



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Valor de la Colonización Bacteriana de los Espaciadores de Cemento con Antibiótico en el Recambio Séptico en Dos Tiempos de Prótesis de Rodilla y Cadera

Sandra Huguet Miguélez

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Valor de la Colonización Bacteriana de los Espaciadores de Cemento  
con Antibiótico en el Recambio Séptico en Dos Tiempos de Prótesis  
de Rodilla y Cadera

Memoria de tesis doctoral presentada por  
**Sandra Huguet Miguélez**

Para optar al grado de  
**Doctora por la Universidad de Barcelona**

Director y Tutor  
**Dr. Alex Soriano Viladomiu**  
Jefe Servicio Enfermedades Infecciosas  
Hospital Clínic de Barcelona

Director  
**Dr. Lluís Font Vizcarra**  
Jefe de Servicio Cirugía Ortopédica y Traumatología  
Consorti Sanitari Integral - Hospital Moisès Broggi

Programa de doctorado en Medicina e Investigación Traslacional  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Mayo 2024, Barcelona



Si exagerásemos nuestras alegrías, como hacemos con nuestras penas, nuestros problemas perderían importancia.

*Anatole France*

Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a entender

*Marie Curie*

Don't go backwards, you have already been there

Ray Charles

## Agradecimientos

La realización de la tesis doctoral es un período largo, que requiere muchas horas de esfuerzo, la mayoría de ellas de manera solitaria; pero que, sin un soporte alrededor que te ayude en los momentos de debilidad, sería imposible de finalizar. Momentos en los que estás “a tope”, con mucha energía porque las cosas salen como las imaginabas y otros momentos, en los que decaes porque parece que nada sale como estaba planeado y, que esa línea de texto que es crucial, te está costando más de lo que debería.

Agradecer a mis directores de tesis, Dr. Font y Dr. Soriano, por la paciencia y la guía para poder hacer realidad esta tesis. A mis “co-R” de tesis, Martí y Marga, por lanzarnos juntos en esta experiencia, apoyarnos en momentos de duda y en todos los whatsapps de ¿qué es lo que toca hacer ahora?

También agradecer a Alfredo Matamala; porque, aunque no haya estado en el proceso de la tesis, todos esos trabajos de la unidad de sépticos durante la residencia me han llevado a ella. Y aunque esta tesis no fue realizada durante mi época de residente, la residencia fue clave para llegar a ser la traumatóloga que soy ahora, agradecer a David Mateu por ser tutor sin llevar ese cargo.

A los compañeros de trabajo del Consorci Sanitari Alt Penedès-Garraf, por el apoyo y entender los momentos de estrés o de intentar conseguir un trocito del día para avanzar en la siempre nombrada tesis; en especial, a Alba y Alicia.

Agradecer a los amigos por los múltiples cafés para despejar la mente y los largos audios tipo podcast con Marta para resolver el mundo y porque no, nuestra cabeza.

Enumerando uno a uno siempre corremos el riesgo de dejarnos a alguien importante en el tintero; pero, en resumen, quiero agradecer a cada uno/a que he encontrado durante el camino, porque cada pieza es importante para completar el puzle.

Dejo lo más importante para el final, mi pequeña gran familia: Josep M<sup>a</sup>, Amparo y Albert. A veces, las palabras sobran.

Y especialmente a ti, que solo tú sabes lo que te ha costado llegar aquí.



# Índice

<b>1. <u>Abreviaturas y Acrónimos</u></b> .....	12
<b>2. <u>Enumeración de los artículos de la tesis</u></b> .....	13
<b>3. <u>Resumen</u></b> .....	14
<b>4. <u>Introducción</u></b> .....	16
A. Definición de infección protésica .....	17
B. Clasificación de la infección protésica según momento de aparición .....	23
C. Estrategias de recambio protésico .....	25
D. Tipos de espaciadores de cemento .....	26
E. Artrocentesis .....	30
F. ¿Cuándo realizar el segundo tiempo del recambio protésico?	34
G. ¿Qué es la sonicación? .....	35
H. Interpretación de los cultivos intraoperatorios obtenidos durante el segundo tiempo .....	36
I. ¿Por qué fracasa el espaciador de cemento? .....	36
J. ¿Qué hacer cuando se produce el fracaso del espaciador de cemento? .....	40
K. ¿Por qué fracasa el recambio protésico en dos tiempos?	41
L. ¿Qué hacer cuando se produce un fracaso del R-2T? .....	42
M. Importancia económica de la infección protésica .....	43



