune. Su uso como biomarcador de la IPA ha sido evaluado en varios estudios. Li B *et al.* (72) realizaron en 2017 un metaanálisis con los estudios publicados y observaron una sensibilidad del 98% y especificidad del 97% para un valor de la alfa-defensina de 4,8-7,72 mg/l (área bajo la curva [AUC] para estos parámetros de 0,99; heterogeneidad baja [I^2 0-43,4%]). A pesar de ello, el incluir la determinación de la alfa-defensina en la práctica habitual del diagnóstico de la IPA supone un elevado coste, lo que limita actualmente su uso en la práctica habitual (73).

La determinación de calprotectina en líquido sinovial es otro biomarcador de IPA aún en investigación (74).

b.3) Pruebas radiológicas.

La radiología simple no forma parte de los criterios diagnósticos de la IPA de ninguna de las sociedades científicas, pero está siempre incluida en la evaluación inicial de cualquier infección protésica con el objetivo de evaluar si existe aflojamiento y planificar la intervención.

Del mismo modo resultan de poca utilidad, por ser inespecíficas, la resonancia magnética o la tomografía axial computerizada, aunque pueden mostrar signos indirectos de infección como es el aflojamiento de la prótesis, y contribuir a la planificación quirúrgica.

Las pruebas de medicina nuclear no aportan una imagen anatómica de la articulación, pero contribuyen a determinar si la articulación se encuentra inflamada. El rendimiento de cada una de estas pruebas es distinto, si bien es cierto que el ^{18}F -fluoro-2-deoxyglucosa-PET (FDG-PET) es la que ha mostrado mejor rendimiento (sensibilidad 80-90% y especificidad 73-85%) (75,76). Es necesario tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos ante una cirugía reciente. La principal indicación de las técnicas de medicina nuclear es ante una articulación dolorosa y el diagnóstico diferencial entre un aflojamiento aséptico o una IPA (77). Las pruebas de medicina nuclear se posicionan como unas técnicas adicionales para el diagnóstico de la IPA cuando no ha podido ser demostrado mediante otras pruebas.

b.4) Estudios histológicos.

Las técnicas histológicas en muestras intraoperatorias son capaces de detectar inflamación intraarticular, aunque con una baja especificidad. Las muestras tomadas de la interface de la membrana articular y el hueso, son las que mayor rendimiento aportan (11,78,79). Es necesario tener en cuenta otros factores como la antibioterapia previa a la toma de muestras, tipo de IPA, microorganismo responsable de la infección, realización de la técnica por un anatomopatólogo experimentado en la IPA, etc. para la adecuada interpretación del recuento de neutrófilos. Por ello, los estudios histológicos han quedado relegados frente a otras técnicas diagnósticas a pesar de seguir siendo un criterio para el diagnóstico de la IPA (62,63).

A continuación, la figura 9 muestra el algoritmo propuesto por Parvizi J *et al.* para el diagnóstico de la IPA (80).

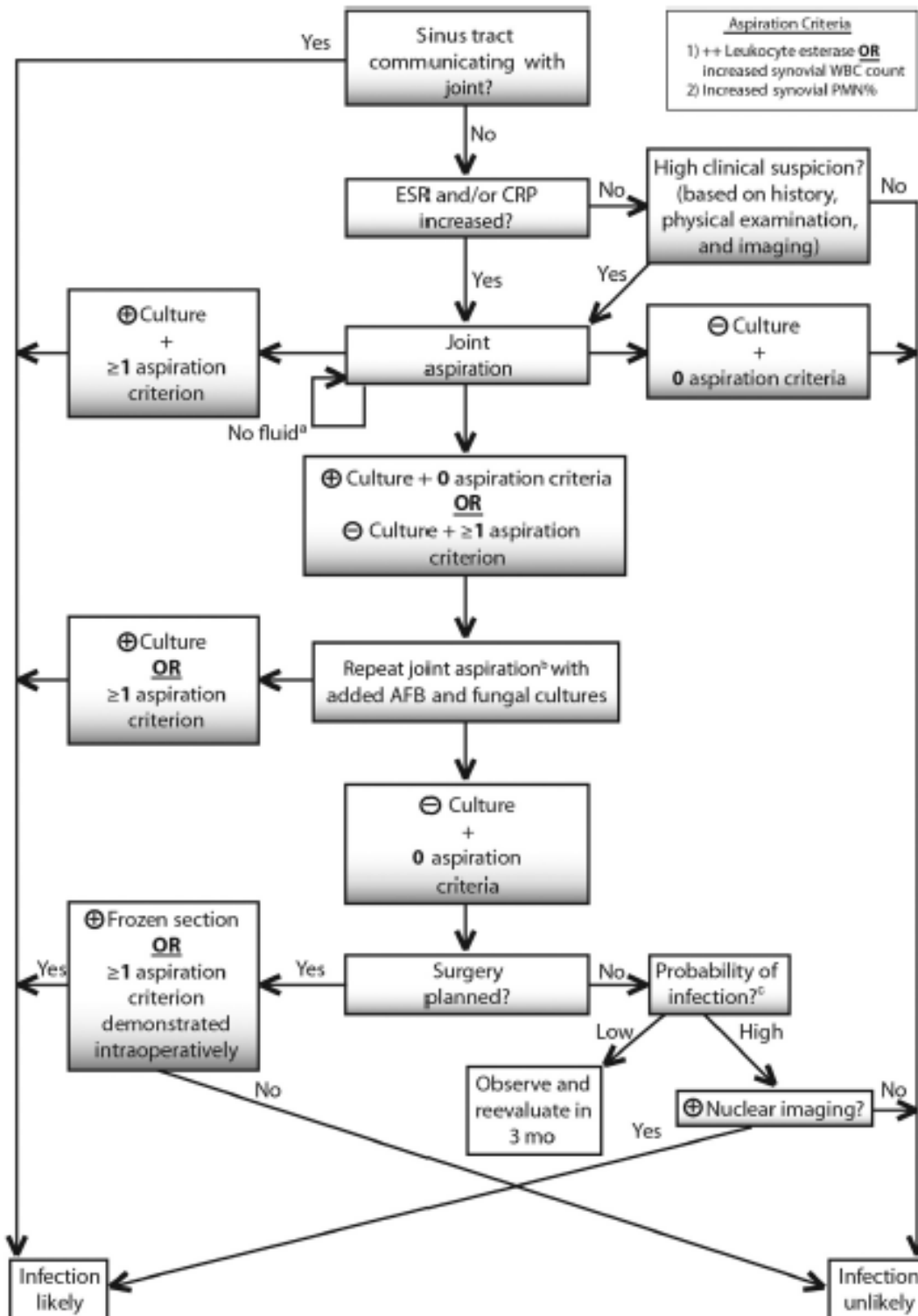


Figura 9. Algoritmo propuesto por Parvizi J *et al.* para el diagnóstico de la IPA (80).

(-) negativo; (+) positivo; AFB: bacilo ácido alcohol resistente; ^a Si no se obtiene líquido sinovial, repetir la artrocentesis. Si se realizan dos artrocentesis sin obtención de líquido sinovial, realizar biopsia con cultivo microbiológico e histología: una biopsia + indica infección y una biopsia – indica infección poco probable; ^b Repetir la artrocentesis en caso de alta sospecha de IPA, incluso en ausencia de biomarcadores elevados en el líquido sinovial. ^c Según lo indicado realizar estudio histológico, examen físico y radiografía.

1.5 Opciones terapéuticas en la Infección de las prótesis articulares

Como veremos, existen diferentes opciones quirúrgicas que van, desde la retirada definitiva del implante hasta la posibilidad de retenerlo y curarlo. Elegir la opción más conveniente para cada paciente supone un reto considerable e implica considerar múltiples aspectos. El trabajo multidisciplinar y el seguimiento de algoritmos estandarizados son elementos clave para obtener los mejores resultados (81).

a) Objetivos del tratamiento de la Infección de las prótesis articulares.

El objetivo del tratamiento de la IPA consiste en erradicar la infección manteniendo la funcionalidad de la articulación y evitando el dolor (Figura 10).

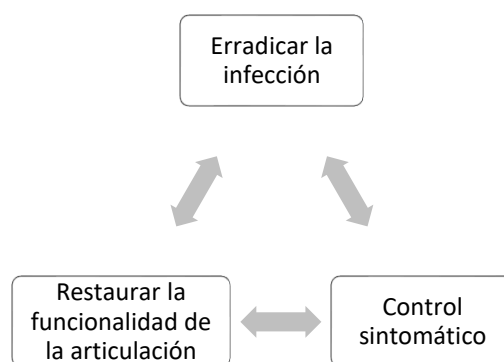


Figura 10. Objetivos del tratamiento de la IPA.

b) Aspectos necesarios para decidir la estrategia médico-quirúrgica.

Para tomar la decisión más apropiada en una IPA es necesario tener en cuenta varios factores relacionados con la propia infección, el tipo de prótesis y las características del paciente:

- Características del paciente, comorbilidades y situación funcional.
- Riesgo quirúrgico del paciente.
- Tiempo desde que se colocó el implante, o se realizó la última cirugía sobre la articulación.
- Tiempo de evolución de los síntomas de la IPA.
- Localización de la prótesis.
- Estabilidad del implante.
- Reserva ósea.
- Situación de las partes blandas, presencia de fístulas y zonas necróticas.
- Microorganismo responsable de la IPA.
- Antibióticos disponibles.
- Expectativas del paciente.

c) Opciones médico-quirúrgicas disponibles

La cuestión más relevante en el manejo de las IPAs consiste en decidir si puede mantenerse el implante y conseguir la curación. Tanto la guía española de infecciones protésicas (82) como la guía estadounidense (63) y autores de prestigio (46) establecen, con pequeños matices, que la retención de la prótesis solo es posible en infecciones agudas en las que además el implante se encuentre estable e integrado. Fuera de este contexto, las probabilidades de erradicar la infección manteniendo el implante se reducen extraordinariamente. A continuación se describen las opciones médico-quirúrgicas disponibles y el contexto en el que deben ofrecerse.

c.1) Retención del implante con intención curativa.

La retención del implante es un opción muy interesante como parte del tratamiento de la IPA, dado que evita cirugías complejas (con pérdida de reserva ósea), reduce la hospitalización, y permite una rápida recuperación funcional. Sin embargo, las probabilidades de éxito se reducen obviamente por el riesgo de recaída de la infección.

ESTUDIO	DEFINICIÓN DE INFECCIÓN AGUDA	TASA ÉXITO
Schoifet SD, 1990 (83)	< 4 semanas	77,4%
Crockarell JR, 1998 (84)	< 1 mes	26,1%
Tattevin P, 1999 (85)	< 12 meses	38,2%
Silva M, 2002 (86)*	No definido	32,6%
Pavoni GL, 2004 (87)	< 3 meses	75,0%
Byren I, 2009 (88)	< 3 meses	82,0%
Martínez-Pastor JC, 2009 (60)	<3 meses	74,5%
Cobo J, 2010 (54)	< 1 mes	71,0%
Senneville E, 2011 (89)	< 3 meses	78,6%
Vilchez F, 2011 (90)	< 3 meses	75,5%
Zmistowski B, 2011 (91)	< 1,5 meses	80,1%
Kuiper JWP, 2013 (92)	< 3 meses	63,3%
Lora-Tamayo J, 2013 (93)	< 1 mes	55,0%
Rodríguez-pardo, 2014 (58)	< 1 mes	68,0%
Acherman Y, 2014 (94)	< 3 meses	91,6%
Ascione T, 2015 (95)	< 3 meses	80,0%

Tabla 6. Tasa de éxitos del DAIR publicadas en distintas cohortes.

*Metaanálisis de 30 estudios.

El procedimiento consiste en el desbridamiento, antibioterapia y retención del implante (DAIR), junto con el recambio de los elementos móviles. La artrotomía abierta ha demostrado superioridad respecto a la artroscopia para el desbridamiento quirúrgico de las IPAs (96). Permite, además, el recambio de los elementos móviles lo cual ha mostrado mejorar el

pronóstico de la infección (97,98). Las tasas de éxito reportadas en la literatura han variado mucho a lo largo del tiempo.

Sin embargo, las series más recientes muestran progresivamente mejores resultados y más homogéneos, con la progresiva homogeneización de los criterios para retener el implante. De hecho, los resultados mejoran cuando se siguen los criterios actualmente aceptados para realizar un DAIR.

La tasa de curación en una infección aguda manejada con retención del implante es variable según el tiempo de evolución de la sintomatología. En un metaanálisis publicado por Tsang ST *et al.* (99), la tasa de curación en aquellos pacientes que eran intervenidos antes de los siete días desde la aparición de los síntomas, mostró diferencias significativas respecto aquellos que eran intervenidos más tarde (72% versus 51,8%, p 0,0001); en cambio, no había diferencias si se comparaba aquellos pacientes intervenidos antes o después de las cuatro semanas desde la aparición de los síntomas (73% frente 69,4%, p 0,215) (Figura 11).

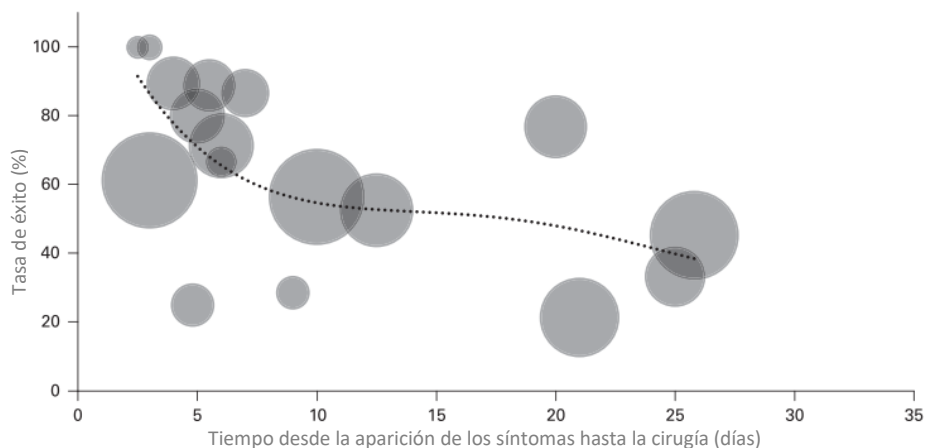


Figura 11. Porcentaje de éxitos según el momento en que se realiza DAIR tras la aparición de los síntomas de IPA (99).

El DAIR no es una opción adecuada para las infecciones crónicas, mostrando tasas de fracaso del 30-100% (84,87,88). Es, por tanto, la demora en realizar el DAIR uno de los principales factores determinantes del fracaso de las infecciones de prótesis articular tempranas.

También han sido descritos otros factores como la infección polimicrobiana o la presencia de microorganismos multirresistentes. La escala KLIC es una escala predictiva del fracaso precoz de las IPAs manejadas con DAIR (19,100) (Figura 12). Según esta escala, los pacientes que sumaban al menos cuatro puntos tenían una probabilidad de fracaso del 60% (sensibilidad 73,9% y especificidad 86,1%).

VARIABLE	PUNTUACIÓN
Insuficiencia renal crónica	2
Cirrosis hepática	1,5
Indicación de la cirugía*	1,5
Prótesis cementada	2
PCR ≥ 115 mg/l	2,5

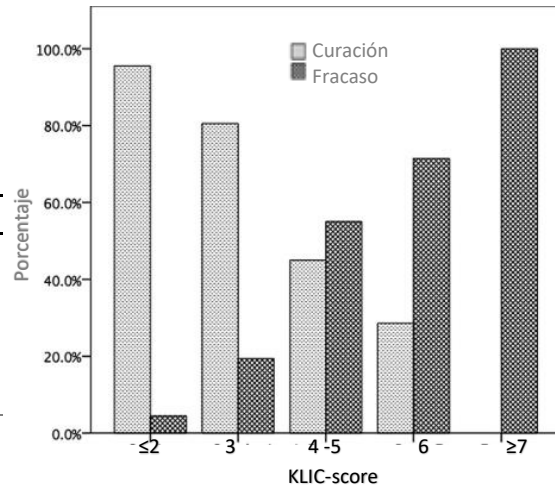


Figura 12. Escala predictiva del fracaso del DAIR en las infecciones de prótesis articular tempranas (19).
* Artroplastia de revisión o indicación de la prótesis por fractura del cuello del fémur.

Uno de los inconvenientes de la escala KLIC es que pocos pacientes presentan puntuaciones de 6 o más puntos de manera que, probablemente, su aplicación excluiría a una proporción pequeña de casos para el DAIR. Tradicionalmente la guías de manejo clínico de las IPAs han recomendado pautas de tratamiento antibiótico prolongado (tres meses para infecciones de cadera y seis meses para infecciones de rodilla) (46,63). En los últimos años han sido publicados artículos donde se observan tasas de éxito similares en los pacientes que realizan pautas cortas de ocho semanas frente a las pautas más prolongadas (101,102).

c.2) Retirada del implante y recambio protésico

El recambio de la prótesis es el tratamiento de elección en las infecciones crónicas y en cualquier IPA en la que el implante se encuentre aflojado. Las estrategias basadas en la retención del implante en las infecciones crónicas presentan una alta tasa de fracasos debido a la baja capacidad de los antibióticos para erradicar los microorganismos dispuestos en el biofilm maduro formado sobre los dispositivos.

El recambio de la prótesis puede hacerse en dos tiempo o en un tiempo. El recambio en dos tiempos ha sido clásicamente el tratamiento de elección en la IPA crónica. Consiste en la retirada del implante y colocación de un espaciador cementado con antibióticos, asociado a mantener la antibioterapia durante 6 semanas. Posteriormente se implanta la prótesis definitiva tras un periodo libre de antibióticos de al menos dos semanas. El aislamiento microbiológico en el segundo tiempo se ha asociado con un aumento del fracaso del tratamiento de la IPA (103–105).

Este punto resulta actualmente controvertido ya que algunos estudios abogan por no tomar muestras intraoperatorias en el segundo tiempo, acusando de ser una medida poco costo-efectiva y con poca sensibilidad para el diagnóstico de una reinfección (106).

El recambio en un tiempo consiste en la implantación de la prótesis definitiva en el mismo acto quirúrgico. Recientemente se han publicado varios estudios que posicionan el recambio en un tiempo como una opción adecuada en la IPA (107–112). De hecho, un metaanálisis publicado en 2018 por Kunutsor S *et al.* (113) no encontró diferencias entre ambos procedimientos tras una revisión de 44 estudios observacionales sobre IPAs de prótesis de cadera. Los datos en las IPAs de rodilla son menos consistentes (114). Existe cierto consenso en que el recambio en un tiempo no sería la opción más adecuada en paciente con compromiso de partes blandas, infección por microorganismo resistente, indicación de la cirugía por fracaso de una IPA previa, sepsis o paciente inmunosuprimido (115,116). A pesar de ello, hasta el momento, los estudios se limitan a cohortes o series descriptivas sin la evidencia de un ensayo clínico (117).

Ambas estrategias tienen, por tanto, beneficios y limitaciones, por lo que es necesario individualizar la situación clínica de cada paciente para decidir qué técnica es más apropiada (Tabla 7).

	RECAMBIO EN DOS TIEMPOS	RECAMBIO EN UN TIEMPO
Beneficios	Mayor experiencia en el manejo de la IPA Dos oportunidades para desbridamiento	Menos costoso Menor uso de antibióticos Menos complicaciones Mayor satisfacción del paciente
Inconvenientes	Estancias hospitalaria Riesgo complicaciones Pérdida de masa ósea Rehabilitación más prolongada	Precisa buena situación de partes blandas Menos experiencia clínica

Tabla 7. Recambio en dos tiempo frente a recambio en un tiempo.

El recambio de la prótesis puede ser parcial o total de los componentes que conforman el implantes. Clásicamente se ha defendido que el recambio parcial de todos los componente de la prótesis se asocia a tasas de fracaso mayores que el cambio total. Recientemente se ha sugerido el recambio parcial en casos muy seleccionados en los que un componente se encuentra integrado, sin datos de infección, y su retirada podría implicar riesgos quirúrgicos importantes (10,56,118,119).

En cuanto al antibiótico, esta estrategia no solo consiste en la administración sistémica, sino también en el uso de antibióticos a nivel local, a partir de cementos impregnados en antibiótico. Con esta intervención se ha observado una tasa de curación de la IPA mayor (120).

c.3) Retirada de la artroplastia sin reimplante protésico

En algunas ocasiones, ya sea por la situación clínica del paciente, por ausencia de stock óseo, o por imposibilidad de recuperar la función articular se prioriza el control de la infección frente a la preservación de la prótesis. Las opciones terapéuticas para esta estrategia son la artrodesis, la artroplastia de resección o la amputación.

Las indicaciones de una artrodesis son la ausencia de reserva ósea o la mala situación de las partes blandas para realizar un nuevo implante protésico, la infección por un microorganismo del que no se disponen opciones terapéuticas, o los antecedentes personales del paciente que le limitan, de forma basal, a conseguir una articulación funcionante (63). La fijación de la articulación puede realizarse por medio de clavos intramedulares, placas o cemento.

La amputación de la articulación debe ser la última opción para el manejo de la infección de la prótesis articular.

c.4) Retención del implante y tratamiento supresor

En ocasiones la cirugía necesaria para erradicar la infección no se lleva a cabo o resulta insuficiente por algún motivo (contraindicación quirúrgica, negativa del paciente, pérdida de la función de la articulación como consecuencia de la cirugía propuesta...). Por tanto, se renuncia a la erradicación definitiva de la infección. Surge así la opción del tratamiento antibiótico “supresor” cuyo objetivo sería controlar o reducir los síntomas y evitar la progresión de la infección.

Según las guías españolas de manejo de la IPA (82), los pacientes candidatos a un tratamiento antibiótico supresor (TAS) son aquellos pacientes en quienes el fracaso de la estrategia médico-quirúrgica de la IPA es altamente probable o en los que se considera que la cirugía necesaria para curar la IPA no puede llevarse a cabo o no es conveniente. Algunos ejemplos son la IPA crónica manejada sin recambio de los componentes de la prótesis, una infección aguda manejada con DAIR que fracasa durante el tratamiento antibiótico, pacientes inmunosuprimidos, el desbridamiento por artroscopia sin recambio de los componente móviles, o la ausencia de opciones antibióticas adecuadas para el microorganismo aislado.

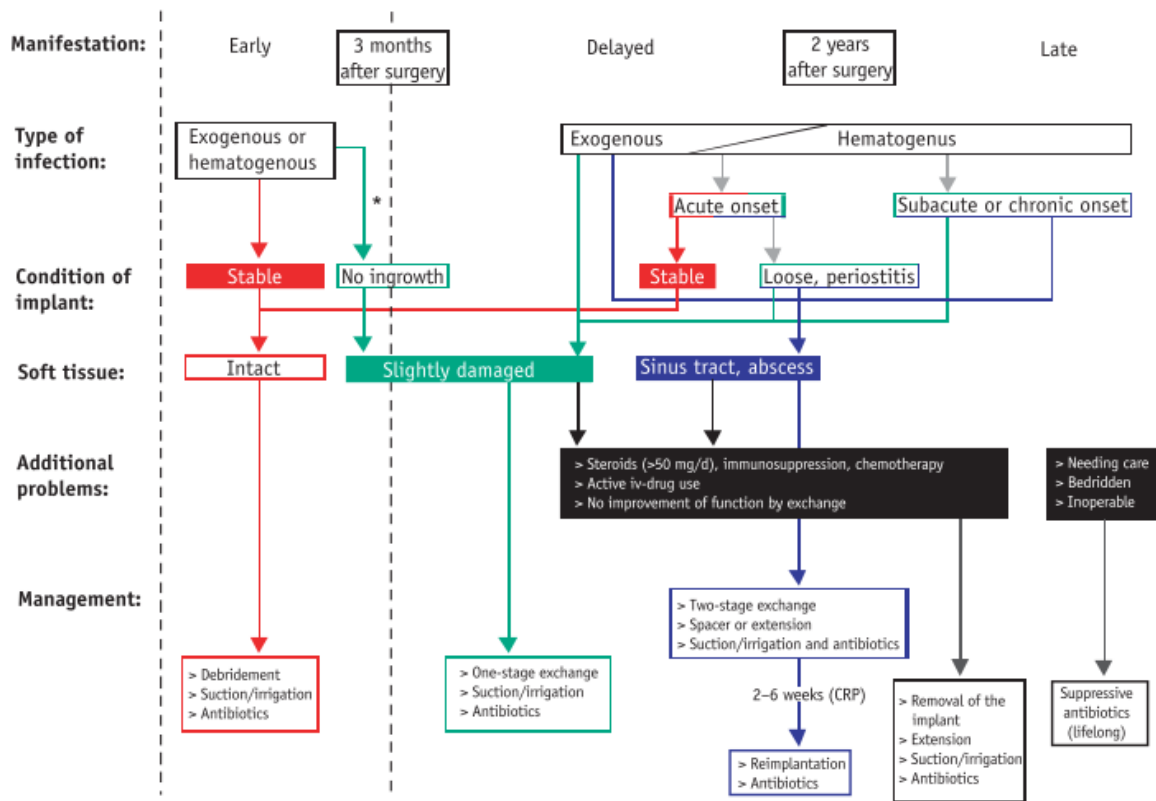


Figura 13. Aproximación al manejo de la IPA. Algoritmo de Zimmerli W, 2003 (46).

d) Aspectos de la antibioterapia

Las guías de manejo clínico de la IPA coinciden en la necesidad fundamental de elegir un antibiótico con buena disponibilidad a nivel óseo (63,121). Además, es necesario tener en cuenta la escasa accesibilidad de los antibióticos en infecciones donde podría estar presente un biofilm sobre el material protésico. Como hemos mencionado, la cirugía es siempre necesaria para conseguir erradicar la infección en una prótesis articular. Puesto que los tratamientos necesarios son prolongados, resulta esencial disponer de la etiología. Por ello, salvo en casos de sepsis, no es necesario, ni conveniente (podría negativizar los cultivos), iniciar la antibioterapia antes de la cirugía.

La guía española sobre el manejo de la IPA defiende además un tratamiento inicial con antibióticos que tengan actividad sobre bacterias en fase replicativa logarítmica (planctónica) (82). Para ello los betalactámicos, lipopéptidos o glicopéptidos, administrados de forma intravenosa durante al menos siete días, serían una buena opción. Una vez que el foco de la

infección ha sido controlado, debe iniciarse un tratamiento antibiótico dirigido combinando fármacos con efecto sobre bacterias en crecimiento estacionario, presentes en el biofilm.

La rifampicina es el antibiótico que mejor actividad ha demostrado frente a bacterias Gram positivas en crecimiento estacionario (122). El beneficio clínico de la rifampicina en la IPA ha sido mostrado en varios estudios, siendo la combinación con las quinolonas la que se asocia a mejores resultados (89,101,123–125). Su principal limitación es el desarrollo de resistencia cuando se administra en monoterapia, por lo que es imprescindible combinarlo con otros antibióticos.

En la IPA por bacilos Gram negativos (BGN), la información disponible sobre los antibióticos con actividad frente a bacterias en crecimiento estacionario es más limitada. Las quinolonas son los antibióticos que mejores resultados han demostrado (58,60,126). Recientemente se ha observado un aumento de las infecciones por enterobacterias con resistencia a las quinolonas, por lo que suelen ser necesarias pautas alternativas para el tratamiento de la IPA (58,127–129).

Cabe matizar que las consideraciones relativas a la antibioterapia con actividad antibiofilm tiene cabida en las IPAs donde el implante es retenido y son manejadas con DAIR. En las IPAs manejadas con el recambio de la prótesis, la elección de antibióticos con actividad antibiofilm es probablemente menos relevante, dado que el propio biofilm adherido al implante es retirado con el recambio de la prótesis.

La duración del tratamiento antibiótico en las IPAs está sujeta a controversias. En general, actualmente se suelen administrar entre 6-8 semanas, dependiendo del escenario médico quirúrgico elegido (82). Como hemos comentado anteriormente, el inicio del tratamiento de la IPA debe ser intravenoso, con el objetivo de alcanzar altas concentraciones en el lugar de la infección frente a bacterias en fase de crecimiento exponencial. El cambio del antibiótico a vía oral podría realizarse cuando a) el foco de la infección se encuentra controlado, b) el paciente se encuentre estable clínicamente y con descenso de reactantes de fase aguda en la analítica, c) no haya limitación para la deglución, y d) dispongamos de un antibiótico oral con buena disponibilidad en el hueso. El tratamiento oral de las IPAs ha sido recientemente corroborado en el estudio OVIVA donde se confirma la no inferioridad del tratamiento de las infecciones osteoarticulares con antibióticos orales, en comparación con pautas parenterales (130).

Las quinolonas y tetraciclinas son los antibióticos que presentan mejor difusión en el hueso (131), aunque la escasa estandarización en la metodología de los estudios de farmacocinética limita la evidencia disponible sobre la biodisponibilidad de los antibióticos a nivel óseo (Figura 14).

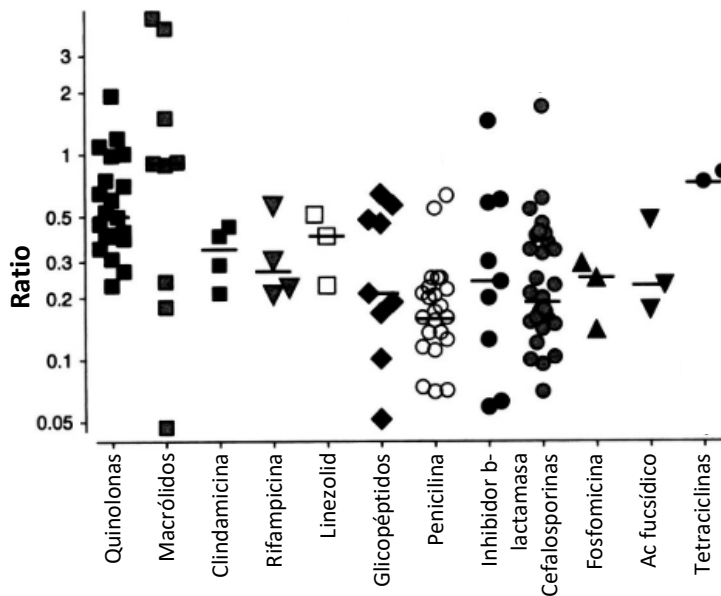


Figura 14. Concentración media hueso/plasma según antibiótico (131).

Cada estudio está representado por una imagen indicando la mediana de concentración; las líneas indican la mediana de concentración de todos los estudios para cada grupo de antibiótico.

Finalmente, otro aspecto de la antibioterapia es el uso del antibiótico local administrado junto al cemento, durante los recambios de prótesis. El objetivo del cemento es mejorar la estabilidad de la articulación y evitar contracturas musculares o acortamiento (82,120,132,133). El uso de antibióticos en el cemento tiene resultados aún controvertidos. Por una parte, aporta el beneficio de alcanzar altas concentraciones en el lecho de la infección con escasos efectos sistémicos, pero por el contrario, se han descrito en algunas series fracasos debidos al desarrollo de resistencias al antibiótico empleado en el cemento (19,134). El antibiótico utilizado en el cemento debe tener ciertas características que permitan mantener su estabilidad en la articulación: termoestable, hidrosoluble e hipoalérgico. Por ellos, los antimicrobianos más utilizados son la vancomicina, gentamicina, tobramicina, clindamicina y anfotericina B.

2-. Tratamiento antibiótico supresor.

2.1) Definición y fundamentos del tratamiento antibiótico supresor.

El término “tratamiento antibiótico supresor” (TAS) se ha utilizado clásicamente en la literatura como sinónimo de tratamiento indefinido o tratamiento prolongado. Ambos conceptos tienen distintas implicaciones, ya que el tratamiento prolongado nos haría pensar que la infección articular es “curable” si el antibiótico se mantiene durante un tiempo suficiente.

Dado que la curación de la IPA se puede conseguir con otras alternativas médico-quirúrgicas, el TAS se posiciona como una alternativa terapéutica para aquellos pacientes en quienes la curación de la IPA no es posible, por no haberse podido realizar una aproximación quirúrgica adecuada o haber sido insuficiente. El TAS consiste, por tanto, en un sentido estricto, en la administración de un tratamiento antibiótico, con una duración indefinida, con el objetivo de reducir los síntomas de una IPA o enlentecer su progresión.

Aunque existen series aisladas más antiguas, la primera evidencia sobre la eficacia del TAS aparece en la literatura en 2009, en un estudio publicado por Byren I *et al.* (88). El estudio muestra los resultados de una cohorte retrospectiva donde se incluyeron 112 pacientes con una IPA, entre 1998 y 2003, manejados con DAIR y un tratamiento antibiótico muy prolongado, habitualmente superior a un año. A criterio del médico responsable los pacientes continuaban con tratamiento antibiótico o lo suspendían durante el seguimiento. El artículo no hace referencia al tipo de infección que presentaban los pacientes de la cohorte, pero describe que en el 31,3% de los pacientes se realizaba un desbridamiento tras los 90 días de la colocación de la artroplastia, por lo que podemos asumir que al menos una tercera parte de su cohorte eran infecciones crónicas de prótesis articular. La tasa de fracaso de los pacientes manejados con DAIR y con una infección crónica fue del 31,4%, frente al 11,7% de aquellos pacientes en quienes el DAIR se había realizado en los 90 días antes de la artroplastia, siendo este resultado significativo en el análisis univariable (OR 3,0, p 0,016). Este resultado es acorde con la idea referida anteriormente de una mayor tasa de fracasos en las IPAs crónicas manejadas con DAIR.

Más allá de este concepto, en el mismo artículo, Byren I *et al.* (88) observan que aquellos pacientes que habían suspendido durante el seguimiento el tratamiento antibiótico mostraban un riesgo de fracaso significativamente superior a aquellos que habían continuado con la antibioterapia. El riesgo de fracaso aumentaba hasta cuatro veces, y lo hacía en los primeros meses tras suspender el antibiótico. Por ello, la tasa de éxito del primer año (89%), disminuía en los siguientes (81% y 78% en el segundo y tercer año, respectivamente). La explicación más plausible a estos hallazgos es que en la cohorte había pacientes que mantenían controlada la

infección gracias a la antibioterapia prolongada (o supresiva) y que fracasaban al suspenderla, verosímilmente por haber sido manejados con un DAIR no bien indicado. Puesto que este fracaso solo se observó en una parte de la cohorte cabe pensar que otros pacientes realmente estaban curados, en la mayor parte de los casos seguramente por haber sido tratados mediante un DAIR correctamente indicado.

En resumen, la observación de mejores resultados en un seguimiento a largo plazo, en virtud de un tratamiento antibiótico prolongado, constituiría una prueba indirecta de la eficacia del TAS.

2.2) Revisión de las series sobre tratamiento supresor en la Infección de las prótesis articulares.

El análisis de la eficacia del TAS resulta complejo por varias razones: ausencia de estudios controlados, heterogeneidad en la inclusión de pacientes que reciben TAS y diferencias a la hora de definir los criterios de fracaso del TAS. Así, para algunos autores, la eficacia del TAS fue definida por la ausencia de la necesidad de realizar una cirugía (45,135), mientras que para otros fue el control sintomático de la infección (87,88,136,137).

La primera publicación sobre el TAS data de 1988, cuando Goulet JA *et al.* (135) describieron una serie de diecinueve pacientes con infección de prótesis de cadera manejada con retención del implante, por decisión del paciente, riesgo quirúrgico o mejoría clínica tras iniciar el antibiótico intravenoso. La tasa de éxito del TAS fue de 68,4%, aunque sin encontrar una relación con el desbridamiento antes de iniciar el tratamiento supresor (57,9% de los pacientes). Hubo 5 pacientes (26,3%) que suspendieron el antibiótico, por indicación médica tras haber recibido una media de TAS durante 39 meses. Entre ellos, un paciente recurrió, aunque los autores defienden que es difícil diferenciar entre una infección curada con el antibiótico prolongado o una infección “suprimida” que acabará recurriendo.

Posteriormente Tsukayama DT *et al.* (45) publicaron en 1991 el manejo de 13 pacientes con IPA crónica manejadas con DAIR, con una tasa de éxito del 23% a los 3 años de seguimiento. A pesar de la baja tasa del éxito del TAS, los pacientes que fracasaron lo hicieron prácticamente a los dos años de haber iniciado el tratamiento supresor (21 meses), lo que sugiere que el tratamiento antibiótico prolongado había contribuido al control sintomático.

Mejores resultados mostró el estudio de Segreti J *et al.* (136) en 1998, donde observó un éxito del 83,3% en pacientes con IPA manejada con DAIR. Este resultado quizás esté sobreestimando la tasa de éxitos ya que el 44,4% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban una infección aguda, por lo que probablemente estarían curados con un tratamiento concreto sin necesidad de TAS.

Similares inconvenientes tienen los estudios publicados por Rao N *et al.* (137) en 2003 y Pavoni GL *et al.* (87) en 2004, donde observaron un éxito del TAS del 86,1% y 61,8%, aunque el 47,2% y el 35,3% de los casos incluidos respectivamente se categorizaron como infecciones agudas que se habían manejado con un desbridamiento y, por tanto, tal vez podrían haber tenido éxito sin tratamiento supresor.

En 2006, Marculescu CE *et al.* (138) mostraron los resultados de una serie de 99 episodios de IPA en 91 pacientes manejados con DAIR. La tasa de éxito a los dos años fue del 60%, aunque en el estudio no hacía referencia al tipo de infección que presentaban los pacientes. Destaca en este estudio el análisis por subgrupos y la identificación de factores de riesgo asociados al fracaso:

- El tratamiento en pacientes con una fístula mostró una baja tasa de éxito (39%) en comparación con aquellos pacientes que no tenían fístula (64%).
- Los pacientes a los que se realizó un desbridamiento antes de los ocho días desde la aparición de los síntomas mostraban mayor tasa de éxito frente aquellos que fue demorado (49%).
- La infección por *S. aureus* presentó peor evolución clínica en comparación con la infección por estafilococo coagulasa negativo (SCN), con tasas de éxito del 22 frente al 92% respectivamente.

Prendki V *et al.* (139) publicaron en 2014 una cohorte retrospectiva de 38 pacientes mayores de 80 años, encontrando una tasa de éxito a los dos años del 60%. Corrobora en su estudio la presencia de una fístula y la infección por *S. aureus* como factores de riesgo asociados al fracaso del TAS.

El único estudio comparativo sobre el TAS se publicó en 2015 por Siquiera M *et al.* (140). Los autores emplean la metodología de “propensity score” o “emparejamiento por puntaje de propensión”. Recogen una cohorte de 92 pacientes con TAS y la emparejan según un índice de propensión con una cohorte de pacientes sin TAS estratificando (1:3) según el tipo de cirugía (DAIR o recambio de la prótesis) y microorganismo. Observan un éxito del TAS a los cinco años del 68,5% frente al 41,1% de los pacientes que no recibieron TAS (p 0,008). En el análisis por subgrupos encuentran que los pacientes que más se benefician del TAS eran aquellos pacientes manejados con DAIR y quienes tenían una infección por *S. aureus*. Como limitación a este estudio cabe destacar que los pacientes incluidos iniciaron el TAS después de un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo aunque con elevado riesgo de fracaso por algún motivo (varios fracasos previos, inmunosupresión...).

Más recientemente, Keller S *et al.* (141) publicaron en 2016 un artículo donde recogían una cohorte de 89 pacientes con infección de dispositivos osteoarticulares. La mayoría de las infecciones se asociaban a una instrumentación (52,8%), y solo el 21,4% de la cohorte mantenía la antibioterapia durante más de seis meses.

