

Infección de prótesis articular: precoz y tardía

J. Barberán

**Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”
Universidad San Pablo-CEU
Madrid**

josebarberan@teleline.es

Infección de prótesis – *epidemiología*

- **Complicación principal, más temida y catastrófica**
- **Incidencia: 1,5% (cadera); 2,5% (rodilla)**
- **Morbilidad (hasta 3 cirugías, riesgo amputación)**
- **EEUU: 50.000 \$ / prótesis; 250 x 10⁶ \$ / año**

Infección de prótesis – *coste económico España*

Concepto	Sin baja	Con baja
PTC en Madrid 2003	43.576 €	127.576 €
PTC en Valencia 2005	65.000 €	
PTR en Madrid 2003	56.378 €	165.778 €
PTC en España/año*		8.867.040 €
PTR en España/año**		37.633.300 €
Total en España/año		46.500.340 €

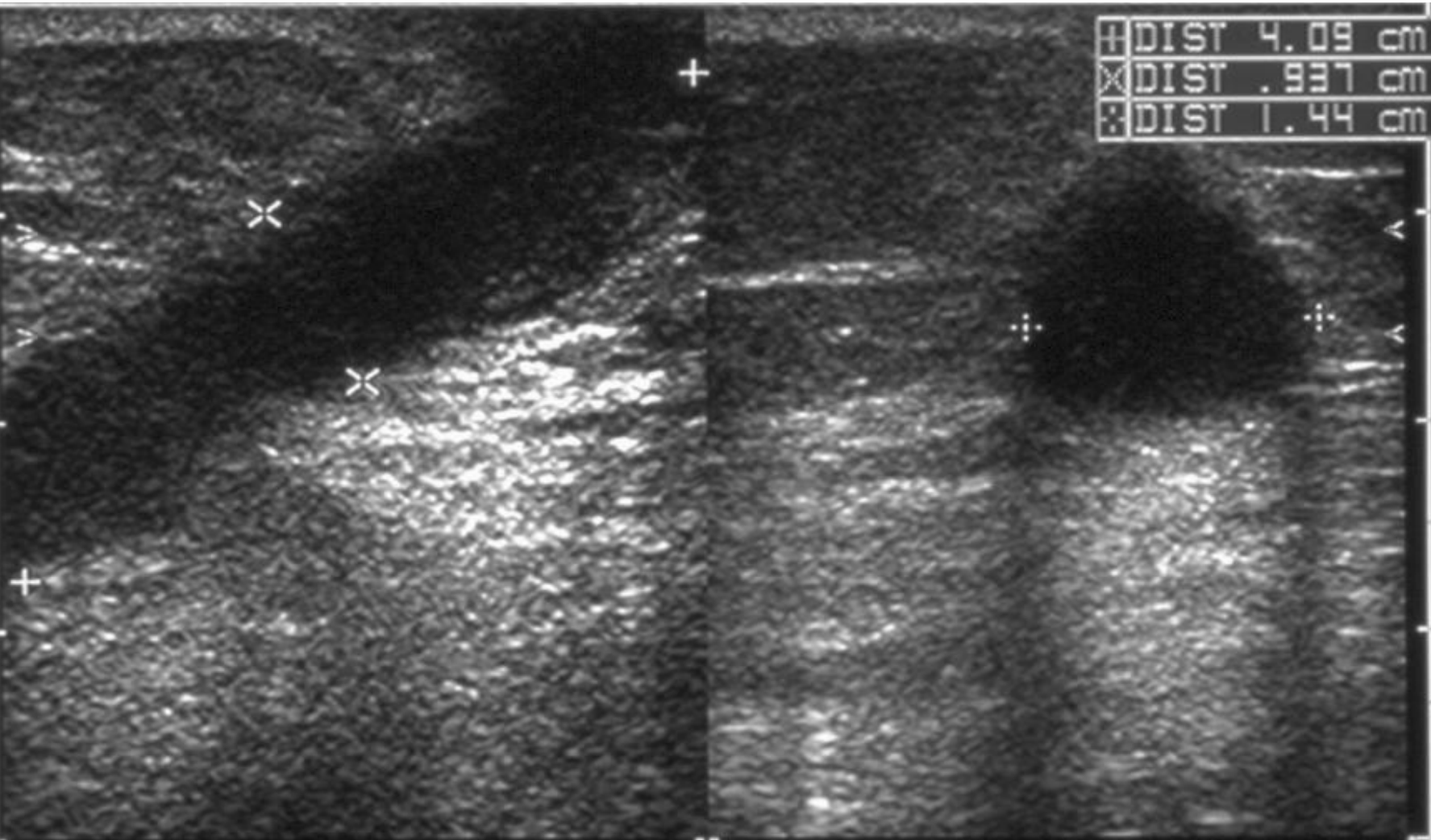
*15.000 Prótesis cadera / año

**25.000 Prótesis rodilla / año

Infección de prótesis - *etiología*

Microorganismo	%
Estafilococos coagulasa-negativos (ECN)	22
<i>S. aureus</i>	22
<i>Streptococcus viridans</i>	9
<i>Streptococcus</i> β -hemolíticos	5
<i>Enterococcus</i>	7
Bacilos gramnegativos	25
Anaerobios	10

+ DIST 4.09 cm
x DIST .937 cm
: DIST 1.44 cm



L7535
MI: 0.5
10/ 10
GAN 55
RD 65dB
F/6/2

19Hz
4/ 4 cm



2D

MAPA
F

COLORIZ.
DESACTV.

¿Cuándo debe considerarse una prótesis infectada?

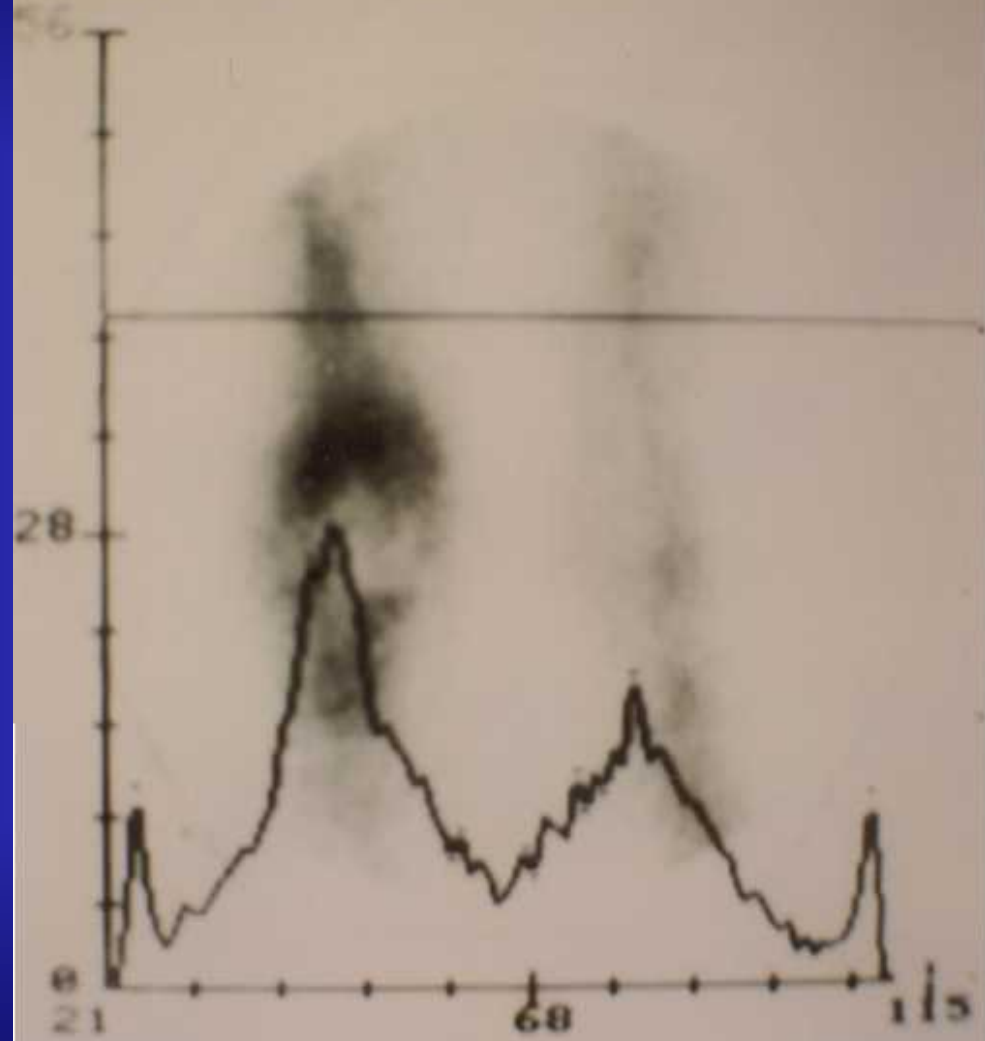
Confirman infección

- Pus en punción articular
- Pus alrededor de prótesis en cirugía
- Fístula que alcanza la prótesis