<b>5. <u>Hipótesis</u></b> .....	45
<b>6. <u>Objetivos</u></b> .....	46
<b>7. <u>Material, Métodos y Resultados</u></b> .....	47
○ Role of Joint Aspiration before Re-implantation in Patients with a Cement Spacer in Place .....	47
○ Role of Bacterial Colonisation of Vancomycin-Gentamicin Spacers in Two-Stage Arthroplasty Revision Surgery: The usefulness of Spacer .....	56
<b>8. <u>Discusión</u></b> .....	67
• Intervalo entre primer y segundo tiempo del R-2T .....	67
• Proteína C-reactiva (PCR) en sangre .....	69
• Artrocentesis y cultivo del líquido articular previos al segundo tiempo .....	69
• Sonicación .....	73
• Fracaso del R-2T .....	76
<b>9. <u>Conclusiones</u></b> .....	79
<b>10. <u>Bibliografía</u></b> .....	80

# 1. Abreviaturas y Acrónimos

<b>DAIR</b>	Desbridamiento quirúrgico con recambio de componentes móviles
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PMN</b>	Polimorfonucleares neutrófilos
<b>R-PTC</b>	Recambio de prótesis total de cadera
<b>R-PTR</b>	Recambio de prótesis total de rodilla
<b>R-1T</b>	Recambio protésico séptico en un tiempo
<b>R-2T</b>	Recambio protésico séptico en dos tiempos
<b>UFC</b>	Unidad formadora de colonias
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular

## 2. Enumeración de los Artículos de la Tesis

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de 3 objetivos y 2 artículos

- **Huguet S**, Bernaus M, Gómez L, Cuchí E, Soriano A, Font-Vizcarra L. Role of Joint Aspiration before Re-implantation in Patients with a Cement Spacer in Place. *World J Orthop* 2022; 13(6); 615-621. Doi: 10.5312/wjo.v13.i6.615

Factor de impacto 2.12

Cuartil 2

SJR 0.53

- **Huguet S**, Bernaus M, Gómez L, Cuchí E, Soriano A, Font-Vizcarra L. Role of Bacterial Colonisation of Vancomycin-Gentamicin Spacers in Two-Stage Arthroplasty Revision Surgery: The usefulness of Spacer Sonication. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2021 Oct 22. Doi: 10.1007/s00590-021-03151-5

Factor de impacto 1.98

Cuartil 2

SJR 0.72

### 3. Resumen

La infección protésica es una entidad compleja de abordar, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

El R-2T es una de las estrategias quirúrgicas más frecuentes para el tratamiento de estas infecciones. Conocer el momento idóneo para realizar el segundo tiempo sigue siendo una tarea difícil y sin un consenso claro, ya que, en la actualidad, no existe ninguna prueba diagnóstica que nos permita asegurar la erradicación de la infección; y, por lo tanto, realizar sin riesgo el segundo tiempo del recambio protésico.

El objetivo principal de este trabajo de tesis doctoral es conocer el potencial valor pronóstico que tiene la colonización bacteriana del espaciador de cemento en el resultado del recambio séptico en dos tiempos de prótesis de rodilla y de cadera. Para ello, se plantearon dos estudios retrospectivos. El primer estudio analiza la utilidad de la artrocentesis y del cultivo del líquido articular previo al segundo tiempo del recambio protésico para predecir pre-operatoriamente la colonización bacteriana del espaciador. Para ello, se comparó el resultado del cultivo del líquido articular procedente de la artrocentesis con los cultivos intraoperatorios realizados en el segundo tiempo.

En el segundo estudio, se revisó y se comparó el valor pronóstico del cultivo del espaciador de cemento mediante la técnica de sonicación con el de los cultivos intraoperatorios del segundo tiempo. La variable pronóstica principal fue la necesidad de realizar una nueva intervención quirúrgica por motivos infecciosos durante el primer año tras el segundo tiempo del recambio protésico.

Tras la realización y el análisis de ambos estudios, las conclusiones obtenidas son que la artrocentesis previa al segundo tiempo no es útil para detectar la colonización bacteriana del espaciador y que la colonización bacteriana del espaciador, evaluada mediante la técnica de sonicación, no se asocia a un peor pronóstico tras el segundo tiempo del R-2T. Estos resultados indican la necesidad de progresar en la investigación de los factores que determinan el pronóstico del R-2T.

## 4. Introducción

La infección protésica es una de las complicaciones más graves de la cirugía ortopédica.

La tasa de infección protésica, en la mayoría de los centros, oscila entre el 0.5 y el 2% para las prótesis de rodilla y entre el 0.5 y el 1% para las prótesis de cadera [1, 2]. Aumentando hasta el 4% el riesgo de infección protésica si se trata de un recambio protésico [3-6]. Estos porcentajes, aunque bajos, adquieren relevancia debido al volumen considerable de cirugías protésicas que se realizan anualmente en todo el mundo.

En Estados Unidos se realizan anualmente casi un millón de artroplastias totales de cadera y rodilla y se prevé que este número se duplicará en 2030 [7]. El aumento en el número de cirugías protésicas se atribuye al incremento en la esperanza de vida y a la mejora de la calidad de vida de la población.

En general, la tasa de infección protésica es mayor durante los dos primeros años tras la implantación de la prótesis [8].