En 2017 Prendki V *et al.* (142) mostraron los resultados de un estudio multicéntrico donde evaluaba el TAS en pacientes mayores de 75 años. El estudio incluyó 136 pacientes por lo que,

en aquel momento, constituía el estudio publicado con la cohorte de TAS más numerosa de pacientes en TAS para una IPA manejada con DAIR. No mencionan el tipo de infección que presentaban al inicio del TAS, aunque describen que el 11,8% presentaba fístulas. Los motivos más frecuentes por los que los médicos se decantaron por esta estrategia fue la contraindicación para la cirugía por parte del traumatólogo o anestesista (39,3%), seguido del rechazo a ser intervenido por parte del paciente (32,6%). Durante los dos años de seguimiento observaron una tasa de éxito del 61%. El 18,4% de los pacientes de la cohorte suspendieron o modificaron el antibiótico elegido en la pauta del TAS por efectos adversos, siendo la rifampicina y el cotrimoxazol los más frecuentemente implicados en las pautas suspendidas.

En el mismo año, Pradier M *et al.* (143) publicaron una cohorte de 39 pacientes que se encontraba en TAS con doxiciclina. La IPA fue manejada quirúrgicamente aunque en el artículo hacen referencia al DAIR en el 82,1%, sin indicar cuál fue la cirugía realizada en el resto de los pacientes. Con ello obtuvieron una éxito en el 74,4% de los pacientes a los dos años. Quizás más interesante resulta el análisis de seguridad que realizan. Observan diez efectos adversos que ocurrieron en seis pacientes (15,4%) siendo la fotosensibilidad y la intolerancia oral a la doxiciclina los más frecuentes.

Wouthuyzen-Bakker M *et al.* (144) recogieron en 2017 una cohorte de 21 pacientes en TAS y encuentran una tasa de éxito del 66,7% a los 21 meses. Se describe en el artículo efectos adversos en el 43% de los pacientes, siendo manejados la mayoría con ajuste de dosis y cambio por otro antibiótico, sin llegar a necesitar suspender el TAS. En el artículo se describe un mayor fracaso del TAS en los pacientes con infección articular de una prótesis tumoral frente a una prótesis estándar (50% versus 10%), y en la IPA por *S. aureus* en comparación con *S. epidermidis* (50% versus 17%).

En 2018, Pradier M *et al.* (145) publicaron una cohorte de pacientes mayores de 75 años, que llega a incluir 78 pacientes en TAS con tetraciclinas. Muestran resultados similares a los descritos por el mismo grupo en 2017 (tasa de éxito del 71,8% a los 2,8 años de seguimiento). Cinco (6,4%) de los pacientes que fracasaron lo hicieron por empeoramiento de la infección con aislamiento del mismo microorganismo en la articulación, siendo en esta ocasión el patógeno resistente a tetraciclinas. La principal limitación de este estudio fue la inclusión de pacientes en quienes quizás el manejo realizado previo al inicio del TAS podría haber sido suficiente (según el artículo 11 pacientes habían recibido tratamiento antibiótico curativo, 11 pacientes por una cirugía ortopédica compleja y 8 pacientes por ser inmunosuprimidos). En solo 48 pacientes de la cohorte el TAS fue indicado para una IPA en la que se había realizado una cirugía subóptima.

Finalmente, *The Journal of arthroplasty* ha publicado en 2019 las recomendaciones del consenso internacional en infecciones ortopédicas (146). En estas recomendaciones posicionaba el TAS como opción terapéutica en pacientes no candidatos a una cirugía cuando no estaba previsto que mejorasen los síntomas de la IPA o cuando el propio paciente rechazaba la cirugía. A continuación, la tabla 8 muestra un resumen comparativo de los estudios publicados sobre el TAS.

AUTOR/AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES	TIPO DE INFECCIÓN	LOCALIZACIÓN DEL IMPLANTE	SEGUIMIENTO (MESES)	ÉXITO (%)
Goulet, 1988 (135)	Retrospectivo	19	89% crónica 10% aguda ^a	100% caderas	49,2	68,4
Tsukayama, 1991 (45)	Retrospectivo	13	100% crónica 0% aguda ^a	38,5% caderas 61,5% rodilla	37,2	23,1
Segreti, 1998 (136)	Retrospectivo	18	50% crónica 44% aguda ^b	33,3% cadera 66,7% rodilla	48,0	83,3
Rao, 2003 (137)	Retrospectivo	36	53% crónica 47% aguda ^c	42,7% cadera, 53,8% rodilla, 5,5% codo	60,0	86,1
Pavoni, 2004 (87)	Retrospectivo	34	64,7% retrasada- tardía, 35,3% aguda ^b	70,6% cadera 29,4% rodilla	10,3	61,8 ¹
Marulescu, 2006	Retrospectivo	91	No datos	No datos	23,3	60,0 ²
Byren, 2009 (88)	Retrospectivo	112	31,3% crónica	46,4% cadera, 45,5%	27,6	82,0
Prendki, 2014 (139)	Retrospectivo	38	60,5% crónica 39,5% aguda ^c	63,2% cadera, 34,2% rodilla, 2,6% hombro	24,0	60,0
Siqueira, 2015 (140)	Propensity-score	92	60,9% crónica 39,1% aguda ^d	22,8% cadera 77,2% rodilla	69,1	68,5
Prendki, 2017 (142)	Retrospectivo	136	No datos	59,6% cadera, 39%	24,0	61,0
Pradier, 2017 (143)	Retrospectivo	39	61,5% retrasada-	59% cadera	24,0	74,4
Wouthuyzen-Bakker 2017 (144)	Retrospectivo	21	76% retrasada/tardía 24% temprana ^e	61,9% cadera, 28,6% rodilla, 9,5% hombro	21,0	66,7
Pradier, 2018 (145)	Retrospectivo	78	60,3% retrasada/tardía	44,9% cadera, 47,4% rodilla, 2,6% hombro	33,6	71,8

AUTOR/AÑO	TIEMPO DE RECLUTAMIENTO	EDAD (AÑOS)	GRUPOS EDAD AÑOS (%)	COMORBILIDAD	PRÓTESIS REVISIÓN	MICROORGANISMOS %
Goulet, 1988 (135)	1972-1982	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	21,1% <i>S. aureus</i> , 21,1% SCN, 31,6% <i>Streptococcus</i> spp, 5,3% <i>Enterococcus</i> sp, 5,3% Enterobacteria, 15,8% BGP
Tsukayama, 1991 (45)	1986-1989	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	53,8% <i>S. aureus</i> , 46,2% SCN, 15,4% Enterobacteria
Segreti, 1998 (136)	1986-1992	66 (31-83)	>70: 55,6 >80: 11,1	Sin datos	Sin datos	44,4% <i>S. aureus</i> , 44,4% SCN, 11,1% <i>Streptococcus</i> sp, 5,6% <i>Enterococcus</i> , 5,6% Enterobacteria
Rao, 2003 (137)	1995-2001	77 (62-96)	>75: 55	Sin datos	Sin datos	26% <i>S. aureus</i> , 50% SCN, 8% <i>Streptococcus</i> , 9% otras
Pavoni, 2004 (87)	1995-2003	68,5	>70: 58,8 >80: 8,8	8,8% DM, 5,9% CE	Sin datos	38,2% <i>S. aureus</i> , 29,4% SCN, 5,9% <i>Enterococcus</i> spp, 26,5% desconocido
Marculescu, 2006 (138)	1995-1999	74 (23-95)	-	21,8% DM, 7,7% AR, 26,9% neoplasia	Sin datos	32% <i>S. aureus</i> , 23% SCN, 14% <i>Streptococcus</i> , 10% otros, 8% estéril, 8% polimicrobino
Byren, 2009 (88)	1998-2003	-	>70: 46,4 >80: 15,2	Sin datos	20,5%	42,0% <i>S. aureus</i> , 23,2% SCN
Prendki, 2014 (139)	2004-2015	84 (80-95)	-	10,5% CE, 7,9% neoplasia 2,6% AR	Sin datos	53% <i>S. aureus</i> , 18% <i>Streptococcus</i> spp, 2% <i>Enterococcus</i> spp, 13% BGN, 11% anaerobio
Siqueira, 2015 (140)	1996-2010	63,7±11,7	-	Sin datos	Sin datos	47,8% <i>S. aureus</i>
Prendki, 2017 (142)	2014-2015	83 (81-88)	-	Mc Cabe 3 puntos 6,6%	Sin datos	62,1% <i>S. aureus</i> , 20,5% SCN, 15,2% <i>Streptococcus</i> spp, 4,6% <i>Enterococcus</i> spp, 3,8% BGP, 21,2% BGN, 4,5% anaerobios
Pradier, 2017 (143)	2006-2014	68,6±14,7	≥75: 35,9	10,3% DM, 2,6% CE, 12,8% neoplasia, 15,4% AR	Sin datos	78,5% <i>S. aureus</i> , 10% SCN, 4% enterobacteria, 8% otros
Wouthuyzen-Bakker, 2017 (144)	2009-2015	67 (21-88)	>70: 38,1 >80: 9,5	33,3% neoplasia 14,3% AR	67%	28,6% <i>S. aureus</i> , 38,1% SCN, 9,5% BGP, 19,0% polimicrobiano, 4,8% anerobio
Pradier, 2018 (145)	20006-2014	65,1±16,6	≥75:34,6	10,2% CM, 5,1% CE, 20,5% neoplasia, 12,5% AR	Sin datos	72,2% <i>S. aureus</i> , 31,7% SCN, 2,4% polimicrobinao

AUTOR/AÑO	DESBRIDAMIENTO ANTES DE TAS (%)	ANTIBIÓTICOS	TOXICIDAD	TRATAMIENTO COMBINADO
Goulet, 1988 (135)	57,9	Sin datos	No datos	Sin datos
Tsukayama, 1991 (45)	92,3	76,9% b-lactamico, 15,4% ctx, 7,7% vancomicina	38% precisaron cambiar el antibiótico	No
Segreti, 1998 (136)	100	61,1% b-lactamico, 5,6% ctx, 27,8% tetraciclina, 5,6% clindamicina	22% ICD	33,3% 27,8% rifampicina
Rao, 2003 (137)	100	36,1% b-lactamico, 8,3% ctx, 44,4% tetraciclina, 13,9% quinolona, 5,6% atifungico, 2,8% clindamicina	8% diarrea	36,1% rifampicina
Pavoni, 2004 (87)	41,2	8,8% b-lactamico, 61,8% tetraciclinas, 32,4% quinolonas, 2,9% teicoplanina, 2,9% ctx, 5,9% clindamicina	No datos	64,7% rifampicina
Marculescu, 2006 (138)	100	53% b-lactamico, 7% tetraciclina, 10% ctx, 8% quinolonas	3% diarrea, 11% hipersensibilidad	No
Byren, 2009 (88)	100	13% b-lactamico 20% tetraciclina, 59% quinolona, 6% fucsido, 4% clindamicina	No datos	84% rifampicina
Prendki, 2014 (139)	23,7	34,2% b-lactamico, 2,6% ctx, 2,9% tetraciclina, 8,6% quinolona, 18,4% clindamicina, 14,3% fusídico	2,6% ICD, 11,1% nauseas o micosis, 2,6% muerte por reIPA	34,2%
Siqueira, 2015 (140)	58,7	Sin datos	No datos	Sin datos
Prendki, 2017	58,1	B-lactamico, Ctx, quinolona	18,4%	29,4%
Pradier, 2017 (143)	82,1	100% tetraciclinas	15,4% fototoxicidad e intolerancia oral	47,8% 29,8% rifampicina
Wouthuyzen-Bakker, 2017 (144)	67,0	28,6% b-lactamico, 8,6% tetraciclina, 9,5% quinolona, 28,6%	43%	88,5% 69,2% rifampicina
Pradier, 2018 (145)	75,6	100% tetraciclinas	18% fototoxicidad y gastrointestinal	88,5% 69,2% rifampicina

Tabla 8. Estudios publicados sobre el TAS.

¹ Éxito en agudas 75% frente a 36,3% en las crónicas; ² Éxito a los dos años. Definición de infección aguda: ^a < 3 meses; ^b < 4 semanas; ^c < 1 año; ^d no definido; ^e < 3 semanas; ICD: infección por *C. difficile*; DM: diabetes, AR: artritis reumatoide; CE: corticoterapia

A modo de resumen, las principales limitaciones de los estudios son los siguientes:

- *Indicaciones del TAS.* El distinto criterio para definir al paciente subsidiario de TAS es una de las principales limitaciones, dado que el análisis de la eficacia del TAS podría estar sesgado por haber incluido pacientes que recibieron tratamiento supresor pero cuyo manejo quirúrgico seguido de un tratamiento antibiótico concreto (definido) hubiera sido potencialmente curativo, sobreestimándose así la tasa de éxito del TAS. Este punto es reflejado en algunas series donde describen pacientes que suspenden el antibiótico, por decisión del paciente o decisión de su médico, sin recurrencia de la sintomatología. Debe comprenderse, no obstante, que en ocasiones el TAS no se indica por la certeza de un fracaso de una estrategia previa o por el diagnóstico de una infección crónica en la que se renuncia a retirar el implante, sino por la percepción de un elevado riesgo de fracaso cuyo riesgo quiere evitarse.

- *Variabilidad en la definición del fracaso del TAS.* Varios de los estudios mencionados definen el fracaso como aquella situación que obliga a la retirada del implante a pesar del TAS (45), mientras que otros enfatizan el control sintomático (142,145). En algún estudio la muerte se considera fracaso del TAS (140), incluso cuando no se hay constatado una relación directa del fallecimiento con la infección.

- *El escaso tamaño muestral* descrito en algunas cohortes limita el análisis global y por subgrupos de pacientes, además de la investigación de posibles factores asociados al fracaso del TAS.

- *La metodología retrospectiva* de todos los estudios favorece la pérdida en el seguimiento de pacientes, los sesgos de inclusión y la falta de información recogida de las historias clínicas.

- *El carácter observacional y la ausencia de grupos control* de la mayoría de los estudios impide el conocer el beneficio del TAS frente a otras estrategias terapéuticas.

- *Escasa información sobre la seguridad de la antibioterapia*, manejo de los efectos adversos y desarrollo de resistencias.

2.3) Indicaciones del tratamiento antibiótico supresor.

El TAS aparece en la literatura como una opción terapéutica poco frecuente (1,5-12,8%) (54,147). En la práctica real el TAS se plantea en dos escenarios.

a) Renuncia a un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo debido a:

- Resultados funcionales anticipados de la articulación no aceptables si se realiza la cirugía adecuada para el tipo de IPA que presenta el paciente.
- Secuelas o riesgos quirúrgicos desproporcionados para los síntomas que presenta el paciente.
- Presencia de otra enfermedad o condición que hace aconsejable demorar sustancialmente la intervención.
- Expectativa corta de vida del paciente.
- Contraindicación quirúrgica mayor.
- Negativa del paciente a la intervención.

b) Realización de un procedimiento potencialmente curativo (DAIR en infección aguda; recambio en una infección crónica) pero con elevado riesgo de fracaso como existencia de varios fracasos previos, presencia de cemento que no ha podido eliminarse por completo, ausencia de recambio del polietileno, antibioterapia subóptima, inmunosupresión, etc. (Tabla 9).

INDICACIÓN POR RENUNCIA A LA CIRUGÍA CURATIVA	INDICACIÓN POR ALTO RIESGO DE RECAÍDA DE LA INFECCIÓN A PESAR DE CIRUGÍA*
<ul style="list-style-type: none"> - Infección crónica manejada con DAIR - Infección aguda manejada con retención del implante y sin desbridamiento - Infección aguda que fracasa durante el tratamiento antibiótico tras haber realizado DAIR 	<ul style="list-style-type: none"> - Infección de la prótesis por bacilos Gram negativos resistentes a quinolonas - Infección por <i>S. aureus</i> resistente a rifampicina - Fracasos previos - Infección en pacientes inmunosuprimidos

Tabla 9. Tipos de indicación del TAS y situaciones clínicas.

* cuando el manejo quirúrgico ha sido “adecuado” para el tipo de infección que presentaba el paciente.

No existe acuerdo en la literatura sobre cómo deber realizarse el TAS: ¿es necesario realizar un desbridamiento antes de iniciar el TAS?, ¿se debe comenzar el tratamiento de forma intravenosa?, ¿pueden hacerse periodos “de descanso” del antibiótico?, o ¿cuál es el antibiótico oral más adecuado?

Parece razonable que el realizar un desbridamiento antes de iniciar el TAS contribuiría a controlar el foco de la infección, disminuyendo el inóculo bacteriano y facilitando la difusión de los antibióticos a los tejidos. El mecanismo podría ser superponible al motivo por el que las IPAs

agudas se obtienen mejores resultados cuando son manejadas con DAIR (84,139). Además el desbridamiento permitiría la toma de muestras más fiables para cultivo. Sin embargo, carecemos de pruebas definitivas de que el desbridamiento sea imprescindible para el éxito de una TAS.

Muchas de las series incluyeron pacientes que habían recibido varias semanas de antibiótico intravenoso como parte inicial del TAS. Probablemente estos pacientes recibieron antibióticos intravenosos durante el tiempo en que se decidía la mejor opción terapéutica para el paciente, y no tanto como inicio del régimen del tratamiento supresor. Parece poco probable que la administración intravenosa sea necesaria para determinar el éxito o fracaso del TAS, ya que será la administración indefinida lo que controlará los síntomas a largo plazo.

No existe ningún estudio publicado que evalúe la administración del TAS de forma intermitente en el contexto de una IPA. Sí que existen estudios en otros contextos (fibrosis quística, bronquiectasias, profilaxis infecciones de orina de repetición) (148–150) sin demostrar grandes diferencias en cuanto a la eficacia pero con un aumento de la resistencia a los antibióticos (38,151). Por otra parte, resulta muy difícil predecir en cuanto tiempo podría recaer una IPA crónica tras una suspensión temporal y, por tanto, establecer a priori la duración de los periodos de “descanso”.

No existen estudios comparativos sobre el antibiótico más adecuado para el TAS. Las tetraciclinas y los beta-lactámicos son los antibióticos más empleados en las series de la literatura.

Finalmente, en las series publicadas sobre el TAS, aparecen descritos varios factores asociados al fracaso del TAS, como la presencia de fístulas y el *S. aureus* como microorganismo responsable de la IPA (137–139). No obstante, las evidencias no son suficientes para excluir a los pacientes con estas características de la opción del TAS.

En cualquier caso, es razonable que para indicar un TAS deberían cumplirse una serie de condiciones:

- Tener identificado a lo(s) microorganismo(s) responsable(s) de la infección.
- Prótesis estable y no dolorosa.
- Disponibilidad de antibióticos activos por vía oral.
- Posibilidad de establecer controles médicos periódicos.

2.4) Seguridad y controversias.

Son muchos los factores implicados en la seguridad de un antibiótico: dosificación, función renal, peso del paciente, tiempo de tratamiento, etc. La incidencia de efectos adversos en los pacientes que se encuentran con tratamiento antibiótico prolongado es muy heterogénea, dependiendo del antibiótico y de la indicación (152,153).

Schindler M *et al.* (154) publicaron en 2013 una cohorte de 393 pacientes con infecciones osteoarticulares que recibían antibióticos de forma prolongada. La indicación del antibiótico en el 91% de los pacientes fue una IPA, y la mediana de duración del tratamiento fue de ocho semanas. Observaron una tasa de efectos adversos del 29%, siendo la diarrea asociada a los antibióticos el más frecuente (19,8% de la cohorte). A pesar de ello, la diarrea atribuida a una infección por *C. difficile* ocurrió solamente en el 3,6% de la serie. El 42% de los pacientes de la cohorte se encontraban con un tratamiento combinado que incluía la rifampicina. Observaron, en el análisis por subgrupos, que aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento combinado con rifampicina tenían menos infecciones por *C. difficile* (OR 0,21, IC 95% [0,05-0,97]).

En cuanto al TAS, la información sobre los efectos adversos es escasa debido a la heterogeneidad de los tratamientos utilizados para conseguir la supresión de la IPA y el escaso número de pacientes que recogen las cohortes descritas. No es hasta 2017 cuando Pradier M *et al.* (143) incluyen la tolerabilidad y la seguridad como uno de los objetivos de su estudio, aunque con la limitación de que todos los pacientes de la cohorte habían recibido doxiciclina.

Previamente, la información sobre la seguridad del TAS se había limitado a la descripción puntual de efectos adversos, mostrando una incidencia de 8-43% (137,144). Los trastornos gastrointestinales fueron los más frecuentemente, y concretamente la infección por *C. difficile* se describe entre el 2,6-22% de los efectos adversos ocurridos en las series de casos. La información referida al manejo del TAS cuando aparecen los acontecimientos adversos es escasa. Otros autores que hacen referencia a los efectos adversos en sus estudios son Prendki V *et al.* y Wouthuyzen-Bakker M *et al.* aunque de forma breve (142,144).

Finalmente, una de las preocupaciones relacionadas con el TAS son las repercusiones que puede tener la administración prolongada de antibióticos sobre el paciente y sobre la comunidad. El desarrollo de resistencias en la microbiota intestinal y el impacto sobre la composición y funcionamiento de la microbiota son algunos de los aspectos más relevantes.

1) Desarrollo de resistencias

La aparición de resistencias a los antibióticos conlleva múltiples efectos indeseables como el mayor número de fracasos del tratamiento, incremento de la mortalidad, toxicidad derivada del empleo de pautas alternativas, etc. Los acontecimientos adversos directos relacionados con el desarrollo de resistencias pueden ser el fracaso del tratamiento, la muerte o la toxicidad farmacológica.

Además, el desarrollo de resistencias al antibiótico con el que se realiza el TAS es uno de los principales motivos por los que la estrategia podría fracasar. No existen estudios que evalúen el desarrollo de resistencias en la IPA, aunque existe evidencia en la literatura de infecciones osteoarticulares en las que el microorganismo responsable de la infección era resistente al antibiótico que impregnaba el cemento (155,156).

Solo Pradier M *et al.* (145) hace una breve alusión al desarrollo de resistencia como motivo del fracaso del TAS. En su serie observa 22 fracasos en los 78 pacientes incluidos. Entre los pacientes que fracasaron, 17 lo hacen por recaída y 5 pacientes por sobreinfección. Cinco microorganismos aislados en el fracaso de los 22 pacientes eran resistentes a la doxiciclina con la que realizaban el TAS, habiendo sido tres de ellos sensibles previamente. Es decir, la resistencia al antibiótico con el que se encontraban para el TAS fue motivo de fracaso en el 6,4% de la cohorte.

Es importante, a la hora de elegir un antibiótico para el tratamiento supresor, tener en cuenta que el foco de la infección probablemente no esté controlado y que el inóculo bacteriano puede ser alto (157–160). A pesar de ello no existe evidencia suficiente para recomendar el inicio del TAS con una pauta en combinación frente a la monoterapia (161).

2) Implicaciones del tratamiento antibiótico supresor sobre la microbiota intestinal.

2.a) Qué es la microbiota e implicaciones sistémicas de la disbiosis.

Se denomina microbiota intestinal al conjunto de los microorganismos que forman parte del ecosistema del tracto gastrointestinal. Las funciones de la microbiota intestinal son objeto de investigación básica actualmente. De entre las múltiples funciones que se le atribuyen a la microbiota intestinal podemos destacar la defensa frente a la colonización e infección por otros microorganismos, contribuir al proceso nutricional y al metabolismo de los alimentos, y participar en la inmunidad del individuo formando parte del sistema inmune (162,163).

Se entiende por disbiosis intestinal la alteración del equilibrio de la microbiota intestinal. Recientemente, la disbiosis intestinal se han asociado con numerosas patologías como la obesidad, la diabetes, la enfermedad inflamatoria intestinal, alergias e incluso enfermedades psiquiátricas y neurológicas (164–167).

La disbiosis post-antibiótico produce un descenso cuantitativo en la diversidad de la microbiota intestinal y una alteración en la funcionalidad del ecosistema, facilitando el crecimiento invasivo de otros microorganismos, incluyendo los multirresistentes.

2.b) Modificaciones de la microbiota intestinal secundarias a la antibioterapia y “resiliencia”.

Nuestro microbioma es el resultado de numerosos factores que ocurren diariamente pero, en algunas ocasiones, la perturbación del ecosistema por algún agente, como por ejemplo un tratamiento antibiótico, puede alterar su funcionalidad. Una microbiota intestinal sana tiene la capacidad de adaptarse a estas modificaciones y restaurar su funcionamiento. Se denomina a esta capacidad como resiliencia.

A pesar de ello, una perturbación grave o prolongada podría alterar de forma permanente la microbiota intestinal. Las alteraciones en la microbiota intestinal pueden producirse incluso con tratamientos cortos de antibióticos (168–172).

Cada antibiótico tiene un impacto distinto sobre la microbiota intestinal. La clindamicina es uno de los antibióticos que produce perturbaciones más prolongadas, además de favorecer el crecimiento de microorganismos Gram positivos y enterobacterias (173).

	Cambios en la composición de la microbiota			Aparición de microorganismos resistentes	
	Gram positivos	Enterobacterias	Anaerobios	Gram positivos	Enterobacterias
Ceftriaxona	↑	↓↓	-	-/↑	↑
Amoxicilina ± BLI	↑	↑	-	-	-
Ciprofloxacino	-	↓↓	-	-	↑
Clindamicina	↑	↑	↓↓	↑	↑
Metronidazol	-	-	-	-	-
Metronidazol+ claritromicina	↓	↑	↓	↑	↑
Vancomicina	↓/↑	-	↓	↑	↑

Figura 15. Impacto de distintos antibióticos sobre la microbiota intestinal. Imagen adaptada de Lange K *et al.* (173).

↑ Incremento; ↓ Reducción; - No relevante; BLI: inhibidor b-lactamasa.

2.c) Colonización de microorganismos multirresistentes

Durante los últimos años se ha observado un incremento en el consumo de antibióticos (174,175). Este aumento se ha relacionado directamente con un incremento en los aislamientos de microorganismos multirresistentes. Los problemas más relevantes actualmente, al menos en el entorno hospitalario, lo constituyen las enterobacterias productoras de BLEE y/o carbapenemasa, los enterococos resistentes a glucopéptidos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Clostridioides difficile*.

Programas restrictivos en la prescripción de los antibióticos, han mostrado disminuir gradualmente el número de portadores rectales de microorganismos multirresistentes (176).

2.d) Implicaciones de las infecciones por microorganismos multirresistentes

La colonización rectal por microorganismos multirresistentes se ha asociado con un aumento de infecciones por dichos microorganismos (177).

La colonización por estos microorganismos tiene implicaciones epidemiológicas y socio-sanitarias durante el ingreso, como la prolongación de la estancia media hospitalaria, el aumento de pacientes con necesidad de aislamiento de contacto y peor percepción de la enfermedad por parte del paciente (178). Además de ello, las infecciones en pacientes colonizados por microorganismos multirresistentes tienden a ser tratadas con pautas de tratamiento antibiótico más prolongadas y de mayor espectro.

Pero quizás lo más destacable sea el aumento de la mortalidad por infección en pacientes colonizados por microorganismos multirresistentes (179).

2.5) Consideraciones sobre el antibiótico en el TAS

En cuanto a la elección del antibiótico con el que se va a realizar el TAS deben tenerse en cuenta ciertas características del fármaco:

- Dirigido al microorganismo responsable de la infección,
- Buena biodisponibilidad,
- Ausencia (o minimización) de efectos adversos e interacciones,
- Bajo riesgo de generar resistencias, y
- Simplicidad en la administración.

La vía de administración más frecuente del TAS es la vía oral, aunque Pouderoux C *et al.* (180) describen una cohorte de 10 pacientes manejados con TAS subcutáneo con un éxito terapéutico del 60% durante una media de 1,2 años de tratamiento; entre los pacientes que fracasaron, un paciente tuvo que suspender el TAS por mal control sintomático y tres pacientes por efectos adversos del antibiótico.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

El tratamiento de las infecciones de prótesis articulares (IPAs) tiene como objetivo mejorar o preservar la funcionalidad del implante, prevenir el dolor y erradicar la infección. El manejo adecuado de las IPAs siempre incluye, para obtener la curación, un tratamiento quirúrgico que puede ser conservador (retención del implante, en situaciones concretas), o la retirada del implante. Sin embargo, los médicos pueden enfrentarse a situaciones en las que el tratamiento quirúrgico, por diversas razones (contraindicación de la cirugía, resultados esperables no aceptables, negativa del paciente, desproporción entre el gesto quirúrgico necesario y la relevancia de los síntomas...) no sea óptimo o no pueda llevarse a cabo y, por lo tanto, se abandone el objetivo de erradicar la infección para priorizar el tratamiento sintomático. Es en esta situación en la que surge la opción de utilizar el tratamiento antibiótico supresor (TAS). El TAS puede definirse, por tanto, como la administración indefinida de antibióticos con el objetivo de reducir los síntomas del paciente y/o prevenir la progresión de la infección.

El conocimiento generado hasta la fecha sobre el TAS es muy escaso y heterogéneo. Las principales limitaciones encontradas son las siguientes:

- Diferentes criterios para la administración del TAS. No es igual prescribir un TAS por una infección establecida que se asume incurable que por una infección correctamente tratada en la que se estima que el riesgo de fracaso o recaída es elevado. En esta última situación podría asumirse como éxito del TAS lo que sería un éxito de la estrategia inicial, sobreestimando por tanto la eficacia del TAS.
- Diferentes criterios para evaluar el TAS. No existen unos criterios definidos para evaluar el TAS. Algunos autores consideran como fracaso la necesidad de retirar el implante, otros la ausencia de control adecuado de los síntomas, e incluso algunos autores han incluido, por ejemplo, el fallecimiento del paciente (independientemente si estaba o no relacionado con la infección) como fracaso.
- Escaso tamaño muestral. Las series publicadas hasta la fecha suman 727 casos, aunque únicamente dos estudios superan la centena de pacientes.
- Seguimiento escaso. Solo en las series cortas se comunica un seguimiento prolongado. La información es escasa pues se aporta únicamente la media del seguimiento y no una curva de supervivencia
- Escasa información sobre los efectos adversos de la antibioterapia prolongada, incluyendo la resistencia bacteriana.
- Pobre información sobre los factores relacionados con el fracaso del TAS.
- Ausencia de estudios comparativos.

JUSTIFICACIÓN

El conocimiento sobre el TAS puede calificarse como de baja calidad en su evidencia. Resulta, por tanto, claramente pertinente aportar una investigación que mejore la información sobre este escenario clínico. Con objeto de soslayar alguna de las limitaciones mencionadas diseñamos un estudio multicéntrico para alcanzar un mayor tamaño muestral y con un periodo de seguimiento suficientemente prolongado. Además, elegimos una definición pragmática de fracaso y, sobretodo, establecimos unos criterios de exclusión que evitaran la inclusión de casos en los que el TAS pudiera haberse indicado en escenarios de potencial curación.

OBJETIVOS

1. Objetivo primario:

- Conocer la eficacia del tratamiento antibiótico supresor en las infecciones de prótesis articulares en la práctica habitual.

2. Objetivos secundarios:

- Conocer la seguridad del tratamiento antibiótico supresor en las infecciones de prótesis articulares.
- Establecer los factores asociados al fracaso del tratamiento antibiótico supresor en las infecciones de prótesis articulares.
- Conocer el impacto sobre la colonización e infección por microorganismos resistentes en pacientes que reciben tratamiento antibiótico supresor.

MATERIAL Y MÉTODOS

La mayor parte del proyecto de investigación se basa en la evaluación de la eficacia y seguridad del TAS. Para ello se desarrolló un estudio retrospectivo multicéntrico de una cohorte de pacientes que recibían TAS para una IPA. Posteriormente, y para cumplir el objetivo secundario sobre la evaluación del impacto en la colonización e infecciones por microorganismos multirresistentes del TAS, se desarrolló un estudio prospectivo sobre el análisis de la microbiota intestinal en una cohorte de pacientes con TAS seguidos en nuestro hospital.

A continuación se describe la metodología seguida en cada uno de ellos.

a) Estudio retrospectivo multicéntrico de una cohorte de pacientes con TAS para una IPA.

1-Tipo de estudio

Estudio multicéntrico observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes con tratamiento antibiótico supresor (TAS) para una infección de prótesis articular (IPA).

2- Participantes. Criterios de inclusión y exclusión

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos que se encontraban con TAS, con intención no curativa para una IPA, por la cual no se había llevado a cabo un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo.

Los criterios de exclusión fueron:

- Menores de 18 años.
- Seguimiento clínico con el TAS menor a 6 meses.
- Pacientes que hubieran realizado un tratamiento quirúrgico previo al inicio del tratamiento supresor, potencialmente curativo para el tipo de infección que presentan. Por este motivo se excluyeron los casos de infecciones agudas o hematógenas en los que se hubiera realizado un desbridamiento con recambio de los elementos móviles, así como los casos de infecciones crónicas manejadas con la retirada del implante.

3- Escenario del estudio.

El TAS constituye una estrategia terapéutica inhabitual. Por este motivo es difícil disponer de experiencia suficiente en un solo centro, por lo que para su estudio fue imprescindible recurrir a un estudio multicéntrico.

Se ofertó la participación en el estudio a los investigadores miembros del *Grupo Estudio de Infección Osteoarticular* (GEIO) de la *Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas* (SEIMC), y *ESCMID Study Group for Implant-associated Infection* (ESGIAI) de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease* (ESCMID).

Los hospitales que participan en estos grupos de estudio tienen en común el manejo multidisciplinar de la IPA, en el que participan traumatólogos y médicos expertos en patología infecciosa. Por ende, se encuentran incluidos hospitales de distinta complejidad.

Se insistió a los clínicos participantes de cada centro en la importancia de incluir a todos los casos de su institución que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión con el objeto de evitar sesgos de selección. El periodo de observación para el reclutamiento de los pacientes que habían recibido TAS fue desde octubre de 2003 hasta septiembre 2016.

4-. Definiciones

- . Tratamiento antibiótico supresor (TAS): Administración indefinida de un tratamiento antibiótico con intención no curativa.

- . Infección prótesis articular (IPA): Al menos una de las siguientes:
 - Fístula que comunica con la prótesis.
 - Signos locales inflamatorios con PCR elevada, signos radiológicos de infección (osteolisis, formación de hueso subperióstico) y cultivos positivos.
 - Recuento de líquido sinovial >4.300/mm³ con >80% de polimorfonucleares (cadera), o con >1.700/mm³ con >65% polimorfonucleares (rodilla) (68,69).
 - Aislamiento del mismo microorganismo en al menos 2 muestras de cultivos intraoperatorios.

- . Clasificación: Empleamos la clasificación de *Tsukayama* (181,182) modificando la definición de infección postquirúrgica precoz (Figura 16):
 - Infección postquirúrgica precoz: Infección postquirúrgica que ocurre durante los tres meses siguientes a la implantación de la prótesis.
 - Crónica-tardía: Infección con presentación subaguda que aparece a los tres meses desde la artroplastia.
 - Hematógena: Aparición aguda de síntomas después de los tres meses de implantación de una prótesis que era funcionalmente adecuada.

- Cultivos intraoperatorios positivos (CIOP): Aislamiento de microorganismo/s en muestras quirúrgicas tras el reimplante de una prótesis cuando no había sospecha de IPA.

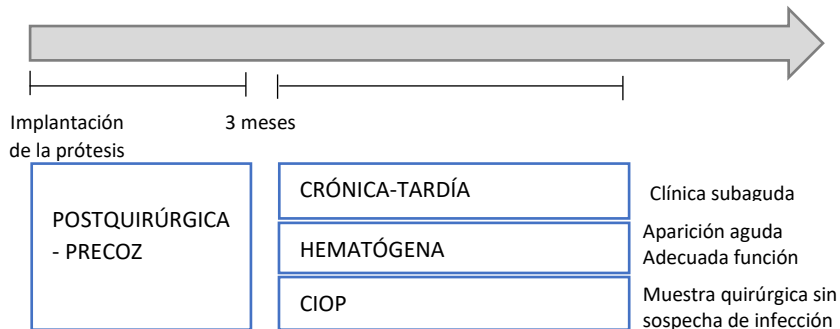


Figura 16. Clasificación de las IPAs; clasificación de *Tsukayama* modificada.

- DAIR: Estrategia quirúrgica que consiste en un desbridamiento, antibiótico, irrigación y retención del implante.
- Fracaso: Aparición o persistencia de una fístula, necesidad de desbridamiento o recambio de la prótesis por persistencia de la infección, síntomas no controlados, o muerte relacionada con la IPA.
- Éxito: Situación clínica que no incluya ninguna de las premisas consideradas como fracaso.
- Evento competitivo: Un evento competitivo es aquel que no permite realizar una evaluación sobre el fracaso o éxito porque interrumpe el seguimiento antes de la última visita de evaluación. En nuestro estudio el evento competitivo fue el fallecimiento del paciente durante el seguimiento.
- Fecha de la última visita: Fecha del fracaso del TAS o última visita durante el seguimiento de aquellos pacientes que presentaron un éxito del TAS.
- Infección por *Clostridioides difficile*: Presencia de síntomas característicos de la infección por *C. difficile* (diarrea de al menos 3 deposiciones no formadas en 24h o ileo parálitico o sepsis sin otra causa que lo justifique) junto con una prueba microbiológica positiva para la detección de *C. difficile* toxigénico (183).
- Microorganismo virulento: *S. aureus*, bacilo Gram negativo o levaduras.
- TAS intermitente: pauta de antibioterapia con periodos establecidos libres de antibiótico.

5-. Variables

5.1 Variables recogidas en el estudio.

Datos epidemiológicos:

- Fecha nacimiento
- Sexo
- Índice de Charlson ajustado a la edad (23) (Anexo 1).

Datos de la prótesis articular:

- Localización de la prótesis: cadera, rodilla, hombro, codo u otra localización.
- Tipo de prótesis: primaria, secundaria, terciaria, más de tres o desconocido.
- Estado de la prótesis: cementada, no cementada, desconocido.
- Estado de la prótesis II: fija, aflojada, desconocido.

Datos relacionados con la infección:

- Clasificación de *Tsukayama* modificada (Figura 16).
- Criterios de infección (no exclusivo): presencia de material purulento en el momento de la cirugía, cultivo positivo de muestra quirúrgica, criterios histopatológicos, leucocitos alterados en el líquido sinovial, presencia de fístula, pruebas de imagen junto con datos analíticos.
- Etiología.
- Motivo por el que se considera que la IPA no está curada y es subsidiaria de TAS: infección crónica manejada sin recambio completo de la prótesis, infección aguda manejada con DAIR que tiene una recaída después de finalizar el antibiótico, e infección aguda manejada con DAIR que fracasa durante el tratamiento antibiótico.

Síntomas y signos al inicio del TAS:

- Asintomático.
- Dolor grave, moderado, ausente.
- Presencia de fístula, inflamación local, derrame articular (no excluyentes).
- Camina sin ayuda, con una muleta, con dos muletas.
- PCR (mg/l).

Manejo:

- Razón/es por la/s que no se realizó cirugía o fue inadecuada (no excluyentes): edad avanzada o esperanza de vida corta, patología médica que supone un alto riesgo quirúrgico, se preveían resultados funcionales malos comparados con la situación funcional del paciente,

los síntomas eran escasos para justificar la cirugía, la cirugía fue considerada muy compleja o de riesgo, decisión del paciente, decisión del cirujano, desconocido u otras.

- En caso de que se hubiera realizado una cirugía antes de iniciar el TAS, cuál fue: desbridamiento sin retirada del implante, desbridamiento con retirada parcial del implante; o no se realizó ninguna cirugía.

Tratamiento antibiótico:

- Fecha de inicio del TAS.
- Indicar si se comenzó la pauta antibiótica de forma intravenosa y la duración (meses) del antibiótico intravenoso.
- Régimen del tratamiento antibiótico recibido durante el TAS, junto con dosis, duración (meses) y efectos adversos. En el caso de que ocurrieran efectos adversos indicar gravedad y si fue necesario modificar la pauta antibiótica.
- Indicar si el TAS era administrado de forma intermitente. En caso afirmativo indicar la pauta.
- Indicar si el paciente suspendió el TAS antes de la última visita. En caso afirmativo indicar la fecha de suspensión y el motivo.
- Fecha de la última visita.