Sugieren infección

- Manifestaciones clínicas: dolor, inflamación, etc
- Datos laboratorio: leucocitos, VSG, PCR
- Pruebas de imagen

COUNT VS. PIXEL



Infección de prótesis - *diagnóstico microbiológico*

- **Punción aspiración**
- **Cultivo intraoperatorio (*gold standard*)**
- **Biopsia intraoperatoria (S y E > 90%)**
- **Cultivo de fístula (VPP < 50%)**

¿Es posible asegurar el diagnóstico en base a los resultados microbiológicos?

Valor predictivo positivo

**Microorganismo distintos microflora cutánea
(una muestra)**

**Microorganismo microflora cutánea
(3-6 muestras: ≥ 3 positivos iguales)**

Infección de prótesis – *diagnóstico conclusiones*

Debe ser precoz

Ninguna prueba definitiva

Alto índice de sospecha

Si hay manifestaciones sugerentes, casi seguro que existe

Demostrar que no hay infección

Apurar el diagnóstico microbiano

Infección prótesis – *Objetivos tratamiento*

Curar infección

Eliminar dolor

Restablecer función con mínimas secuelas

Infección de prótesis – *Tipo tratamiento*

Retirada con o sin reimplante

Curación con mantenimiento

Supresor crónico

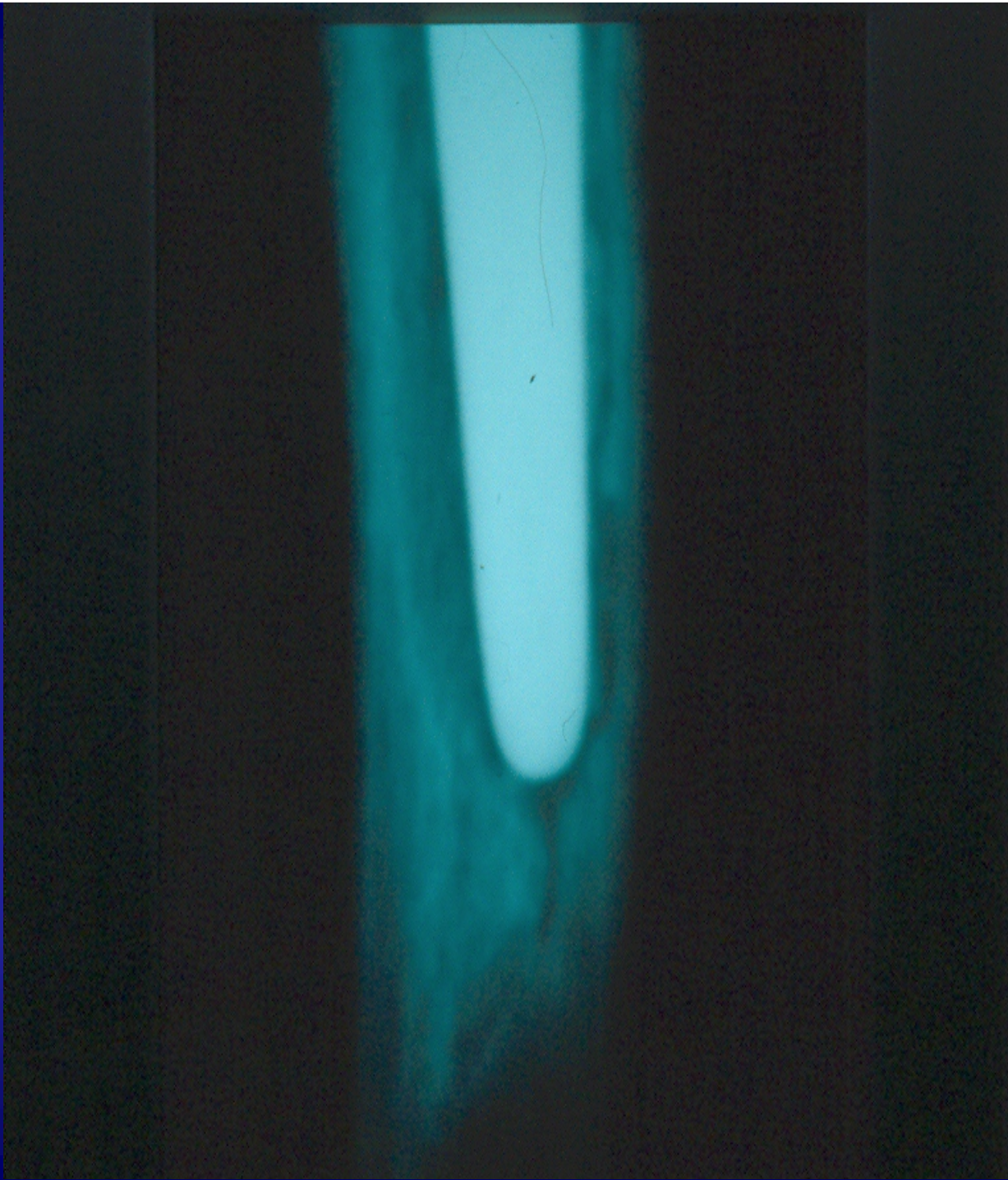
Infección de prótesis – *Elección tratamiento*