Algunos de los factores de riesgo descritos para la infección protésica incluyen [8, 9-16]:

- Presencia de comorbilidades como la artritis reumatoide, diabetes mellitus, neoplasia, enfermedad renal crónica, obesidad, linfedema e inmunosupresión.
- Uso de prednisona, inhibidores del factor de necrosis tumoral y otros fármacos biológicos antirreumáticos.

- Cirugías o infecciones previas de la zona quirúrgica.
- Puntuación en la escala de la Sociedad Americana de Anestesiología  $\geq 3$ .
- Intervención quirúrgica de larga duración.
- Complicaciones post-operatorias como hematoma y dehiscencia de herida.

A lo largo de los años, las causas de revisión protésica han ido variando. Sadoghi y col. [17], con datos recogidos desde 1979 a 2009, describieron el recambio aséptico (29.8%) y el recambio séptico (14.8%) como las causas más frecuentes de R-PTR. En cuanto al R-PTC, el aflojamiento aséptico (55.2%) y la inestabilidad (11.8%) fueron las dos causas más frecuentes. Sin embargo, artículos más recientes, concluyen que la infección protésica es la principal causa de R-PTR (20.4-36.3%) [18-21] y la tercera (15%) por detrás de la luxación (22%) y el aflojamiento mecánico (20%) en el R-PTC [18].

La infección protésica requiere en su tratamiento de la colaboración de un equipo multidisciplinar que incluye cirujanos ortopédicos, médicos internistas especialistas en infecciones del aparato locomotor, microbiólogos... Este enfoque integral es crucial para garantizar una atención óptima para los pacientes afectados de esta complicación potencialmente seria.

### A. Definición de infección protésica

Definir la infección protésica es difícil, ya que no existe una definición estandarizada y globalmente aceptada. Los avances en las técnicas diagnósticas y la evolución de la experiencia en la práctica clínica han hecho que en los últimos 10 años se hayan propuesto distintas definiciones.

El primer intento significativo de consensuar una definición fue en el Consenso Internacional de Filadelfia del 2013 [22], donde se acordó considerar una prótesis infectada cuando se cumpliera al menos un criterio mayor o tres criterios menores:

**Criterios Mayores:**

- Dos cultivos periprotésicos positivos por organismos fenotípicamente idénticos.
- Trayecto fistuloso que comunique con la articulación

**Criterios Menores:**

- PCR > 10mg/L y VSG > 30mm/h en sangre
- Glóbulos blancos > 3.000 céls/ $\mu$ L en líquido articular
- Esterasa leucocitaria ++
- Porcentaje de PMN > 80% en líquido articular
- Análisis histológico del tejido periprotésico positivo
- Un cultivo microbiológico positivo

Los niveles de corte de los distintos parámetros fueron consensuados para infección protésica crónica (más allá de seis semanas de la cirugía más reciente).

Dichos criterios se revisaron en el segundo consenso internacional de Filadelfia de 2018 [23]. Como novedad se diferenciaron los puntos de corte entre infección aguda y crónica y se definió la infección protésica de acuerdo a una puntuación:

<b>Criterios mayores (al menos uno de los siguientes)</b>	<b>Decisión</b>
Dos crecimientos positivos del mismo organismo utilizando métodos de cultivo estándar.	Infectado



Tracto fistuloso con evidencia de comunicación a la articulación o visualización de la prótesis	
---	--

Criterios menores	Tiempo de evolución		Puntuación	Decisión
	Agudo <sup>1</sup>	Crónico		
PCR sérica (mg/L) o Dímero D (µg/L)	100 Desconocido	10 860	2	Puntuación combinada preoperatoria y postoperatoria:
VSG elevada (mm/h)	No relevante	30	1	
Contaje leucocitario articular elevado o Esterasa leucocitaria o Alfa-defensina positiva (señal/límite de corte)	10.000 ++ 1,0	3.000 ++ 1,0	3	
PMN articulares elevados (%)	90	70	2	
1 cultivo positivo			2	
Histología positiva			3	
Purulencia intraoperatoria positiva <sup>2</sup>			3	

<sup>1</sup> Este criterio nunca fue validado en infecciones agudas. <sup>2</sup> No juega ningún papel en la sospecha de reacción adversa local al tejido.

\* Considere otros diagnósticos moleculares tales como la secuenciación de nueva generación.