Evolución clínica:

- Indicar si el paciente precisó ingreso hospitalario durante el periodo que recibía TAS.
- Situación clínica en la visita basal, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses, 36 meses, 42 meses, 48 meses (5 años), 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años y última visita. Indicar en cada una de las siguientes visitas una de las siguientes situaciones clínicas:
 - o Síntomas bien controlados
 - o Síntomas parcialmente controlados durante el seguimiento pero sin retirada de la prótesis
 - o La prótesis se retiró por persistencia de la infección
 - o Se suspendió por toxicidad
 - o Se suspendió por otra razón
 - o El implante fue retirado pero no hubo evidencia de infección
- En caso de que el TAS hubiera fracasado, indicar si fue documentado microbiológicamente.
- Razones para el fracaso (no excluyentes): mal cumplimiento terapéutico, suspensión del TAS, desarrollo de resistencia (documentado), patógeno no sospechado (documentado) y/o desconocido.

Síntomas y signos en la última visita:

- Asintomático.
- Dolor grave, moderado, ausente.
- Presencia de fístula, inflamación local, derrame articular (no excluyentes).
- Camina sin ayuda, con una muleta, con dos muletas.
- PCR (mg/l).

Breve resumen del caso.

5.2 Cuaderno de Recogida de Datos

La información clínica de los pacientes fue recogida en una base de datos electrónica centralizada y anonimizada. Cada participante disponía de un usuario para introducir la información (Figura 17a). Únicamente los promotores del estudio tenían la capacidad de ser administradores (Figura 17b).

http://cloud.s3w.es/crf-sat_/

Figura 17a. Página de acceso al cuaderno de recogida de datos electrónico.

Figura 17b. Permisos de usuario.

6-. Procedimientos del estudio

Todos los casos incluidos fueron revisados de forma individualizada tras completar la inclusión en el cuaderno de recogida de datos electrónico. Fueron excluidos aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión, y aquellos en los que información clínica era insuficiente. Aquellos datos incongruentes o ausentes fueron consultados con los investigadores del estudio mediante la emisión de “queries”. El periodo de revisión de los casos clínicos incluidos concluyó en noviembre de 2017. Posteriormente se realizó el análisis estadístico.

7-. Estadística

Las variables cualitativas fueron descritas como valores absolutos y frecuencias relativas, mientras que las variables cuantitativas se describieron con mediana y desviación estándar si la distribución era normal, o media y rango intercuartil si no lo eran.

La asociación entre variables cualitativas fue analizada según la prueba de χ^2 . El análisis de variables cuantitativas se realizó según la prueba de Student o ANOVA, de acuerdo con el número de categorías.

Para evaluar el efecto del TAS se empleó el modelo de regresión de riesgos competitivos Fine Gray (1999) (184,185). Dicho modelo permite estimar los sub-hazard ratio (SHR) del efecto del TAS durante y en presencia de eventos competitivos

Las variables asociadas a fracaso estadísticamente significativas en el análisis univariable fueron incluidas en el modelo multivariable. El análisis de supervivencia fue realizado según el modelo de Kaplan-Meier (186) para estimar el riesgo de fracaso del TAS a lo largo del tiempo.

Para cuantificar la variabilidad entre hospitales se calculó la mediana de OR (MOR). Este valor permite estimar la heterogeneidad entre dos hospitales calculando la mediana de los OR para el fracaso del TAS, entre dos hospitales distintos (187–189).

La significación estadística fue definida como $p < 0,05$. El análisis estadístico fue realizado con el programa IBM Stata (versión 13) y Stata 15.0.

8- Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del hospital coordinador (Anexo 2.1).

Todos los datos fueron tratados de forma confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. La base de datos era anónima, de tal manera que no había ningún dato de filiación con el que se pudiera identificar al paciente, y con ello se garantizó la protección de los datos personales según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre.

El estudio no contó con financiación. No hubo gratificaciones ni tampoco gastos previstos por participar. En cuanto a los recursos materiales, disponíamos de todas las infraestructuras necesarias para la realización del proyecto, además de un presupuesto para gastos en material fungible, provenientes de partidas de investigación dentro del Servicio de Microbiología y E. Infecciosas.

b) Estudio prospectivo del análisis de la microbiota intestinal de una cohorte de pacientes con TAS.

Estudio descriptivo prospectivo de una cohorte de pacientes del hospital Ramón y Cajal en TAS por una infección crónica compleja no curada.

Para la inclusión de un paciente en el estudio debía cumplir todos los criterios de inclusión, y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- Firmar del consentimiento informado (Anexo 3).
- Encontrarse con TAS durante al menos tres meses para una infección crónica no curada.

Criterios de exclusión:

- Antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Antecedente de cáncer de colorrectal.
- Infección por *Clostridioides difficile* en los últimos tres meses.
- Antecedente de tratamiento con un antibiótico parenteral en los últimos 30 días debido a otra infección concomitante (quedan excluidos los antibióticos indicados como parte del TAS)
- Supervivencia esperada menor a tres meses.

Se ofreció la participación en el estudio a los pacientes con TAS (por cualquier tipo de infección asociada a implantes) que se encontraban en seguimiento activo en las consultas de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal. El periodo de reclutamiento comprendió desde mayo hasta diciembre de 2017.

El Hospital Ramón y Cajal es un hospital universitario en la Comunidad Madrid, con un área sanitaria de más de 580.000 habitantes (datos 2017) (190). Además recibe pacientes con patología quirúrgica compleja de otras áreas sanitarias y otras comunidades autónomas. El manejo de la patología infecciosa osteoarticular se realiza de manera multidisciplinar en la que participan traumatólogos, microbiólogos y facultativos especialistas en patología infecciosa.

Los criterios de retirada del paciente fueron:

- En cualquier momento si era el deseo del paciente.
- No aporta la muestra de heces necesaria para el análisis microbiológico.
- Condición médica que, a criterio del investigador, determine la retirada del estudio.

Las variables recogidas en el estudio fueron:

- Datos epidemiológicos: sexo, edad, índice Charlson (23), comorbilidad, inmunosupresión, si toma o no probióticos.
- Variables relacionadas con la infección: antibiótico supresor, duración de TAS, dosis, efectos adversos, indicación del TAS.
- Evolución durante el TAS: efectos adversos, cambio del antibiótico por efectos adversos, cambios clínicos gastrointestinales en relación con antibiótico, ingresos en relación fracaso TAS, adherencia TAS, infección por *Clostridioides difficile*, infección por microorganismos multirresistentes.
- Resumen del caso.

Los procedimientos del estudio fueron los siguientes. De forma consecutiva:

- 1) Firma del consentimiento informado por parte del participante en el estudio (Anexo 2.2).
- 2) Recogida de los datos clínicos relacionados con la tolerancia del antibiótico y posibles acontecimientos relacionados, durante el periodo en que el paciente se encontraba con TAS (tanto retrospectivo como prospectivo).
- 3) Recogida de una muestra de heces y procesamiento de muestras microbiológicas:

Inmediatamente, tras la recogida de la muestra de heces, el paciente debía almacenar la muestra en un medio refrigerado, y posteriormente la muestra era congelada a -80°C en el momento en que el paciente traía la muestra al hospital.

Para el procesamiento de las muestras, fueron descongeladas de forma paulatina (-20°C, 4°C y temperatura ambiente) para evitar la muerte de bacterias lábiles. Cada muestra fue sembrada en medios de cultivos selectivos para bacterias multirresistentes:

- M-Enterococcus suplementado con 6 mg/L de vancomicina para seleccionar *Enterococcus* resistentes a vancomicina,
- Manitol-Salt agar suplementado con 4 mg/L de oxacilina para *S. aureus* resistente a metilicina,
- Agar McConkey suplementado con 1 mg/L de cefotaxima para detectar enterobacterias productoras de betalactamasas.
- Agar McConkey suplementado con 2 mg/L de imipenem para detectar enterobacterias productoras de carbapenemasas
- Placa Agar con selección de antibiótico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las colonias que crecieron en estos medios fueron identificadas mediante espectrometría de masas según la técnica de MALDI-TOF y se comprobó su resistencia mediante microdilución.

Los datos de la cohorte de pacientes en los que se realizó el estudio de la microbiota intestinal fueron recogidos también en una base de datos electrónica y anonimizada como documento Excel. Las muestras de heces fueron identificadas de forma consecutiva según eran procesadas. El análisis estadístico y los aspectos éticos del estudio fueron iguales que los descritos para el estudio retrospectivo multicéntrico.

RESULTADOS

1- Participantes y reclutamiento.

Se ofreció la participación en el estudio a los miembros del *Grupo de Estudio de Infección Osteoarticular* (GEIO) de la *Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas* (SEIMC) y *ESCMID Study Group for Implant-Associated Infection* (ESGIAI) de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease* (ECCMID), junto con la colaboración la *Red Española en Investigación en Patología Infecciosa* (REIPI). Finalmente colaboraron 28 hospitales, 22 hospitales españoles, 5 hospitales de otros países europeos y un hospital argentino (Figura 18).



Figura 18. Mapa con los hospitales participantes en el estudio.

Los investigadores colaboradores introdujeron información de 340 pacientes en la base de datos pero, tras una evaluación individualizada de cada caso, finalmente fueron incluidos en el estudio 302 casos. Los motivos de exclusión fueron, fundamentalmente, la información incompleta y un manejo quirúrgico adecuado previo al inicio del tratamiento antibiótico supresor (TAS) para el tipo de infección de prótesis articular (IPA) que presentaban (Figura 19).

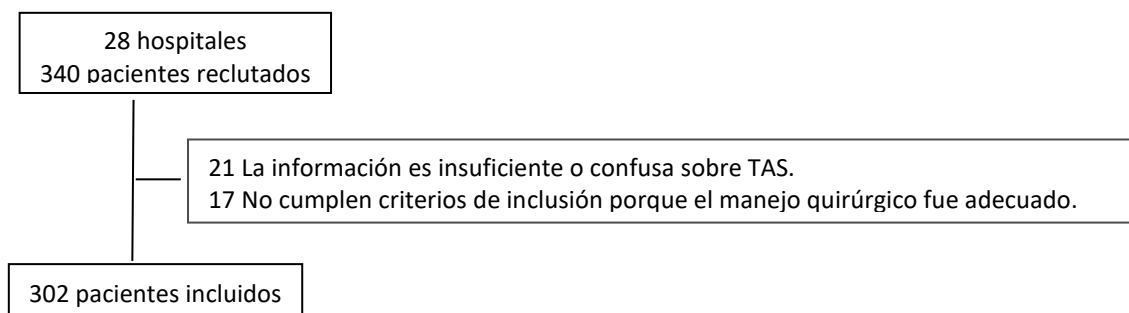


Figura 19: Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

En el estudio participaron hospitales de distinto nivel de asistencia especializada. El Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid, España) fue el hospital con más de 1.000 camas que más pacientes incluyó en el estudio. El hospital con un número de camas entre 500 y 1.000 que más pacientes incluyó en el estudio fue el Hospital Gustave Dron (Tourcoing, Francia).

El Hospital Universitario Ramón y Cajal es un centro hospitalario de tercer nivel asistencial, público de la Comunidad de Madrid (España). Además de su actividad asistencial, cuenta con una actividad investigadora y docente, no sólo dirigida a médicos en formación especializada, sino también a estudiantes de distintas licenciaturas y diplomaturas de Ciencias de la Salud. El Centro Hospitalario Gustave Dron, en Tourcoing (Francia) también es un centro con una amplia experiencia asistencia en patología médica y quirúrgica. La inclusión de pacientes por centro según el número de camas se muestra en la tabla 10.

MENOS 500 CAMAS		500-1000 CAMAS		MÁS DE 1000 CAMAS	
Hospital El Bierzo	17	Hospital Gustave Dron	70	Hospital Ramón Y Cajal	54
Clínica Universitaria Navarra	15	Hospital Clinic	22	Hospital Bellvitge	12
Ankara Hospital	4	Hospital Virgen Macarena	21	Hospital La Paz	9
Hospital Valdrova	3	Hospital Cruces	13	Hospital Vall D´Hebron	7
Clínica Monte Grande	3	Hospital Lucis Agusti	7	Hospital Donostia	6
Cotugno Hospital	2	Hospital Valdecilla	5	Hospital Virgen Rocío	4
Hospital Arnau De Vilanova	2	Hospital Santa Creu I Sant Paul	5		
		Hospital Doce Octubre	4		
		Hospital Basurto	4		
		Hospital Gregorio Marañón	3		
		Hospital Limerik	3		
		Hospital Puerta De Hierro	2		
		Hospital Mutua Terrasa	2		
		Hospital Son Espases	2		
		Hospital Gómez Ulla	1		

Tabla 10. Distribución de pacientes incluidos según número de camas del hospital.

2-. Descripción de la cohorte.

2.1) Descripción de los pacientes

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres (180 pacientes; 59,6%). Este porcentaje se incrementaba en los grupos de mayor edad, alcanzando el 74,1% (63/85) de la población mayor de 85 años.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de $75,5 \pm 13,9$ años. Los pacientes mayores de 80 años representaron el 50,7% de la cohorte (153/302). La distribución por edades y género se muestra en la figura 20.

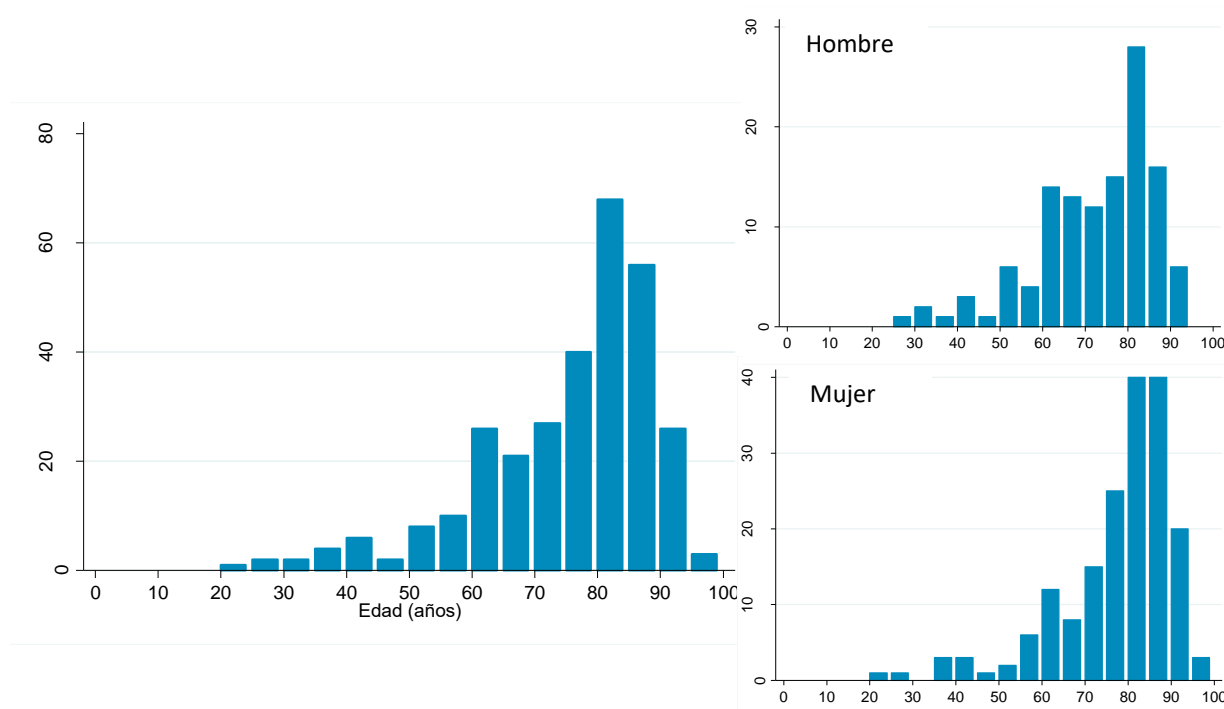


Figura 20. Histograma de barras sobre la distribución de la edad en la cohorte.

Izquierda: Distribución global por edades. Derecha y superior: Distribución por edades en los hombres.

Derecha e inferior: Distribución por edades en las mujeres.

La comorbilidad de los pacientes de la cohorte, medida según el índice de Charlson, tuvo una mediana de 4 puntos (RIQ 3-6). Ciento treinta y ocho pacientes (45,7%) tenían un índice de Charlson de 5 puntos o superior. La figura 21 muestra la distribución de la cohorte según su comorbilidad medida de acuerdo con el índice de Charlson.

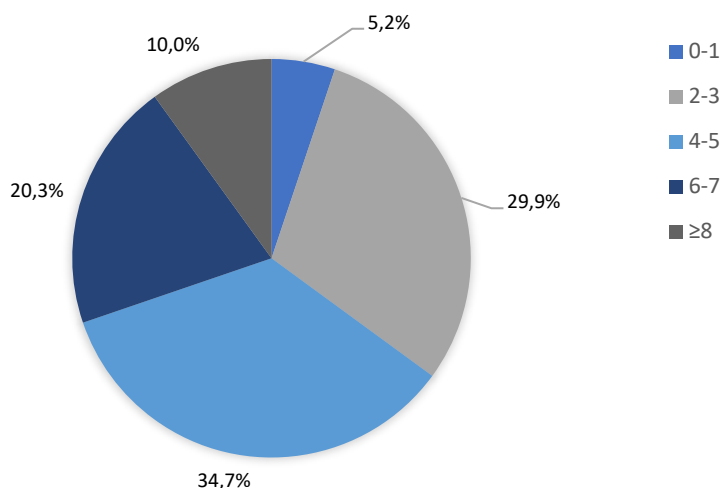


Figura 21. Distribución de la cohorte según el índice de Charlson.

Uno de cada cinco pacientes incluidos en la cohorte eran diabéticos (68 pacientes; 22,5%), y treinta y siete pacientes (12,3%) tenían un antecedente de una neoplasia sólida. Otras patologías habituales en la cohorte fueron la insuficiencia cardiaca (33 pacientes; 10,9%) y la insuficiencia renal crónica (31 pacientes; 10,3%). La tabla 11 describe los antecedentes personales de los pacientes de la cohorte.

PATOLOGÍA	n (%)
Diabetes mellitus	68 (22,5)
Neoplasia sólida	37 (12,3)
Insuficiencia cardiaca congestiva	33 (10,9)
Insuficiencia renal crónica	31 (10,3)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	22 (7,3)
Accidente cerebrovascular	20 (6,6)
Insuficiencia hepática	18 (6,0)
Deterioro cognitivo	18 (6,0)
Enfermedad vascular periférica	15 (5,0)
Cardiopatía isquémica	13 (4,3)
Metástasis de tumor sólido	13 (4,3)
Neoplasia hematológica	4 (1,3)
VIH con criterios de SIDA	2 (0,7)

Tabla 11. Descripción de los antecedentes personales de la cohorte.

2.2) Descripción de las prótesis

El 52,0% de los pacientes que recibieron TAS lo hicieron por una IPA de rodilla (157 pacientes), mientras que 45,0% de la cohorte tenían una IPA de cadera (136 pacientes). Únicamente hubo nueve pacientes con una IPA en miembro superior: seis tenían una prótesis de hombro (2,0%) y tres pacientes una prótesis de codo (1,0%).

El 53,6% de los pacientes se encontraban con TAS por una IPA sobre una prótesis primaria (162 casos), mientras que en el 45,4% de los pacientes la prótesis era de revisión (137 casos). Entre los pacientes que tenían una IPA sobre una prótesis de revisión, en veintinueve la prótesis era al menos terciaria (9,7%). Hubo tres pacientes en quienes no se consignó el tipo de prótesis (1,0%).

Únicamente tuvimos información sobre el estado de cementación de la prótesis articular en 164 pacientes de la cohorte, de los cuales 106 (64,6%) tenían prótesis cementadas. Cincuenta y un pacientes (23,2%) de los 220 pacientes en los que disponíamos de dicha información tenían la prótesis aflojada.

2.3) Características de la infección de las prótesis articulares.

Doscientos veinte pacientes (72,8%) se encontraban con TAS por una IPA crónica-tardía en la que se había asumido que el manejo médico-quirúrgico previo no había sido suficiente para conseguir la curación. La infección temprana representó el 15,9% de la cohorte (48 pacientes) y la infección hematógena el 11,3% (34 pacientes).

La mayoría de los pacientes de la cohorte presentaban varios criterios diagnósticos de una IPA, siendo los cultivos de las muestras intraoperatorias lo más frecuente (280 pacientes; 92,7%). Las alteraciones radiológicas junto con la elevación de reactantes de fase aguda (167 pacientes; 55,3%) y la presencia de una fístula (133 pacientes; 44,0%) fueron también criterios diagnósticos habituales en los pacientes incluidos en el estudio. Únicamente 41 pacientes presentaron solo un criterio diagnóstico de IPA (13,6%). La figura 22 describe los criterios diagnósticos que presentaban los pacientes en el momento en que se diagnosticó la IPA.

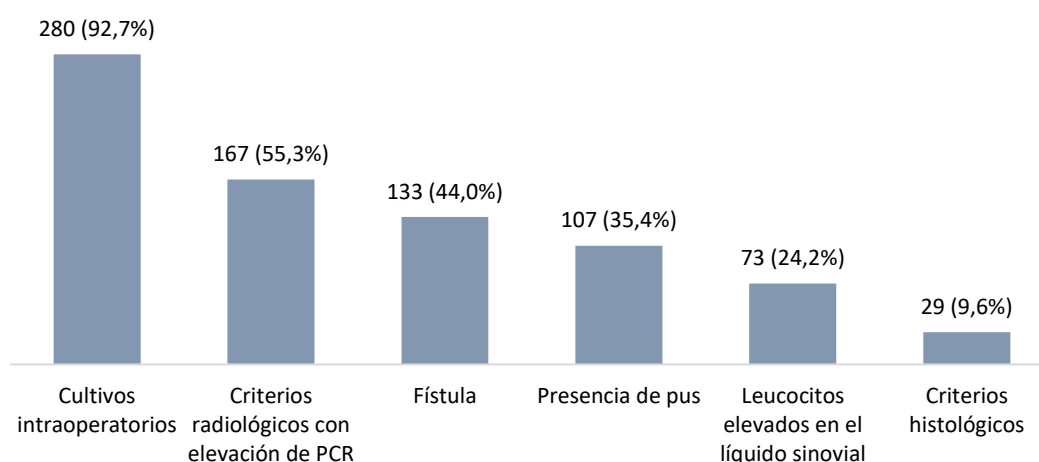


Figura 22. Criterios diagnósticos de IPA.

El dolor y las limitaciones en la deambulación fueron los síntomas más referidos por los pacientes antes de comenzar el TAS (180 pacientes [59,6%]) y 167 [55,3%], respectivamente). La proteína C reactiva (PCR) presentó una media al inicio de tratamiento de $51,7 \pm 63,3$ mg/l. En treinta y ocho pacientes no consta la presencia de síntomas específicos de IPA al inicio del TAS (12,6%), a pesar de presentar criterios diagnósticos de IPA; la mayoría de estos pacientes se encontraban con TAS por una IPA crónica-tardía (30 pacientes; 9,9%).

En ciento sesenta y siete (55,3%) pacientes se realizó al menos un procedimiento quirúrgico antes de iniciar el TAS, aunque sin llegar a ser curativo para el tipo de IPA que presentaba cada paciente. Concretamente, en 24 pacientes se realizó un desbridamiento con retirada parcial del

implante (7,9%) y en 143 pacientes (47,4%) únicamente se realizó un desbridamiento. En tres pacientes (1,0%) se realizó un recambio de la prótesis, no considerándose el acto quirúrgico completamente curativo.

La decisión del cirujano sin causa especificada en la historia clínica y el riesgo quirúrgico fueron los motivos más frecuentes por los que se consideró el TAS como una alternativa terapéutica para la infección de la prótesis articular (82 pacientes [27,2%] y 80 pacientes [26,5%], respectivamente). La tabla 12 describe la frecuencia de los motivos para elegir el TAS. Cerca de la mitad de los pacientes de la cohorte tuvieron más de un motivo por el que se decidió que no se realizaría un procedimiento quirúrgico potencialmente curativo (145 pacientes; 48,0%).

MOTIVO POR LOS QUE NO SE REALIZÓ UN MANEJO QUIRÚRGICO CURATIVO	n (%)
Decisión del cirujano no especificada	82 (27,2)
Alto riesgo quirúrgico	80 (26,5)
Edad del paciente avanzada	71 (23,5)
Decisión del paciente	70 (23,2)
Previsión de malos resultados funcionales	69 (22,8)
Escasos síntomas al diagnóstico	35 (11,6)

Tabla 12. Motivos por los que no se realizó un tratamiento quirúrgico curativo para la IPA.

2.4) Etiología de las infecciones protésicas.

La mayoría de los aislamientos fueron monomicrobianos, aunque 41 pacientes (13,6%) recibían TAS por una IPA polimicrobiana.

Los cocos Gram positivos (CGP) fueron los microorganismos más frecuentemente aislados. Por orden de frecuencia, los estafilococos coagulasa negativo (SCN) fueron los microorganismos más habituales (98 pacientes; 32,5%), seguidos del *Staphylococcus aureus* (94 pacientes; 31,1%). El aislamiento de este microorganismo con resistencia a la meticilina fue poco habitual (21 pacientes; 7,0%). Entre los bacilos Gram negativos (BGN), fueron más frecuentes las enterobacterias (26 aislamientos; 8,6%) en comparación con los bacilos gramnegativos no fermentantes (20 aislamientos; 6,6%). Ciento cuarenta y seis pacientes (48,3%) presentaron una IPA por algún microorganismo considerado como “virulento”. Finalmente, veintidós pacientes (7,3%) tuvieron una IPA sin microorganismo identificado. La figura 23 muestra la frecuencia de aislamientos microbiológicos.

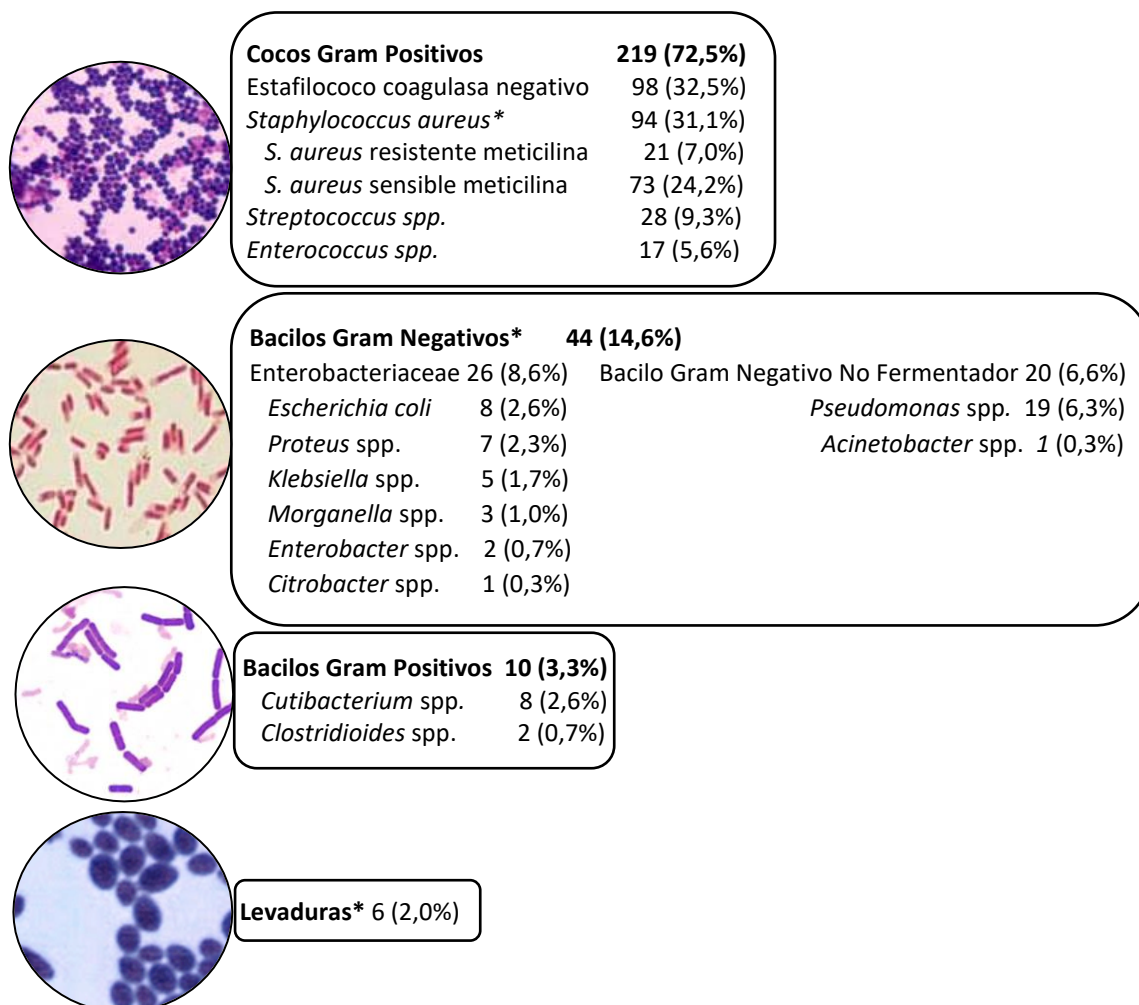


Figura 23. Etiología de la infección de la prótesis articular.

*Microorganismos virulentos. % calculados en relación con los 302 pacientes incluidos en la cohorte.

Según el tipo de IPA, los CGP fueron aislados en el 74,5% de los pacientes de la cohorte con IPA crónica-tardía, mientras que en los pacientes con IPA postquirúrgica-precoc el porcentaje se reducía al 64,6%. Los SCN fueron los microorganismos grampositivos más frecuentemente aislados en las IPAs crónicas (36,4%) mientras que en las IPAs postquirúrgicas-precoces y hematógenas fue *S. aureus* el microorganismo más habitual (31,3% y 35,3% respectivamente). La frecuencia con la que los BGN fueron identificados como etiología de una IPA fue menor, aunque con mayor frecuencia en las IPAs postquirúrgicas-precoces (22,9%) que en las IPAs crónicas-tardía 13,2% (Tabla 13).

	CRÓNICA- TARDÍA (%)	POSTQUIRÚRGICA- PRECOZ (%)	HEMATÓGENA (%)	p
PACIENTES	220	48	34	
Cocos Gram positivos	164 (74,5)	31 (64,6)	24 (70,6)	0,36
SCN	80 (36,4)	11 (22,9)	7 (20,6)	0,06
<i>S. aureus</i>	67(30,5)	15 (31,3)	12 (35,3)	0,85
SARM	17 (7,7)	3 (6,3)	1 (2,9)	0,58
SASM	50 (22,7)	12 (25,0)	11 (32,4)	0,47
<i>Streptococcus</i> spp.	18 (8,2)	3 (6,3)	7 (20,6)	0,05
<i>Enterococcus</i> spp.	12 (5,5)	5 (10,4)	0	0,13
Bacilos Gram negativos	29 (13,2)	11 (22,9)	4 (11,8)	0,20
Enterobacteria	16 (7,3)	6 (12,5)	4 (11,8)	0,40
<i>E. coli</i>	3 (1,4)	3 (6,3)	2 (5,9)	0,07
<i>Proteus</i> spp.	6 (2,7)	1 (2,1)	0	0,16
<i>Klebsiella</i> spp.	5 (2,3)	1 (2,1)	0	0,76
<i>Morganella</i> spp.	2 (0,9)	0	1 (2,9)	0,25
<i>Enterobacter</i> spp.	0	2 (4,2)	0	0,40
<i>Citrobacter</i> spp.	1 (0,5)	0	0	0,63
BGN no fermentador	13 (5,9)	6 (12,5)	1 (2,9)	0,17
<i>Pseudomonas</i> spp.	13 (5,9)	5 (10,4)	1 (2,9)	0,35
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	1 (2,1)	0	0,54
Bacilos Gram positivos	8 (3,6)	2 (4,2)	0	0,51
<i>Cutibacterium</i> spp.	7 (3,2)	1 (2,1)	0	0,54
<i>Clostridioides</i> spp.	1 (0,5)	1 (2,1)	0	0,40
Levaduras	3 (1,4)	1 (2,1)	2 (5,9)	0,21
Cultivo estéril	17 (7,7)	4 (8,3)	1 (2,9)	0,58
Polimicrobiano	29 (13,2)	8 (16,7)	4 (11,8)	0,77

Tabla 13. Etiología de la infección de la prótesis articular según el tipo de IPA.

El valor absoluto se refiere al número de pacientes; % calculado en relación con el número de pacientes incluido en cada subgrupo según el tipo de infección. SCN: estafilococo coagulasa negativo; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente metilicina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible metilicina; BGN: bacilo Gram negativo.

No encontramos diferencias significativas en la distribución de CGP y BGN según la localización de la prótesis en cadera o rodilla, pero sí destaca el aumento de la frecuencia en las IPAs de miembro superior por *Cutibacterium* spp en relación con otras localizaciones (Tabla 14).

	CADERA (%)	RODILLA (%)	MIEMBRO SUPERIOR (%)	p
PACIENTES	136	157	9	
Cocos Gram positivos	102 (75,0)	112 (71,3)	6 (66,7)	0,79
SCN	39 (28,7)	55 (35,0)	4 (44,4)	0,38
<i>S. aureus</i>	50 (36,8)	42 (26,8)	2 (22,2)	0,15
SARM	13 (9,6)	8 (5,1)	0	0,23
SASM	37 (27,2)	34 (21,7)	2 (22,2)	0,54
<i>Streptococcus</i> spp.	14 (10,3)	14 (8,9)	0	0,57
<i>Enterococcus</i> spp.	10 (7,4)	7 (4,5)	0	0,43
Bacilos Gram negativos	23 (16,9)	21 (13,4)	0	0,31
Enterobacteria	12 (8,8)	13 (8,3)	0	0,65
<i>E. coli</i>	5 (3,7)	3 (1,9)	0	0,57
<i>Proteus</i> spp.	5 (3,7)	2 (1,3)	0	0,16
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (2,2)	2 (1,3)	0	0,76
<i>Morganella</i> spp.	0	3 (1,9)	0	0,25
<i>Enterobacter</i> spp.	0	2 (1,3)	0	0,40
<i>Citrobacter</i> spp.	0	1 (0,6)	0	0,63
BGN no fermentador	11 (8,1)	9 (5,7)	0	0,52
<i>Pseudomonas</i> spp.	10 (7,4)	9 (5,7)	0	0,62
<i>Acinetobacter</i> spp.	1 (0,7)	0	0	0,54
Bacilos Gram positivos	2 (1,5)	3 (1,9)	5 (55,6)	0,00
<i>Cutibacterium</i> spp.	2 (1,5)	1 (0,6)	5 (55,6)	0,00
<i>Clostridioides</i> spp.	0	2 (1,3)	0	0,40
Levaduras	0	6 (3,8)	0	0,06
Cultivo estéril	12 (8,8)	10 (6,4)	0	0,50
Polimicrobiano	20 (14,7)	19 (12,1)	2 (22,2)	0,60

Tabla 14. Etiología de la infección de la prótesis articular según la localización de IPA.

El valor absoluto se refiere a número de pacientes; % calculado en relación con el número de pacientes incluido en cada subgrupo según el tipo de infección. SCN: estafilococo coagulasa negativo; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible meticilina; BGN: bacilo Gram negativo.

Finalmente, el análisis por subgrupos según el tipo de prótesis donde ocurre la infección muestra una mayor frecuencia del *S. aureus* como microorganismo responsable de las IPAs en prótesis primarias respecto a prótesis de revisión, siendo esta diferencia significativa (Tabla 15).

	PRIMARIA (%)	REVISION (%)	p
PACIENTES	162	137	
Cocos Gram positivos	125 (77,2)	91(66,4)	0,04
SCN	46 (28,4)	52 (38,0)	0,08
<i>S. aureus</i>	60 (37,0)	32 (23,4)	0,01
SARM	50 (69,4)	22 (16,1)	0,003
SASM	10 (30,9)	10 (7,3)	0,70
<i>Streptococcus</i> spp.	17 (10,5)	11 (8,0)	0,47
<i>Enterococcus</i> spp.	12 (7,4)	4 (2,9)	0,09
Bacilos Gram negativos	20 (12,3)	24 (17,5)	0,21
Enterobacteria	11 (6,8)	15 (10,9)	0,20
<i>E. coli</i>	1 (0,6)	7 (5,1)	0,02
<i>Proteus</i> spp.	4 (2,5)	2 (1,5)	0,54
<i>Klebsiella</i> spp.	1 (0,6)	4 (2,9)	0,12
<i>Morganella</i> spp.	2 (1,2)	1 (0,7)	0,66
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (0,6)	1 (0,7)	0,91
<i>Citrobacter</i> spp.	0 (0,0)	1 (0,7)	0,28
BGN no fermentador	11 (6,8)	9 (6,6)	0,94
<i>Pseudomonas</i> spp.	11 (6,8)	8 (5,8)	0,74
<i>Acinetobacter</i> spp.	0 (0,0)	1 (0,7)	0,28
Bacilos Gram positivos	6 (3,8)	4 (2,9)	0,71
<i>Cutibacterium</i> spp.	6 (3,8)	2 (1,5)	0,23
<i>Clostridioides</i> spp.	0 (0,0)	2 (1,5)	0,12
Levaduras	0 (0,0)	6 (4,4)	0,007
Cultivo estéril	10 (6,2)	12 (8,8)	0,39
Polimicrobiano	22 (13,6)	19 (13,9)	0,94

Tabla 15. Etiología de la infección de la prótesis articular según el tipo de prótesis.

El valor absoluto se refiere a número de pacientes en quienes la información estuvo disponible (299); % calculado en relación con el número de pacientes incluido en cada subgrupo según el tipo de infección. SCN: estafilococo coagulasa negativo; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible meticilina; BGN: bacilo Gram negativo.

2.5) Descripción del tratamiento antibiótico.

Los pacientes de la cohorte recibieron el TAS durante una mediana de tiempo de 36,5 meses (RIQ 21-59). Prácticamente todos los pacientes recibieron los antibióticos de manera continuada con la excepción de diecisiete pacientes (5,6%) que recibieron el antibiótico de manera intermitente.

Una tercera parte de los pacientes (103 pacientes; 34,1%) comenzaron el TAS de forma intravenosa durante un ingreso hospitalario. Los antibióticos parenterales prescritos con mayor frecuencia fueron los beta-lactámicos y glucopéptidos (40 pacientes [13,2%] y 24 pacientes [7,9%], respectivamente).

La mayoría de los pacientes recibieron el TAS en monoterapia, empleando desde el inicio un único antibiótico (203 pacientes; 67,2%), o comenzando con una combinación de dos antibióticos y posteriormente simplificándolo a monoterapia (54 pacientes; 17,9%). Por otro lado, quince pacientes comenzaron el TAS en monoterapia pero fue modificado a una combinación debido a mala respuesta (5,0%). Finalmente, treinta pacientes (9,9%) recibieron en todo momento un tratamiento antibiótico combinado. La figura 24 muestra el flujo de modificaciones del TAS a lo largo del seguimiento.

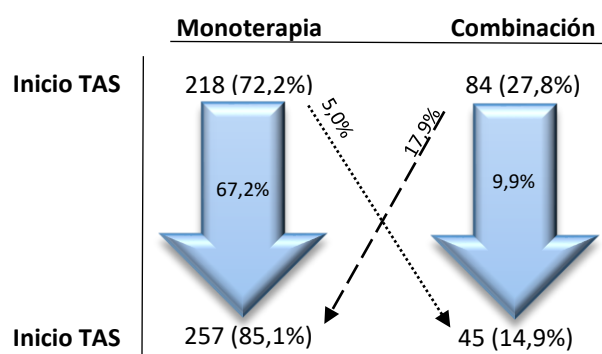


Figura 24. Flujo de modificaciones del tratamiento antibiótico supresor.