No bien establecido

Aflojamiento

Tipo evolutivo de infección

Microorganismo



Infección prótesis – *Tratamiento “gold standard”*

Retirada de prótesis

Reimplante en 1 ó 2 tiempos

Artrodesis

Girdlestone

Amputación

Infección de prótesis – *tratamiento antibiótico*

**Retirada prótesis
Reimplante 1º tiempo**

Ab local

Prótesis cementada

Ab sistémico

**Retirada prótesis
Reimplante 2º tiempo**

Ab sistémico > 28 días

Ausencia de clínica

PCR normalizada

Cultivo (-)

Curación 80-90%

Infección de prótesis – *retirada urgente*

- **Sepsis grave**
- **Riesgo metastásis sépticas**
- **Material protésico endovascular**

Infec prótesis – *Tiempo aparición clínica*

Precoz

Intermedia

Tardía

1^{er} mes

2^o-6^o mes

7^o -12^o mes

Durante la cirugía

Durante la cirugía

Hematógena

S. aureus

Streptococcus spp

BGN

S. epidermidis

S. aureus

Streptococcus spp

BGN

S. epidermidis

Mantenimiento

Retirada

¿Mantenimiento?

Infec prótesis – *Duración clínica*

Precoz

Intermedia

Tardía

≤ 1 mes

2 - 6 meses

≥ 7 meses

Mantenimiento

Retirada

Retirada

Infección prótesis – *Mantenimiento implante*

Prótesis estable y funcional

Infección precoz o tardía con debut agudo

**Posibilidad tratamiento oral prolongado
(*Staphylococcus* spp y *Streptococcus* spp)**

Infección de prótesis - *Tratamiento*

Duración de los síntomas

Fracaso

P

< 1 mes

16,6% (4/24)

2-6 meses

34,8% (8/23)

> 6 meses

69,2% (9/13)

< 0,05

Infección de prótesis - *Tratamiento*

Condición

Mantenimiento

Retirada

Aflojamiento

-

+++

Infección precoz

+++

+

Infección intermedia

+

+++

Infección tardía

++

+++

Posibilidad tto oral

+++

+

Infección de prótesis – *tratamiento antibiótico*

Microorganismo



Implante

Antibiótico

Huésped

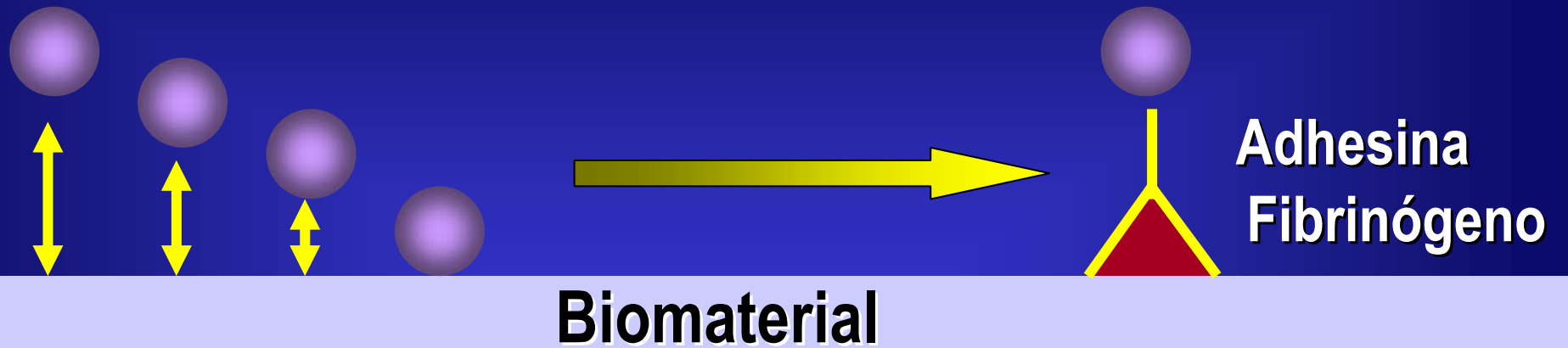
Infección de prótesis – *fracaso antibiótico*