En 2021, la sociedad europea de infecciones del aparato locomotor (EBJIS) [24] con el apoyo de la sociedad americana de infecciones musculoesqueléticas (MSIS) y el grupo de estudio de infecciones relacionadas con implantes (ESGIAI) de la sociedad europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas (ESCMID), definieron la infección protésica de la siguiente manera:

	<b>Infección Improbable</b> (Todos negativos)	<b>Infección Probable</b> (Dos positivos) <sup>a</sup>	<b>Infección Confirmada</b> (Cualquier hallazgo positivo)
<b>Hallazgos clínicos y en sangre</b>			
Hallazgos Clínicos	Alternativa clara para la causa de disfunción del implante (ej. Fractura, ruptura del implante, mal posición, tumor).	1) Signos radiológicos de aflojamiento en los primeros 5 años tras la implantación. 2) Problemas previos en la curación de la herida. 3) Historia reciente de fiebre o bacteriemia. 4) Pus alrededor de la prótesis <sup>b</sup>	Trayecto fistuloso que evidencia comunicación con la articulación o visualización de la prótesis.
PCR		>10 mg/l (1mg/dl) <sup>c</sup>	

<b>Análisis citológico del líquido articular <sup>d</sup></b>			
Recuento leucocitario <sup>c</sup> (cells/ $\mu$ l)	$\leq 1.500$	$> 1.500$	$> 3.000$
PMN (%) <sup>c</sup>	$\leq 65\%$	$> 65\%$	$> 80\%$
<b>Biomarcadores en el líquido articular</b>			
Alfa-defensina <sup>e</sup>			Inmunoensayo o ensayo de flujo lateral <sup>e</sup> positivo
<b>Microbiología <sup>f</sup></b>			
Artrocentesis		Cultivo positivo	
Intraoperativo (líquido y tejido)	Todos los cultivos negativos	Un cultivo positivo <sup>g</sup>	$\geq 2$ cultivos positivos por el mismo organismo.
Sonicación <sup>h</sup> (UFC/ml)	No crecimiento	$> 1$ UFC/ml de cualquier organismo <sup>g</sup>	$> 50$ UFC/ml de cualquier organismo.
<b>Histología <sup>e,i</sup></b>			
Campo de alta potencia (400x magnificación)	Negativo	Presencia de $\geq 5$ neutrófilos en un solo campo de alta potencia.	Presencia de $\geq 5$ neutrófilos en $\geq 5$ campos de alta potencia

			Presencia visible de microorganismos
--	--	--	--------------------------------------

Otros			
Medicina Nuclear	Gammagrafía ósea isotópica trifásica negativa <sup>c</sup>	Gammagrafía marcada con leucocitos positiva <sup>j</sup>	

a. La infección solo es probable si hay un hallazgo clínico positivo o una PCR elevada en sangre, junto con otro test positivo (líquido articular, microbiología, histología o imagen nuclear).

b. Excepto en casos de reacción local adversa en el tejido y de artropatía por cristales.

c. Debe ser interpretada con cautela cuando están presentes otras posibles causas de inflamación: gota u otra artropatía por cristales, metalosis, enfermedad inflamatoria articular activa (ej. Artritis reumatoide, fractura periprotésica o período postoperatorio temprano).

d. Estos valores son válidos para infecciones protésicas de cadera y rodilla. Los parámetros son solo válidos cuando se ha obtenido un líquido claro y no se ha realizado un lavado. El volumen para analizar ha de ser > 250µL, idealmente 1ml, recolectado en un tubo tipo EDTA y analizado en < 1h, preferentemente utilizando técnicas automatizadas. Para muestras viscosas, un pre-tratamiento con hialuronidasa mejora la precisión de las técnicas automatizadas u ópticas. En el caso de muestras de sangre, el ajuste del recuento leucocitario articular = recuento leucocitario articular observado – [ recuento leucocitario en sangre / glóbulos rojos en sangre x glóbulos rojos en el líquido articular] debe ser usado.

e. No válido en casos de reacción local adversa en el tejido, hematomas, o artritis inflamatoria aguda o gota.

f. Si se ha administrado tratamiento antibiótico (no la simple profilaxis), el resultado del estudio microbiológico puede estar comprometido. En estos casos, las técnicas moleculares pueden tener una cabida. Los resultados del cultivo pueden obtenerse a partir de una artrocentesis

preoperatoria, biopsias sinoviales preoperatorias o (preferiblemente) de muestras de tejido intraoperatorias.

g. La interpretación de un único cultivo positivo (o < 50 UFC/ml en la sonicación) debe ser cautelosa y tomarse junto con otras pruebas. Si la artrocentesis preoperatoria identificó el mismo microorganismo, deben ser consideradas como dos muestras positivas confirmatorias. Los contaminantes poco comunes u organismos virulentos (ej. *Estafilococo aureus* o bacilos gramnegativos) tienen más probabilidades de representar una infección que los contaminantes frecuentes (como estafilococos coagulasa negativos, micrococos o *Cutibacterium acnes*).

h. Si se aplica centrifugación, entonces el umbral sugerido es 200 UFC/ml para confirmar la infección. Si se aplican otras variaciones del protocolo, los umbrales publicados para cada protocolo son los que deben ser utilizados.

i. El análisis histológico puede proceder de una biopsia preoperatoria, muestras de tejido intraoperatorias en parafina o en preparaciones congeladas.

j. La gammagrafía con leucocitos marcados se considera positiva si la captación aumenta en la exploración a las 20 horas, comparado con las exploraciones previas (especialmente cuando se combina con una gammagrafía ósea).