Las tetraciclinas, esencialmente doxiciclina, fueron los antibióticos más frecuentemente prescritos ya que se emplearon en 120 (39,7%) de los pacientes de la cohorte durante una media de 29,1 meses, alcanzando 3.491,5 meses acumulados. El siguiente antibiótico más empleado fue el cotrimoxazol que fue prescrito a 107 (35,4%) pacientes durante una media de 25,4 meses, lo que supuso 2.721,4 meses acumulados. La figura 25 muestra la media y meses acumulados de tratamiento para cada grupo de antibióticos, y la tabla 16 la frecuencia y duración para cada grupo de antibióticos.

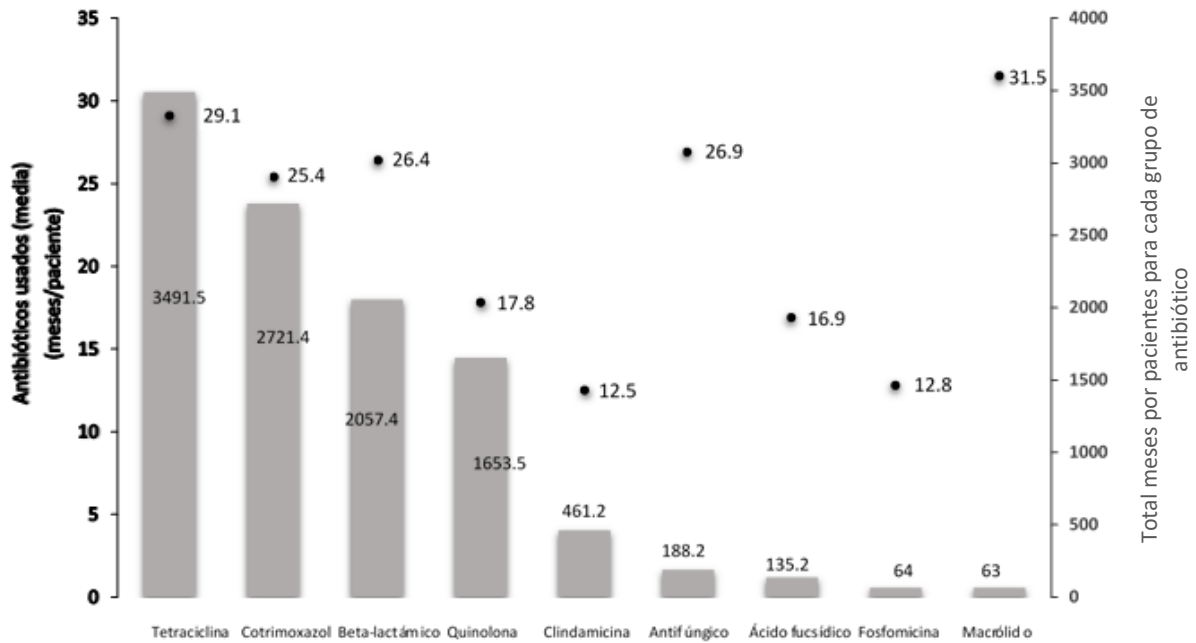


Figura 25. Antibióticos orales utilizados en el tratamiento antibiótico supresor. Las columnas de la figura representan el número total de meses del tratamiento para cada grupo de antibiótico que recibieron los pacientes de la cohorte (eje derecha). Los puntos representan la media de duración con la que cada grupo de antibiótico fue utilizado (eje izquierdo).

	n	FRECUENCIA (%)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MEDIANA	RIQ	MESES ACUMULADOS
Tetraciclinas	120	39,7	29,1	25,8	22	8-42	3491,5
Cotrimoxazol	107	35,4	25,4	24,1	19	6-38	2721,4
Betalactámicos	78	25,8	26,4	26,5	18	5-39,5	2057,4
Quinolonas	93	30,8	17,8	23,1	7	2,7-22	1653,5
Clindamicina	37	12,3	12,5	13,9	9	1,5-18	461,2
Antifúngicos	6	2,0	26,9	24,6	23,5	17-58	188,2
Ácido fusídico	8	2,7	16,9	18,3	13,5	5-20	135,2
Fosfomicina	5	1,7	12,8	16,7	7	4-10	64,0
Macrólido	2	0,7	31,5	37,5	31,5	5-58	63,0
Rifampicina	70	23,2	9,1	16,2	3,75	2-12	639,5

Tabla 16: Descripción de la duración de los antibióticos orales utilizados para el TAS según el grupo de antibióticos. Frecuencia (%), media (mes/paciente), mediana (mes/paciente), RIQ rango intercuartil (p25-p75), meses acumulados corresponde al sumatorio de meses de todos los pacientes que reciben cada antibiótico por grupo de antibióticos.

La rifampicina fue utilizada, siempre en combinación con otro antibiótico, en 70 pacientes (23,2%). No obstante, la mediana de tratamiento con este fármaco fue tan solo de 3,8 meses (RIQ 2-12). A los seis meses de haber iniciado el TAS, únicamente 26 pacientes continuaban recibiendo rifampicina (8,6%), y a los doce meses 18 pacientes (6,0%).

3-. Eficacia del tratamiento antibiótico supresor.

El TAS tuvo éxito en 177 pacientes (58,6%) y fracasó en 125 pacientes (41,4%) a lo largo del seguimiento. Los pacientes recibieron TAS durante 36,5 meses (mediana; RIQ 21-59), como hemos comentado previamente.

El motivo más frecuente por el que se consideró que el TAS había fracasado fue la necesidad de retirar la prótesis, lo que ocurrió en 61 pacientes (48,8% de los 125 pacientes que presentaron fracaso del TAS). El resto de los motivos de fracaso, por orden de frecuencia, fueron los siguientes: la presencia o persistencia de una fístula (31 pacientes; 24,8%), la necesidad de realizar un desbridamiento (19 pacientes; 15,2%) y el mal control sintomático (14 pacientes; 11,2%).

Durante el tiempo que se encontraban con TAS, cinco (1,7%) pacientes lo suspendieron por necesidad de retirada de la prótesis por otro motivo distinto a la IPA. Interrumpieron el TAS 32 pacientes: 4 (1,3%) pacientes lo suspendieron por efectos adversos del antibiótico y 28 (9,3%) pacientes por decisión del médico prescriptor o del paciente sin especificar el motivo en la historia clínica. De los 32 pacientes que suspendieron el TAS durante el seguimiento, 12 pacientes (37,5%) empeoraron clínicamente por lo que fueron considerados como fracaso. Este fracaso ocurrió a los 18 meses de mediana (RIQ 6-27); cuatro pacientes (12,5%) presentaron síntomas compatibles con IPA a los 6 meses o antes. El tiempo de seguimiento tras la suspensión del TAS fue similar en los pacientes que se mantuvieron asintomáticos tras la suspensión del TAS (mediana 18 meses; RIQ 12-33,5), si bien es cierto que el éxito fue evaluado en un periodo de seguimiento menor respecto al seguimiento de la cohorte global.

Globalmente los pacientes que presentaron un éxito terapéutico mostraron una mejoría sintomática de todos los síntomas referidos antes del inicio del TAS, junto con un descenso de la proteína C reactiva (PCR). Aquellos pacientes que fracasaron con esta estrategia terapéutica también mostraron mejoría sintomática, aunque sin mostrar tanta diferencia respecto aquellos que no fracasaron. La figura 26 muestra la frecuencia de los síntomas antes de iniciar el TAS en comparación con los síntomas en la última visita, tanto en aquellos pacientes que presentaron un éxito terapéutico, como en aquellos que fracasaron con el TAS.

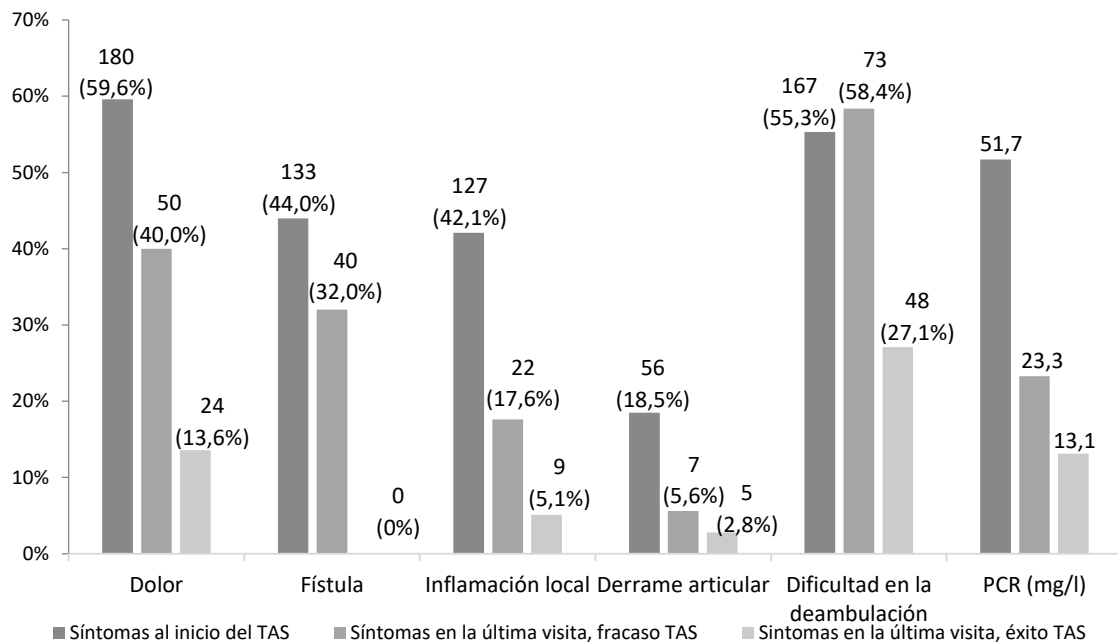


Figura 26. Síntomas al inicio y última visita del tratamiento antibiótico supresor. Para cada síntoma se muestra el valor absoluto y frecuencia, excepto la proteína C reactiva (PCR) que corresponde a la media (mg/l). La primera columna muestra los valores al iniciar el TAS en todos los pacientes; la segunda columna muestra los valores en la última visita de los pacientes que fracasaron con el TAS (125), y la última los valores en la última visita de los pacientes que tuvieron éxito con el TAS (177).

Los fracasos del TAS ocurrieron con una mediana de tiempo de 36 meses (RIQ 23-57). Noventa y dos pacientes (30,5%) precisaron al menos un ingreso hospitalario durante el tiempo que se encontraban con TAS.

El TAS mostró unas tasas de éxito a los dos y cinco años del 75% y 50% respectivamente. La curva de fracaso del TAS a lo largo del seguimiento de la cohorte se muestra en la figura 27.

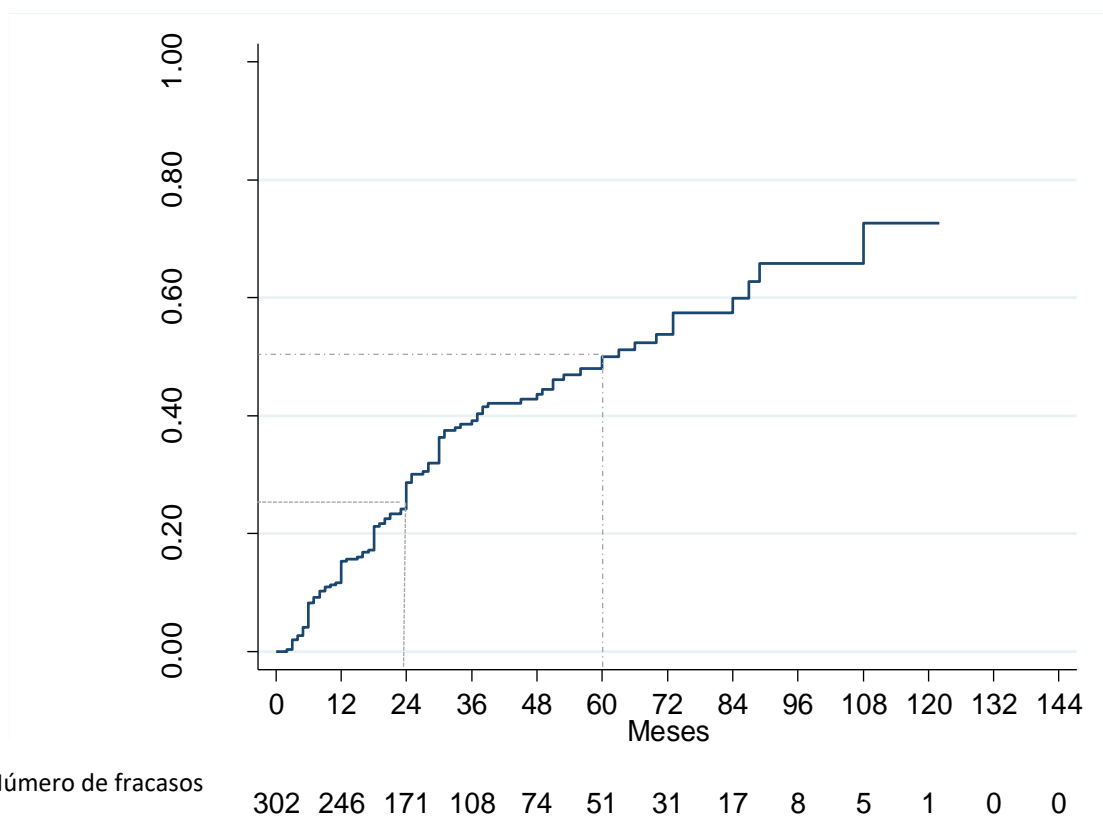


Figura 27. Fracasos del tratamiento antibiótico supresor a lo largo del seguimiento.

Únicamente fue documentado microbiológicamente el fracaso del TAS en 65 pacientes (52,0% de los 125 pacientes fracasados). El desarrollo de resistencias, como motivo de fracaso del TAS, ocurrió en quince pacientes. Ello supone un 23,1% de los 65 pacientes con fracaso y documentados microbiológicamente y un 12% de todos los fracasos del TAS. Los antibióticos con los que se encontraban los pacientes en el momento del fracaso del TAS por el desarrollo de resistencia fueron: 3 pacientes con tetraciclinas (1,0%), 3 con cotrimoxazol (1,0%), 2 con quinolonas (0,7%) y 2 con b-lactámicos (0,7%); no disponemos de información sobre el antibiótico al que desarrollaron resistencia en otros 5 pacientes (1,7%).

Otros motivos del fracaso del TAS fueron la aparición de un microorganismo no sospechado, en catorce pacientes (lo que supone el 21,5% de los 65 pacientes con fracaso y documentados microbiológicamente y el 11% del total de fracasos del TAS), y la mala adherencia al régimen antibiótico en nueve pacientes (7,2% de los 125 pacientes con fracaso). La causa del fracaso del TAS fue desconocida en 67 (53,6%) de los 125 pacientes que presentaron fracaso del TAS.

En el momento en que se recogieron los datos de la cohorte, 47 (15,6%) pacientes habían fallecido, aunque ninguno de ellos por un motivo relacionado con la IPA. Los motivos por los que los pacientes de la cohorte fallecieron se muestran en la tabla 17. La mediana del tiempo desde que se encontraban con el TAS hasta el fallecimiento fue de 35 meses (RIQ 16-50).

MOTIVO	n (%)
Insuficiencia cardiaca	11 (23,4%)
Sepsis de foco distinto del osteoarticular	5 (10,6%)
Neoplasia	4 (8,5%)
Colitis isquémica	2 (4,3%)
Otros*	6 (12,8%)
No especificado**	19 (40,4%)

Tabla 17. Motivos por los que fallecieron los pacientes de la cohorte.
% calculado en relación con los 47 pacientes fallecidos.* En una ocasión: TEP, hepatitis fulminante, infarto miocardio, reagudización EPOC, insuficiencia respiratoria y encefalopatía hepática. **No especificado en la historia clínica, pero fallecimiento no relacionado con la infección osteoarticular.

El linezolid, el ácido fusídico y los macrólidos se asociaron con mayor de riesgo de fracaso comparado con recibir otros antibióticos como pauta para el TAS (Tabla 18). No obstante, el número de pacientes tratados con estos antibióticos fue muy escaso. Ningún otro grupo de antibióticos mostró una relación estadísticamente significativa con el fracaso del TAS.

	n	FRACASOS (%)	SHR	IC (95%)	p
Tetraciclina	120	51 (42,5)	1,1	0,7-1,7	0,65
Cotrimoxazol	107	49 (45,8)	1,1	0,8-1,6	0,47
Betalactámicos	78	40 (51,3)	1,33	0,9-1,9	0,14
Quinolona	93	43 (46,2)	1,2	0,9-1,8	0,24
Clindamicina	37	17 (45,9)	1,1	0,7-1,8	0,62
Ácido fusídico	8	6 (75,0)	2,5	1,2-5,1	0,01
Fosfomicina	5	2 (40,0)	1,2	0,3-5,6	0,79
Macrólido	2	2 (100,0)	3,1	1,1-8,6	0,03
Rifampicina	70	31 (44,3)	1,2	0,7-2,0	0,58
Linezolid	21	13 (61,9)	1,2	0,85-1,7	0,04
Antifúngico	6	0 (0,0)	-	-	-

Tabla 18. Análisis del fracaso del TAS según la clase de antibiótico.
% porcentaje calculado en relación con los pacientes que recibieron el antibiótico; n: número de pacientes; SHR: sub-hazard ratio; IC: intervalo confianza.

4-. Seguridad del tratamiento antibiótico supresor

El TAS se mantuvo durante más de dos años en la mitad de los pacientes (152 pacientes; 50,3%), y un tercio de la cohorte continuó durante al menos cuatro años (104 pacientes; 34,4%). La mediana de tiempo en la que los pacientes de la cohorte recibieron TAS, hasta la última visita en los pacientes que tuvieron éxito terapéutico o hasta la fecha del fracaso, fue de 25 meses (RIQ 12-46). La figura 28 muestra la distribución de pacientes que recibieron el TAS según el tiempo que llevaban con esta estrategia terapéutica en la última visita.

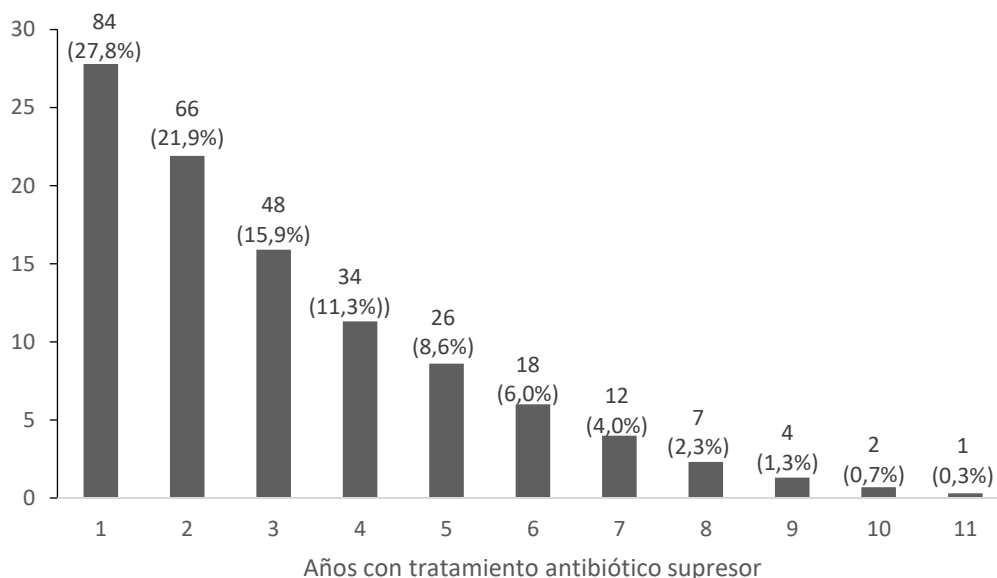


Figura 28. Distribución del porcentaje de pacientes del global de la cohorte en función de los años en tratamiento supresor

En el subgrupo de pacientes que presentaron éxito terapéutico con el TAS, la mediana de duración del TAS fue más prolongada (31 meses, RIQ [18-53]). Cincuenta y tres pacientes (29,9%) mantuvieron el TAS durante más de cinco años.

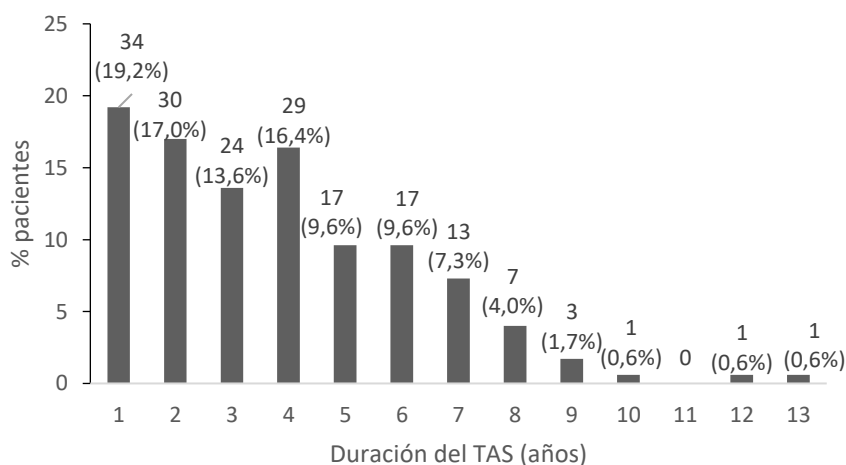


Figura 29. Distribución de los pacientes que presentaron éxito del TAS según el tiempo con el que se encontraban con el TAS.

Se registraron en la base de datos 104 efectos adversos en 81 pacientes (26,8%). Veintitrés pacientes (7,6%) presentaron más de un efecto adverso.

La mayoría de los efectos adversos fueron gastrointestinales, de intensidad leve. La frecuencia con la que ocurrieron fue el 16,9% respecto al total de pacientes incluidos en la cohorte (51 pacientes).

El cotrimoxazol fue el antibiótico con el que se describieron más efectos adversos (31 efectos adversos de los 104 que ocurrieron; 29,8%), seguido de la rifampicina (28 efectos adversos; 26,9%) y las quinolonas (26 efectos adversos; 25,0%). La tabla 19 describe los efectos adversos que ocurrieron durante el TAS.

ANTIBIÓTICO	PACIENTES ¹ EFECTOS ADVERSOS ² (81)	GI	CUTÁNEOS	RENAL	OA	HEMATO LÓGICOS	ICD	OTROS
N pacientes EA ³	104	51 (49,0)	16 (15,4)	10 (9,6)	6 (5,8)	5 (4,8)	3 (2,9)	13 (12,5)
N Antibióticos ⁴	139	72	21	15	7	5	3	16
Beta-lactámicos	78	2 (1,9)	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Quinolonas	93	11 (10,6)	2 (1,9)	1 (1,0)	6 (5,8)	0	1 (1,0)	4 (3,8)
Cotrimoxazol	107	18 (17,3)	2 (1,9)	5 (4,8)	0	3 (2,9)	0	3 (2,9)
Clindamicina	37	10 (9,6)	1 (1,0)	0	0	0	0	1 (1,0)
Tetraciclinas	120	9 (8,7)	11 (10,6)	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,9)
Rifampicina	70	18 (17,3)	1 (1,0)	4 (3,8)	1 (1,0)	0	0	4 (3,8)
Linezolid	21	3 (2,9)	2 (1,9)	3 (2,9)	0	1 (1,0)	0	0
Antifúngico	6	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0	0	0	0
Ácido fucsídico	8	3 (2,9)	0	1 (1,0)	0	0	0	0
Fosfomicina	5	1 (1,0)	0	0	0	0	0	1 (1,0)

Tabla 19. Efectos adversos del TAS según el grupo de antibiótico.

Los valores entre paréntesis muestran los porcentajes calculados según los 104 efectos adversos que ocurrieron.

¹Número de pacientes que reciben antibiótico; ²Número de efectos adversos descritos en la cohorte; porcentaje calculado en función de número de efectos adversos ocurridos (104); ³Número de efectos adversos por órgano/sistema; ⁴Algunos efectos adversos ocurren en pacientes con regímenes combinados. EA: efectos adversos; N: número de pacientes; GI: gastrointestinal, OA: osteoarticular, ICD: infección por *C. difficile*.

Cuarenta y seis pacientes (15,2% de la cohorte) modificaron el régimen con el que se encontraban tras haber presentado el efecto adverso. Nueve pacientes (3,0%) suspendieron el TAS debido a efectos adversos relacionados con el fármaco, y el resto de los pacientes continuaron con el mismo antibiótico prescrito para la pauta del tratamiento supresor (18 pacientes; 6,0%).

A pesar del tratamiento antibiótico prolongado, la incidencia de infección por *Clostridioides difficile* fue baja. Sólo fue documentada en tres pacientes (1,0%) y ninguno de estos pacientes presentó fracaso del TAS. Un paciente se encontraba con un betalactámico, otro con una quinolonas, y el tercero con una tetraciclina.

Finalmente, la frecuencia con la que aparecieron los efectos adversos en los pacientes que realizaban pautas de TAS con administración intermitente fue similar a la frecuencia de efectos adversos en aquellos que el TAS era continuo (5/17 pacientes [29,4%] frente a 76/285 pacientes [26,7%]).

5-. Análisis de las variables asociadas al fracaso del tratamiento antibiótico supresor.

Para evaluar los factores asociados al fracaso del TAS se realizó un análisis por eventos competitivos de las variables epidemiológicas y clínicas, así como del tipo de implante y microorganismo causal y régimen antibiótico empleado. En la tabla 20 se muestran los resultados del análisis univariable mediante eventos competitivos de las variables asociadas al éxito y fracaso del TAS.

La edad, como variable cuantitativa, no se asoció de forma significativa con el fracaso del TAS, aunque en el análisis de la variable dicotomizada en mayores y menores de 70 años sí hubo diferencias, mostrando un mayor riesgo de fracaso los pacientes menores de 70 años (SHR 1,59; IC 95% [1,09-2,33], p 0,02). Por otra parte, el fracaso fue significativamente mayor en las prótesis localizadas en miembros superiores respecto las localizadas en miembros inferiores (SHR 2,44; IC 95% [1,45-3,97], p 0,001), si bien sólo hubo 9 pacientes con prótesis en miembros superiores. Finalmente la etiología diferente a los cocos Gram positivos se asoció con el fracaso del TAS (SHR 1,52; IC 95% [1,04-2,22], p 0,03). No encontramos ninguna asociación estadística para el resto de las variables analizadas.

	EXITO			FRACASO			ANÁLISIS UNIVARIABLE		
	n (177)	% ¹	% ²	n (125)	% ³	% ²	SHR	IC 95%	p
Sexo hombre	74	59,2	24,5	51	40,8	16,9	1,04	0,73-1,48	0,83
Edad (años; media, SD)	76,3	13,9	--	74,3	13,9	--	0,99	0,98-1,00	0,08
Edad mayor a 70 años	42	33,6	13,9	83	66,4	27,5	0,63	0,43-0,92	0,02
Prótesis:									
Rodilla	62	49,6	20,5	63	50,4	20,9	0,96	0,68-1,37	0,82
Cadera	70	56,0	23,2	55	44,0	18,2	0,91	0,64-1,3	0,60
Miembro superior	118	94,4	39,1	7	5,6	2,3	2,44	1,45-3,97	0,001
Número de prótesis:									
Primaria	64	52,8	21,2	59	47,2	19,5	0,78	0,54-1,11	0,16
Secundaria	71	57,7	23,5	52	41,6	17,2	1,30	0,91-1,85	0,15
Terciaria o más	111	90,4	36,8	12	9,6	4,0	1,02	0,59-1,75	1,00
Clasificación:									
Temprana	25	14,1	8,3	23	18,4	7,6	1,10	0,7-1,72	0,69
Crónica-tardía	131	74,0	43,4	89	71,2	29,5	0,98	0,66-1,45	0,93
Hematógena	21	11,9	7,0	13	10,4	4,3	0,91	0,5-1,65	0,77
Características del pacientes:									
I. Charlson (mediana, RIQ)	4	3-6	--	4	3-6	--	0,93	0,86-1,01	0,07
Fístula	63	50,4	20,9	62	49,6	20,5	1,10	0,78-1,57	0,58
Microorganismo:									
CGP ⁴	137	62,6	45,4	82	65,6	27,2	0,66	0,45-0,96	0,03
SCN	89	71,2	29,5	36	28,8	11,9	0,80	0,55-1,17	0,26
<i>S. aureus</i>	88	70,4	29,1	37	29,6	12,3	0,89	0,60-1,32	0,57
SARM	112	89,6	37,1	13	10,4	4,3	1,74	0,94-3,22	0,08
Microorganismo no-CGP ⁴	40	48,2	13,2	43	34,4	14,2	0,66	0,45-0,96	0,03
Enterobacteria	112	89,6	37,1	13	10,4	4,3	1,40	0,83-2,37	0,21
Cultivo negativo	110	88,0	36,4	15	12,0	5,0	1,87	1,09-3,20	0,02
Polimicrobiano	107	85,6	35,4	18	14,4	6,0	0,99	0,63-1,54	0,96
Manejo:									
Desbridamiento y retirada parcial	114	91,2	37,7	11	8,8	3,6	1,55	0,82-2,90	0,18
Desbridamiento sin retirada	69	55,2	11,9	56	44,8	18,5	0,81	0,57-1,16	0,24
No cirugía	69	55,2	11,9	56	44,8	18,5	1,06	0,74-1,50	0,31
Régimen antibiótico:									
Antibiótico intravenoso	80	64,0	26,5	45	36,0	14,9	1,21	0,85-1,73	0,30
Monoterapia	47	37,6	15,6	78	62,4	25,8	0,75	0,53-1,07	0,12
Combinación con rifampicina	94	75,2	31,1	31	24,8	10,3	1,17	0,79-1,73	0,44
Efectos adversos	91	72,8	30,1	34	27,2	11,3	0,97	0,67-1,46	0,99

Tabla 20. Análisis de las variables asociadas al éxito y fracaso de los pacientes con tratamiento antibiótico supresor.

¹Porcentaje calculado respecto los pacientes con éxito (177). ²Porcentaje calculado respecto el total de la cohorte (302). ³Porcentaje calculado respecto los pacientes con fracasados (125). ⁴Se incluye como CGP los *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* spp.

n: número de pacientes, SD: desviación estándar; RIQ: rango intercuartil; SHR sub-hazard ratio; IC: intervalo

No hubo diferencias significativas asociadas al fracaso del TAS en el análisis por subgrupos y por eventos competitivos de los pacientes con una IPA por CGP que recibieron un tratamiento combinado que incluyera rifampicina frente a otras pautas “libres de rifampicina”. Tampoco observamos ninguna relación estadística, en los pacientes que presentaron una IPA por BGN y recibieron tratamiento con quinolonas frente a otras pautas antibióticas. La tabla 21 muestra el resultado del análisis por subgrupos según la etiología de la IPA.

	n	ÉXITO	FRACASO	SHR	IC 95%	p
CGP	219					
Rifampicina	59	35 (59,3)	24 (40,7)	1,22	0,77-1,94	0,40
Sin rifampicina	160	102 (63,8)	58 (36,2)			
BGN	44					
Quinolonas	28	14 (50,0)	14 (50,0)	0,77	0,33-1,80	0,55
Sin quinolonas	16	7 (43,8)	9 (56,2)			

Tabla 21. Análisis del fracaso según antibióticos por subgrupos de microorganismos. Los valores entre paréntesis muestran el porcentaje calculado sobre el número de pacientes que recibieron esa pauta antibiótica. CGP: cocos Gram positivos; BGN: bacilos Gram negativos; n: número de pacientes; SHR: sub-hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

En el modelo de regresión por eventos competitivos, se mantuvieron como variables independientes asociadas al fracaso del TAS, la edad menor de 70 años, los microorganismos distintos a los cocos Gram positivos y la localización en miembro superior. La tabla 22 muestra los resultados del modelo de regresión. A pesar de que el tratamiento con linezolid, ácido fusídico y macrólidos se asoció en el análisis univariable a fracaso del TAS decidimos no incluir la variable del tratamiento antibiótico en el análisis multivariable por los siguientes motivos:

- Muy pocos pacientes recibieron ácido fusídico o macrólidos.
- La disponibilidad actual de tedizolid y la conocida toxicidad de linezolid en administraciones prolongadas, hace que el análisis de este fármaco carezca de interés clínico.
- Finalmente, muchos enfermos cambiaron de tratamiento antibiótico a lo largo del seguimiento lo que dificulta la atribución del fracaso a un antibiótico concreto.

Tampoco fue incluida la variable significativa en el análisis univariable “IPA con cultivo negativo”, por estar implícita en la variable dicotómica “microorganismos CGP”.

	SHR	IC (95%)	p
Edad mayor 70 años	0,63	0,44-0,91	0,013
IPA en miembro superior	2,44	1,91-3,12	<0,001
Microorganismo CGP	0,62	0,41-0,94	0,025

Tabla 22. Variables asociadas al fracaso del TAS (modelo de regresión por eventos competitivos). SHR: sub-hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IPA: infección de prótesis articular; CGP: cocos Gram positivos.

RESULTADOS

En el análisis por eventos competitivos, la mediana de Odds Ratio (MOR) para el fracaso del TAS según el hospital donde era seguido el paciente fue de 1,5 (Intervalo OR (IOR) [1,2-2,8]). Este resultado indica que el riesgo de presentar un fracaso del TAS se incrementa, de mediana, un 50% según el hospital donde sea manejado el paciente. Esta variable no se modificó si era incluida en el modelo de regresión (MOR 1,54).

6-. Análisis de la cohorte del Hospital Ramón y Cajal

Dado que parecen existir diferencias en la evolución clínica de los pacientes que se encontraban con TAS según el hospital donde eran seguidos, comparamos los eventos que presentaron los pacientes tratados en el Hospital Ramón y Cajal frente al resto de hospitales participantes en el estudio. La tabla 23 muestra la descripción de los fracasos, mortalidad y frecuencia de efectos adversos de la cohorte del Hospital Ramón y Cajal en comparación con los otros hospitales.

	TOTAL DE LA COHORTE	HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL	RESTO DE CENTROS
Número de pacientes	302	54	248
Éxitos	177 (58,6)	36 (66,7)	141 (56,9)
Fracasos	125 (41,4)	18 (33,3)	107 (43,1)
Tiempo hasta el evento (meses; mediana, RIQ)*	25 (12-46)	26,5 (12-53)	24,5 (12-45)
Mortalidad	47 (15,6)	15 (27,8)	31 (12,5)
Duración del TAS (meses; mediana, RIQ)*	36,5 (21-59)	30,5 (16-55)	37,5 (22-60)
Efectos adversos	81 (26,8)	19 (35,2)	62 (25,0)

Tabla 23. Análisis de la cohorte de pacientes según el centro.

Los valores entre paréntesis indican porcentajes, excepto en * que indican tiempo.

Aunque la tasa de fracasos en el Hospital Ramón y Cajal fue inferior a la del resto de la cohorte, el análisis por eventos competitivos no llegó a mostrar diferencias significativas (SHR 0,65; IC 95% [0,39-1,07], p 0,09). Tampoco hubo ninguna relación estadística entre los pacientes que presentaron un efecto adverso y el hospital donde se seguían (SHR 1,63; IC 95% [0,87-3,05], p 0,13).

7-. Descripción de la cohorte prospectiva. Colonización e infección por bacterias multirresistentes en pacientes con TAS.

Veinte pacientes se encontraban en seguimiento activo en la consulta de Enfermedades Infecciosas por una infección crónica compleja no curada. Todos ellos firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio de cohorte prospectivo. Tres pacientes fueron excluidos durante el estudio por no aportar la muestra de heces necesaria para el estudio microbiológico, o si lo hicieron, ésta no fue válida. Finalmente, diecisiete fueron incluidos en el estudio para evaluar el impacto del tratamiento antibiótico supresor (TAS) sobre la microbiota intestinal.

En el estudio participaron nueve mujeres (52,9%) y la edad media de la cohorte fue de 75,9±12,5 años. La comorbilidad medida según el índice de Charlson tuvo una mediana de un punto (RIQ 0-1,5).

Todos los pacientes se encontraban en TAS por una infección compleja para la cual no había sido posible realizar una cirugía o, si se había realizado, no había sido considerada suficiente para controlar la infección. Doce pacientes presentaban una IPA (70,6%), dos pacientes una infección de la instrumentación vertebral (11,8%), dos pacientes una infección asociada al material de osteosíntesis (11,8%) y un paciente una infección de la malla abdominal (5,9%).

Staphylococcus aureus fue el microorganismo identificado con más frecuencia como responsable de la infección (8 pacientes; 57,1%), seguido de *S. epidermidis* (3 pacientes; 17,6%).

Los antibióticos más frecuentemente elegidos como parte del TAS fueron los beta-lactámicos, en seis pacientes (35,3%), seguido de cotrimoxazol en cuatro pacientes (23,5%). La duración media, desde que recibían el antibiótico como parte del tratamiento supresor hasta el momento de recoger la muestra de heces, fue de 19 meses (mediana) (RIQ 10,5-51). A pesar de ello, el tiempo con el que se encontraban con el TAS fue mayor, dado que había doce pacientes que previamente habían recibido otro antibiótico, por lo que la duración del TAS era más prolongada (32 meses de mediana, RIQ [15-96]). La tabla 24 describe el tipo de infección, el microorganismo al que iba dirigido y el antibiótico elegido para el TAS.

VARIABLE	n	%
Tipo de infección por la que se decide TAS:		
IPA	12	70,6
Infección material osteosíntesis	2	11,8
Infección instrumentación vertebral	2	11,8
Infección malla abdominal	1	5,9
Microorganismo aislado como responsable de la infección:		
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	47,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	17,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	5,9
<i>Cutinebacterium</i> spp.	1	5,9
<i>Enterobacterales</i>	2	11,8
Cultivo estéril	1	5,9
Polimicrobiano	1	5,9
Antibióticos elegidos para el TAS:		
Beta-lactámicos	6	35,3
Cotrimoxazol	4	23,5
Doxiciclina	3	17,6
Quinolonas	2	11,8
Clindamicina	1	5,9
Teicoplanina	1	5,9
Rifampicina en combinación	1	5,9

Tabla 24. Descripción de la cohorte prospectiva.

Cinco pacientes (29,4%) refirieron haber presentado algún síntoma gastrointestinal (en todos los casos de intensidad leve) durante el tiempo que se encontraban con el TAS. Únicamente un paciente (5,9%) presentó una infección por *Clostridioides difficile*, mientras se encontraba con cefadroxilo para una infección de material de osteosíntesis. La tabla 25 muestra las características epidemiológicas y clínicas de cada paciente incluido en el estudio de la cohorte prospectiva.