Disminución actividad leucocitaria local

Slime

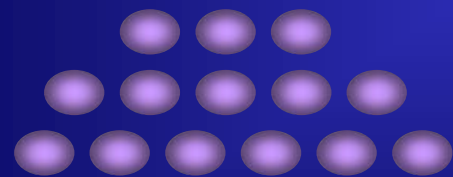
Supervivencia intracelular de *S. aureus*

Infección ósea - *etiopatogenia*

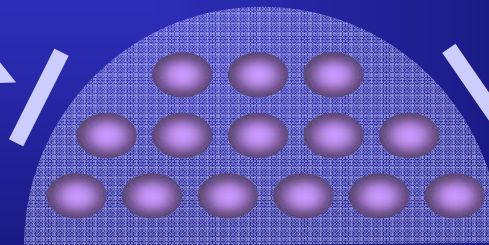


Adherencia inespecífica-reversible
(Fuerzas físico-químicas)

Adherencia específica-irreversible
(Receptores)



Quorum sensing



Colonización

Slime

Biopelículas – *resistencias bacterianas*

Bacterias del biofilm / flotantes

Bacterias en fase planctónica / vegetativa

Cambios fisiológicos bacterianos

Barrera de difusión

(menor penetración y transporte de antibióticos)

Suci et al AAC 1994 ; Souli et al AAC 1998

Evans et al JAC 1990; Amorena et al JAC 1999; Tresse et al JAC 1995

Oral Rifampin plus Ofloxacin for Treatment of *Staphylococcus*-Infected Orthopedic Implants. Drancourt M, Stein A, Argenson JN. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1214-18.

**Cohorte prospectiva (n= 47)
Infección por *Staphylococcus*
Ofloxacino + rifampicina**

Valoración

Curación

Cadera

81 % (17 / 21)

Rodilla

69% (9 / 13)

Osteosíntesis

69% (9 / 13)

Total

74% (35 / 47)

Sin retirada prótesis

62% (13 / 21)

Infección de prótesis – *rifampicina*

- Infección por *Staphylococcus* spp SM y RM
- Acción en fase estacionaria bacteriana
- Penetración extra e intracelular
- Tratamientos orales
- Tolerabilidad en tratamientos prolongados
- Nunca monoterapia

Asociada con fluorquinolonas, cotrimoxazol o ác. fusídico

Infección de prótesis - *quinolonas*

Staphylococcus spp SM

Quinolonas + rifampicina

Antagonismo *in vitro*

Sinergia *in vivo*

Perfil farmacocinético similar

Infección de prótesis - *quinolonas*

Autor	Amb	N	Dur	EF	Seguim
Desplaces	Peflo + rifam	14	6 m	100%	24 m
Widmer	Cipro + rifam	8	86 d	82%	24 m
Drancourt	Oflo + rifam	51	3-6 m	62%	≥ 6 m
Brouqui*	Cipro + cefta	14	-	92%	21 m
Zimmerli	Cipro + rifam	12	3-6 m	100%	> 30 m
	Cipro	12	3-6 m	58%	> 30 m
Gómez	Oflo/cipr + rifam	57	9,8 m	94%	> 6 m
Ortega	Levo + rifam	14	3,6 m	-	-
Barberán	Levo + rifam	69	3-9 m	69,5%	29,3 m

**P. aeruginosa*

Infección de prótesis – *otros antibiótico*

Autor	Amb	N	Dur	EF	Seguim
Meehan*	Peni / Ceftria	19	1 m	89,5%	3,9 a
Stein**	Cotrimoxazol	39	6-9 m	66,7%	24-75 m
Drancourt***	Ác. fusi + rifam	20	6-9 m	55%	≥ 12 m
	Oflox + rifam	22	6-9 m	50%	≥ 12 m