## **B. Clasificación de la infección protésica según el momento de aparición**

Las infecciones protésicas se han clasificado históricamente según los criterios de Zimmerli [5] como recientes (< 3 meses desde la cirugía primaria), retardadas (entre los 3-24 meses) y tardías (>24 meses).

En la actualidad, aunque tampoco existe un consenso global, los criterios mayormente utilizados son los de Tsukuyama [25]:

- **Aguda**: Es aquella infección que se produce en un tiempo **inferior a 4 semanas** desde la intervención quirúrgica (implantación de la prótesis). Se suele caracterizar por presentar supuración de la herida quirúrgica o

signos flogóticos a nivel de la cicatriz tales como tumefacción, rubor, calor, dolor y pérdida de la función. El paciente suele presentar malestar general, pudiendo aparecer febrícula o incluso en casos con mayor carga bacteriana, fiebre alta o criterios de sepsis.

- Crónica: Cuando la infección se produce **más allá de las 4 semanas** después de la intervención quirúrgica. A diferencia de la infección protésica aguda, suele carecer de signos flogóticos a nivel de la cicatriz y cursa con signos-síntomas más insidiosos. El síntoma más habitual es el dolor y el diagnóstico diferencial se debe realizar con el aflojamiento protésico aséptico.
- Aguda hematógena: Se define como aquella en la que aparecen signos de infección aguda en una articulación protésica **previamente indolora**. Suele producirse años después de la implantación de la prótesis y son atribuidas a una siembra hematógena de un foco infeccioso distante; su origen más frecuente es el foco urinario (infección del tracto urinario), cardíaco (endocarditis) o bucal (manipulación dental).

Es importante concretar bien el tipo de infección en función del momento de aparición, ya que ello definirá el tratamiento a realizar: DAIR vs. recambio protésico completo. De dicha elección dependerá la tasa de éxito de curación de la infección.

### C. Estrategias de recambio protésico

Existen distintas opciones de tratamiento de la infección protésica crónica. Cuando se propone realizar un recambio protésico, éste puede realizarse en un tiempo o en dos tiempos.

- Un tiempo: Estrategia cada vez más popular debido a diferentes estudios que asemejan sus resultados [26, 27] o incluso mejoran [28] a los obtenidos tras un R-2T.

El R-1T consiste en la toma de muestras intraoperatorias, desbridamiento radical del tejido con signos de infección, la retirada de la prótesis, lavado con abundante suero fisiológico y la implantación de la prótesis definitiva, todo ello realizado en un solo acto quirúrgico. Tras dicha cirugía, se inicia un tratamiento antibiótico empírico endovenoso que se mantendrá hasta el resultado de los cultivos de las muestras intraoperatorias. Posteriormente, se ajustará el tratamiento antibiótico a la sensibilidad del germen aislado y se mantendrá el tratamiento antibiótico durante varias semanas.

Clásicamente, la necesidad de conocer el microorganismo causante de la infección y su susceptibilidad al tratamiento antibiótico se creían criterios indispensables para el éxito del R-1T. Sin embargo, actualmente, no conocer el microorganismo es considerada una contraindicación relativa [29-30]. En la revisión sistémica de Thakrar y col. [29] y en el consenso de Filadelfia de 2018 [30], concluyeron que la opción del R-1T podía ser considerada en pacientes que no tuvieran signos de sepsis, comorbilidades de riesgo (como una severa inmunosupresión), infección por organismos resistentes o mal estado de los tejidos blandos que pudiera comprometer la cobertura protésica.

Los grandes defensores de esta estrategia, consideran que tiene una menor morbi-mortalidad asociada y un menor coste socioeconómico si se compara con el R-2T [31-33].

- Dos tiempos: El R-2T fue descrito por primera vez por Nelson en 1977 [34] (R-2T de cadera) y por Insall y col. en 1983 [35] (R-2T de rodilla). El R-2T consta de una primera cirugía en la cual se realiza un desbridamiento extenso, se toman muestras para cultivo microbiológico, se retira la prótesis y todo el material asociado como cerclajes, placas, tornillos, etc. y habitualmente, se implanta un espaciador de cemento cargado con antibiótico. Tras esta primera intervención, se inicia un tratamiento antibiótico empírico endovenoso que se mantendrá hasta el resultado de los cultivos de las muestras intraoperatorias. Posteriormente se ajustará el tratamiento antibiótico a la sensibilidad del microorganismo aislado. Tras varias semanas de tratamiento antibiótico, y en una segunda cirugía, se retira el espaciador de cemento, se realiza un nuevo desbridamiento, se recogen nuevas muestras intraoperatorias y se implanta la prótesis definitiva.

#### D. Tipos de Espaciadores de cemento

Durante el primer tiempo del recambio protésico en dos tiempos, para ocupar el espacio que deja la prótesis retirada se suele utilizar un espaciador de cemento óseo cargado con antibiótico.