SEXO/EDAD (AÑOS)	ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL	ÍNDICE CHARLSON	MICROORGANISMO	LUGAR DE LA INFECCIÓN	ANTIBIÓTICO	DURACIÓN ANTIBIÓTICO (MESES)	SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES	OTROS EVENTOS RELACIONADO
♂ 79	No	1	SASM	Malla abdominal	Cefadroxilo	17	Flatulencia	No
♂ 73	No	1	SASM	Rodilla	Doxiciclina	10	No	Sí ¹
♀ 83	No	0	<i>E. cloacae</i>	Cadera	Ciprofloxacino	17	No	No
♀ 83	No	0	SASM	Cadera	Cefalexima	22	No	Sí ²
♂ 89	No	1	SASM	Cadera	Cefalexima	14	No	No
♀ 79	Sí	0	SERM	Rodilla	Cotrimoxazol	109	Diarrea	Sí ³
♀ 80	No	1	SASM	Rodilla	Levofloxacino / rifampicina	1	No	No
♀ 88	No	0	<i>E. coli</i>	Rodilla	Cotrimoxazol	62	No	Sí ²
♂ 73	Sí	1	Sin aislamiento	Vertebral	Cotrimoxazol	54	Estreñimiento	No
♂ 84	No	3	SASM	Cadera	Cefalexima	30	No	No
♀ 70	No	1	<i>E. faecalis</i>	Hombro	Amoxicilina	11	Ganancia de peso	Candidiasis
♂ 66	No	2	SESM	Cadera	Doxiciclina	48	Diarrea	No
♀ 82	Sí	1	<i>C. granulosum</i>	Hombro	Moxifloxacino	19	Distensión abdominal	No
♀ 74	No	0	SASM	Rodilla	Clindamicina	32	No	No
♂ 72	No	6	SERM	Húmero	Teicoplanina	1	No	No
♂ 34	No	1	Polimicrobiano	Vertebral	Cotrimoxazol	102	No	No
♂ 81	No	2	SASM	Tibia	Cefadroxilo	1	No	<i>Clostridioides</i>

Tabla 25. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte prospectiva.

¹Infección urinario por *E. coli* resistente a quinolonas, cotrimoxazol y ampicilina. ²Bacteriuria asintomática por *E. coli* resistente a quinolonas, cotrimoxazol y ampicilina. ³Bacteriuria asintomática por *K. pneumoniae* IRT. SASM: *S. aureus* sensible meticilina; SARM: *S. aureus* resistente meticilina; SESM: *S. epidermidis* sensible meticilina; SERM: *S. epidermidis* resistente meticilina; ♂: hombre; ♀: mujer.

Las muestras de heces fueron procesadas según la metodología descrita en la sección de “Material y métodos”. Dos pacientes (11,8%) presentaron aislamiento de *E. coli* BLEE (CTX-M15) en las heces. No hubo ningún aislamiento de otros microorganismos multirresistentes en los cultivos selectivos de heces (*Enterococcus* resistente a glucopépticos, *S. aureus* resistente a metilicina, ni enterobacterias carbapenemasa).

En cuanto a otras muestras clínicas, cuatro pacientes tuvieron un aislamiento microbiológico con resistencia al antibiótico empleado como TAS (23,5%). No obstante, solamente un paciente mostró una infección relacionada con este microorganismo (Tabla 26) ya que el resto se consideraron bacteriurias asintomáticas.

MUESTRA	MICROORGANISMO	SIGNIFICADO CLÍNICO	ANTIBIÓTICO PARA EL TAS
Orina	<i>E. coli</i> R-CTX	Infección urinaria	Cotrimoxazol
Orina	<i>E. coli</i> R-CTX	Bacteriuria asintomática	Cotrimoxazol
Orina	<i>E. coli</i> R-CTX	Bacteriuria asintomática	Cotrimoxazol
Orina	<i>K. pneumoniae</i> IRT	Bacteriuria asintomática	Cefalexina

Tabla 26. Cultivos positivos de muestras clínicas durante el TAS y antibiótico prescrito.

R-CTX: resistente cotrimoxazol; IRT: inhibidor resistente TEM; TAS: tratamiento antibiótico supresor.

DISCUSIÓN

1. Características de la cohorte con tratamiento antibiótico supresor.

Como se mencionó en la introducción, la inclusión en series previas sobre pacientes con TAS a los que se les había practicado una cirugía potencialmente curativa puede condicionar una sobreestimación del efecto beneficioso del TAS. Sin duda, puede haber casos en que el TAS esté clínicamente justificado en un contexto de cirugía potencialmente curativa, pero condicionaría el análisis de los resultados. Por este motivo, fuimos estrictos a la hora de incluir pacientes que claramente presentaban una IPA no curada. Es decir, solo incluimos IPAs agudas manejadas con DAIR y que habían fracasado durante o tras el tratamiento antibiótico a los que no se ofrecía el recambio o la retirada protésica, IPAs crónicas en la que se había realizado una cirugía con retención del implante, o cualquier IPA en la que no se había realizado un procedimiento quirúrgico.

En nuestra opinión, dado que la elección del TAS como estrategia terapéutica es poco habitual, era necesaria una colaboración multicéntrica. La mayoría de las cohortes publicadas previamente, por el contrario, se centraron en la descripción de pacientes de un mismo centro, siendo necesario un amplio periodo de reclutamiento, durante el cual probablemente se modificaron las técnicas quirúrgicas y los antibióticos utilizados (135,140), a pesar de lo cual, los tamaños muestrales fueron casi siempre escasos. Únicamente los estudios publicados por Prendki V *et al.* y Pradier M *et al.* tuvieron una participación multicéntrica, el primero a través de la Sociedad Francesa de Enfermedades Infecciosas y el segundo con la participación de dos centros de referencia de infección osteoarticular, también franceses (142,143,145,191).

1.1 Características demográficas y comorbilidades de los pacientes incluidos de la cohorte.

Resulta difícil analizar la edad de los pacientes que fueron incluidos en los estudios previos, ya que el dato aparece reportado como media o mediana según la cohorte y la distribución etaria, como ocurre en nuestra serie, podría no seguir una distribución normal. Nuestra serie, junto con las referidas por Prendki V *et al.* (139,191) y Rao N *et al.* (137), describe una cohorte de pacientes con edad más avanzada en comparación con otras series publicadas donde la edad media (o mediana) se encontraba entre 63 y 74 años (138,140). De forma global, el rango de edad de los pacientes incluidos fue amplio: los pacientes incluidos por Siqueira M *et al.* fueron los más jóvenes (63 años de media) (140) mientras que la cohorte de Prendki V *et al.* de 2014 incluyó pacientes más ancianos con una mediana de edad de 84 años (la edad mayor a 80 años fue un criterio de inclusión) (139).

En nuestra serie la media de la edad de los pacientes fue de 75,5 años. El 73% de los pacientes de nuestra cohorte tenían, al menos, 70 años por lo que nuestra serie probablemente constituya la mayor cohorte de pacientes geriátricos con TAS, superando incluso la serie de Prendki V *et al.* (136 pacientes ≥ 75 años, frente a 193 pacientes en nuestra cohorte) (142). Sólo Byren I *et al.* y Wouthuyzen-Bakker M *et al.* analizaron las características su cohorte según grupos de edad, siendo los pacientes mayores de 70 años el 46,4% y 38,1%, respectivamente (88,144).

Más de la mitad de los pacientes de nuestra cohorte fueron mujeres (59,6%). No hay ninguna evidencia disponible en la literatura para sacar conclusiones sobre una posible relación entre el género del paciente y el TAS.

La información sobre la comorbilidad de los pacientes incluidos en los estudios sobre el TAS ha sido escasa. Algunos autores se limitaron a nombrar algunos antecedentes personales que podrían asociarse a inmunosupresión, como la artritis reumatoide, corticoterapia crónica o neoplasias (138,139,143–145). En nuestro estudio, la mediana del índice de Charlson fue de 4 puntos (RIQ 3-6). Debido a la ausencia de esta información en los estudios previamente citados, no fue posible comparar la complejidad de los pacientes de nuestra cohorte con otras series de pacientes. Uno de cada cuatro pacientes era diabético y uno de cada ocho tenía el antecedente de una neoplasia en órgano sólido, lo que nos ayuda a comprender la complejidad médica de los pacientes incluidos.

1.2 Tipo de prótesis articular.

La distribución de la localización de la prótesis en las diferentes articulaciones es similar a la distribución de las artroplastias primarias, siendo en nuestra cohorte las prótesis de rodilla algo más frecuentes que las prótesis de cadera (52% y 45% respectivamente). Como en otras series, la representación de las prótesis de miembros superiores fue muy escasa (1,5% y 9,5%) (88,137,139,142,144,145).

En nuestro estudio fueron incluidos seis pacientes con infección de prótesis de hombro y tres pacientes con infección de prótesis de codo. El análisis se realizó agrupado por IPA en miembro superior, debido al bajo número de pacientes incluidos, y fueron comparadas respecto a las infecciones de prótesis en miembros inferiores.

En nuestra cohorte, el 45,4% de los pacientes que se encontraban con TAS lo hacían por una prótesis de revisión infectada. Únicamente Byren I *et al.* y Wouthuyzen-Bakker M *et al.* describieron esta variable en sus series (20% frente 67% pacientes con prótesis de revisión,

respectivamente) (130,144). Quizás esta mayor proporción de pacientes con TAS para IPAs primarias se encuentra en relación con una mayor comorbilidad de los pacientes de la cohorte, de manera que se obviaron cirugías más complejas a pacientes más frágiles.

No encontramos ninguna asociación entre el estado de cementación de la prótesis y el fracaso del TAS (64,6% de los pacientes en nuestro estudio). En las series sobre el TAS publicadas no consta que el estado de cementación de la prótesis haya sido analizado como factor relacionado con el fracaso del TAS. En cambio, no debemos olvidar que algunos estudios que evalúan el riesgo de infección tras una artroplastia han relacionado el estado de cementación de la prótesis con una mayor riesgo de IPA (10,19).

1.3 Etiología de las IPAs.

Se ha descrito un cambio en la epidemiología de las IPAs. Benito N *et al.* (48) describen un incremento en la tendencia de IPA por bacilos Gram negativos en los últimos años, además de un aumento de las IPAs por microorganismos multirresistentes. Algunos de los motivos que podrían justificar esta modificación epidemiológica podrían ser las profilaxis quirúrgicas elegidas en las artroplastias o los antibióticos utilizados en los cementos.

Clásicamente *S. aureus* ha sido el microorganismo aislado con mayor frecuencia como responsable de las IPAs (62-78%) (142,143). A pesar de ello, varios estudios coinciden en un incremento en los últimos años de los microorganismos responsables de las IPAs distintos al *S. aureus*. En un estudio alemán sobre la etiología de las IPAs se observó un incremento de las infecciones por estafilococo coagulasa negativo (SCN) en la última década (19% al 28%) (192). Otros estudios muestran resultados con una incidencia variable de las IPAs por SCN (10-50%) (137,143). De forma similar, un estudio español sobre la evolución de la etiología de las IPAs ha mostrado un incremento de las IPAs por bacilos Gram negativos, a pesar de continuar siendo *S. aureus* el microorganismo más frecuentemente aislado (48).

En nuestra serie, *S. aureus* fue identificado en el 31% de las IPAs manejadas con TAS. La decisión de estrategias terapéuticas más agresivas en los pacientes de nuestra cohorte con IPA por *S. aureus*, podría justificar una menor frecuencia de pacientes con IPA por *S. aureus* incluidos en el estudio. En cuanto al tipo de prótesis, los pacientes de nuestra cohorte cuya infección era en una prótesis primara presentaron con mayor frecuencia al *S. aureus* como microorganismo responsable, en comparación con las prótesis de revisión. El tipo de IPA no fue un factor relacionado con el microorganismo responsable de la infección, y únicamente encontramos una

relación entre la mayor frecuencia de IPA en miembro superior con *Cutibacterium* spp. en comparación con otras localizaciones. Otras series descritas en la literatura sobre el TAS no describen los microorganismos responsables de la IPA en función del tipo de prótesis ni según su localización.

2-. Indicaciones del tratamiento antibiótico supresor

El manejo de la IPA supone un reto terapéutico tanto para el traumatólogo como para el médico especialista en patología infecciosa. La necesidad de una cirugía compleja para conseguir la curación de la IPA conlleva, en ciertas ocasiones, a desestimar la intervención y optar por una estrategia no curativa. Esta situación se plantea, sobre todo, cuando los síntomas que produce la IPA son escasos.

Como se ha comentado en la introducción, la información sobre la indicación por la que los pacientes incluidos en las cohortes previamente descritas en la literatura recibieron tratamiento antibiótico supresor es heterogénea y escasa.

En la práctica real, el TAS se indica también en pacientes con alto riesgo de fracaso a pesar de un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo. De hecho, en el estudio de Siqueira M *et al.* (140) se compararon pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante procedimientos potencialmente curativos a los que se les administró TAS por elevado riesgo de fracaso, con pacientes similares (emparejados mediante un puntaje de propensión) a los que no se administró TAS. Sin embargo, en nuestro estudio, como ya se ha comentado, excluimos esta posibilidad por lo subjetivo de la indicación y por el riesgo de sobreestimar la eficacia del TAS.

La decisión del cirujano (no argumentada en la historia clínica) y la comorbilidad del paciente, tanto por alto riesgo quirúrgico como por la edad avanzada, fueron los principales motivos por los que se consideró que los pacientes de nuestro estudio no eran subsidiarios de una estrategia médico-quirúrgica curativa. Además, la decisión del paciente aparece como una razón frecuente. El carácter retrospectivo de nuestro estudio no permite depurar mucho más esta información.

3. Eficacia del tratamiento antibiótico supresor.

A pesar de ser una medida utilizada desde hace décadas, la evidencia en la literatura sobre la efectividad y seguridad del TAS es heterogénea y escasa. De forma indirecta, Byren I *et al.* (88) mostraron el beneficio de la administración indefinida de antibióticos. En su cohorte, los pacientes con una IPA estable fueron manejados mediante DAIR junto a una antibioterapia prolongada (meses o años) con independencia de si la infección era aguda o no. La decisión sobre la suspensión o no de la antibioterapia durante el seguimiento no estaba protocolizada pero permitió analizar la evolución de los que la mantuvieron durante todo el seguimiento (realizando un TAS) frente a los que la suspendieron. La tasa de fracaso de los pacientes que suspendieron el antibiótico no fue elevada, probablemente porque muchos pacientes en realidad se curaron mediante el DAIR y un tratamiento de varios meses que, como sabemos, puede perfectamente ser suficiente en infecciones agudas. Sin embargo, la tasa de fracaso fue cuatro veces superior en los que suspendieron el tratamiento antibiótico comparado con los que continuaban con el antibiótico, demostrando que algunos pacientes sí se benefician de continuar con el tratamiento antibiótico de manera indefinida.

Los estudios publicados hasta el momento muestran cifras de éxito del TAS muy heterogéneas, que oscilan entre el 23% y el 86% (45,137). Esta heterogeneidad en los resultados se debe, sin duda a diferentes criterios para indicar el TAS, distintos tiempos de seguimiento en las series y, ausencia de criterios homogéneos para definir el fracaso del TAS.

La mayoría de los estudios definieron el fracaso del TAS como un evento combinado de empeoramiento clínico de la infección, muerte y/o necesidad de retirada del implante (140,142,144). Para otros estudios, el fracaso ocurrió ante la necesidad de retirada de la prótesis (181), no fue definido en la metodología (137), o se encontraba limitado a un tiempo de seguimiento (143,145). En nuestro estudio elegimos una definición pragmática. Definimos el fracaso del TAS como el empeoramiento clínico, persistencia o aparición de una fístula, la necesidad de retirada del implante o de un nuevo desbridamiento, o el fallecimiento del paciente debido a la IPA. El éxito del TAS, por tanto, se definió como la ausencia de cualquiera de las anteriores situaciones.

Es posible que la exigente definición para alcanzar el éxito terapéutico del TAS infraestime el resultado de su eficacia ya que podría haber pacientes en quienes la presencia de una fístula no suponga un fracaso terapéutico si, por ejemplo, el débito de esta es muy escaso y/o inferior al observado antes del inicio del TAS, pero estas consideraciones habrían supuesto una valoración

subjetiva por los coinvestigadores. Por tanto, es posible que la proporción de pacientes que se benefician del TAS sea algo superior a la tasa de éxito encontrada en nuestro estudio.

La tasa de éxito en nuestra cohorte se sitúa en un punto intermedio de la comunicada en otras series. Sin tratarse de una proporción elevada (aproximadamente el 75% a los dos años y el 50% a los 5 años) puede considerarse aceptable teniendo en cuenta la complejidad y la edad de los pacientes. Aunque habría sido deseable un tiempo medio de seguimiento más prolongado, en nuestra serie se proporciona una curva de Kaplan-Meier que permite estimar la tasa de éxito a lo largo del tiempo. Esta información resulta relevante ya que las series previamente publicadas proporcionan una tasa de éxito del TAS en un único momento al final del seguimiento. La estimación de la tasa de fracaso a lo largo del tiempo podría ser útil para indicar el TAS como una opción terapéutica transitoria en pacientes que precisan cirugías de alto riesgo o complejas para una estrategia curativa, y que temporalmente no pueden realizarse, por ejemplo, en pacientes con tratamiento activo con quimioterapia.

Puede argumentarse que algunos pacientes pueden permanecer mucho tiempo asintomáticos después de, por ejemplo, un desbridamiento por una IPA crónica, de manera que la tasa de fracaso sin TAS no sea necesariamente el 100%, sobre todo si el seguimiento no es muy prolongado. Efectivamente, no disponemos de un grupo de control de pacientes con una IPA no curada y sin TAS para poder cuantificar la eficacia de la estrategia. Sin embargo, la observación de la mejoría de los síntomas de la IPA, respecto a su situación basal antes de comenzar con el TAS, es mayor en aquellos pacientes que mostraron un éxito con el TAS que los que fracasaron (Figura 26), y el menor tiempo hasta el fracaso de los pacientes que fracasaron tras suspender el TAS por decisión propia o de sus médico, sostienen la eficacia real del TAS (18 meses de mediana, frente a 36 meses de todos los pacientes que fracasaron con el TAS).

Desde nuestro punto de vista no sería ético plantear un ensayo clínico a la luz de los resultados mostrados en nuestro estudio y en algunas otras series. Tal vez únicamente se podría plantear un estudio retrospectivo con puntaje de propensión, similar al de Siquiera M *et al.* (140), o emplear como controles a pacientes que no toleren o rechacen, por algún motivo, el TAS.

4. Factores asociados al fracaso del tratamiento antibiótico supresor.

✓ Factores relacionados con la comorbilidad de los pacientes incluidos de la cohorte: La edad menor de setenta años como factor de riesgo asociado al fracaso del TAS.

Frecuentemente la edad se asocia a peores resultados de los tratamientos, sin embargo, en nuestro estudio ocurrió lo contrario. Ello podría ser debido a una mayor complejidad de los pacientes más jóvenes, ya que en ellos la indicación de una artroplastia no suele ser la artrosis sino patología tumoral, traumática o por artropatías inflamatorias. En nuestro estudio la indicación de la artroplastia no fue recogida, por lo no podemos asegurar esta explicación. En la serie de Wouthuyzen-Bakker M *et al.* (144), el 38% de la cohorte era mayor de 70 años y describen un 46,2% de fracasos en los menores de 70 años. Estos datos son concordantes con los resultados de nuestro estudio, aunque limitados por el bajo número de pacientes incluidos en su serie.

En nuestro estudio no encontramos diferencias en la duración del seguimiento según la edad de los pacientes con el TAS (menor de 70 años mediana 24,5 meses [RIQ 12-42] frente a 25 meses en mayores de 70 años [RIQ 12-48]). Dado que el tiempo de seguimiento fue similar en los mayores o menores de 70 años, no parece que el estar expuestos durante un periodo más prolongado al TAS explique la diferencia de más fracasos en los más jóvenes.

✓ Factores relacionados con el tipo de prótesis articular: IPA en miembro superior como factor de riesgo asociado al fracaso del TAS.

Como hemos comentado previamente, la mayoría de los estudios incluyeron pacientes en TAS para IPAs de cadera o rodilla. La evidencia disponible sobre el TAS en infecciones de prótesis en miembros superiores es muy escasa y se limita a la descripción de casos.

Según nuestros resultados, el riesgo de fracaso del TAS es dos veces mayor en los pacientes con una infección de prótesis en miembro superior, en comparación con aquellos pacientes con una infección de prótesis en miembro inferior. Concretamente, encontramos fracaso del TAS en el 77,8% (7 fracasos en 9 pacientes) de las IPAs en miembros superiores en comparación con el 40,3% de las infecciones de prótesis de miembro inferior (118 fracasos en 293 pacientes).

Dado el bajo número de pacientes en esta categoría no creemos que, en el momento actual, la localización del implante deba ser un factor definitivo en la toma de decisiones. No obstante,

sería necesario completar la información con una mayor casuística de pacientes con TAS por IPAs en miembros superiores para verificar si los resultados son peores.

Además de la localización de la IPA, en nuestro estudio evaluamos el riesgo de fracaso del TAS según el estado de cementación de la prótesis, sin encontrar diferencias significativas. Ningún estudio publicado previamente evalúa el riesgo de fracaso del TAS según la cementación de la prótesis. De forma global, el estado de cementación de la prótesis, como factor de riesgo para la infección de una prótesis articular tras la artroplastia, muestra resultados controvertidos (19,134).

El peor estado de la estructuras periarticulares y la alteración de la inmunidad local, entre otros, son factores que podrían determinar una peor evolución clínica en los pacientes en los que la artroplastia es de revisión frente a las artroplastias primarias. De hecho, se encuentra descrito en la literatura una mayor tasa de IPAs en las cirugías de revisión frente a las primarias (193–195). Sin embargo en nuestro estudio, el TAS en una IPA sobre prótesis de revisión no presentó una mayor tasa de fracaso en comparación con el TAS realizado sobre una IPA de una prótesis primaria.

En cuanto al tipo de prótesis, existen datos en la literatura sobre un mayor fracaso de las prótesis tumorales frente las prótesis estándares. Graci C *et al.* (196) observaron una mayor tasa de IPA tras la artroplastia en los pacientes con prótesis tumorales frente a los pacientes con prótesis estandar. En el contexto del TAS, la serie descrita por Wouthuyzen-Bakker M *et al.* (144) mostró resultados similares, con mayor tasa de fracaso del TAS en aquellos pacientes que tenían una infección de prótesis tumoral frente aquellos pacientes con una prótesis no tumoral. Nuestro estudio no recogió la información relacionada con el tipo de prótesis, por lo que no disponemos de evidencias para apoyar esta conclusión.

No se encuentra estandarizado el manejo quirúrgico necesario antes de iniciar el TAS, pero los estudios que incluyeron un mayor porcentaje de pacientes a los que se les había realizado un desbridamiento antes de iniciar el tratamiento supresor, presentaron tasas de éxito del TAS más altas (88,136,137,143,145). El realizar un desbridamiento antes de iniciar el TAS aportaría un mejor control del foco de la infección (se reduce el inóculo bacteriano y se facilita la difusión de los antibióticos al tejido infectado) además de facilitar la recogida de muestras con mayor rendimiento para identificar microbiológicamente la etiología de la IPA. De forma similar, el recambio de los elementos móviles en las cirugías donde se realiza un desbridamiento ha sido asociado a una disminución en la tasa de fracasos en las IPAs manejadas con DAIR (197). En

nuestro estudio, sin embargo, no encontramos que el desbridamiento previo a iniciar un TAS se relacionase con mejores resultados.

✓ Factores relacionados con el microorganismo responsable de la IPA: Microorganismos distintos a los cocos Gram positivos como factor de riesgo asociado al fracaso del TAS.

Además de ser uno de los microorganismos más frecuentemente aislado, *S. aureus* ha sido descrito en varios estudios como factor de riesgo para el fracaso del TAS (88,140,144). En nuestro estudio no observamos diferencias en el éxito o fracaso del TAS relacionadas con *S. aureus* como responsable de la IPA. Por el contrario, encontramos una relación significativa con el fracaso del TAS en los pacientes que tenían una infección de prótesis debida a microorganismos distintos a los cocos Gram positivos (CGP). Tal vez disponemos de más y mejores alternativas terapéuticas con buena biodisponibilidad para el tratamiento de la IPA por cocos Gram positivos, que por bacilos Gram negativos.

Finalmente, un porcentaje considerable de los fracasos del TAS en nuestra cohorte no fueron documentados microbiológicamente. Una posible explicación es que, tal vez, muchos de los pacientes con fracaso del TAS acaban siendo manejados con retirada del implante y los cultivos podrían resultar negativos por la antibioterapia previa prolongada.

✓ Otros factores.

Clásicamente, la presencia de una fístula se ha relacionado con una IPA cronicada, motivo por el que la tasa de fracasos es mayor si se realiza un desbridamiento como procedimiento con intención curativa (138). Pradier M *et al.* (143,145) hacen referencia en sus estudios a un potencial aumento del riesgo de sepsis al tratar con antibióticos a los pacientes con IPAs crónicas y fístulas, basándose en que el cierre de la fístula podría suponer un foco no drenado de la infección. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos ninguna asociación entre la presencia de una fístula y un mayor riesgo de fracaso o éxito del TAS.

En general, los síntomas de la IPA, como describimos en la figura 26, mostraron en los pacientes de la cohorte un beneficio del TAS, incluso en el subgrupo de pacientes que fracasaron, quizás por el descenso de la PCR o un menor débito a través de la fístula.

En función de nuestros datos tampoco se deduce que el iniciar el TAS con la administración de antibióticos intravenosos condicione un mejor pronóstico del TAS.

En nuestro estudio, no encontramos mayor fracaso del TAS en aquellos pacientes que utilizaron pautas “libres de rifampicina” en las IPAs por cocos Gram positivos, ni tampoco en aquellas tratadas con otros antibióticos diferentes de quinolonas en las IPAs por bacilos Gram negativos. Tanto la rifampicina como las quinolonas se utilizan en las IPAs por su actividad frente a bacterias en crecimiento estacionario, características de las biopelículas, con el objetivo de conseguir la erradicación microbiológica y la curación clínica. Sin embargo, el TAS tiene como objetivo controlar los síntomas de tal manera que es posible que cualquier tratamiento antibiótico capaz de inhibir bacterias planctónicas de la parte más “superficial” de la biopelícula pueda conseguir reducir la actividad del biofilm y por ende, la actividad inflamatoria local.

Cabe destacar que nuestra cohorte describe una serie retrospectiva basada en datos clínicos, no siendo posible capturar variables microbiológicas, biológicas o anatómicas que podrían haber sido decisivas para determinar el fracaso del TAS como, por ejemplo, la capacidad de formar biofilm sobre el dispositivo protésico, determinantes de virulencia de los microorganismos que produjeron la IPA, el grado de vascularización o calidad de los tejidos blandos periprotésicos, entre otros.

Como hemos advertido previamente, la falta de protocolos y la poca evidencia disponible del TAS conducen a un manejo médico-quirúrgico heterogéneo. Analizamos esta posibilidad en nuestro estudio mediante el análisis de la variabilidad de fracasos entre los hospitales medido según la mediana del OR (MOR). Observamos una MOR de 1,5. Este valor indica que el riesgo de fracaso en un hospital aumenta, de mediana, un 50% según el centro donde el paciente hubiera sido tratado. Ello sugiere que existen diferencias en el manejo e indicación del TAS entre los hospitales.

Los pacientes de nuestro hospital que recibieron TAS por una IPA tuvieron un 8% menos de fracasos que los pacientes tratados en otros hospitales, aunque sin llegar a mostrar una diferencia significativa, de forma global ni por subgrupos. El manejo de la patología infecciosa osteoarticular en el Hospital Universitario Ramón y Cajal es multidisciplinar. En él participan traumatólogos, microbiólogos y médicos expertos en patología infecciosa. La disponibilidad del servicio de Enfermedades Infecciosas es diaria, de manera que los traumatólogos tienen la posibilidad de contar, en cualquier momento, con asesoría experta ante la sospecha de una infección osteoarticular. De forma paralela, Microbiología informa a E. Infecciosas de todos los resultados de los cultivos de muestras quirúrgicas y líquidos de artrocentesis. Esta estrecha relación permite evaluar rápidamente la situación clínica de cada paciente. Una vez tomada la decisión clínica sobre el manejo de la IPA, el paciente es seguido como interconsulta durante el

ingreso hospitalario, donde se reevalúa diariamente su evolución clínica. Tras el alta hospitalaria, el paciente es seguido de forma ambulatoria, tanto por Traumatología como por Enfermedades Infecciosas, a menudo mediante citas compartidas. En la consulta se reevalúa la recuperación funcional, la evolución de la herida quirúrgica, la tolerabilidad a los antibióticos y el cumplimiento terapéutico. Finalmente, todo ello es coordinado en una reunión mensual de los integrantes del equipo donde no solo se valoran los nuevos pacientes con IPA, si no también se reevalúa a aquellos pacientes que se encuentran pendientes de una nueva cirugía o seguimiento clínico. Estudios recientes han puesto de manifiesto que la existencia de equipos multidisciplinares de infección osteoarticular mejoran los resultados clínicos (198).

5. Causas del fracaso del TAS.

Los motivos a los que se atribuyó el fracaso con el TAS los pacientes de nuestra serie fueron documentados por los investigadores en algo menos de la mitad de los casos, lo que limita obviamente el análisis. Resulta llamativo que en otros estudios sobre TAS apenas se aborda esta cuestión.

El abandono o suspensión del antibiótico fue el principal motivo de “fracaso” del TAS y ocurrió en 21 de los 125 fracasos. Cabría sumar a esta cifra 9 casos de mal cumplimiento terapéutico. Como se encuentra descrito en la introducción, el objetivo del TAS consiste en alcanzar un control sintomático en un paciente con una IPA que se asume no está curada. Por tanto, la suspensión “programada” o el abandono del tratamiento no constituiría en sentido estricto un fracaso del TAS (aunque sí, propiamente de la estrategia). En nuestra serie hubo 28 pacientes (9,3%) que suspendieron el TAS por indicación del médico prescriptor, o por parte del paciente sin especificar en la historia clínica el motivo; de ellos, 12 pacientes (42,8%) fracasaron durante el seguimiento, como comentamos al inicio del párrafo. No podemos descartar que la tasa de fracaso de los pacientes que suspendieron el TAS esté infraestimada ya que, como comentamos previamente, el seguimiento clínico de los pacientes que se mantuvieron asintomático sin TAS fue menor comparado con el seguimiento de la cohorte global.

Por otro lado, el desarrollo de resistencias fue un motivo poco frecuente del fracaso del TAS (23,1% de los fracasos documentados microbiológicamente, y el 5,0% de toda la cohorte). Únicamente Pradier M *et al.* (145) analizan este motivo como razón de fracaso del TAS. En su estudio se atribuye el fracaso a una resistencia del antibiótico con el que realizaban el TAS en el 6,4% de los casos.

Resulta interesante, en cualquier caso, que el desarrollo de resistencias sea una causa infrecuente de fracaso del TAS en circunstancias que, en principio, favorecerían su aparición como son la presencia de un cuerpo extraño y la duración prolongada del tratamiento. Es posible que ello se deba a un bajo inóculo o a una tasa de replicación bacteriana baja.

En nuestra cohorte no encontramos ningún antibiótico que se asociase con mayor frecuencia al desarrollo de resistencia del antibiótico con el que realizaban el TAS, pero debe tenerse en cuenta que el número de pacientes que fracasaron por este motivo fue bajo.

Finalmente, otro motivo documentado del fracaso del TAS fue la infección por microorganismos no sospechados o resistentes al tratamiento elegido para el TAS, que no fueron identificados en los cultivos previos al inicio del TAS. Estos fracasos del TAS no son anticipables. La

implementación en las técnicas diagnósticas microbiológicas podría solventar, o al menos disminuir, el número de pacientes que fracasan por este motivo. Este hecho también constituye un argumento a favor de realizar un desbridamiento antes de comenzar el TAS pues permitiría una adecuada toma de muestras para el estudio microbiológico.

Las razones por las que el TAS fracasa en pacientes que cumplen el tratamiento y en los que no se desarrollan resistencias podrían guardar relación con aspectos anatómicos o fisiológicos locales (pobre vascularización, mala penetración del antibiótico en el lugar de la infección, pérdida de actividad del antibiótico en determinadas condiciones bioquímicas...) que no es posible dilucidar mediante información clínica retrospectiva.

6. Seguridad del tratamiento antibiótico supresor.

La seguridad del empleo prolongado de antibióticos es un elemento clave para considerar el TAS como una alternativa terapéutica. El beneficio del TAS sobre el control sintomático debe superar los riesgos de los efectos adversos del uso prolongado de antibióticos. Sin embargo, no se dispone de mucha información sobre este aspecto en la literatura médica. A continuación, resumimos los datos disponibles sobre seguridad a largo plazo de los antibióticos, con independencia de la indicación clínica.

6.1) Evidencias del tratamiento antibiótico prolongado según la clase de antibiótico.

Tetraciclinas: La doxiciclina es la tetraciclina de la que más evidencia disponemos en su uso para el TAS. Entre los efectos adversos más destacados de las tetraciclinas se encuentran la intolerancia gastrointestinal en forma de náuseas y vómitos, y menos frecuente un aumento del riesgo de úlceras o erosiones esofágicas (199). La cefalea, reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad son otros de los efectos adversos frecuentes descritos. Menos frecuentes son las alteraciones hematológicas como la anemia hemolítica, acúfenos o hepatotoxicidad. La mayor evidencia disponible sobre la seguridad de las tetraciclinas se deriva de su uso en el acné (200). Dado su mayor espectro, también se ha empleado en el tratamiento de las IPAs la minociclina. Su uso se asocia a más efectos adversos que la doxiciclina, particularmente por la aparición de pigmentación cutánea (201).

Cotrimoxazol: La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol se ha utilizado para numerosas indicaciones tanto en infecciones bacterianas como parasitarias, en tratamiento o en profilaxis, y tanto por vía oral como intravenosa (202–204). Entre los efectos adversos más frecuentemente descritos se encuentra la intolerancia oral (sobre todo en aquellas indicaciones en las que se administra a dosis altas) y las reacciones de hipersensibilidad (205). Menos frecuentes son las alteraciones hematológicas como la aplasia medular. En los últimos años ha sido descrito un aumento del riesgo de muerte súbita por hiperpotasemia, sobre todo en pacientes que tomaban de forma concomitante algún fármaco que actuaba a nivel del sistema renina-angiotensina, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del sistema renina angiotensina (ARA-II) (206–208).

Quinolonas: Las quinolonas se emplean frecuentemente en las infecciones osteoarticulares, ya que ofrecen una buena biodisponibilidad en el hueso (131). Tanto el levofloxacino como el ciprofloxacino muestran una adecuada tolerancia con baja frecuencia de efectos adversos

(209,210). En ocasiones pueden producir intolerancia gastrointestinal y se encuentra descrita la hepatotoxicidad, aunque con una frecuencia de 1/100-1/1.000 pacientes. El uso de quinolonas se ha asociado a un mayor riesgo de tendinopatía, que incluso se incrementa en situaciones de insuficiencia renal (211). Recientemente la FDA ha alertado de un aumento en la incidencia de rotura de aneurisma de aorta en relación al consumo de quinolonas, aunque la incidencia se sitúa entre 9-300 eventos por cada 100.000 pacientes al año, con una incidencia variable según la coexistencia con otros factores de riesgo cardiovascular (212).

Betalactámicos: Los betalactámicos son los antibióticos más utilizados en las series que describen el TAS en las IPAs (135–137,139). Muestran una peor biodisponibilidad en el hueso comparado con las quinolonas y el cotrimoxazol (131). En general, los efectos adversos son similares para todos los betalactámicos. La intolerancia gastrointestinal y las reacciones de hipersensibilidad son los efectos adversos más frecuentemente descritos (213,214). Algunos efectos adversos menos frecuentes son la leucopenia y la nefritis tubulointerstitial. Una de las indicaciones a partir de la cuál disponemos de mayor evidencia sobre la seguridad de los betalactámicos en tratamientos prolongados es en la actinomicosis torácica (215,216).

Clindamicina: Existe poca evidencia sobre el tratamiento prolongado con la clindamicina, y la mayoría de las series se refieren al uso de la clindamicina en la hidradenitis supurativa (217). Algunas de las series combinan la clindamicina y la rifampicina, mostrando bajas tasas de suspensión por efectos adversos (218). Concretamente en la IPA, la combinación de la clindamicina con la rifampicina también ha sido explorada, mostrando buena tolerancia (125,219). El efecto adverso más frecuente de la clindamicina es la intolerancia gastrointestinal (220). Por otro lado, la clindamicina se asocia con frecuencia a la diarrea por *C. difficile*, aumentando hasta veinte veces el riesgo frente a otros antibióticos, según un metaanálisis publicado en 2013 (221).

Linezolid: Los efectos adversos del linezolid durante tratamientos prolongados son frecuentes, y a menudo irreversibles. La neurotoxicidad y la alteración hematológica son los más comunes (222). Otros efectos adversos menos frecuentes son la neuritis óptica y la acidosis láctica. Es necesario tener en cuenta, que en determinados grupos de pacientes como aquellos con insuficiencia renal, la toxicidad por el linezolid puede ocurrir de forma más temprana en comparación con aquellos pacientes sin insuficiencia renal (223). También presentan el inconveniente de interacciones medicamentosas con otros fármacos como con los inhibidores de la monoaminoxidasa. Por otro lado, el linezolid ha sido utilizado a dosis más bajas en pacientes con tuberculosis multirresistente, permitiendo tratamientos más prolongadas (224).

Fuera de este contexto, la evidencia sobre el uso prolongado del linezolid es escasa. Vazquez JA *et al.* publicaron una serie de casos donde el linezolid se utilizó como tratamiento de infecciones que precisaban antibioterapia prolongada, manteniendo el antibiótico durante una mediana de 80 días (50-254 días) (225). Recientemente ha sido comercializado el tedizolid, una nueva oxazolidinona que parece mostrar un mejor perfil de seguridad en comparación con el linezolid (226), aunque aún no disponemos de datos suficientes sobre la seguridad de este antibiótico en tratamientos prolongados.

Macrólidos: Los macrólidos son antibióticos poco utilizados para el tratamiento de la infección osteoarticular, pero disponemos de evidencia suficiente sobre su uso en tratamientos prolongados en pacientes con bronquiectasias y EPOC (227,228). La intolerancia gastrointestinal, y concretamente la diarrea, es el efecto adverso más frecuente (229,230). Los macrólidos son metabolizados por medio del citocromo CYP3A por lo que presentan numerosas interacciones medicamentosas. La hipoacusia es un efecto adverso poco frecuente, pero descrito hasta en un 6% de los pacientes que reciben azitromicina (228). Tradicionalmente se ha considerado que los macrólidos podrían prolongar el intervalo QT aumentando el riesgo de arritmias (231), aunque algún estudio sugiere que este resultado podría estar sobrestimado por otros factores de riesgo cardiovascular (232).

Glucopéptidos: Existe poca evidencia disponible sobre el uso de los glucopéptidos en el TAS, debido a que la única forma de administrar estos fármacos es por vía parenteral. La información relacionada con el uso de glucopéptidos en tratamientos prolongados se refiere a la descripción de casos, como la publicación de Allen J *et al.* (233) donde muestran los resultados de un paciente con una infección crónica de cadera manejada con DAIR y seguido de TAS con una dosis semanal de teicoplanina durante 14 meses. Entre otros glucopéptidos se encuentra la dalbavancina, cuya vida media permitiría una utilización semanal o incluso bisemanal. En el estudio DALBUSE, cohorte retrospectiva de las prescripciones de dalbavancina post-comercialización, la dalbavancina fue prescrita con la indicación de una IPA en el 29% de la cohorte (234). La experiencia clínica de la dalbavancina como TAS es aún muy limitada, aunque se encuentra descrito su uso en tratamiento prolongados, siendo una opción segura y con buenos resultados (235,236).

Ácido fusídico: El ácido fusídico es poco utilizado en nuestro medio, pero fuera de España se utiliza con frecuencia como un antibiótico con actividad antiestafilocócica. Los datos relacionados con su seguridad son escasos. Existen varios casos reportados de neutropenia

todos ellos en combinación con flucloxacilina aunque sin confirmar la hipótesis de un posible efecto sinérgico (237,238).

Fosfomicina: No hay evidencia disponible en el ámbito de la infección osteoarticular, pero hay datos suficientes en pacientes con prostatitis crónica donde indican que es un fármaco bien tolerado en tratamientos prolongados (239). No suele producir efectos adversos en su administración oral, siendo la diarrea el descrito con mayor frecuencia (240).

6.2) Rifampicina como tratamiento en combinación.