* *Streptococcus* SP

** *Staphylococcus* spp multirresistente

*** *Staphylococcus* spp

Infección de prótesis - *antibióticos*

Staphylococcus spp RM / RQ

Teicoplanina

Vancomicina

Linezolid

Cotrimoxazol

Antibióticos orales – farmacocinética

Parámetros	Line (600 mg)	Cloxa (1000 mg)	Amox / clav (500 / 125 mg)	Clinda (300 mg)
Biodisponibilidad (%)	100	50-70	80 / 75	90
C _{max} (µg/mL)	13	8-10	8-10 / 4	4-5
t _{1/2} (h)	5	0,5	1	2,5-3
UP (%)	30	94	20 / 22	84
Vd (L/Kg)	0,7	0,15-0,2	0,25-0,4 / 0,2	0,6-1,2
Elim. Renal (%)	80	80	70 / 40	10-15
Pen. ósea (µg/mL)	8-10 ¹	1,7 ²	3,6 / 0,54 ³	0,6 ⁴
[Sérica / ósea] (%)	60	10	-	21

¹Lovering AM et al J Antimicrob Chemother 2002;50:73-77.

³Grimer RJ et al. Chemotherapy 1986; 32: 185-91

²Sinot J et al. Pathol Biol 1982; 30:332-5.

⁴Bystedt H et al. J Antimicrob Chemother 1978; 7: 442-9

Osteomielitis – *concentración ósea de antibióticos*

[% ósea / plásmática]

Linezolid

60%

Teicoplanina

60%

Vancomicina

7-13%

Linezolid – *biofilm*

Catéter venoso central de poliuretano

S. epidermidis ATCC 35984

Biofilm ($4,6 \times 10^8$ UFC/coupon)

UFC / Tiempo de exposición

24 h

72 h

168 h

240 h

14 d

S. fisiológico

$2,5 \times 10^7$

Vancomicina

$2,5 \times 10^7$

$4,3 \times 10^6$

$1,4 \times 10^5$

-

Gentamicina

$2,7 \times 10^7$

$3,7 \times 10^6$

$8,4 \times 10^6$

$6,5 \times 10^6$

Linezolid

$7,1 \times 10^5$

-

-

-

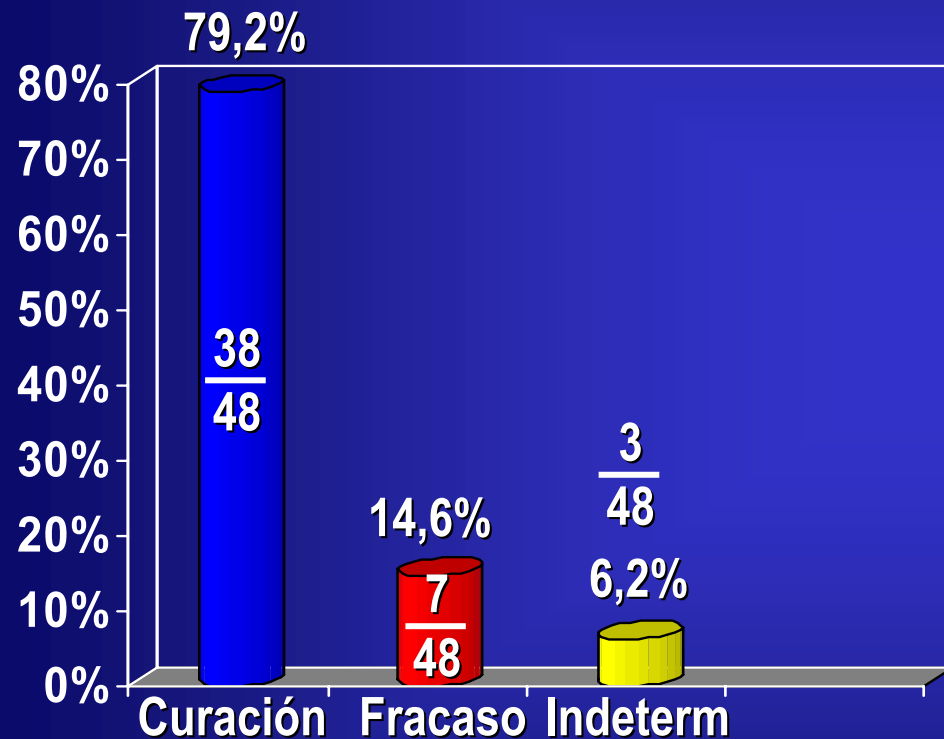
Linezolid – biofilm – modelo PK in vitro