Existen diferentes tipos de espaciadores:

1. Según si permiten la movilidad o no de la articulación:

- Articulados: Los espaciadores articulados permiten la conservación de la función articular, mejorando la calidad de vida de los pacientes entre los tiempos quirúrgicos.
- No articulados: Son aquellos espaciadores que no permiten la movilidad de la articulación. Por ejemplo, en la rodilla se pueden utilizar clavos forrados para dar una mayor estabilidad y resistencia al montaje.



Figura 1. Espaciador de cemento no articulado de rodilla.

2. Según su fabricación:

- Pre-conformados: Son los más utilizados. Son prótesis temporales, fabricadas por la industria, de cemento acrílico de alta resistencia. Habitualmente llevan combinado junto al cemento uno o más antibióticos; permitiendo así, la liberación local de antibiótico a la vez que mantienen el espacio articular.



Figura 2. Espaciadores de cemento Pre-conformados.

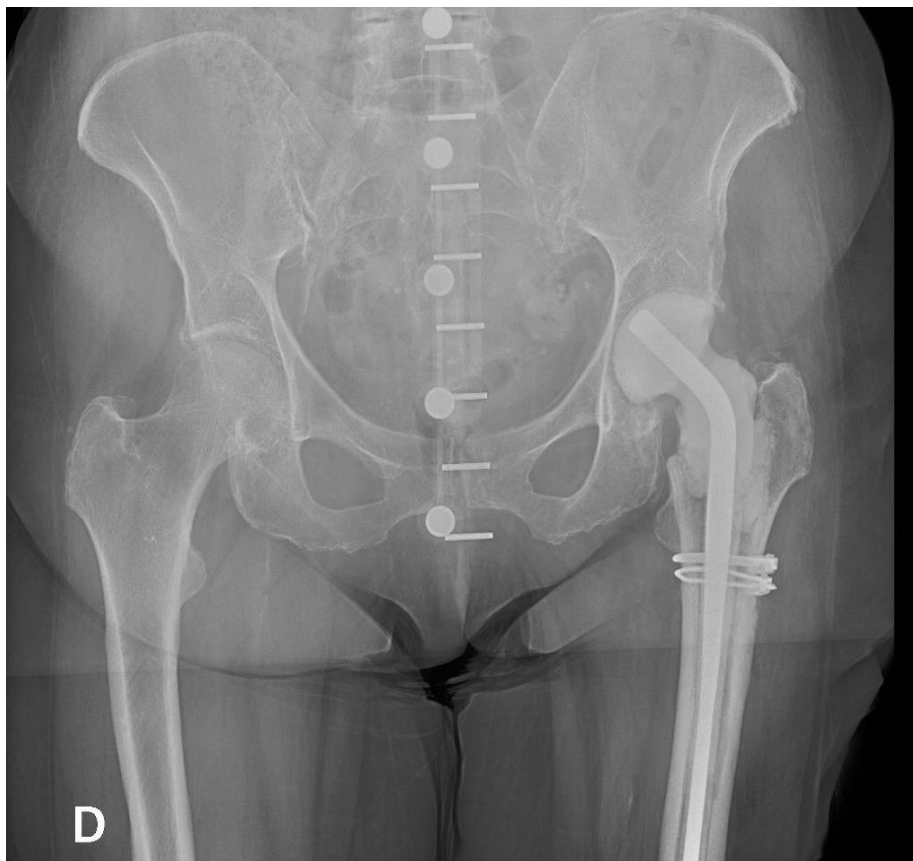




Figura 3. Imágenes radiológicas de un espaciador de cemento de cadera y de rodilla.

- Artesanales o “custom-made”: Espaciadores realizados de forma manual por el cirujano durante el acto quirúrgico. Su confección suele requerir el uso de otros dispositivos que actúan como moldes o almas de soporte mecánico. Tanto el mezclado del cemento con antibiótico, como la confección del espaciador se realiza intraoperatoriamente por parte del equipo quirúrgico.





Figura 4. Espaciador de cadera con extensión diafisaria "custom-made" y espaciador de rodilla realizado con un molde.

Las ventajas de utilizar un espaciador de cemento con antibiótico añadido son:

- Liberación local de antibiótico que permite alcanzar concentraciones altas en el tejido periprotésico.
- Mantenimiento del espacio articular evitando la retracción de los tejidos blandos.
- Si el espaciador es articulado, permitir la conservación de la función articular, una mayor autonomía funcional y calidad de vida del paciente entre tiempos quirúrgicos.

### E. Artrocentesis

Definimos artrocentesis como el procedimiento que consiste en la realización de una punción articular. La artrocentesis puede ser evacuadora, cuando la realizamos para obtener líquido articular o también, puede utilizarse para infiltrar fármacos como pueden ser corticoides, anestésicos locales, etc.

Es primordial realizar la artrocentesis y manipular la muestra bajo unas medidas correctas de asepsia para minimizar el riesgo de contaminación de las muestras obtenidas y/o de sobreinfección articular.