La rifampicina combinada con otro antibiótico ha sido utilizada de forma muy variable como parte del TAS, concretamente del 0% hasta el 84% según la serie (88,138,144). Nguyen S *et al.* (241) compararon de forma retrospectiva los pacientes que habían recibido tratamiento para una infección osteoarticular con rifampicina en combinación con el cotrimoxazol o el linezolid. La rifampicina se toleró bien, observando únicamente una mayor frecuencia de anemia en el grupo que combinaba la rifampicina con el linezolid en comparación con la combinación con cotrimoxazol (media de duración de tratamiento de 17 y 15 semanas, respectivamente).

Otras patologías infecciosas donde la rifampicina ha sido utilizada en combinación con otros antibióticos de forma prolongada son la infección tuberculosa y la brucelosis. Además de ello, ya comentamos la utilidad de la rifampicina en combinación con la clindamicina en la hidradenitis supurativa (218).

La rifampicina es un inductor de numerosas enzimas, y concretamente es el inductor más potente del citocromo P450 (CYP450), por lo que es necesario comprobar siempre las posibles interacciones medicamentosas antes de su prescripción (242). Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentra la intolerancia gastrointestinal, el aumento de enzimas hepáticas, la urticaria, mareos y la cefalea. La citólisis puede variar desde un hallazgo analítico, hasta una insuficiencia hepática que obligue a suspender el fármaco. Entre sus características, no tóxicas, destaca la capacidad de teñir los líquidos corporales de un color anaranjado.

En nuestra cohorte, la rifampicina fue pautaada en el 23% de la cohorte y siempre en combinación con otro antibiótico. Según nuestra experiencia, entre los pacientes que presentaron algún efecto adverso, la rifampicina era el segundo antibiótico en frecuencia que formaba parte del TAS. La mayoría de los efectos adversos observados fueron gastrointestinales.

6.3) Pautas intermitentes.

No existe evidencia en la literatura sobre la efectividad y seguridad de las pautas intermitentes de antibiótico para la Infección de las prótesis articulares. Como ya se ha mencionado previamente, algunas series reportan fracasos coincidiendo con la suspensión del TAS (88).

En otros ámbitos de las enfermedades infecciosas, como en las infecciones de orina de repetición, el uso de pautas intermitentes de antibiótico se ha asociado a una menor aparición de efectos adversos en comparación con la administración continua (150). Por otro lado, los estudios clínicos que usan pautas de antibióticos administradas de forma intermitente no hacen referencia al potencial desarrollo de resistencias, mientras que algunos estudios microbiológicos apoyarían esta premisa (151,243).

Según nuestros datos, los efectos adversos que ocurrieron en los pacientes que recibían pautas de TAS intermitentes fueron similares a aquellos que presentaban los pacientes que mantuvieron el tratamiento de forma continua. No existiría, por tanto, una ventaja clínica en cuanto a la disminución de la toxicidad farmacológica, si bien es cierto que permitiría una posología más cómoda. A pesar de ello, y como hemos comentado previamente, la eficacia de esta estrategia es aún incierta.

6.4) Evidencia de la seguridad del TAS en la IPA.

El uso de los distintos tipos de antibióticos para el TAS en los estudios previos ha sido muy heterogéneo. No existe evidencia sobre la superioridad (o inferioridad) de una pauta antibiótica de tratamiento supresor en comparación con otra. Por ello, la elección del antibiótico debe ser individualizada según el tipo de infección, microorganismo y perfil más adecuado de tolerancia y seguridad para cada paciente.

Las tetraciclinas son los antibióticos de los que más evidencia disponemos como antibiótico para el TAS. De hecho, las cohortes publicadas por Pradier M *et al.* en 2017 y 2018 recogen pacientes que únicamente recibieron tratamiento supresor con tetraciclinas (143,145). En la serie se describe un 15-18% de efectos adversos, sobretodo relacionados con fotosensibilidad e intolerancia gastrointestinal.

Los betalactámicos también han sido elegidos los fármacos para pautas de TAS, aunque de forma más variable. Prendki V *et al.* (142) recogen en su cohorte un subgrupo de 94 pacientes que

reciben TAS con betalactámicos, aunque realizan el análisis de forma global y no aportan datos sobre su seguridad.

Nuestro estudio, además de ser la cohorte de TAS descrita con mayor tamaño muestral, aporta información de un periodo de seguimiento más prolongado comparado con otras series, concretamente 36,5 meses de mediana frente a 22,5 meses de media en el estudio de Pradier M *et al.* (145), o 21 meses de mediana del estudio de Wouthuyzen-Bakker M *et al.* (144). Únicamente es superado por el estudio de Rao N *et al.* (137) donde mantuvieron el tratamiento antibiótico supresor durante una mediana de 52,6 meses, aunque con un amplio rango de seguimiento (6-128 meses) y pequeño tamaño muestral (36 pacientes).

La información relacionada con el manejo de los efectos adversos y necesidad de suspender el TAS en el caso de acontecimientos inesperados es escasa. Wouthuyzen-Bakker M *et al.* (144) hacen referencia en su artículo a la desaparición de los efectos adversos tras la modificación de la pauta del TAS con la que se encontraban los pacientes de su cohorte. Mientras que Prendki V *et al.* (142) describen una tasa de suspensión o modificación del TAS en el 18,4% de los pacientes de su serie.

En nuestra cohorte, los antibióticos mostraron una adecuada tolerabilidad, poca toxicidad y baja incidencia de infección por *Clostridiodes difficile*. Pocos pacientes suspendieron el TAS en nuestro estudio debido a la aparición de efectos adversos del régimen con el que realizaban el tratamiento supresor (5,6%). La mayoría de los pacientes tenían alternativas terapéuticas al antibiótico con el que realizaban el TAS que permitió su modificación. Bien es cierto que haber recibido TAS durante menos de 6 meses fue un criterio de inclusión en el estudio, de manera que es probable que en nuestra cohorte se esté subestimando la incidencia de efectos adversos del TAS.

Los médicos participantes en el estudio fueron expertos en patología infecciosa, y por tanto conocedores de los potenciales efectos adversos e interacciones de los antibióticos. Ello, probablemente, haya contribuido a una elección y monitorización de los antibióticos como tratamiento supresor más adecuada, lo que debe ser tenido en cuenta en la interpretación de los resultados.

7. Colonización e infección por microorganismos multirresistentes durante el tratamiento antibiótico supresor.

7.1) Efectos sobre la microbiota intestinal.

La evidencia disponible del impacto de los antibióticos sobre la microbiota intestinal en la práctica clínica habitual se refiere, en la mayoría de los estudios, a tratamientos antibióticos con una duración limitada. Son pocos los estudios que observan los efectos del tratamiento antibiótico a largo plazo.

A continuación se muestra una revisión sobre los efectos en la microbiota intestinal según la clase de antibióticos:

Tetraciclinas: Las tetraciclinas fueron comparadas con el metronidazol en un estudio realizado sobre la microbiota intestinal de ratones, mostrando una alteración más prolongada que el comparador (244). En cambio, el efecto que producía sobre la riqueza y la uniformidad de la microbiota era más modesto que el metronidazol. En el estudio de Young *J et al.* (245) analizaron muestras de heces de pacientes que habían recibido tetraciclinas en dosis y duración distinta, comparado con pacientes que no habían recibido antibióticos. En sus resultados observaron una escasa variación, a nivel taxonómico de género, en la composición de la microbiota intestinal.

Cotrimoxazol: Los efectos del cotrimoxazol sobre la microbiota intestinal aparecen descritos en un ensayo clínico en el que aleatorizaron a niños con otitis crónica a recibir el antibiótico durante 6-12 semanas frente a no recibir antibiótico (246). En el estudio observaron un aumento de la resistencia a cotrimoxazol, a los aminoglucósidos y al ciprofloxacino en el grupo de niños que recibieron antibiótico, si bien es cierto que la resistencia disminuyó en los siguientes meses tras la suspensión del antibiótico, hasta igualarse al grupo control. Otro ejemplo del impacto del cotrimoxazol sobre la microbiota intestinal son los resultados del estudio de Powis *et al.* (243) donde observaron un aumento de la resistencia del cotrimoxazol en enterobacterias en las muestras de heces de pacientes con infección por VIH que se encontraban en profilaxis con cotrimoxazol. Igualmente se describe una disminución en la diversidad de la microbiota intestinal en un estudio observacional donde evaluaban los efectos que tenía el antibiótico en mujeres con infecciones de orina de repetición y en profilaxis con cotrimoxazol durante al menos doce meses (247).

Quinolonas: El tratamiento con quinolonas modifica la microbiota intestinal y se encuentra descrita la detección de cepas resistentes, aunque no queda claro si el mecanismo de resistencia se debe a una selección de las cepas debido a la presión del antibiótico o por la adquisición de

algún mecanismo de resistencia (248). Las quinolonas parecen aumentar la abundancia en la microbiota intestinal de *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp. y *Enterobacter* spp., mientras que disminuyen la abundancia de *E. coli* y de los microorganismos anaerobios (249).

Betalactámicos: Las modificaciones que producen los betalactámicos sobre la microbiota intestinal son heterogéneas según el antibiótico concreto del que se trate. La amoxicilina aumenta la diversidad de las bacterias *Enterococcus* spp. y *Enterobacterales* excepto el *E. coli*, en la mayoría de los estudios (250). En cuanto a las cefalosporinas, las concentraciones en heces difieren según la clase, lo que produce que los cambios sobre la microbiota sean distintos; en general, todas las cefalosporinas aumentan la abundancia de la especie *Enterococcus* spp. (251). Además de las modificaciones en la abundancia y en la diversidad que pueden producir los antibióticos sobre la microbiota intestinal, se describe la aparición de microorganismos multirresistentes como las enterobacterias con hiperproducción de AmpC durante el tratamiento con ceftriaxona (252). Los betalactámicos son los antibióticos que inducen más cambios sobre la microbiota intestinal hacia una menor diversidad, favoreciendo el incremento de *Clostridioides* (253). En el caso de la piperacilina/tazobactam las modificaciones que producen pueden mantenerse de forma prolongada tras la suspensión del antibiótico (254).

Clindamicina: Diversos estudios han mostrado un aumento en la tasa de resistencia a la clindamicina tras el uso del antibiótico. Esta modificación sobre la microbiota intestinal puede permanecer hasta 24 meses después de haber finalizado el antibiótico (255). La clindamicina también produce una importante alteración en la abundancia de las bacterias anaerobias (249).

Linezolid: La información sobre los cambios que produce el linezolid sobre la microbiota intestinal es escasa. Se encuentra descrito el desarrollo de resistencia al linezolid en *Enterococcus* spp. en paciente que recibieron el antibiótico, independiente de si la administración fue oral o intravenosa (256,257).

Macrólidos: La claritromicina es el antibiótico con efecto más prolongado sobre la microbiota intestinal según el metaanálisis publicado por Zimmermann P *et al.* (249). En cuanto al tipo de macrólido, no parece que existan diferencias entre las modificaciones que produce la azitromicina frente a la claritromicina, como muestra el estudio publicado por Matute A *et al.* (258) donde ambos antibióticos fueron administrados a voluntarios sanos durante 3 y 7 días, respectivamente. Por otro lado, los macrólidos han sido tema de debate por su efecto inmunomodulador y su efecto en la progresión de patologías respiratorias (259).

Glucopéptidos: El tratamiento con vancomicina oral aumenta la diversidad de las especies *Bacteroides* y *Escherichia* posiblemente en relación con la erradicación de los grupos de bacilos

Gram positivos (253). Una característica de los glucopéptidos es la capacidad de inhibir al filo *Firmicute*, y por tanto el género *Clostridioides*. El efecto de la vancomicina sobre la microbiota intestinal es variable según el paciente, y puede permanecer hasta dos semanas después de haber suspendido el antibiótico (260). Sobre los efectos de la vancomicina administrada por vía intravenosa hay menos información, aunque cabe destacar un estudio de casos y controles publicado por Thuny F *et al.* (261) donde describen un aumento del peso en los pacientes con endocarditis infecciosa que recibieron tratamiento con vancomicina, en comparación con los pacientes que se trataron la endocarditis con otro antibiótico. Los autores especulan sobre la posibilidad de que esta ganancia ponderal ocurra en el contexto de modificaciones en la microbiota intestinal inducida por estos antibióticos. Finalmente, cabe destacar sobre los glucopéptidos, la descripción de un aumento de las cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a glucopéptidos en el contexto de tratamientos con vancomicina oral para la infección por *C. difficile* (262,263).

Ácido fusídico: No hay ninguna referencia en la literatura sobre los efectos del ácido fusídico en la microbiota intestinal.

Fosfomicina: La fosfomicina es un antibiótico hidrofílico por lo que se elimina prácticamente todo a través de la orina, alcanzando escasa concentración en heces. No se encuentra descrito en la literatura el desarrollo de resistencias a la fosfomicina tras el tratamiento con este antibiótico, a pesar de las modificaciones que puede producir en la abundancia de la microbiota intestinal (249).

Rifamicinas: La rifaximina altera poco la microbiota intestinal dado que no produce cambios en el metabolismo bacteriano. Además, aumenta la abundancia de bifidobacterias con lo que mejora la funcionalidad de la célula epitelial (264,265). A pesar de ello, en un estudio donde evaluaban los aislamientos microbianos de viajeros que regresaban al Reino Unido, observaron que la rifaximina podía seleccionar enterobacterias multirresistentes (266). En el contexto de la infección tuberculosa, la rifampicina muestra un rápido y prolongado impacto sobre la microbiota intestinal que se mantiene tras suspender los fármacos tuberculostáticos (267).

Otras vías de administración del TAS alternativas a la oral, como la administración intravenosa o subcutánea, tienen potencialmente menos impacto sobre la microbiota intestinal (180,233). A pesar de ello, la evidencia disponible al respecto es insuficiente para obtener conclusiones.

7.2) Efectos del tratamiento antibiótico prolongado y *Clostridioides difficile*.

El consumo de antibióticos se ha relacionado con un aumento en la incidencia de la infección por *C. difficile* (ICD). Actualmente la diarrea infecciosa por *C. difficile* es la primera causa de diarrea nosocomial (268). La importancia de la patología no se limita al episodio de ICD sino a la frecuencia con la que reaparecen los síntomas. La recurrencia tras un episodio inicial es estimada en algunos estudios en torno al 20-40%; a su vez, el 40-60% de estos pacientes experimentarán una segunda recurrencia, de tal manera que algunos pacientes encadenarán múltiples episodios (269). La ICD se ha asociado, por tanto, a una mayor frecuencia de reingresos y estancia hospitalaria. El aumento de la mortalidad, el consumo de los recursos sanitarios, el impacto económico y el empeoramiento en la situación clínica de los pacientes son otras de las consecuencias derivadas de la ICD (270–272).

La frecuencia con la que aparece la ICD varía según la clase de antibiótico. En varios metaanálisis se ha descrito a la clindamicina como el antibiótico de mayor riesgo para desarrollar una ICD, seguido de las cefalosporinas y quinolonas (273,274). En cambio, la rifampicina parece tener un efecto protector para la adquisición de una infección por *C. difficile* (154,275).

El tratamiento previo intravenoso con vancomicina podría disminuir la incidencia de ICD. Jamot *S et al.* (276) describieron una serie de 200 pacientes en quienes se había realizado trasplante de microbiota fecal (TMF). Encontraron que el haber recibido vancomicina en los dos meses previos al primer episodio de ICD era un factor que reducía el riesgo de necesitar un TMF en futuras recurrencia de una ICD.

Según nuestra experiencia, la incidencia de infección por *C. difficile* en los pacientes con TAS fue baja. A pesar de ello, debe tenerse presente la posibilidad de que aparezcan síntomas compatibles con una diarrea asociada a *C. difficile* durante el TAS.

La tabla 27 muestra, a continuación, un resumen de los efectos adversos según la clase de antibiótico y las modificaciones que producen sobre sobre la microbiota intestinal.

ANTIBIÓTICO	EFECTOS ADVERSOS		EFECTO SOBRE MICROBIOTA INTESTINAL	EVIDENCIA DEL TRATAMIENTO PROLONGADO
	FRECUENTE ≥1/10	POCO FRECUENTE 1/100-1000		
Tetraciclinas	Fotosensibilidad Nauseas/vómitos Cefalea	Anemia hemolítica. Eosinofilia Acúfenos. Artralgias/mialgias Hepatotoxicidad. Úlcera esófago	Efecto prolongado ↓ <i>Enterococcus</i>	Acné
Cotrimoxazol	Hiperpotasemia	Vómitos	Aparición de resistencias Disminuye diversidad ↓ <i>E. coli</i>	Profilaxis IS Otitis crónica ITUs de repetición
Quinolonas	Nauseas Diarrea	Alteración hematológica Disestesias/temblores/vértigo Sueño anormal. Alteración visual Acúfenos/hipoacusia Hepatitis. Fotosensibilidad	Aparición de resistencias Aumenta abundancia ↑ <i>Citrobacter</i> ↑ <i>Klebsiella</i> ↑ <i>Enterobacter</i> . ↓ <i>E. coli</i> , anaerobios	Infección osteoarticular
Betalactámicos		Vómitos Urticaria/prurito Leucopenia/trombopenia Erupción cutánea	↑enterobacterias ↑ <i>Enterococcus</i> ↑ <i>Candida</i> ↓Anaerobios Variable <i>E. coli</i> Selección AmpC	Actinomicosis torácica
Clindamicina		Vómitos/nauseas Erupción cutánea	Aparición de resistencias Efecto prolongado (24m) ↑ <i>Citrobacter</i> ↑ <i>Enterobacter</i> , ↑ <i>Klebsiella</i> ↓ <i>E. coli</i> , anaerobios	Hidradenitis supurada
Linezolid	Candidiasis. Fiebre Hipertensión. Anemia. Insomnio. Citólisis/colestasis Erupción cutánea Cefalea. Disgeusia Diarrea/nauseas	Infección por <i>c. Difficile</i> Pancitopenia Alteraciones en el campo visual Decoloración dentición	Aparición de <i>Enterococcus</i> resistente a linezolid	Tuberculosis multirresistente
Macrólidos	Diarrea	Candidiasis. Hipersensibilidad Leucopenia/eosinofilia Anorexia. Nerviosismo/insomnio Mareo/disgeusia/parestesia Alteración visual. Vértigo Hepatitis. Hiperpotasemia Dispepsia Hipersecreción salivar Erupción cutánea/prurito/ Hiperhidrosis. Mialgias/astenia	Claritromicina efecto más prolongado ↑ <i>Citrobacter</i> ↑ <i>Enterobacter</i> ↑ <i>Klebsiella</i> ↓ <i>E. coli</i> ↓Anaerobios ↓ <i>Enterococcus</i>	Infección de bronquiectasias
Glucopéptidos		Hipoacusia	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>E. coli</i> ↓ <i>Clostridium</i>	
Fusídico		Erupción cutánea/prurito	No datos	
Fosfomicina			↑ <i>Enterobacter</i> ↑ <i>Klebsiella</i>	Prostatitis crónica
Rifampicina		Vómitos/diarrea	↑Bifidobacterias ↓ <i>Veillonella</i> Aparición de resistencias	Infección OA Tuberculosis Brucelosis

Tabla 27: Resumen de efectos adversos según ficha técnica y modificaciones en la microbiota. ↓disminuye; ↑aumenta. ITUs: infecciones de orina de repetición; OA: osteoarticular; IS: inmunosupresión.

7.3) Efectos del TAS sobre la colonización por bacterias multirresistentes.

Según los datos de nuestra cohorte prospectiva, los pacientes en TAS presentaron con poca frecuencia colonización rectal por microorganismos multirresistentes habituales (enterococo resistente a glucopeptido, enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasa y *S. aureus* resistentes a meticilina). Sin embargo, los cultivos procedentes de muestras clínicas obtenidas en el transcurso del TAS aislaron, en algunas ocasiones, microorganismos resistentes al antibiótico empleado.

La resistencia de los microorganismos en las muestras de heces fue determinada a partir de cultivos selectivos para microorganismos multirresistentes, lo que indica una viabilidad de la bacteria y, probablemente, una cantidad apreciable de la misma. No disponemos de información sobre técnicas de metagenómicas que permitan la identificación de mecanismos de resistencia que podrían encontrarse en la microbiota, y no ser detectable en los cultivos convencionales. A pesar del tratamiento antibiótico prolongado de los pacientes de nuestra cohorte, la incidencia de ICD fue baja, y no se relacionó en ninguno de ellos con el fracaso del TAS.

Por tanto, aunque no sea frecuente la colonización por bacterias multirresistentes, si un paciente con TAS desarrolla una infección, debemos considerar la posibilidad de que esté implicada una bacteria resistente, especialmente una enterobacteria BLEE si se trata de una infección urinaria o intraabdominal.

8. Limitaciones del estudio.

- La principal limitación de nuestro estudio deriva de su carácter retrospectivo y la dificultad en reunir algunos detalles sobre la información relacionada con los efectos adversos. A pesar de ello, los investigadores que participaron en el estudio prestaron especial interés en recoger adecuadamente esta información, haciendo hincapié en si fue motivo para suspender el TAS.
- En un intento de homogeneizar los pacientes incluidos en el estudio y conseguir periodos largos de seguimiento, excluimos aquellos pacientes que realizaban TAS desde hacía menos de seis meses. Con este criterio de exclusión, pudieron quedar sin incluir pacientes que habrían fracasado precozmente con el TAS o no lo toleraron, sobreestimándose los resultados del TAS e infraestimando los efectos adversos.
- La aparición o persistencia de una fístula durante el seguimiento, fue considerada como criterio de fracaso del TAS. Quisimos evitar criterios subjetivos de la valoración del débito a través de una fístula que, por otra parte, puede variar mucho en el tiempo. Es posible que hubiera pacientes en los que la fístula redujese significativamente el débito, mejorando la calidad de vida del pacientes. Esos casos se han clasificado como fracasos, lo que puede haber infraestimado el efecto beneficioso del TAS en la cohorte.
- Se realizó un esfuerzo por parte de los investigadores y coordinadores del estudio para insistir en la definición de las variables solicitadas. Pero no podemos descartar, dado el elevado número de coinvestigadores, que haya podido existir alguna heterogeneidad en la recogida de algunas variables.
- Finalmente, la ausencia de grupo control impide cuantificar con precisión el beneficio del TAS frente a otras alternativas terapéuticas.

9. Fortalezas de nuestro estudio.

A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta la mayor evidencia disponible sobre el TAS en la IPA.

- Es la cohorte con mayor tamaño muestral publicada hasta el momento, y una de las cohortes con seguimiento del TAS más prolongado.
- Los criterios de inclusión fueron estrictos, es decir, únicamente fueron incluidos aquellos pacientes que tenían una IPA manejada sin cirugía potencialmente curativa.
- La revisión individualizada de cada caso por un mismo investigador-coordinador debe haber minimizado heterogeneidades en los criterios al cumplimentar la base de datos, y ha reducido el número de variables “perdidas”
- La definición pragmática de fracaso permite proporcionar una información útil para la toma de decisiones.
- Los factores asociados al fracaso del TAS fueron analizados teniendo en cuenta los eventos competitivos (fallecidos).
- Finalmente, el seguimiento realizado a los pacientes que se encontraban con TAS nos permitió analizar el éxito del TAS a lo largo del tiempo mientras los pacientes se encontraban con esta alternativa terapéutica.

10. Reflexiones.

El TAS es una opción terapéutica segura para aquellos pacientes en quienes se ha desestimado un tratamiento curativo para una IPA. Nuestro estudio muestra los beneficios que aporta el TAS, no sólo en términos de eficacia, sino también en seguridad a lo largo del tiempo. Al ser un estudio realizado fuera del contexto de los ensayos clínicos, los pacientes incluidos muestran la variabilidad propia de la vida real. Es por ello por lo que nuestros resultados son extrapolables a la práctica habitual en pacientes con una IPA en los que la curación no es un objetivo principal.

La patología osteoarticular infecciosa precisa de un manejo individualizado por su elevada complejidad en la toma de decisiones. A diferencia de otros escenarios de la patología infecciosa, la erradicación de la infección puede, paradójicamente, traducirse en peores resultados clínicos o exigir cirugías inaceptables para el paciente. El TAS, en estas situaciones puede ayudar a médicos y pacientes a manejar la situación.

Sin embargo, la indicación para SAT debe sopesarse cuidadosamente y evitar la tentación de utilizar esta estrategia para no afrontar una cirugía compleja pero potencialmente curativa. Sin duda, una correcta colaboración multidisciplinar y una adecuada comunicación con el paciente resultan imprescindibles para el manejo adecuado de esta patología.

Existe poca evidencia en la literatura sobre la seguridad de los antibióticos administrados de forma prolongada en la infección osteoarticular. Nuestro estudio muestra unos datos de seguridad, incluyendo la escasa incidencia de infección por *C. difficile* y colonización por microorganismos multirresistentes, que pueden ayudar a los médicos y a los pacientes a aceptar mejor la estrategia del TAS cuando está correctamente indicada.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El tratamiento antibiótico supresor (TAS) proporciona una eficacia aceptable en pacientes con una infección de prótesis articular (IPA) en los que, por alguna razón, el tratamiento quirúrgico necesario para erradicar la infección no se ha llevado a cabo o se considera insuficiente.
2. Los pacientes con IPA en los que el TAS es eficaz muestran un mejor control sintomático a largo plazo que aquéllos en los que el TAS fracasa.
3. Las tetraciclinas y cotrimoxazol son los antimicrobianos más frecuentemente empleados para el TAS en pacientes con IPA.
4. El TAS mostró peores resultados en pacientes menores de 70 años, en pacientes con IPA localizada en miembros superiores y en pacientes con infecciones producidas por microorganismo distintos a los cocos Gram positivos.
5. Ni el inicio de la antibioterapia por vía oral, ni a ausencia de un desbridamiento previo o la presencia de fístula al inicio del TAS se asocian a un fracaso del TAS.
6. Solo un pequeño porcentaje de los fracasos del TAS se deben al desarrollo de resistencia al antibiótico empleado. Esta causa de fracaso es aproximadamente igual de frecuente que presencia de microorganismos no sospechados resistentes al antibiótico empleado. En la mayor parte de las ocasiones no es posible determinar la causa del fracaso.
7. La ausencia de diferencias en la eficacia del TAS entre los antibióticos más frecuentemente empleados sugiere que la elección del tratamiento debe guiarse, esencialmente, por aspectos de seguridad, tolerabilidad y cumplimiento terapéutico de los antibióticos disponibles.
8. El hallazgo de heterogeneidad en los resultados del TAS en función del centro en que los pacientes fueron atendidos sugiere que existen diferencias relevantes en la indicación y manejo de los pacientes en los hospitales participantes.
9. En un contexto de administración y seguimiento por un experto en antibioterapia e infecciones osteoarticulares, el TAS se muestra como una alternativa segura. La toxicidad es una causa infrecuente de fracaso o suspensión del TAS, y en la mayoría de las situaciones es posible encontrar una alternativa terapéutica al antibiótico pautado.

10. A pesar de la exposición prolongada a los antibióticos, no es frecuente encontrar bacterias multirresistentes en las heces de los pacientes que reciben TAS. No obstante, las infecciones que presentan suelen ser debidas a microorganismos resistentes al antibiótico empleado en el TAS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional Estadística. Demografía y población. Cifras de población y Censos demográficos. Cifras de población. Últimos datos. 2016. Available from: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
2. World Population Prospects: The 2019 Revision. United Nations Population Division. 2019. <https://population.un.org/wpp/Maps/>. Available from: <https://population.un.org/wpp/Maps/>
3. Arias-de la Torre J, Capdevila A, Martínez O, Domingo L, Marinelli M, Robles N, et al. Una década del Registro de Artroplastias de Cataluña (RACat): exhaustividad, variabilidad y supervivencia de las prótesis entre 2005 y 2014. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2017;61(2):70–81.
4. Springer BD, Cahue S, Etkin CD, Lewallen DG, McGrory BJ. Infection burden in total hip and knee arthroplasties: an international registry-based perspective. *Arthroplast Today.* 2017;3(2):137–40.
5. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:52–6.
6. Wang F, Wang Y, Chen C, Chen H. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51:717–22.
7. Marang-Van de Mheen PJ, Bragan Turner E, Liew S, Mutalima N, Tran T, Rasmussen S, et al. Variation in Prosthetic Joint Infection and treatment strategies during 4.5 years of follow-up after primary joint arthroplasty using administrative data of 41397 patients across Australian, European and United States hospitals. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):1–8.
8. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(2):412–8.
9. Cordtz RL, Zobbe K, Højgaard P, Kristensen LE, Overgaard S, Odgaard A, et al. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):281–8.
10. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor SK, Foguet P, Porter M, et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection following knee replacement: an observational cohort study from England and Wales. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(6):589–600.
11. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):302–45.
12. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone M Lou. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 2005;20(3):46–50.
13. Dowsey MM, Choong PFM. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(1):153–8.
14. Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty. An analysis of 56,216 knees. *J Bone Jt Surg Am.* 2013;95(9):775–82.
15. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(7):1710–5.
16. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement. *Clin*

Orthop Relat Res. 2001;392(392):15–23.

17. Werthel JD, Lonjon G, Jo S, Cofield R, Sperling JW, Elhassan BT. Long-term outcomes of cemented versus cementless humeral components in arthroplasty of the shoulder. *Bone Jt J.* 2017;99B:666–73.

18. Badawy M, Espehaug B, Fenstad AM, Indrekvam K, Dale H, Havelin LI, et al. Patient and surgical factors affecting procedure duration and revision risk due to deep infection in primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):1–9.

19. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Bori G, Climent C, García-Velez DM, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(8):9–17.

20. Ariza J, Euba G, Murillo Ó. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(6):380–90.

21. 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;33(8):774–81.

22. del Toro M, Peñas C, Conce-Albarracín A, Palomino J, Brun F, Sánchez S, et al. Development and validation of baseline, perioperative and at-discharge predictive models for postsurgical prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:196–202.

23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.

24. Emori T, Culver D, Horan T, Jarvis W, Shite J, Olson D, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods. *Am J Infect Control.* 1991;19(1):19–35.

25. Zawadzki N, Wang Y, Shao H, Liu E, Song C, Schoonmaker M, et al. Readmission due to infection following total hip and total knee procedures: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(38):1–7.

26. Hungerer S, Kiechle M, Rüdén C Von, Militz M, Beitzel K, Morgenstern M. Knee arthrodesis versus above-the-knee amputation after septic failure of revision total knee arthroplasty: comparison of functional outcome and complication rates. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(443):1–7.

27. Helwig P, Morlock J, Oberst M, Hauschild O, Hübner J, Borde J, et al. Periprosthetic joint infection. Effect on quality of life. *Int Orthop.* 2014;38(5):1077–81.

28. Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg.* 2008;16(1):58–65.

29. Fischbacher A, Borens O. Prosthetic-joint infections: Mortality over the last 10 years. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(4):198–202.

30. Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP. Mortality during total knee periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2018;33:3783–8.

31. Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality during total hip periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2019;34(7):337–42.

32. Fernandez-Fairen M, Torres A, Menzie A, Hernandez-Vaquero D, Fernandez-Carreira JM,

- Murcia-Mazon A, et al. Economical Analysis on Prophylaxis, Diagnosis, and Treatment of Periprosthetic Infections. *Open Orthop J.* 2013;7(2):227–42.
33. Bozic KJ, Katz P, Cisternas M, Ono L, Ries MD, Showstack J. Hospital resource utilization for primary and revision total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg.* 2005;87(3):570–6.
34. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplast Arthroplast.* 2012;27(8):61–5.
35. Allepuz A, Serra-Sutton V, Espallargues M, Salvador X, Pons JMV. Artroplastias de cadera y rodilla en Cataluña desde 1994 a 2005. *Gac Sanit.* 2008;22(6):534–40.
36. Portal de Salud de la Comunidad de Madrid. Observatorio de resultados. 2019. Available from: <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/HospitalesFicha.aspx?ID=37>
37. Garrido-Gómez J, Arrabal-Polo MA, Girón-Prieto MS, Cabello-Salas J, Torres-Barroso J, Parra-Ruiz J. Descriptive analysis of the economic costs of periprosthetic joint infection of the knee for the public health system of Andalusia. *J Arthroplast.* 2013;28(7):1057–60.
38. Yan J, Bassler BL. Surviving as a Community: Antibiotic Tolerance and Persistence in Bacterial Biofilms. *Cell Host Microbe.* 2019;26:15–21.
39. Wi YM, Patel R. Understanding biofilms and novel approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of medical device-associated infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32:915–29.
40. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41:276–301.
41. Kumar A, Alam A, Rani M, Ehtesham NZ, Hasnain SE. Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. *Int J Med Microbiol.* 2017;307:481–9.
42. Harms A, Maisonneuve E, Gerdes K. Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure. *Research.* 2016;354(6318):1390.
43. Song Z, Borgwardt L, Høiby N, Wu H, Sørensen TS, Borgwardt A. Prosthesis infections after orthopedic joint replacement: the possible role of bacterial biofilms. *Orthop Rev (Pavia).* 2013;5(14):65–71.
44. Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections. *Int J Med Sci.* 2009;6(5):234–40.
45. Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics.* 1991;14(8):841–4.
46. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection.* 2003;31(2):99–108.
47. Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):845–50.
48. Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodriguez-Pardo D, Sorlí L, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):1–8.
49. Bryan AJ, Abdel MP, Sanders TL, Fitzgerald SF, Hanssen AD, Berry DJ. Irrigation and debridement with component retention for acute infection after hip arthroplasty. Improved results with contemporary management. *J Bone Jt Surg.* 2017;99:2011–8.
50. Uriarte I, Moreta J, Mosquera J, Legarreta MJ, Aguirre U, Martínez de los Mozos JL.

Debridement, antibiotics and implant retention for early periprosthetic infections of the hip: outcomes and influencing factors. *Hip Pelvis*. 2019;31(3):158–65.

51. Zeller V, Kerroumi Y, Meyssonier V, Heym B, Metten MA, Desplaces N, et al. Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint-infection microbiological patterns in a large cohort. *J Infect*. 2018;76:328–34.

52. Stévignton T, Mouton A, Meyssonier V, Kerroumi Y, Yazigi A, Aubert T, et al. Haematogenous prosthetic knee infections: Prospective cohort study of 58 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105:647–51.

53. Benito N, Mur I, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorli L, et al. The Different microbial etiology of prosthetic joint infections according to route of acquisition and time after prosthesis implantation, including the role of multidrug-resistant organisms. *J Clin Med*. 2019;8(673):1–15.

54. Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: Outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(11):1632–7.

55. Kim JH, Chun SK, Yoon YC, Lakhotia D, Shon WY. Efficacy of debridement for early periprosthetic joint infection after hip arthroplasty. *Hip Pelvis*. 2014;26(4):227–34.

56. Ji B, Xu B, Guo W, Rehei A, Mu W, Yang D, et al. Retention of the well-fixed implant in the single-stage exchange for chronic infected total hip arthroplasty: an average of five years of follow-up. *Int Orthop*. 2017;41(5):901–9.

57. Hsieh P, Lee MS, Hsu K, Chang Y, Shih H, Ueng SW. Gram-Negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1036–43.

58. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro M, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:911–9.

59. Ortega-Peña S, Colín-Castro C, Hernández-Duran M, López-Jácome E, Franco-Cendejas R. Características microbiológicas y patrones de resistencia en infecciones de prótesis articular en un hospital de referencia. *Cir Cir*. 2015;83(5):371–7.

60. Martínez-pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to Gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(11):4772–7.

61. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: From the workgroup of the musculoskeletal infection society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(11):2992–4.

62. Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014;29(7):1331.

63. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):1–25.

64. Bémer P, Léger J, Tandé D, Plouzeau C, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, et al. How many samples and how many culture media to diagnose a prosthetic joint infection: A clinical and microbiological prospective multicenter study. *J Clin Microbiol*. 2016;54(2):385–91.

65. Kheir MM, Tan TL, Ackerman CT, Modi R, Foltz C, Parvizi J. Culturing Periprosthetic Joint Infection: Number of Samples, Growth Duration, and Organisms. *J Arthroplasty*. 2018;33(11):3531–6.
66. Atkins BL, Athanasou N, Deeks J, Crook DWM, Simpson H, Peto TEA, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol*. 1998;36(10):2932–9.
67. Prieto-Borja L, Auñón Á, Blanco A, Fernández-Roblas R, Gadea I, García-Cañete J, et al. Evaluation of the use of sonication of retrieved implants for the diagnosis of prosthetic joint infection in a routine setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):715–22.
68. Higuera CA, Zmistowski B, Malcom T, Barsoum WK, Sporer SM, Mommsen P, et al. Synovial fluid cell count for diagnosis of chronic periprosthetic hip infection. *J Bone Jt Surg Am*. 2017;99(9):753–9.
69. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RSJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2008;90(8):1637–43.
70. Christensen CP, Bedair H, Valle CJD, Parvizi J, Schurko B, Jacobs CA. The natural progression of synovial fluidwhite blood-cell counts and the percentage of polymorphonuclear cells after primary total knee arthroplasty a multicenter study. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2013;95(23):2081–7.
71. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: The utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Jt Surg*. 2011;93(24):2242–8.
72. Li B, Chen F, Liu Y, Xu G. Synovial fluid α -defensin as a biomarker for peri-prosthetic joint infection: A systematic review and meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(6):702–10.
73. Chen Y, Kang X, Tao J, Zhang Y, Ying C, Lin W. Reliability of synovial fluid alpha-defensin and leukocyte esterase in diagnosing periprosthetic joint infection (PJI): A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(453):1–12.
74. Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Kampinga GA, Wagenmakers-Huizenga L, Jutte PC, Muller Kobold AC. Synovial calprotectin. *Bone Jt J*. 2017;99(5):660–5.
75. Palestro CJ. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: A review. *J Nucl Med*. 2016;57(9):1406–12.
76. Love C, Palestro CJ. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Clin Radiol*. 2018;71(7):632–46.
77. Cobo J, Del Pozo JL. Prosthetic joint infection: Diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:787–802.
78. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. *Int Orthop*. 2013;37(5):931–6.
79. Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, et al. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol*. 2011;24(4):579–84.
80. Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Following Hip and Knee Arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2016;47:505–15.