Antibiótico	Reducción bacteriana ($\text{Log}_{10} \pm \text{DS}$)			
	SASM	SARM	ECN	GISA
Linezolid	$4,5 \pm 0,6$	$3 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,26$	$1,7 \pm 0,43$
Q/D	$3,2 \pm 0,79$	0	0	$0,9 \pm 0,13$
Vancomicina	$0,7 \pm 0,13$	$0,7 \pm 0,09$	0	0
Teicoplanina	$0,7 \pm 0,32$	$0,6 \pm 0,11$	0	$0,4 \pm 0,3$
Ciprofloxacino	$6 \pm 1,5$	$7 \pm 1,3$	0	0

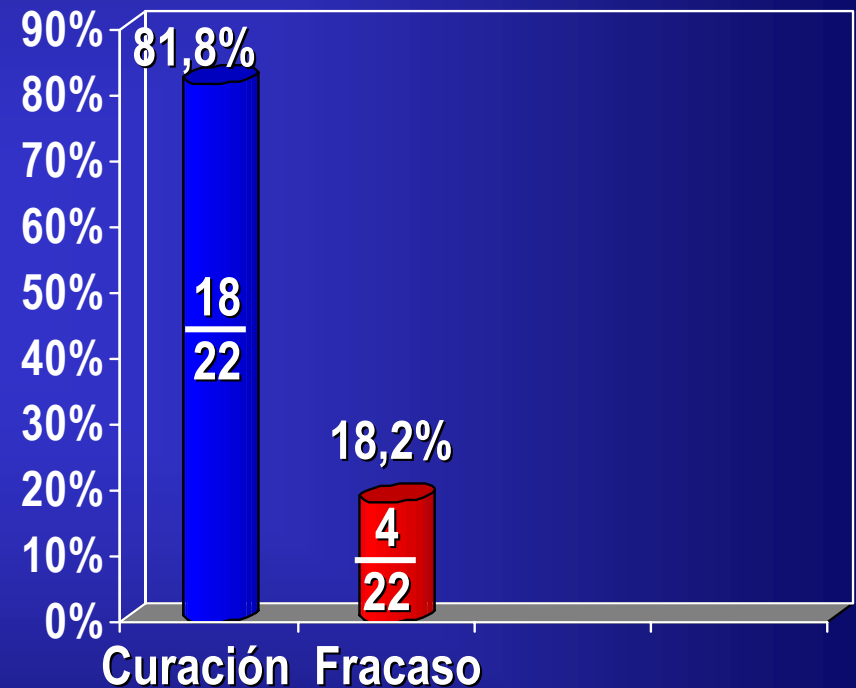
Gander S et al. J Antimicrob Chemother 2002; 49:301-308

Linezolid en osteomielitis – *eficacia clínica*

Pacientes evaluables



Seguimiento corto
(m= 21,5 d; rango: 5-30 d)



Seguimiento largo
(m= 258 d; rango: 31-540 d)

Infección prótesis – *linezolid*

Estudio retrospectivo
Infecciones de prótesis

N= 20

SARM= 14

ECN= 5

Enterococcus spp= 1

15 tratadas previamente

No posibilidad de cirugía

Linezolid iv/po 7 ± 2 semanas

Seguimiento 1 año

Curación 16 (80%)

Recidivas 4 (3 SARM, 1 ECN)

No resistencias

No efectos adversos hemáticos

Infección de prótesis - *antibióticos*

Infecciones por BGN

Brouqui et al

N= 14

Ciprofloxacino + ceftazidima

P. aeruginosa

Curación sin retirada 100%

Antimicrob Agents Chemother



Infección de prótesis – *duración tratamiento*

¿6 – 9 meses?

Tipo infección
Microorganismo
Huésped

...