En los artículos en los que se basa el presente trabajo de tesis, hablamos sobre la artrocentesis de cadera y de rodilla. Al ser dos articulaciones muy distintas entre ellas, el procedimiento para realizar la artrocentesis también difiere bastante.

A continuación, se exponen las diferencias entre la artrocentesis de cadera y la de rodilla:

- Artrocentesis de cadera: La cadera es una articulación profunda, por lo que para realizar la artrocentesis necesitaremos la ayuda de diferentes sistemas de imagen como son la escopia [Figura 5] o la ecografía. Se puede realizar bajo sedación con apoyo del servicio de anestesiología para un mayor confort del paciente.

La artrocentesis guiada por ecografía puede ser realizada por el servicio de radiología intervencionista o traumatología, sin la necesidad de disponer de un quirófano y con una localización más precisa de la aguja (ya que la ecografía nos permite la visualización de las partes blandas y nos permite detectar la localización exacta del líquido articular). El poder evaluar la presencia de pequeños volúmenes de líquido articular permite disminuir el riesgo de punción seca [36]. Finalmente, el uso del ecógrafo evita la radiación emitida por la escopia.

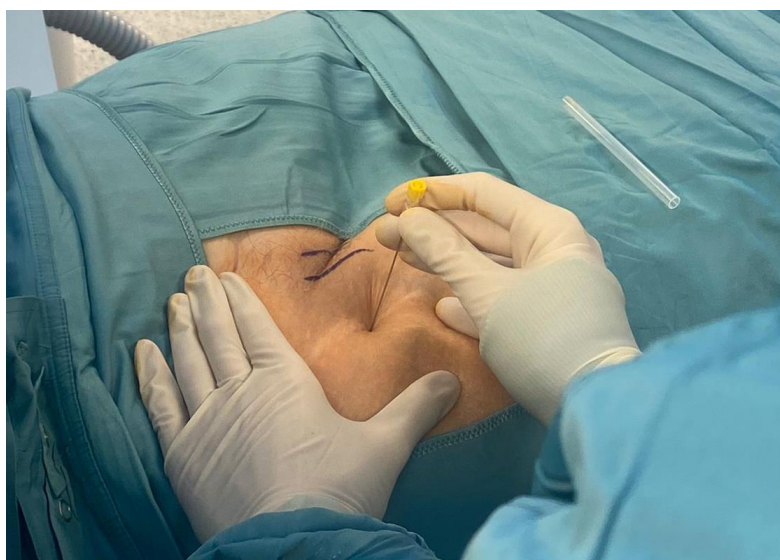


Figura 5. Artrocentesis de cadera, procedimiento realizado mediante escopia.



- Artrocentesis rodilla: La rodilla es una articulación que, por su localización más superficial, es mucho más accesible permitiendo realizar una artrocentesis sin necesidad de soporte con aparatos de imagen. Esta punción suele ser un proceso sencillo, capaz de realizarse en la consulta externa y sin necesidad de anestesia. Aunque suele realizarse sin ayuda de ecografía, la artrocentesis de rodilla guiada con ecografía ha demostrado una mayor precisión sobre la técnica habitual por referencias anatómicas [37].

Como podemos observar, la artrocentesis de cadera es un procedimiento que necesita mayor planificación que la de rodilla.

Una vez obtenida la muestra de líquido articular, se enviará al laboratorio para su análisis microbiológico. Clásicamente, el líquido articular era enviado al laboratorio mediante tubos tipo BD Vacutainer®; la tendencia actual es inocular la muestra de líquido articular en frascos de hemocultivo.

En el diagnóstico de artritis séptica no protésica, la inoculación del líquido articular en frascos de hemocultivo ha demostrado mejor rendimiento que el cultivo convencional en placas de agar [38, 39]. Para el diagnóstico de infección protésica, Levine y col. [40] objetivaron una especificidad (100%) y sensibilidad (92%) más alta con el uso de frascos de hemocultivo que con muestras obtenidas con escobillón. En el estudio realizado por Font-Vizcarra y col. [41] se concluyó que el líquido articular inoculado en frascos de hemocultivo presentaba una mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de infección protésica cuando se comparaba con el cultivo del tejido periprotésico y con muestras obtenidas con escobillón. En el mismo artículo, se describe una menor rentabilidad de las muestras en las infecciones crónicas que en las agudas. Esto, probablemente, es atribuible a que en la infección crónica, la

mayor parte de microorganismos se encuentran adheridos al implante formando una biopelícula (“biofilm”) y a la baja densidad de bacterias plactónicas.

#### F. ¿Cuándo realizar el segundo tiempo del recambio protésico?

Uno de los puntos más controvertidos en el R-2T es conocer con certeza cuándo es el momento óptimo para realizar el segundo tiempo de dicho recambio.