81. Karczewski D, Winkler T, Renz N, Trampuz A, Lieb E, Perka C, et al. A standardized interdisciplinary algorithm for the treatment of prosthetic joint infections. *Bone Joint J.* 2019;101-B:132–9.
82. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu JM, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(3):1–73.
83. Schoifet SD, Morrey BF. Treatment of infection after total knee arthroplasty by débridement with retention of the components. *J Bone Jt Surg.* 1990;73(1383–1390).
84. Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with débridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J bone Jt Surg.* 1998;80(9):1306–13.
85. Tattevin P, Crémieux A, Pottier P, Hutten D, Carbon C. Prosthetic Joint Infection: When Can Prosthesis Salvage Be Considered? *Clin Infect Dis.* 1999;29:292–5.
86. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or débridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;404:125–31.
87. Pavoni GL, Giannella M, Falcone M, Scorzoloni L, Liberatore M, Carlesimo B, et al. Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: Retrospective analysis of an 8-year experience. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(9):831–7.
88. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with “DAIR” (débridement, antibiotics and implant retention): Antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1264–71.
89. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis.* 2011;53:334–40.
90. Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Tornero E, García E, et al. Efficacy of débridement in hematogenous and early post-surgical prosthetic joint infections. *Int J Artif Organs.* 2011;34(9):863–9.
91. Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty.* 2011;26(6):104–8.
92. Kuiper JWP, Vos SJ (CJ), Saouti R, Vergroesen DA, Graat HCA, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (débridement, antibiotics, irrigation, and retention). Analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop.* 2013;84(4):380–6.
93. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013;56:182–94.
94. Achermann Y, Stasch P, Preiss S, Lucke K, Vogt M. Characteristics and treatment outcomes of 69 cases with early prosthetic joint infections of the hip and knee. *Infection.* 2014;42(3):511–9.
95. Ascione T, Pagliano P, Mariconda M, Rotondo R, Balato G, Toro A, et al. Factors related to outcome of early and delayed prosthetic joint infections. *J Infect.* 2015;70:30–6.
96. Waldman BJ, Hostin E, Mont MA, Hungerford DS. Infected total knee arthroplasty treated

- by arthroscopic irrigation and debridement. *J Arthroplasty*. 2000;15(4):430–6.
97. Hirsiger S, Betz M, Stafylakis D, Götschi T, Lew D, Uçkay I. The beneficence of mobile parts' exchange in the management of infected total joint arthroplasties with prosthesis retention (DAIR procedure). *J Clin Med*. 2019;8(226):1–10.
98. Choi HR, Von Knoch F, Zurakowski D, Nelson SB, Malchau H. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:961–9.
99. Tsang STJ, Ting J, Simpson AHRW, Gaston P. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip. A review of cohort studies. *Bone Jt J*. 2017;99-B(11):1458–66.
100. Duffy S, Ahearn N, Darley ES, Porteous AJ, Murray JR, Howells NR. Analysis of the KLIC-score. An outcome predictor tool for prosthetic joint infections treated with debridement, antibiotics and implant retention. *J Bone Jt Infect*. 2018;3(3):150–5.
101. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, et al. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(3):310–6.
102. Puhto A, Puhto T, Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clini*. 2011;18(11):1143–8.
103. Murillo O, Euba G, Calatayud L, Verdaguer R, Cabo J, Ariza J. The role of intraoperative cultures at the time of reimplantation in the management of infected total joint arthroplasty. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:805–11.
104. Tan TL, Gomez MM, Manrique J, Parvizi J, Chen AF. Positive culture during reimplantation increase the risk of subsequent failure in two-stage exchange arthroplasty. *J Bone Jt Surg*. 2016;98:1313–9.
105. Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. A positive bacterial culture during re-implantation is associated with a poor outcome in two-stage exchange arthroplasty for deep infection. *Bone Jt J*. 2017;99:1490–5.
106. Schindler M, Christofilopoulos P, Wyssa B, Belaieff W, Garzoni C, Bernard L, et al. Poor performance of microbiological sampling in the prediction of recurrent arthroplasty infection. *Int Orthop*. 2011;(35):647–54.
107. Ure KJ, Amstutz HC, Nasser S, Schmalzried TP. Direct-exchange arthroplasty for the treatment of infection after total hip replacement: An average ten-year follow-up. *J Bone Jt Surg*. 1998;80(7):961–8.
108. Leite PS, Figueiredo S, Sousa R. Prosthetic Joint Infection: Report on the One versus Two-stage Exchange EBJS Survey. *J Bone Jt Infect*. 2016;1:1–6.
109. Wolf M, Clar H, Friesenbichler J, Schwantzer G, Bernhardt G, Gruber G, et al. Prosthetic joint infection following total hip replacement: Results of one-stage versus two-stage exchange. *Int Orthop*. 2014;38(7):1363–8.
110. Gahlot N, Bahadur R. Prosthetic joint infection following total hip replacement. *Int Orthop*. 2014;38(11):2427–8.
111. Zahar A, Klaber I, Gerken AM, Gehrke T, Gebauer M, Lausmann C, et al. Ten-year results following one-stage septic hip exchange in the management of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2019;34(6):1221–6.

112. Raut V V., Orth MS, Orth MC, Siney PD, Wroblewski BM. One stage revision arthroplasty of the hip for deep gram negative infection. *Int Orthop.* 1996;20:12–4.
113. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Board T, Kay P, Wroblewski BM, et al. One- and two-stage surgical revision of peri-prosthetic joint infection of the hip: a pooled individual participant data analysis of 44 cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2018;33:933–46.
114. Pangaud C, Ollivier M, Argenson J. Outcome of single-stage versus two-stage exchange for revision knee arthroplasty for chronic periprosthetic infection. *Efort Open Rev.* 2019;4:495–502.
115. Lichstein P, Gehrke T, Lombardi A, Romano C, Stockley I, Babis G, et al. One-stage versus two-stage exchange. *J Orthop Res.* 2014;32(1):141–6.
116. Ji B, Zhang X, Xu B, Ren J, Guo W, Mu W, et al. The fate of immunocompromised patients in the treatment of chronic periprosthetic joint infection: a single-centre experience. *Int Orthop.* 2018;42:487–98.
117. Strange S, Whitehouse MR, Beswick AD, Board T, Burston A, Burston B, et al. One-stage or two-stage revision surgery for prosthetic hip joint infection - the INFORM trial: A study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17(90):1–7.
118. El-Husseiny M, Haddad FS. The role of highly selective implant retention in the infected hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(10):2157–63.
119. Ekpo TE, Berend KR, Morris MJ, Adams JB, Lombardi A V. Partial two-stage exchange for infected total hip arthroplasty: A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(2):437–48.
120. Romanò CL, Romanò D, Albisetti A, Meani E. Preformed antibiotic-loaded cement spacers for two-stage revision of infected total hip arthroplasty. Long-term results. *Hip Int.* 2012;22(8):46–53.
121. Ariza J, Euba G, Murillo Ó. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(6):380–90.
122. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J infectious Dis.* 1990;162:96–102.
123. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:235–40.
124. Barberán J, Aguilar L, Giménez MJ, Carroquino G, Granizo JJ, Prieto J. Levofloxacin plus rifampicin conservative treatment of 25 early staphylococcal infections of osteosynthetic devices for rigid internal fixation. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:154–7.
125. Czekaj J, Dinh A, Moldovan A, Vaudaux P, Gras G, Hoffmeyer P, et al. Efficacy of a combined oral clindamycin – rifampicin regimen for therapy of staphylococcal osteoarticular infections. Efficacy of a combined oral clindamycin – rifampicin regimen for. *Scand J Infect Dis.* 2011;43:962–7.
126. Tanaka G, Shigeta M, Komatsuzawa H, Sugai M, Suginaka H, Usui T. Effect of the Growth Rate of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms on the Susceptibility to Antimicrobial Agents: β -Lactams and Fluoroquinolones. *Chemotherapy.* 1999;45:28–36.
127. Torres NS, Montelongo-Jauregui D, Abercrombie JJ, Srinivasan A, Lopez-Ribot JL, Ramasubramanian AK, et al. Antimicrobial and antibiofilm activity of synergistic combinations of a commercially available small compound library with colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2018;9:1–12.

128. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Corona PS, Almirante B. An update on surgical and antimicrobial therapy for acute periprosthetic joint infection: New challenges for the present and the future. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(2):249–65.
129. Jorge P, Grzywacz D, Kamysz W, Lourenço A, Pereira MO. Searching for new strategies against biofilm infections: Colistin-AMP combinations against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* single- and double-species biofilms. *PLoS One.* 2017;12(3):1–20.
130. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Sarah Walker A, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N Engl J Med.* 2019;380(5):425–36.
131. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: Pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(2):89–124.
132. Martínez-Moreno J, Merino V, Nácher A, Rodrigo JL, Climente M, Merino-Sanjuán M. Antibiotic-loaded bone cement as prophylaxis in total joint replacement. *Orthop Surg.* 2017;9:331–41.
133. Kuzyk PRT, Dhotar HS, Sternheim A, Gross AE, Safir O, Backstein D. Two-stage revision arthroplasty for management of chronic periprosthetic hip and knee infection: Techniques, controversies, and outcomes. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(3):153–64.
134. Engesæter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin IL. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0–16 years in the Norwegian Arthroplasty Register Does cement increase the risk of infection in primar. *Acta Orthop.* 2009;77(3):351–8.
135. Goulet JA, Pellicci PM, Brause BD, Salvati EM. Prolonged suppression of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1988;3(2):109–16.
136. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis.* 1998;27(4):711–3.
137. Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(414):55–60.
138. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Retention of Components C. *Clin Infect Dis.* 2006;42(4):471–8.
139. Prendki V, Zeller V, Passeron D, Desplaces N, Mamoudy P, Stirnemann J, et al. Outcome of patients over 80 years of age on prolonged suppressive antibiotic therapy for at least 6 months for prosthetic joint infection. *Int J Infect Dis.* 2014;29:184–9.
140. Siqueira MB, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic Suppression of Periprosthetic Joint Infections with Oral Antibiotics Increases Infection-Free Survivorship. *J Bone Jt Surgery-American.* 2015;97:1220–32.
141. Keller SC, Cosgrove SE, Higgins Y, Piggott DA, Osgood G, Auwaerter PG. Role of suppressive oral antibiotics in orthopedic hardware infections for those not undergoing two-stage replacement surgery. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(4):1–9.
142. Prendki V, Ferry T, Sergent P, Oziol E, Forestier E, Fraisse T, et al. Prolonged suppressive antibiotic therapy for prosthetic joint infection in the elderly: a national multicentre cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(9):1577–85.
143. Pradier M, Nguyen S, Robineau O, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, et al. Suppressive

antibiotic therapy with oral doxycycline for *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection: a retrospective study of 39 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:447–52.

144. Wouthuyzen-Bakker M, Nijman JM, Kampinga GA, van Assen S, Jutte PC. Efficacy of Antibiotic Suppressive Therapy in Patients with a Prosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Infect*. 2017;2(2):77–83.

145. Pradier M, Robineau O, Boucher A, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, et al. Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. *Infection*. 2018;46:39–47.

146. Calabrò F, Coen M, Franceschini M, Franco-Cendejas R, Hewlett A, Segreti J, et al. Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobial Suppression: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2018;34(2):483–5.

147. Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K. Treatment of Joint Prosthesis Infection in Accordance with Current Recommendations Improves Outcome. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1221–6.

148. Remington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:1–36.

149. Donovan T, Felix L, Chalmers J, Milan S, Mathioudakis A, Spencer S. Continuous versus intermittent antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Libr*. 2018;(6):1–31.

150. Zhong YH, Fang Y, Zhou JZ, Tang Y, Gong SM, Ding XQ. Effectiveness and safety of patient-initiated single-dose versus continuous low-dose antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: A randomized controlled study. *J Int Med Res*. 2011;39:2335–43.

151. Levin-Reisman I, Ronin I, Gefen O, Braniss I, Shores N, Balaban NQ. Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. *Science* (80-). 2017;355:826–30.

152. Meropol SB, Chan KA, Chen Z, Finkelstein JA, Hennessy S, Lautenbach E, et al. Adverse events associated with prolonged antibiotic used. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(5):523–32.

153. Marcela Palavecino C. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia. Prevención y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2014;25(3):445–56.

154. Schindler M, Bernard L, Belaieff W, Gamulin A, Racloz G, Emonet S, et al. Epidemiology of adverse events and *Clostridium difficile*-associated diarrhea during long-term antibiotic therapy for osteoarticular infections. *J Infect*. 2013;67(5):433–8.

155. Schmolders J, Hischebeth GTR, Friedrich MJ, Randau TM, Wimmer MD, Kohlhof H, et al. Evidence of MRSE on a gentamicin and vancomycin impregnated polymethyl-methacrylate (PMMA) bone cement spacer after two-stage exchange arthroplasty due to periprosthetic joint infection of the knee. *BMC Infect Dis*. 2014;14:1–5.

156. Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D, Kohn D, Kelm J. Persistence of bacterial growth on antibiotic-loaded beads: Is it actually a problem? *Acta Orthop*. 2008;79(2):302–7.

157. Smith KP, Kirby JE. The inoculum effect in the era of multidrug resistance: Minor differences in inoculum have dramatic effect on MIC Determination. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8):1–9.

158. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin,

- in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4665–72.
159. Lenhard JR, Bulman ZP. Inoculum effect of β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(10):2825–43.
160. Singh R, Ledesma KR, Chang KT, Hou JG, Prince RA, Tam VH. Pharmacodynamics of moxifloxacin against a high inoculum of *Escherichia coli* in an in vitro infection model. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:556–62.
161. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and β -lactam combination therapy versus β -lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2005;41:149–58.
162. Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno R, Ferrer Martínez M. *Procedimientos Microbiología. Microbiota.* 2016. Seimc. 2016. 1-43 p.
163. Bäumlner A, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016;535(7610):85–93.
164. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagiuoli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol.* 2016;22(1):361–8.
165. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci.* 2016;59(10):1006–23.
166. Ma J, Zhou Q, Li H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: Insights on mechanisms and therapy. *Nutrients.* 2017;9:2–21.
167. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1–10.
168. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One.* 2010;5(3).
169. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med.* 2016;22(6):458–78.
170. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev.* 2017;279(1):90–105.
171. Burdet C, Nguyen TT, Duval X, Ferreira S, Andremont A, Guedj J. Impact of antibiotic gut exposure on the temporal changes in microbiome diversity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(10):1–7.
172. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 2007;1(1):56–66.
173. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis.* 2016;34:260–8.
174. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):742–50.
175. WHO. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. 2018. 128 p.

176. Leverstein-van Hall M, Fluit A, Blok H, Box A, Peters E, Weersink A, et al. Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:785–91.
177. Yeşilbağ Z, Çağatay AA, Karadeniz A, Başaran S, Orhun G, Özcan PE, et al. Is There a Relationship Between Rectal Colonization and Nosocomial Infection of Patients in Intensive Care Unit? *Microbiyol Bul*. 2015;49(3):327–39.
178. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):416–22.
179. Papathanasiou M, Pohl J, Jánosi RA, Pizanis N, Kamler M, Rassaf T, et al. Colonization with multiresistant bacteria: impact on ventricular assist device patients. *Ann Thorac Surg*. 2018;105:557–63.
180. Poudroux C, Becker A, Goutelle S, Lustig S, Triffault-Fillit C, Daoud F, et al. Subcutaneous suppressive antibiotic therapy for bone and joint infections: safety and outcome in a cohort of 10 patients. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(7):2060–4.
181. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after Total Hip Arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Jt Surg*. 1996;78–A(4):512–23.
182. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J bone Jt surgery*. 2003;85–A(1):75–80.
183. Debast S, Bauer M, Kuijper E, Infectious ES of CM and. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):1–26.
184. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk Author. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496–509.
185. Marubini E, Valsecch MG. *Analysing Survival Data From Clinical Trials and Observational Studie*. 1995. 432 p.
186. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete samples. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81.
187. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, Beckman A, Johnell K, Hjerpe P, et al. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60:290–7.
188. Larsen K, Merlo J. Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: Integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *Am J Epidemiol*. 2005;161(1):81–8.
189. Sanagou M, Wolfe R, Forbes A, Reid CM. Hospital-level associations with 30-day patient mortality after cardiac surgery: a tutorial on the application and interpretation of marginal and multilevel logistic regression. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12(28):1–10.
190. Consejería de Sanidad. *Memoria 2017 Hospital Universitario Ramón y Cajal*. 2017.
191. Prendki V, Sergent P, Barrelet A, Oziol E, Beretti E, Berlioz-Thibal M, et al. Efficacy of indefinite chronic oral antimicrobial suppression for prosthetic joint infection in the elderly: a comparative study. *Int J Infect Dis*. 2017;60:57–60.
192. Zajonz D, Wuthe L, Rodloff A, Prietzel T, Freiherr G, Roth A, et al. Infections of hip and

- knee endoprostheses. Spectrum of pathogens and the role of multiresistant bacteria. *Chirurg.* 2016;87:332–9.
193. Ong KL, Lau E, Manley M, Kurtz SM. Effect of procedure duration on total hip arthroplasty and total knee arthroplasty survivorship in the United States Medicare population. *J Arthroplasty.* 2008;23(6):127–32.
194. Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. *J Bone Jt Surg.* 2005;87(8):1746–51.
195. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *Efort Open Rev.* 2019;4(7):482–94.
196. Graci C, Maccauro G, Muratorp F, Spinelli MS, Rosa MA, Fabbriciani C. Infection following bone tumor resection and reconstruction with tumoral prostheses: a literature review. *Int J Immunopathology Pharmacol.* 2010;23(4):1005–13.
197. Cochran AR, Ong KL, Lau E, Mont MA, Malkani AL. Risk of reinfection after treatment of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31:156–61.
198. Li C, Renz N, Trampuz A, Ojeda-Thies C. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2020;44:3–14.
199. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica doxiciclina. 2019.
200. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: Efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:1–183.
201. Kelly S, Leyden J. Safety of Doxycycline and Minocycline : A Systematic Review. *Clin Ther.* 2005;27(9):1329–42.
202. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral cotrimoxazole (trimethoprim- sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(12):3086–91.
203. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients (Review). *Cochrane Libr.* 2014;10:1–51.
204. Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A, et al. Daily cotrimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet.* 2010;375:1278–86.
205. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica cotrimoxazol. 2014.
206. Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, Mhsc TG, Mamdani MM, Mph P, et al. Trimethoprim–sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *Can Med Assoc J.* 2015;187(4):138–43.
207. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN. Trimethoprim-Sulfamethoxazole–Induced Hyperkalemia in Patients Receiving Inhibitors of the Renin-Angiotensin System. *Arch Intern Med.* 2010;170(12):1045–9.
208. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system : population. *Br Med Journal.* 2014;349:1–7.
209. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica del levofloxacin. 2018.
210. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica del ciprofloxacino. 2019.

211. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of Age , Sex , Obesity , and Steroid Use on Quinolone-associated Tendon Disorders. *Am J Med.* 2012;125(1228):23–8.
212. Administration USF and D. Drug safety communications. 2017.
213. Agencia Española del Medicamento. Ficha tecnica de la amoxicilina. 2017.
214. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica de la cefuroxima. 2010.
215. Kolditz M, Bickhardt J, Matthiessen W. Medical management of pulmonary actinomycosis : data from 49 consecutive cases Transparency declarations. *J Antimicrob Chemother.* 2009;839–41.
216. Song J, Park HY, Jeon K, Um S, Kwon OJ. Treatment of thoracic actinomycosis : A retrospective analysis of 40 patients. *Ann Thorac Med.* 2010;5(2):80–5.
217. Deckers I, Prens E. An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs.* 2016;76:215–29.
218. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: A series of 116 consecutive patients. *Dermatology.* 2009;219:148–54.
219. Samad Y El, Havet E, Bentayeb H, Olory B, Canarelli B, Lardanchet J, et al. Treatment of osteoarticular infections with clindamycin in adults. *Med Mal Infect.* 2008;38:465–70.
220. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica de la clindamicina. 2019. p. 1–13.
221. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DDK, Sferra TJ, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics : a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1951–61.
222. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica del linezolid. 2018.
223. Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, Dryden M, Nathwani D, Wilcox M. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Eur Soc Clin Infect Dis.* 2014;20(4):3–18.
224. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1508–18.
225. Vazquez JA, Arnold AC, Sqanson RN, Biswas P, Bassetti M. Safety of long-term use of linezolid: results of an open-label study. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1347–54.
226. Roger C, Roberts JA, Muller L. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxazolidinones. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:559–75.
227. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane database Syst Rev.* 2013;11:1–50.
228. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Criner GJ, et al. Azitromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689–98.
229. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica de la claritromicina. 2011.
230. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica de la azitromicina. 2018.
231. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1881–90.

232. Albert RK, Schuller JL, Clinical C. Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1173–80.
233. Allen J, Adams K, Thompson F, Cullen L, Barlow G. Long-term, once-weekly outpatient teicoplanin use for suppression of chronic prosthetic joint infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41:197–202.
234. Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(4):571–7.
235. Dinh A, Duran C, Pavese P, Khatchaturian L, Monnin B, Bleibtreu A, et al. International Journal of Antimicrobial Agents French national cohort of first use of dalbavancin: A high proportion of off-label use. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:668–72.
236. Howard-Anderson J, Pouch SM, Sexton ME, Mehta AK, Smith AL, Iii GML, et al. Left Ventricular Assist Device Infections and the Potential Role for Dalbavancin: A Case Report. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(9):2–4.
237. Amiri ND, Wijenaike N. Flucloxacillin and fusidic acid-associated neutropenia in a patient with periaortic abscess: rare side effects of commonly used antibiotics. *Br Med Journal Case Rep*. 2015;1–4.
238. Christiansen K. Fusidic acid adverse drug reactions. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;12:3–9.
239. Los-arcos I, Pigrau C, Andreu A, Larrosa N, Almirante B. Long-Term fosfomicin-tromethamine oral therapy for difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(3):1843–58.
240. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica fosfomicina. 2010.
241. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(12):1163–9.
242. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica de la rifampicina. 2007.
243. Powis KM, Souda S, Lockman S, Ajibola G, Bennett K, Leidner J. Cotrimoxazole prophylaxis was associated with enteric commensal bacterial resistance among HIV-exposed infants in a randomized controlled trial, Botswana. *J Int AIDS Soc*. 2017;20:10–2.
244. Becker E, Schmidt TSB, Bengs S, Poveda L, Opitz L, Atrott K, et al. Effects of oral antibiotics and isotretinoin on the murine gut microbiota. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:342–51.
245. Jung JY, Ahn Y, Khare S, Gokulan K, Piñeiro SA, Cerniglia CE. An in vitro study to assess the impact of tetracycline on the human intestinal microbiome. *Anaerobe*. 2018;49:85–94.
246. Van Der Veen EL, Schilder AGM, Timmers TK, Rovers MM, Fluit AC, Bonten MJ, et al. Effect of long-term trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on resistance and integron prevalence in the intestinal flora: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in children. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:1011–6.
247. Den Heijer CDJ, Geerlings SE, Prins JM, Beerepoot MAJ, Stobberingh EE, Penders J. Can the composition of the intestinal microbiota predict the development of urinary tract infections? *Future Microbiol*. 2016;11(11):1395–404.
248. Lastours V De, Cambau E, Guillard T, Marcade G, Chau F, Fantin B. Diversity of individual dynamic patterns of emergence of resistance to quinolones in *Escherichia coli* from the fecal

- flora of healthy volunteers exposed to ciprofloxacin. *J Infectious Dis.* 2012;206:1399–406.
249. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota- a systematic review. *J Infect.* 2019;79(6):471–89.
250. Stark CA, Adamsson I, Edlund C, Sjosted S, Seensalu R, Wikstrdm B, et al. Effects of omeprazole and amoxicillin on the human oral and gastrointestinal microflora in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:927–39.
251. Guo Y, Yang X, Qi Y, Wen S, Liu Y, Tang S. Long-term use of ceftriaxone sodium induced changes in gut microbiota and immune system. *Sci Rep.* 2017;7:1–9.
252. Lastours V De, Goulenok T, Guérin F, Jacquier H, Eyma C, Chau F, et al. Ceftriaxone promotes the emergence of AmpC-overproducing Enterobacteriaceae in gut microbiota from hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37:417–21.
253. Yin J, Prabhakar M, Wang S, Liao S, Peng X, He Y, et al. Different dynamic patterns of β -lactams, quinolones, glycopeptides and macrolides on mouse gut microbial diversity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;10(5):1–12.
254. Jump R, Kraft D, Hurless K, Polinkovsky A, Donskey CJ. Impact of tigecycline versus other antibiotics on the fecal metabolome and on colonization resistance to *Clostridium difficile* in mice. *Pathogens Immun.* 2017;2(1):1–20.
255. Löfmark S, Jernberg C, Jansson JK, Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp and resistance genes. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1160–7.
256. Bourgeois-Nicolaos N, Nguyen TT, Defrance G, Massias L, Alavoine L, Lefort A, et al. The emergence of linezolid resistance among Enterococci in intestinal microbiota of treated patients is unrelated to individual. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2681–7.
257. Delpech G, Pourcel G, Schell C, Luca D, Basualdo J, Bernstein J, et al. Antimicrobial resistance profiles of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from artisanal food of animal origin in Argentina. *Foodborne Pathog Dis.* 2012;9(10):939–44.
258. Matute AJ, Schurink CAM, Krijnen RMC, Florijn A, Rozenberg-Arska M, M HI. Double-blind, placebo-controlled study comparing the effect of azithromycin with clarithromycin on oropharyngeal and bowel microflora in volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:427–31.
259. Faverio P, Bini F, Vaghi A, Pesci A. Long-term macrolides in diffuse interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2017;26:1–7.
260. Isaac S, Scher JU, Djukovic A, Jiménez N, Littman DR, Abramson SB, et al. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):128–36.
261. Thuny F, Richet H, Casalta J, Angelakis E, Habib G, Raoult D. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One.* 2010;5(2):1–5.
262. Tomas ME, Mana TSC, Wilson BM, Nerandzic MM, Joussef-piña S, Quiñones-Mateu ME, et al. Tapering courses of oral vancomycin induce persistent disruption of the microbiota that provide colonization resistance to *Clostridium difficile* and vancomycin-resistant Enterococci in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(5):1–9.
263. Currie BP, Lemos-filho L. Evidence for biliary excretion of vancomycin into stool during intravenous therapy: potential implications for rectal colonization with vancomycin-resistant

Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(11):4427–9.

264. Maccaferri S, Vitali B, Klinder A, Kolida S, Ndagijimana M, Laghi L, et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2556–65.

265. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo).* 2014;67:667–70.

266. Hopkins KL, Mushtaq S, Richardson JF, Doumith M, Pinna E De, Cheasty T, et al. In vitro activity of rifaximin against clinical isolates of *Escherichia coli* and other enteropathogenic bacteria isolated from travellers returning to the UK. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43:431–7.

267. Namasivayam S, Maiga M, Yuan W, Thovarai V, Costa DL, Mittereder LR, et al. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy. *Microbiome.* 2017;5(71):1–17.

268. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: New developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(7):526–36.

269. Sheitoyan-Pesant C, Abou CN, Pépin J, Marcil-Héguy A, Nault V, Valiquette L. Clinical and Healthcare Burden of Multiple Recurrences of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 2016;62:574–80.

270. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(2):164–70.

271. Wilcox MH, Ahir H, Coia JE, Dodgson A, Hopkins S, Llewelyn MJ, et al. Impact of recurrent *Clostridium difficile* infection: Hospitalization and patient quality of life. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(9):2647–56.

272. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of *Clostridium difficile* Associated Diarrhea in Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2013;87(1):25–33.

273. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48:1–10.

274. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman N. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2326–32.

275. Venuto C, Pharm D, Butler M, Pharm D, Ashley ED, Pharm D, et al. Alternative therapies for *Clostridium difficile* infections. *Pharmacotherapy.* 2010;30(12):1266–78.

276. Jamot S, Raghunathan V, Patel K, Kelly CR, Lim SH. Factors associated with the use of fecal microbiota transplant in patients with recurrent *Clostridium difficile* infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(3):302–3026.

ANEXOS

Anexo 1. Índice de Charlson.

Charlson index of comorbidity		Índice de comorbilidad de Charlson	
<input type="checkbox"/>	Myocardial infarction <i>Infarto de miocardio</i>	<input type="checkbox"/>	Metastasis <i>Metástasis</i>
<input type="checkbox"/>	Congestive heart failure <i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i>	<input type="checkbox"/>	AIDS <i>SIDA</i>
<input type="checkbox"/>	Peripheral vascular disease <i>Enfermedad vascular periférica</i>	<input type="checkbox"/>	Hemiplegia <i>Hemiplejía</i>
<input type="checkbox"/>	Cerebrovascular disease <i>Enfermedad cerebrovascular</i>	<input type="checkbox"/>	Moderate or severe renal disease <i>Patología renal (moderada o grave)</i>
<input type="checkbox"/>	Dementia <i>Demencia</i>	<input type="checkbox"/>	Any tumor <i>Cualquier tumor</i>
<input type="checkbox"/>	Chronic pulmonary disease <i>Enfermedad pulmonar crónica</i>	<input type="checkbox"/>	Leukemia <i>Leucemia</i>
<input type="checkbox"/>	Connective tissue disease <i>Patología tejido conectivo</i>	<input type="checkbox"/>	Lymphoma <i>Linfoma</i>
<input type="checkbox"/>	Ulcer disease <i>Enfermedad ulcerosa</i>	<input type="radio"/>	50 - 59 years old <i>50 - 59 años</i>
<input type="radio"/>	Diabetes <i>Diabetes</i>	<input type="radio"/>	60 - 69 years old <i>60 - 69 años</i>
<input type="radio"/>	Diabetes with end organ damage <i>Diabetes con lesión orgánica</i>	<input type="radio"/>	70 - 79 years old <i>70 - 79 años</i>
<input type="radio"/>	Mild liver disease <i>Patología hepática leve</i>	<input type="radio"/>	80 - 89 years old <i>80 - 89 años</i>
<input type="radio"/>	Moderate or severe liver disease <i>Enfermedad hepática moderada o grave</i>	<input type="radio"/>	90 - 99 years old <i>90 - 99 años</i>
		<input type="radio"/>	100 - 109 years old <i>100 - 109 años</i>
RESULT			
<i>RESULTADO</i>		0	
Accept			
Aceptar			

Anexo 2. Carta de aprobación del Comité Ética e Investigación Médica.

2.1 Tratamiento antibiótico supresor en la infección de prótesis articular.



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dra. ITZIAR DE PABLO LOPEZ DE ABECHUCO, Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

CERTIFICA

Que el Comité Etico de Investigación Clínica ha ewaluado la propuesta del Promotor: **DR. JAVIER COBO REINOSO (ENF. INFECCIOSAS)- HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL**, para que sea realizado en este Hospital el Estudio EPA-OD con código de protocolo: **JCR-ATB-2015-01**, titulado:

PAPEL DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SUPRESOR (TAS) EN INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES (IPA).

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en este Hospital, por el **Dr. Javier Cobo Reinoso** como investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid a 14 de Julio de 2015.



Hospital Ramón y Cajal
COMITÉ ÉTICO
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria CEIC

 <p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Universidad de Madrid</p>	COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------

Doña Itziar de Pablo López de Abochua, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL.

HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión del día 29 de Junio de 2015 se evaluó con código de protocolo: JCR-ATB-2015-01, y se decidió su **APROBACION**.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos del Real Decreto 1344/2007 de 11 de Octubre y la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Preautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano. Así como lo establecido en la Orden 730/2004, de 30 de junio, por la que se establecen los requisitos para la realización de este tipo de estudios en la CAM.

3º Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.

4º El CEIC, tanto en su composición, como en los PNT se ajusta a las normas de BPC.

5º La composición del CEIC del Hospital Ramón y Cajal en la citada fecha, era la siguiente:

- Dra. Mª Jesús Blanchard Rodríguez (Hematología).
- Doña Irene Cabrera Troye. (Licenciada en Derecho. No vinculada laboralmente al Hospital).
- Dra. Itziar de Pablo López de Abochua. (Farmacóloga Clínica).
- Dra. María de los Angeles Gálvez Múgica. (Farmacóloga Clínica).
- Dr. Guillermo García Ribas (Neurología).
- Dra. Carmen Guillén Ponce (Oncología Médica).
- Dra. Rosa Ana Hernández Astoñán (Cardiología).
- Dr. Manuel Luque Ramírez (Endocrinología).
- Dra. Elena Molina Martín (Servicio de Farmacia Área 4 A. Primaria).
- Dra. María Muñoz García (Licenciada en Farmacia).
- D. Alfonso Muriel García (Bioestadística Clínica).
- Dr. José Antonio Pérez Molina (Enfermedades Infecciosas).
- Dra. Cristina Pueyo López. (Licenciada en Farmacia y Master de Biotica).
- Doña Carmen Ruiz Ballesteros. (Licenciada en Derecho. No vinculada laboralmente al Hospital).
- D. Javier Sánchez Casajús (Licenciado en Económicos. No vinculado laboralmente al Hospital).
- Dr. José Miguel Sánchez Torres (Oncología MD Anderson).
- Dra. Susoñes Sancho García. (Oncología Radioterápica).
- Dr. José Luis San Millán López (Genética Molecular).
- Dra. Sonia Soto Díaz (Médico de Familia, Atención Primaria).

Según nuestros PNTs, en las evaluaciones de los protocolos en los que algún miembro del CEIC actúa como investigador/colaborador, éste se ausenta de la reunión durante la discusión del mismo.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Madrid 14 de Julio de 2015.




Fdo. Dra. Itziar de Pablo López de Abochua
Secretaria del CEIC

	<p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Unidad de Gestión del Conocimiento Madrid</p>	<p>COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------

Conformidad de la Dirección del Centro

Dra. **BELÉN DE LA HOZ CABALLER**, Adjunta a la Gerencia de Gestión del Conocimiento Hospital Universitario Ramón y Cajal y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital.

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el Promotor: **DR. JAVIER COBO REINOSO (ENF. INFECCIOSAS)- HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL** para que sea realizado en este Hospital el Estudio Observacional **EPA-OD** con código de protocolo: **JCR-ATB-2015-01** titulado:

PAPEL DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SUPRESOR (TAS) EN INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES (IPA).

Y que será realizado por el **Dr. Javier Cobo Reinoso** como Investigador Principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, el Promotor y el Investigador, en el que se especifican todos los aspectos económicos de este Estudio Observacional (EPA-OD).

Que acepta la realización de dicho Estudio Observacional (EPA-OD).

Lo que firma en Madrid a 15 de Julio de 2015



Fdo. Dra. Belén de la Hoz Caballer

2.2 Impacto del tratamiento antibiótico supresor sobre la microbiota intestinal.



Conformidad de la Dirección del Centro

Dra. Belén de la Hoz Caballer Adjunta a la Gerencia de Gestión del Conocimiento del Hospital "Ramón y Cajal" y vista la autorización del Comité de la Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada para que sea realizado en este Hospital el Proyecto de Investigación:

Impacto del tratamiento antibiótico supresor sobre la microbiota intestinal.
Versión de Marzo 2017

Y que será realizado por el **Dr. Javier Cobo Reinoso**, como Investigador Principal.

Servicio: **Enfermedades Infecciosas.**

Que acepta la realización de dicho Proyecto de Investigación en este Hospital siempre y cuando no implique ningún gasto adicional para el centro.

Lo que firma en Madrid a 18 de Abril de 2017.

Fdo. Dra. Belén de la Hoz Caballer





Hospital Universitario
Ramón y Cajal

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

DICTAMEN DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

DÑA. Itziar de Pablo López de Abechuco, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL,

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

TÍTULO: " Impacto del tratamiento antimbiótico supresor sobre la microbiota intestinal"
Versión Marzo de 2017

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEI actuando como comité evaluador, emite dictamen **FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dr. Javier Cobo Raloso/ Hospital Universitario Ramón y Cajal

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día 27/03/2017 ACTA 321 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto CAM 38/1994 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEI sea válida.
- 3º El CEI, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEI es la siguiente:

PRESIDENTE	Sonsoles Sancho García	Oncología Radioterápica
VICEPRESIDENTE	Mª Ángeles Gálvez	Farmacología Clínica
SECRETARIO TECNICO	Itziar de Pablo López de Abechuco	Farmacología Clínica
VOCALES	Mª Jesús Blanchard Rodríguez	Hematología
	Irene Cabrera Troya	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	Yolanda de Blas Fernández	DUE Servicio de Urgencias
	Guillermo García Ribas	Neurología
	Carmen Guillón Ponce	Oncología Médica. Comité Ética Asistencial. Miembro de la Comisión de Investigación
	Rosa Ana Hernández Antolín	Cardiología
	Manuel Luque Ramírez	Endocrinología y Nutrición.



Hospital Universitario
Ramón y Cajal

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

		Miembro de la Comisión de Investigación
	María Muñoz García	Farmacia Hospitalaria.
	Alfonso Muriel García	Biostatística Clínica
	Cristina Pueyo López	Farmacia Hospitalaria. Máster en Bioética
	Carmen Ruiz Balestares	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica. Licenciada en Derecho
	Javier Sánchez Casajús	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	José Miguel Sánchez Torres	Oncología Médica
	José Luis San Millán López	Genética Molecular
	Sonia Soto Díaz	Medicina Familiar y Comunitaria, Comisión Central de Investigación de la GAP
	Marta del Álamo Camuñas	Biología-IRyCIS

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor

Madrid a 18 de Abril de 2017

Fdo.: Dña. Itziar de Pablo López de Abechucos
Secretaría CEI

Anexo 3. Consentimiento Informado y Hoja de información al pacientes sobre el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto titulado: Estudio observacional descriptivo prospectivo abierto aleatorizado a recibir probióticos o no, en pacientes que se encuentra con Tratamiento Antibiótico Supresor.

Investigador principal: Javier Cobo.

Servicio: Enfermedades Infecciosas.

Yo, _____ he sido informado por el Dr. _____, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado “Estudio observacional descriptivo prospectivo, de análisis microbiota fecal en pacientes que se encuentra con tratamiento antibiótico supresor por infección osteoarticular” que está siendo realizado por el Dr. Cobo del Servicio de Enfermedades Infecciosas, y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Antecedentes

El tratamiento antibiótico supresor en la infección osteoarticular se plantea como medida no curativa, con el objetivo de disminuir los síntomas manteniendo una buena situación funcional, en aquellas situaciones en las que el riesgo quirúrgico supera el beneficio de la intervención. A pesar de ello, el uso prolongado de antibióticos puede asociarse a efectos adversos, entre los cuales, es de especial interés el impacto que puede ocasionar sobre la microbiota fecal.

Denominamos microbiota humana al conjunto de microorganismo que reside en nuestro cuerpo, y microbiota fecal al ecosistema microbiano del aparato digestivo, que es de todos ellos, el más complejo y diverso. Nuestra microbiota experimenta cambios como consecuencia de múltiples factores que, en ocasiones, puede alterar de forma significativa su funcionamiento. Entre estos cambios cabe destacar el aumento de la vulnerabilidad para la colonización de microorganismos como *Clostridium difficile* y/o microorganismos multirresistentes.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

- Conocer la prevalencia de bacterias resistentes en pacientes con tratamiento antibiótico supresor, y la incidencia de infecciones secundarias.
- Comparar los patrones de microbiota fecal en función de los antibióticos empelados
- Describir el cambio en la microbiota a lo largo del tiempo en pacientes que, por algún motivo, suspendan el TAS.

¿Por qué se le ha pedido que participe?

Se le pide su participación en este estudio ya que se encuentra en tratamiento antibiótico supresor por una infección osteoarticular asociada a prótesis y/o material de osteosíntesis.

¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos sus datos clínicos y analíticos.

La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen será siempre bajo criterio médico.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

No se prevé ningún riesgo adicional para usted ya que utilizaremos para el estudio una muestra, obtenida de forma no invasiva, de heces para el estudio de la microbiota fecal.

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, el Dr. Cobo.

Confidencialidad:

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

¿Qué pasará con las muestras biológicas obtenidas durante la investigación?

Durante su participación en este estudio, se le extraerá una muestra de heces. Esta muestra será siempre utilizada con fines científicos, pudiéndose utilizar si usted así lo autoriza en el marco de otros proyectos de investigación que tengan como objetivo el estudio de su enfermedad y que previamente hayan sido evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital.

Dicha muestra será conservada en _____ (indicar lugar) durante un periodo de tiempo de _____

Además, este material no será bajo ningún concepto ni en ningún momento motivo de lucro, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

ARTICLE IN PRESS

Clinical Microbiology and Infection xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Original article

Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study

R. Escudero-Sanchez^{1,*}, E. Senneville², M. Digumber², A. Soriano³, M.D. del Toro⁴,
A. Bahamonde⁵, J.L. del Pozo⁶, L. Guío⁷, O. Murillo⁸, A. Rico⁹, M.J. García-País¹⁰,
D. Rodríguez-Pardo¹¹, J.A. Iribarren¹², M. Fernández¹³, N. Benito¹⁴, G. Fresco¹,
A. Muriel¹⁵, J. Ariza⁸, J. Cobo¹

¹ Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, Spain² Centre Hospitalier Gustave Dron, Tourcoing, France³ Hospital Clínic, Barcelona, Spain⁴ Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spain⁵ Hospital El Bierzo, León, Spain⁶ Clínica Universitaria Navarra, Navarra, Spain⁷ Hospital Cruces, Vizcaya, Spain⁸ Hospital Bellvitge, Barcelona, Spain⁹ Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain¹⁰ Hospital Lucus Augusti, Lugo, Spain¹¹ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain¹² Hospital de Donostia, Gipuzkoa, Spain¹³ Hospital de Valdecilla, Cantabria, Spain¹⁴ Hospital Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain¹⁵ Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBER, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 May 2019

Received in revised form

1 September 2019

Accepted 7 September 2019

Available online xxx

Editor: M. Paul

Keywords:

Antibiotics

Postoperative complications

Prosthesis-related infections

Prosthetic joint infection

Suppressive antibiotic treatment

ABSTRACT

Objectives: The aim was to describe the effectiveness of suppressive antibiotic treatment (SAT) in routine clinical practice when used in situations in which removal of a prosthetic implant is considered essential for the eradication of an infection, and it cannot be performed.