Infección de prótesis – *mantenimiento implante*

Paciente

Hueso

Traumatólogo

Hospital

Infección prótesis – *tratamiento antibiótico supresor*

Objetivos

**Reducir manifestaciones
Conservar función articular**

Condición

**Estabilidad del implante
Conocimiento patógeno y sensibilidad
No infección sistémica
Tratamiento oral prolongado tolerado
Cumplimiento del paciente**

Infección de prótesis - *el futuro*

Técnicas diagnósticas

**Precoces
Sensibles
Específicas**

Factores predictores

**Retención
Retirada**

Antibióticos

**Resistencias bacterianas
Adherencia bacteriana
*Slime***

1. Tiny sensors send an alert when they detect bacteria, before the bacteria have a chance to attach to the implant.

2. The processing chip identifies the bacteria and sends instructions to treat the infection.

Bacteria

Antenna
(allows wireless communication with doctors)

Processing chip

Battery

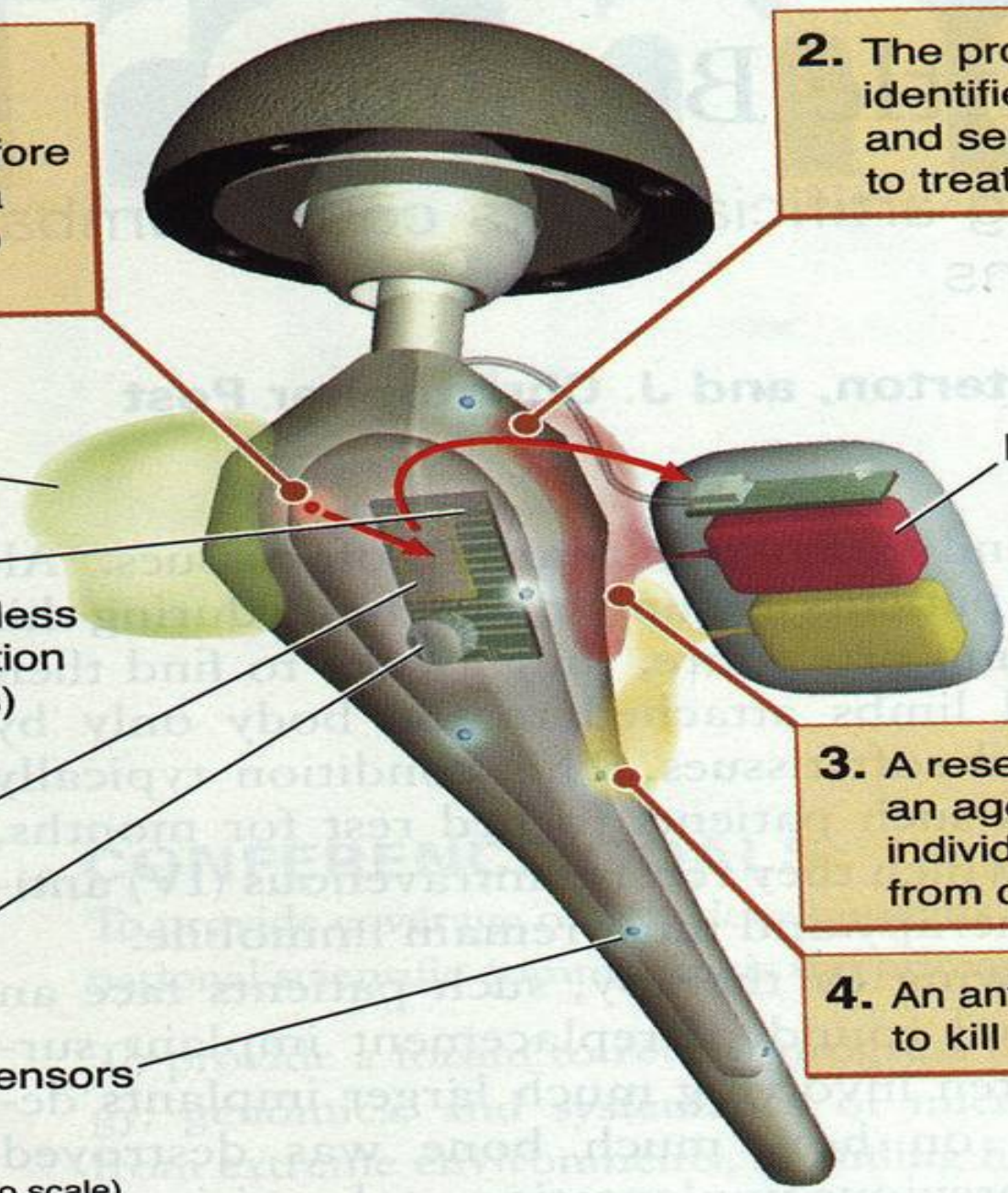
10–12 biosensors

Reservoir

3. A reservoir releases an agent that stops individual bacteria from communicating.

4. An antibiotic is released to kill the bacteria.

(conceptual illustration, not to scale)



**¡Muchas gracias
por su atención!**