Methods: This was a descriptive retrospective and multicentre cohort study of prosthetic joint infection (PJI) cases managed with SAT. SAT was considered to have failed if a fistula appeared or persisted, if debridement was necessary, if the prosthesis was removed due to persistence of the infection or if uncontrolled symptoms were present.

Results: In total, 302 patients were analysed. Two hundred and three of these patients (67.2%) received monotherapy. The most commonly used drugs were tetracyclines (39.7% of patients) (120/302) and cotrimoxazole (35.4% of patients) (107/302). SAT was considered successful in 58.6% (177/302) of the patients (median time administered, 36.5 months; IQR 20.75–59.25). Infection was controlled in 50% of patients at 5 years according to Kaplan–Meier analysis. Resistance development was documented in 15 of 65 (23.1%) of the microbiologically documented cases. SAT failure was associated with age <70 years (sub-hazard ratio (SHR) 1.61, 95% CI 1.1–2.33), aetiology other than Gram-positive cocci (SHR 1.56, 95% CI 1.09–2.27) and location of the prosthesis in the upper limb (SHR 2.4, 95% CI 1.5–3.84). SAT suspension was necessary due to adverse effects in 17 of 302 patients (5.6%).

Conclusions: SAT offers acceptable results for patients with PJI when surgical treatment is not performed or when it fails to eradicate the infection. **R. Escudero-Sanchez, Clin Microbiol Infect 2019;:**1

© 2019 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. R. Escudero Sánchez, Ctra Colmenar Viejo, Km 9.1, 28034, Madrid, Spain.
E-mail address: rosa.escudero0@gmail.com (R. Escudero-Sanchez).

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.007>

1198-743X/© 2019 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article as: Escudero-Sanchez R et al., Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.007>

Introduction

Treatment of prosthetic joint infections (PJIs) aims to improve or preserve the function of the implant, prevent pain and eradicate the infection. Combined medical and surgical therapy is always necessary to eradicate infection [1]. Removal of the implant is mandatory in chronic PJI [2] but acute PJIs can be managed by debridement, antibiotics and implant retention (DAIR) [3,4]. Clinicians can face situations in which surgical management, for various reasons, is not optimal or does not occur, and the goal of eradicating the infection is abandoned. Thus, the option of using suppressive antibiotic therapy (SAT) without removing the prosthesis emerges. SAT can be defined as the indefinite administration of antibiotics with the objective of reducing the patient's symptoms and/or preventing progression of the infection. There was heterogeneity in previous studies about SAT, not only in the selection of patients but also in the criteria used to evaluate SAT success or failure. The reported success rates varied from 23.1% to 86.2% [5–8]. In addition, the number of patients included was small, and information on the adverse effects of prolonged administration of antibiotics was not usually recorded. Overall, the efficacy of SAT and the factors that determine this efficacy, such as considerations related to the choice, dosage and safety of the antibiotics used, are currently unknown.

The aim of our study was to describe the effectiveness of SAT in routine clinical practice when used in patients with chronic PJIs in whom the implant is not removed or in patients with acute PJIs after failure of the DAIR strategy; both are situations in which removal of the implant is considered essential for eradication of the infection. The secondary objectives of the study were to analyse the factors associated with failure of SAT and to evaluate its safety.

Materials and methods

This was a retrospective, multicentre, cohort study of patients with PJI who were managed with SAT. The study was conducted in 29 hospitals within the collaboration of European ESCMID Study Group for Implant Infections (ESGII) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the *Grupo de Estudio de Infección Osteoarticular* (GEIO). In every participating centre, the clinician expert in bone and joint infections was instructed to include all consecutive PJI cases managed by SAT that met the inclusion criteria. The observation period was from October 2003 to September 2016.

Patients were considered to have a PJI if at least one of the following conditions occurred: (a) a fistula communicating with the prosthesis; (b) local inflammatory signs together with elevated C-reactive protein (CRP), radiological signs of infection and positive cultures; (c) synovial fluid count $>4300/\text{mm}^3$ with $>80\%$ neutrophils (hip) or $>1100/\text{mm}^3$ with $>64\%$ neutrophils (knee) in chronic infections [9,10]; (d) the same microorganism was isolated from at least two samples of intraoperative cultures.

The PJIs were classified according to modified Tsukayama criteria [11]. Briefly, the PJIs were classified as early postoperative (first 3 months after surgery), late chronic (symptoms not acute after 3 months), haematogenous (acute symptoms in a previously asymptomatic joint) and positive intra-operative culture (unsuspected septic loosening diagnosed during surgery) (Table S1). The inclusion criteria were as follows: (a) age over 18 years; (b) received SAT for a PJI in which a potentially curative surgical treatment had not been performed; and (c) follow-up of at least 6 months.

We defined SAT as the indefinite administration of antibiotics with a non-curative intention, in the context of either a PJI for which cure would require complete removal of the implant (as occurs for late chronic infections) or an acute infection for which conservative treatment such as DAIR has failed.

SAT failure was indicated by the appearance or persistence of a fistula, the need for debridement or replacement of the prosthesis due to persistence of the infection or the presence of uncontrolled symptoms. In cases in which none of these events occurred, the SAT was considered successful. Death was considered a SAT failure only if, in the opinion of the researcher, it was related to the PJI.

Epidemiological variables, the aetiology of the infections, the reason SAT was chosen, the type of surgery, the antibiotics used, the adverse effects and the clinical evolution until the last visit were collected. The information was recorded in a centralized electronic database. Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies, while quantitative variables were described as the mean and standard deviation if the distribution was normal and as the median and interquartile range (IQR) if it was not. Quantitative variables were statistically analysed using the chi-square test. To compare qualitative variables with quantitative variables, the Student *t* test or analysis of variance was performed according to the number of categories.

To evaluate the effect of SAT during and in the presence of competing events, the Fine–Gray competing risk regression model (1999) was used to estimate the sub-hazard ratio (SHR) [12,13]. The variables that were clinically relevant and statistically significant in the univariate model were included in the multivariate model. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Death was considered a competing event. To quantify the variability between hospitals, the median odds ratio (MOR) was calculated. This value indicates the median of the OR of SAT failure between two hospitals [14]. The study was approved by the Ethics and Clinical Research Committee of the hospital with which the study coordinating team is associated.

Results

A total of 340 patients with PJI participated in the study. Twenty-one cases were excluded due to insufficient or confounding data, and 17 cases were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Therefore, 302 cases were finally analysed.

Table 1 presents a description of the patients, and Table 2 lists the microorganisms that were isolated. Most of the cultures were monomicrobial, although 41/302 patients (13.6%) had two or more microorganisms. The main reasons that non-curative surgical management was not performed were the decision of the surgeon in 82/302 cases (27.2%), high surgical risk in 80/302 cases (26.5%), advanced age in 71/302 cases (23.5%), the patient's decision in 70/302 cases (23.2%), the anticipation of poor functional results in 69/302 cases (22.8%) and the presence of minor symptoms in 35/302 cases (11.6%). In 157/302 patients (52.0%), several of these reasons occurred simultaneously.

SAT was administered for a median of 36.5 months (IQR 20.75–59.25). For 17/302 patients (5.6%), the clinicians chose intermittent antibiotic administration with fixed antibiotic-free periods. Only 103/302 patients (34.1%) started SAT intravenously, and this practice was performed regardless of age. Most patients (203/302 patients, 67.2%) underwent SAT regimens that used a single antibiotic, and 54/302 patients (17.9%) started with a combination regimen that was subsequently simplified to monotherapy. Thirty patients (9.9%) received a combination of antibiotics throughout SAT, and 15/302 patients (5.0%) started with a single antibiotic but later had a second drug added to their regimen due to lack of response.

The most commonly used oral antibiotics were tetracyclines, followed by cotrimoxazole. Fig. 1 shows the mean and cumulative months of treatment per patient for each group of antibiotics. Seventy patients (23.2%) received rifampicin in combination with another antibiotic for a median of 3.8 months (IQR 1.9–12.0).

Table 1
Characteristics of the patients

	n (302)	%
Sex Male	122	40.4
Age (years) (mean, SD)	75.5 ± 13.9	—
>70 years	220	72.8
>85 years	85	28.1
Prosthesis		
Knee	157	52.0
Hip	136	45.0
Upper limb	9	3.0
Number of prostheses placed in the same localization		
Primary	162	53.6
Secondary	108	35.8
Tertiary or more	29	9.6
Classification		
Early postoperative ^a	48	15.9
Late chronic	220	72.8
Haematogenous ^a	34	11.3
Diagnostic criteria		
Fistula	133	44.0
Inflammatory and radiological signs, with elevated CRP and positive culture	107	35.4
Synovial fluid count ^b	73	24.2
Positive culture	280	72.8
Characteristics of the prostheses		
Cemented	106	64.6 ^c
Loose	51	23.2 ^c
Comorbidity		
Charlson index (median, IQR)	4 (3–6)	—
Diabetes	68	22.5
Solid neoplasm	37	12.3
Congestive heart failure	33	10.9
Kidney failure	31	10.3
Liver failure	18	6.0
Initial clinical symptoms		
Asymptomatic	38	12.6
Pain	180	59.6
Impaired walking	167	55.3
Fistula	133	44.0
Local inflammation	127	42.1
Joint effusion	56	18.5
C-reactive protein (mg/L) (mean, SD)	51.7 ± 63.3	—
Management		
Debridement with partial removal	24	7.9
Debridement without removal	143	47.4
Non-surgical	132	43.7
Reason for non-curative surgical management		
Decision of the surgeon	82	27.2
High surgical risk	80	26.5
Advanced age	71	23.5
Patient's decision	70	23.2
Anticipation of poor functional results	69	22.8
Presence of minor symptoms	35	11.6

Percentages were calculated relative to the total number of patients. The mean and standard deviation were calculated for normally distributed variables, and the median and interquartile range were calculated for variables with an abnormal distribution. n, number of patients; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

^a After failure of debridement, antibiotics and implant retention.

^b Only one patient had a synovial count of leucocytes as a unique criterion of prosthetic joint infection.

^c Patients for whom this variable was reported.

SAT was considered successful in 177 patients (58.6%) and failed in 125 of 302 patients (41.4%). The most frequent reason for failure was a need to remove the prosthesis, which occurred 61 of 125 times (48.8%), followed by presence of a fistula in 31 patients (24.8%), need for debridement in 19 patients (15.2%), and poor symptom control in 14 patients (11.2%). Figure S1 (supplementary material) shows the patients' symptoms and CRP levels at the beginning of SAT and at the last follow-up for patients with successful SAT and for patients in whom SAT failed.

Ninety-two patients (30.5%) required hospitalization after initiating SAT for a cause related to the PJI. The median follow-up to a failure event or death was 25 months (IQR 12–40). In total, 46/302 patients (15.2%) died during the follow-up period, none for a

reason directly related to the PJI. Success rates of approximately 75% and 50% were observed at 2 years and 5 years, respectively (Fig. 2). Thirty-four per cent of the patients who experienced success received SAT for at least 4 years (Fig. S2).

There was microbiological documentation of failure in 65/125 (52%). Among the possible causes for the failure of SAT, the reported causes were the suspension of SAT in 21/125 patients (16.8%), the development of resistance in 15 patients (of 65, 23.1% of microbiologically documented cases), the appearance of an unsuspected microorganism in 14/65 patients (21.5% of microbiologically documented cases), and poor adherence to treatment in 9/125 patients (7.2%). However, in 67/125 patients (53.6%), the cause of the SAT failure was unknown.

Table 2
Aetiology of prosthetic joint infections

Microorganism	n (%)
CoNS	98 (32.5)
<i>S. aureus</i>	94 (31.1)
MSSA	73 (24.1)
MRSA	21 (7.0)
<i>Streptococcus</i> sp.	28 (9.3)
<i>Enterococcus</i> sp.	17 (5.6)
Enterobacteriaceae	26 (8.6)
<i>Escherichia coli</i>	8 (2.6)
<i>Proteus</i> sp.	6 (2.0)
<i>Klebsiella</i> sp.	5 (1.7)
<i>Morganella</i> sp.	3 (1.0)
<i>Enterobacter</i> sp.	2 (0.7)
<i>Citrobacter</i> sp.	1 (0.3)
Non-fermenting GNB	20 (6.6)
<i>Pseudomonas</i> sp.	19 (6.3)
<i>Acinetobacter</i> sp.	1 (0.3)
GPB	10 (3.3)
<i>Cutibacterium</i> sp.	8 (2.6)
<i>Clostridium</i> sp.	2 (0.6)
Fungi	6 (2.0)
Negative culture	22 (7.3)
Polymicrobial	41 (13.6)
High virulence	144 (47.7)

CoNS, Coagulase-negative staphylococci; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; sp., species; GNB, gram-negative bacilli; GPB, gram-positive bacilli. "High virulence" is defined as infections caused by *S. aureus*, GNB, and yeast.

The univariate and multivariate risk factors for failure are shown in Table 3. Competing risk analysis showed that the following independent variables were associated with SAT failure: age younger than 70 years, aetiology other than Gram-positive cocci and location of the prosthesis in the upper limb. In the multilevel model, the

MOR adjusted for the number of hospital beds was 1.5 (IOR (interval odds ratio) 1.2–2.8). This variability did not change if the variable is included in the multivariate model (MOR 1.54). We found no relationship between the use of quinolones and success or failure in patients whose infections were due to GNB (SHR 0.77, 95% CI 0.33–1.80, p 0.55). Rifampicin use was not associated with success or failure of SAT in PJI due to GPC (SHR 1.13, 95% CI 0.25–5.16, p 0.88).

During the follow-up period, 104 adverse effects were recorded in 81/302 patients (26.8%); the majority of these were gastrointestinal (16.9%) and cutaneous (5.3%). Overall, 23 patients presented more than one adverse effect. However, SAT was suspended in only 17/302 patients (5.6%), while 46/302 (15.2%) changed antibiotics to avoid the adverse effect. Only 3/302 patients (1%) developed *Clostridium difficile* infection (Table S2).

Discussion

In our study, the included patients suffered from a previously failed DAIR or an established chronic infection and lacked potentially curative surgical management. In this context, the probabilities of remaining infection-free at 2 years and 5 years are approximately 75% and 50%, respectively.

The efficacy of SAT was indirectly demonstrated by Byren et al. In their cohort study of patients with PJIs who were managed using DAIR and prolonged antibiotic therapy, the rate of failure was four times higher in patients who discontinued their antibiotic treatment than in the remaining patients, regardless of whether the infection was acute or chronic [15]. The success rates reported in various studies range from 23% to 86%. The studies reporting the highest success rates included patients with early postoperative infections [6,8,15–17]. In addition, the criteria used to define SAT success or failure also vary across studies. In the only controlled

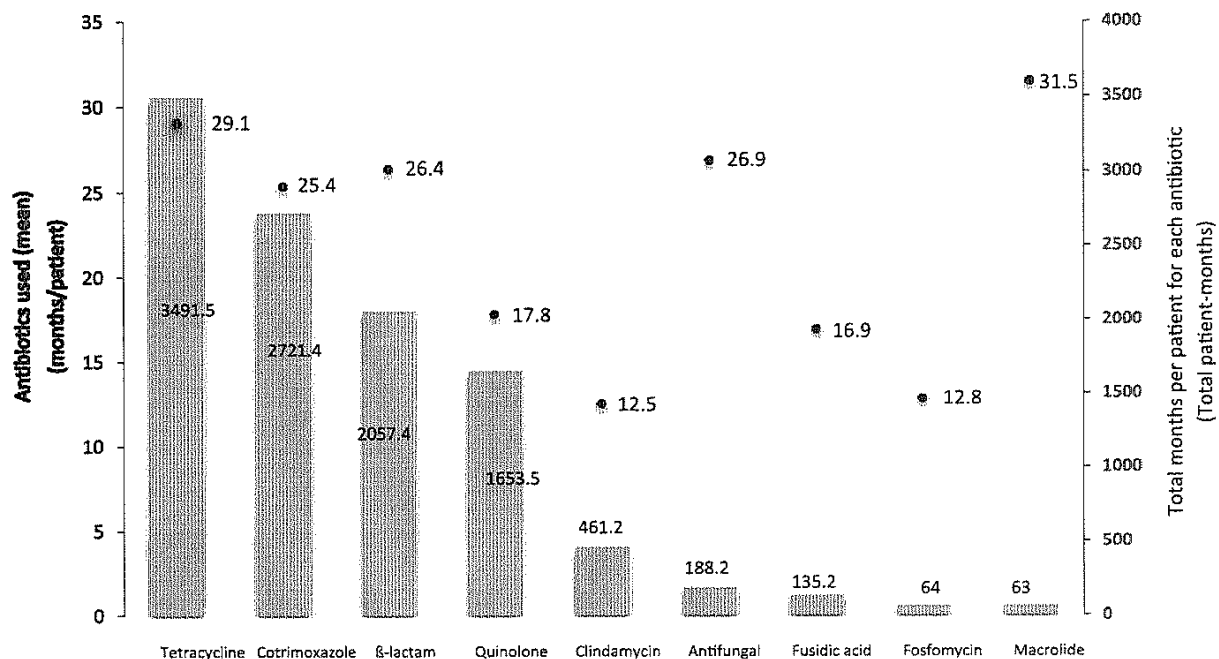


Fig. 1. Frequency of antibiotic use. The columns of the graph represent the total number of months of treatment per patient for each type of antibiotic (right axis). The points represent the average duration of use of each antibiotic (left axis).

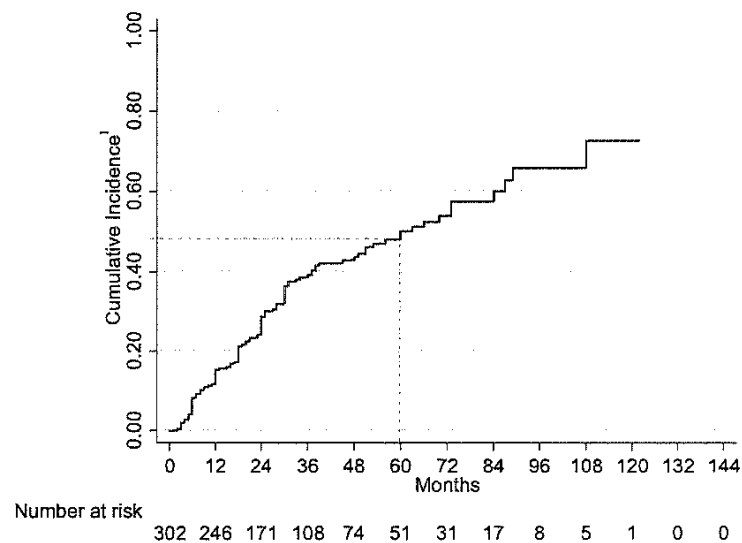


Fig. 2. Estimation of failures: competing risks regression. ¹Cumulative incidence of exhibiting SAT failure over time.

study published to date [18], Siqueira et al. found a SAT efficacy of 68.5% at 5 years versus an efficacy of 41.1% in a control group of patients who did not receive SAT selected by a propensity score. The study included patients in whom a potentially curative surgery had been performed, and it considered death as a failure.

The efficacy shown in our study appears acceptable in the context of the population managed by SAT, and this information is useful in decision-making in daily clinical practice. Moreover, our data show (Fig. S1) that patients for whom SAT is successful exhibit better symptomatic and functional control than those who experience SAT failure. However, taking into account the implications of maintaining long-term antibiotic treatment, the indication for SAT must be weighed carefully, and the temptation to use this strategy to circumvent the challenge of complex surgeries that can be curative should be avoided [19].

In our study, aetiologies other than Gram-positive cocci or localization of the implant in an upper limb were independently associated with SAT failure. The finding that age younger than 70 years is a factor associated with failure is not easily explained, but it may be associated with confounding variables that are related to the frequency of more complex cases in young patients and/or to, the presence of bone tumours, which in a previous study was associated with worse results [20]. It is likely that anatomical, biological or microbiological factors that cannot be captured by reviewing the clinical data underlie many SAT failures. Interestingly, few failures were due to the development of antibiotic resistance. It is also relevant that in some cases, failure could be due to the existence of unsuspected microorganisms that were not detected in cultures prior to the initiation of SAT.

Tetracyclines and cotrimoxazole were the most commonly used antibiotics, and their association with adverse effects was low. Few patients had to suspend treatment due to adverse effects, and in cases in which it was suspended, an alternative regimen could nearly always be offered. The lack of association of success with the class of antibiotic used suggests that priority should be given to

safety and tolerability when choosing an antibiotic from those that show microbiological activity against the causative organism.

Our study has obvious limitations. The retrospective nature of the study makes it difficult to obtain detailed information on adverse effects or adherence. In addition, patients with very early failure of SAT were not included, resulting in overestimation of the success rate. The multicentre nature of the study also makes it likely that there was heterogeneity in the choice of antibiotic treatment and surgical management. The failure rate among the centres, as measured by the MOR, was 1.5; this indicates that the risk of SAT failure increases, on average, by 50% according to the centre in which it is performed and suggests that there are differences in the selection or management of patients in different centres [21,22]. Although a large recruitment period was selected, the mean follow-up time was lower than expected. Only 43 of the successful patients (approximately one-quarter of them) were followed for more than 5 years (Fig. S2). Finally, the absence of a control group makes it impossible to accurately quantify the benefit of SAT.

However, some of the characteristics of our study demonstrate its value compared with previously published investigations. Our study is the largest published study to date to address the use of SAT for PJI. Only patients with active infections and whose cure probability was null or extraordinarily low were included. We chose pragmatic criteria to define SAT failure. Nevertheless, the success of SAT may be underestimated because we cannot rule out the possibility that some patients with intermittent fistula benefitted from SAT. Finally, the competing event analysis allowed us to analyse the failure of the patients who were alive at each point examined.

In conclusion, when prescribed by experts who can anticipate the toxicities and interactions that may occur during antibiotic treatment, SAT offers acceptable results in terms of its efficacy and safety for patients for whom surgical treatment is insufficient or is contraindicated due to disproportionate risks involving the

Table 3
Analysis of the variables associated with SAT failure

	Success		Failure		Univariate analysis ^a			Multivariate analysis ^b		
	n	%	n	%	SHR	95% CI	p	SHR	95% CI	p
Sex										
Male	71	58.2	51	41.8	1.04	0.73–1.48	0.83			
Female	106	58.9	74	41.1	0.99	0.98–1.00	0.08			
Age (years) (mean; SD)	76.3	13.9	74.3	13.9						
Age >70 years	137	62.3	83	37.7	0.63	0.43–0.92	0.02	0.63	0.44–0.91	0.013
Prosthesis										
Knee	94	59.9	63	40.1	0.96	0.68–1.37	0.82			
Hip	81	59.6	55	40.4	0.91	0.64–1.3	0.60			
Upper limb	2	22.2	7	77.8	2.44	1.45–3.97	0.001	2.44	1.91–3.12	0.000
Number of prostheses										
Primary	103	63.6	59	36.4	0.78	0.54–1.11	0.16			
Secondary	56	51.9	52	48.1	1.30	0.91–1.85	0.15			
Tertiary or more	17	58.6	12	41.4	1.02	0.59–1.75	1.00			
Classification										
Early postoperative	25	52.1	23	47.9	1.10	0.7–1.72	0.69			
Late chronic	131	59.5	89	40.5	0.98	0.66–1.45	0.93			
Haematogenous	21	61.8	13	38.2	0.91	0.5–1.65	0.77			
Patient characteristics										
Charlson index (median; IQR)	4	(3–6)	4	(3–6)	0.93	0.86–1.01	0.07			
Fistula	71	53.4	62	46.6	1.10	0.78–1.57	0.58			
Microorganism										
GPC ^c	137	62.6	82	37.4	0.66	0.45–0.96	0.03	0.62	0.41–0.94	0.025
CoNS	62	63.3	36	36.7	0.80	0.55–1.17	0.26			
<i>S. aureus</i>	57	60.6	37	39.4	0.89	0.60–1.32	0.57			
MRSA	8	38.1	13	61.9	1.74	0.94–3.22	0.08			
Enterobacteria	13	50.0	13	50.0	1.40	0.83–2.37	0.21			
Negative culture	7	31.8	15	68.2	1.87	1.09–3.20	0.02			
Polymicrobial	23	56.1	18	43.9	0.99	0.63–1.54	0.96			
Management										
Debridement with partial removal	13	54.2	11	45.8	1.55	0.82–2.90	0.18			
Debridement without removal	87	60.8	56	39.2	0.81	0.57–1.16	0.24			
Non-surgical	76	57.6	56	42.4	1.06	0.74–1.50	0.31			
Antibiotic regime										
Intravenous antibiotics	58	56.3	45	43.7	1.21	0.85–1.73	0.30			
Monotherapy	125	61.6	78	38.4	0.75	0.53–1.07	0.12			
Combined with rifampicin	39	55.7	31	44.3	1.17	0.79–1.73	0.44			
Adverse effects	47	58.0	34	42.0	0.90	0.60–1.35	0.60			

n, number of patients; SD, standard deviation, IQR, interquartile range; SHR, sub-hazard ratio; CI, confidence interval; CPC, gram-positive cocci; CoNS, coagulase-negative staphylococci; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

^a Univariate analysis of the analysed variables and their association with failure of the SAT.

^b Multivariable model of the variables associated with failure of the SAT.

^c The analysis included all the GPC (*Streptococci*, *Staphylococci* and *Enterococci*).

patient's symptoms or his or her life expectancy. Considering the practical (and ethical) difficulties associated with conducting a clinical trial, well-followed prospective cohort studies may continue to advance our knowledge of the complex issue of the use of SAT in PJI.

Transparency Declaration

No external funding was received. Dr Senneville reports the receipt of personal fees and non-financial support from Bayer, Sanofi-aventis, Pfizer, MSD, Correvio, Urgo, Mólnycke and Shionogi. Dr del Pozo reports the receipt of personal fees related to participation in scientific conferences from MSD, Pfizer and Astellas. Dr Benito reports the receipt of non-financial support from Pfizer, Astellas, MSD, Novartis, Astra-Zeneca and Angelini. No conflicts of interest were reported by any of the other authors.

Acknowledgements

Participation in this study was offered to researchers associated with the ESGIAI (European ESCMID Study Group for Implant Infections) of the ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) and to the Study Group on Osteoarticular

Infections (*Grupo de Estudio de Infecciones Osteoarticulares*, GEIO) of the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (*Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, SEIMC).

This study was conducted thanks to the collaboration of the REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Diseases), GEIO and ESGIAI (European Study Group for Implant-associated Infection). We thank Andrés Chornogubsky Clerici for providing help with the electronic database.

This study was conducted thanks also to the following collaborators: C. Peñas. H. Virgen del Rocío, Sevilla (Spain), A. Ribera. Hospital Bellvitge, Barcelona (Spain), J. Corredoira. Hospital Lucis Augusti de Lugo, Lugo (Spain), M. Fariñas. Hospital de Valcecilla, Santander (Spain), C. Pigrau. Hospital Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Spain), P. Coll. Hospital Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Spain), Z. Kocak. Ankara Hospital, Ankara (Turkey), J. Palomino. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla (Spain), J. Lora. Hospital Doce de Octubre, Madrid (Spain), R. Trebse. Hospital Valldoltra Slovenia (Slovenia), A. Jóver. Hospital Arnau de Vilanova, Lleida (Spain), A. Espigares. Hospital Gomez Ulla, Madrid (Spain), M. Riera. Hospital Son Espases, Mallorca (Spain), T. Ascione. Cotugno Hospital, Naples (Italy), M. Sanchez-Somolinos. Hospital Gregorio Marañón, Madrid (Spain), A. Ramos. Hospital Puerta de

Hierro, Madrid (Spain), C. Pensotti. Clínica Monte Grande, Buenos Aires (Argentina), L. Gómez. Hospital Mutua de Tarrasa, Barcelona (Spain), N. O'Connell. University Hospital Limerick, Limerick (Ireland).

No external funding was received. Dr. Senneville reports the receipt of personal fees and non-financial support from Bayer, Sanofi-aventis, Pfizer, MSD, Correvio, Urgo, Mólnycke and Shionogi. Dr. del Pozo reports the receipt of personal fees related to participation in scientific conferences from MSD, Pfizer and Astellas. Dr. Benito reports the receipt of non-financial support from Pfizer, Astellas, MSD, Novartis, Astra-Zeneca and Angellini. No conflicts of interest were reported by any of the other authors.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.007>.

References

- Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection* 2003;31:99–108.
- Chen AF, Heller S, Parvizi J. Periprosthetic joint infection. *Surg Clin N Am* 2014;94:1265–82.
- Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1632–7.
- Tsang STJ, Ting J, Simpson AHRW, Gaston P. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip. A review of cohort studies. *Bone Jt J* 2017;99-B:1458–66.
- Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics* 1991;14:841–4.
- Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis* 1998;27:711–3.
- Prendki V, Zeller V, Passeron D, Desplaces N, Mamoudy P, Stimmemann J, et al. Outcome of patients over 80 years of age on prolonged suppressive antibiotic therapy for at least 6 months for prosthetic joint infection. *Int J Infect Dis* 2014;29:184–9.
- Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2003;414:55–60.
- Higuera CA, Zmistowski B, Malcom T, Barsout WK, Sporer SM, Mommsen P, et al. Synovial fluid cell count for diagnosis of chronic periprosthetic hip infection. *J Bone Jt Surg Am Vol* 2017;99:753–9.
- Ghanem E, Parvizi J, Burnett RSJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg Ser A* 2008;90:1637–43.
- Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after Total Hip Arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Jt Surg* 1996;78:512–23.
- Marubini E, Valsecch MG. Analysing survival data from clinical trials and observational studie. John Wiley & Sons; 1995. p. 432.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk author. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
- Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, Beckman A, Johnell K, Hjerpe P, et al. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:290–7.
- Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1264–71.
- Pradier M, Nguyen S, Robineau O, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, et al. Suppressive antibiotic therapy with oral doxycycline for Staphylococcus aureus prosthetic joint infection: a retrospective study of 39 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:447–52.
- Pradier M, Robineau O, Boucher A, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, et al. Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. *Infection* 2018;46:39–47.
- Siqueira MB, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship. *J Bone Jt Surg Am* 2015;97:1220–32.
- Ariza J, Euba G, Murillo O. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:380–90.
- Wouthuyzen-Bakker M, Nijman JM, Kampinga GA, van Assen S, Jutte PC. Efficacy of antibiotic suppressive therapy in patients with a prosthetic joint infection. *J Bone Jt Infect* 2017;2:77–83.
- Sanagou M, Wolfe R, Forbes A, Reid CM. Hospital-level associations with 30-day patient mortality after cardiac surgery: a tutorial on the application and interpretation of marginal and multilevel logistic regression. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:1–10.
- Larsen K, Merlo J. Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *Am J Epidemiol* 2005;161:81–8.

Anexo 5. Comunicaciones presentadas

5.1 Congresos internacionales



Scientific Secretariat
28th ECCMID 2019
c/o ESCMID Executive
Office P.O. Box 214
4010 Basel, Switzerland
eccmid@escmid.org
www.escmid.org

Basel, 9th May 2019

To whom it may concern:

CONFIRMATION OF PRESENTATION AT ECCMID 2019

We hereby confirm that the following abstract was submitted, accepted and presented at the 29th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, which took place in Amsterdam, Netherlands, 13 – 16 April 2019.

Title: Suppressive antibiotic treatment in prosthetic joint infection

Abstract Authors: R. Escudero Sánchez, M. Digumber, E. Senneville, A. Soriano, M. Del Toro, C. Peñas, A. Bahamonde, J. Del Pozo, L. Gulo Carrion, A. Ribera, O. Murillo, J. Ariza, A. Rico, J. Corredora, M. Garcia-Pais, D. Rodriguez-Pardo, C. Pigrau, J. Iribarren Loyarte, M. Fernández-Sampedro, M. Farinas, N. Benito, P. Coll, Z. Kocak Tufan, J. Barala-Etxaburu, J. Palomino, J. Lora-Tamayo, R. Trebse, A. Jöver-Sainz, A. Espigares, M. Riera, T. Asclone, M. Sanchez-Somolinos, C. Pensotti, A. Ramos Martínez, L. Gómez, N. O'Connell, J. Cobo

Presenter: Rosa Escudero Sanchez

Session Title: New Insights Into bone Infections

Presentation Type: 1-Hour Oral Session

Presentation Number: O0431

Winfried V. Kern
ECCMID 2019 Programme Director

ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID Executive Committee: J. Rodriguez-Bard, President, Seville, ES; M. Holak, Immediate Past-President and Publications Officer, Galziana, SI; M. Sanguinetti, President-elect and Secretary General, Rome, IT; A. Friedrich, Treasurer, Gießen, NI; E. Garbino, Professional Affairs Officer, Paris, FR; E. Tacconelli, Guidelines Officer, Verona, IT; A. Zeleny, Scientific Affairs Officer, Zurich, CH; Ö. Ergüder, Education and Communications Officer, Istanbul, TR; Ad hoc Members: Ch. Göke, ESCMID Chairperson, Stockholm, SE; L. Szadler, ESCMID Guidelines Director, Paris, IT; L. Leibovici, CME Editor-in-Chief, Petah-Tikva, IL; W. Kern, ESCMID Programme Director, Freiburg, DE

Amsterdam, Netherlands
13 – 16 April 2019

EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

29th
ECCMID

Amsterdam, Netherlands
13 – 16 April 2019

EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

ECCMID

5.2. Congresos nacionales



CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

La Presidenta del Comité Organizador del XXII Congreso SEIMC 2018, en nombre de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

CERTIFICA QUE:

R. Escudero, J. Cobo, M. Digumber, A. Soriano, L. Morata, M.D. Del Toro, C. Peñas, A. Bahamonte, J.L. Del Pozo, L. Guio, O. Murillo, A. Rivera, J. Ariza, E. Seneville, - Grupo De Estudio De Infecciones Osteoarticulares (geio) Y Red Española De Investigación En Patología Infecciosa (reipi)

han realizado la presentación POSTER de la comunicación con título:

"TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SUPRESOR EN LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR."

en el XXII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Bilbao, del 24 al 26 de mayo de 2018.

Y para que conste se expide el presente certificado en Bilbao a 26 de mayo de 2018.

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Dra. Josefa Muñoz Sánchez
Presidenta del Comité Organizador

0781

Anexo 6. Índice de tablas

- Tabla 1. Escala predictiva del riesgo de IPA según el momento del ingreso para una artroplastia.
- Tabla 2. Etiología de la IPA según Benito N. et al.
- Tabla 3. Resumen de estudios publicados. Epidemiología de la IPA según el tipo de infección.
- Tabla 4. Definición de la IPA, según MSIM 2014.
- Tabla 5. Definición de los criterios analíticos según la cronología de la IPA.
- Tabla 6. Tasa de éxitos del DAIR publicadas en distintas cohortes.
- Tabla 7. Recambio en dos tiempo frente a recambio en un tiempo.
- Tabla 8. Estudios publicados sobre el TAS.
- Tabla 9. Tipos de indicación del TAS y situaciones clínicas.
- Tabla 10. Distribución de pacientes incluidos según número de camas del hospital.
- Tabla 11. Descripción de los antecedentes personales de la cohorte.
- Tabla 12. Motivos por los que no se realizó un tratamiento quirúrgico curativo para la IPA.
- Tabla 13. Etiología de la infección de la prótesis articular según el tipo de IPA.
- Tabla 14. Etiología de la infección de la prótesis articular según la localización de IPA.
- Tabla 15. Etiología de la infección de la prótesis articular según el tipo de prótesis.
- Tabla 16. Descripción de la duración de los antibióticos orales utilizados para el TAS según el grupo de antibiótico.
- Tabla 17. Motivos por lo que fallecieron los pacientes de la cohorte.
- Tabla 18. Análisis del fracaso del TAS según la clase de antibiótico.
- Tabla 19. Efectos adversos del TAS según el grupo de antibiótico.
- Tabla 20. Análisis de las variables asociadas al fracaso de los pacientes con tratamiento antibiótico supresor.
- Tabla 21. Análisis del fracaso según antibióticos por subgrupos de microorganismos.
- Tabla 22. Variables asociadas al fracaso del TAS (modelo de regresión por eventos competitivos).
- Tabla 23. Análisis de la cohorte de pacientes según el centro.
- Tabla 24. Descripción de la cohorte prospectiva.
- Tabla 25. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte prospectiva.
- Tabla 26. Cultivos positivos de muestras clínicas durante el TAS y antibiótico prescrito.
- Tabla 27. Resumen de efectos adversos según ficha técnica y modificaciones en la microbiota.

Anexo 6. Índice de figuras

- Figura 1. Esperanza de vida al nacimiento (años).
- Figura 2. Escala predictiva del riesgo de IPA precoz un mes después de una artroplastia.
- Figura 3. Tendencia de artroplastias realizadas en la última década.
- Figura 4. Mapa de artroplastias realizadas en España en 2017.
- Figura 5. Esquema sobre la formación de biofilm.
- Figura 6. Imagen por microscopio electrónico.
- Figura 7. Clasificación de la IPA.
- Figura 8. Prueba de esterasa leucocitaria.
- Figura 9. Algoritmo propuesto por Parvizi J *et al.* para el diagnóstico de la IPA.
- Figura 10. Objetivos del tratamiento de la IPA.
- Figura 11. Porcentaje de éxitos según el momento en que se realiza DAIR tras la aparición de los síntomas de IPA.
- Figura 12. Escala predictiva del fracaso del DAIR en las infecciones de prótesis articular tempranas.
- Figura 13. Aproximación al manejo de la IPA. Algoritmo de Zimmerli W.
- Figura 14. Concentración media hueso/plasma según antibiótico.
- Figura 15. Impacto de distintos antibióticos sobre la microbiota intestinal.
- Figura 16. Clasificación de las IPAs; clasificación de *Tsukayama* modificada.
- Figura 17a. Página de acceso al cuaderno de recogida de datos.
- Figura 17b. Permisos de usuario.
- Figura 18. Mapa con los hospitales participantes en el estudio.
- Figura 19: Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.
- Figura 20. Histograma de barras sobre la distribución de la edad en la cohorte.
- Figura 21. Distribución de la cohorte según el índice de Charlson.
- Figura 22. Criterios diagnósticos de IPA.
- Figura 23. Etiología de la infección de la prótesis articular.
- Figura 24. Flujo de modificaciones del tratamiento antibiótico supresor.
- Figura 25. Antibióticos orales utilizados en el tratamiento antibiótico supresor.
- Figura 26. Síntomas al inicio y última visita del tratamiento antibiótico supresor.
- Figura 27. Fracasos del tratamiento antibióticos supresor a lo largo del seguimiento.
- Figura 28. Distribución del número de pacientes del global de la cohorte según los años con los que recibieron el tratamiento antibiótico supresor.
- Figura 29. Distribución de los pacientes que presentaron éxito del TAS según el tiempo con el que se encontraban con el TAS.



Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD

**TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SUPRESOR EN
LA INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR:
INDICACIONES, EFICACIA Y EFECTO SOBRE
LA MICROBIOTA INTESTINAL**

Tesis Doctoral presentada por

ROSA ESCUDERO SÁNCHEZ

2020