La combinación de niveles de proteína C reactiva (PCR) en sangre y el resultado del cultivo del líquido articular obtenido por punción articular se ha considerado clásicamente el mejor test para determinar la persistencia de la infección protésica [42-45]. Sin embargo, de manera aislada no son buenos indicadores, ya que los niveles de PCR en sangre presentan una baja sensibilidad en la predicción del control de la infección, pudiendo ser elevados en infecciones controladas y su negatividad no excluye la persistencia de la infección [45-48]. Además, el cultivo del líquido articular puede ser falsamente negativo cuando el número de microorganismos es muy bajo.

El protocolo de seguimiento del centro donde se realizaron todos los casos incluidos en este trabajo, consiste en, tras el primer tiempo del recambio protésico, realizar análisis de sangre periódicos para objetivar el descenso progresivo de la PCR. Al acabar el tratamiento antibiótico (duración variable de 6 a 12 semanas según microorganismo) y dejando dos semanas sin tratamiento antibiótico (“antibiotic holidays”), se realiza una artrocentesis para obtener líquido articular y cultivarlo. Cuando se obtiene el resultado negativo de la punción articular, normalidad en los reactantes de fase aguda y si no hay presencia de signos ni síntomas subjetivos de persistencia de la infección, se



considera que la infección está controlada por lo que se procede a realizar el segundo tiempo del recambio protésico.

### G. ¿Qué es la sonicación?

La sonicación se refiere al proceso de aplicar energía sonora para agitar partículas o fibras discontinuas en un líquido. Normalmente se utilizan frecuencias ultrasónicas (>20 kHz), por lo que el proceso también se conoce como ultrasonicación. La sonicación puede realizarse utilizando un baño de ultrasonidos o una sonda de ultrasonidos (sonicador).

En biología, se utiliza para fragmentar células o parásitos y para separar agregados de partículas. El uso en el laboratorio de Microbiología, al cual nos referiremos en esta tesis, consiste en la aplicación de ultrasonidos a materiales (implantes) sobre cuya superficie se ha formado una biopelícula. Esto permite desprender los microorganismos del implante y aumentar la sensibilidad del cultivo.

La sonicación del implante protésico fue descrita por Trampuz y col. en 2007 [49]. Esta técnica se puede realizar tanto con un implante protésico como con el espaciador de cemento o incluso con las muestras de tejido. La sonicación del implante aumenta la sensibilidad del cultivo en todos los casos [49-50], especialmente en aquellos pacientes que han recibido tratamiento antibiótico durante las dos semanas previas a la cirugía.

## H. Interpretación de los cultivos intraoperatorios obtenidos durante el segundo tiempo

Durante la cirugía de reimplante (2º tiempo), es importante obtener muestras de tejido que presenta probables signos de infección para aumentar el rendimiento diagnóstico. Habitualmente se recogen de 5 a 7 muestras. El aislamiento de un determinado microorganismo se considera valorable cuando se identifica en dos o más muestras, los microorganismos aislados son fenotípicamente indistinguibles y tienen el mismo patrón de sensibilidad.

Sin embargo, se acepta que, en determinadas circunstancias, el aislamiento de un microorganismo en una sola muestra puede ser valorable. Este es el caso cuando el microorganismo aislado es un patógeno reconocido (*Staphylococcus aureus* o bacilos gramnegativos) que no forma parte de la microbiota habitual de la piel. Por el contrario, si el microorganismo forma parte de la microbiota habitual de la piel (estafilococo coagulasa-negativo o *Cutibacterium acnes*) suele considerarse como un contaminante. Sin embargo, incluso en esta última situación, es importante considerar todos los datos clínicos, radiológicos e histológicos para establecer con seguridad que se trata de un cultivo contaminado [24].

## I. ¿Por qué fracasa el espaciador de cemento?

El espaciador de cemento puede fracasar básicamente por dos motivos:

- Causa mecánica: Dentro de las causas mecánicas encontramos las luxaciones y las rupturas del propio espaciador. Éstas, pueden producirse tanto en espaciadores de cadera como en los de rodilla.

Estudios como los de Jaubert y col [51] llegan a presentar hasta un 42% de complicaciones mecánicas en los espaciadores de cadera (el 23% del total sufrieron luxaciones y el 8% rupturas del espaciador) y Struelenss y col. [52] describieron un 12% de complicaciones mecánicas en espaciadores de rodilla.



Figura 6. Luxación de espaciador de cadera

Las luxaciones de los espaciadores están relacionadas directamente con la experiencia técnica del equipo quirúrgico y la inestabilidad secundaria a la pérdida ósea producida por la retirada del implante y el gran desbridamiento realizado durante el primer tiempo, pudiéndose producir una tensión inadecuada de los tejidos blandos que conlleve a la inestabilidad articular y a la consecuente luxación del espaciador.

En cuanto a las rupturas, a lo largo de los años se han desarrollado nuevas generaciones de espaciadores de cemento que incorporan un alma metálica para evitar este tipo de complicaciones mecánicas.

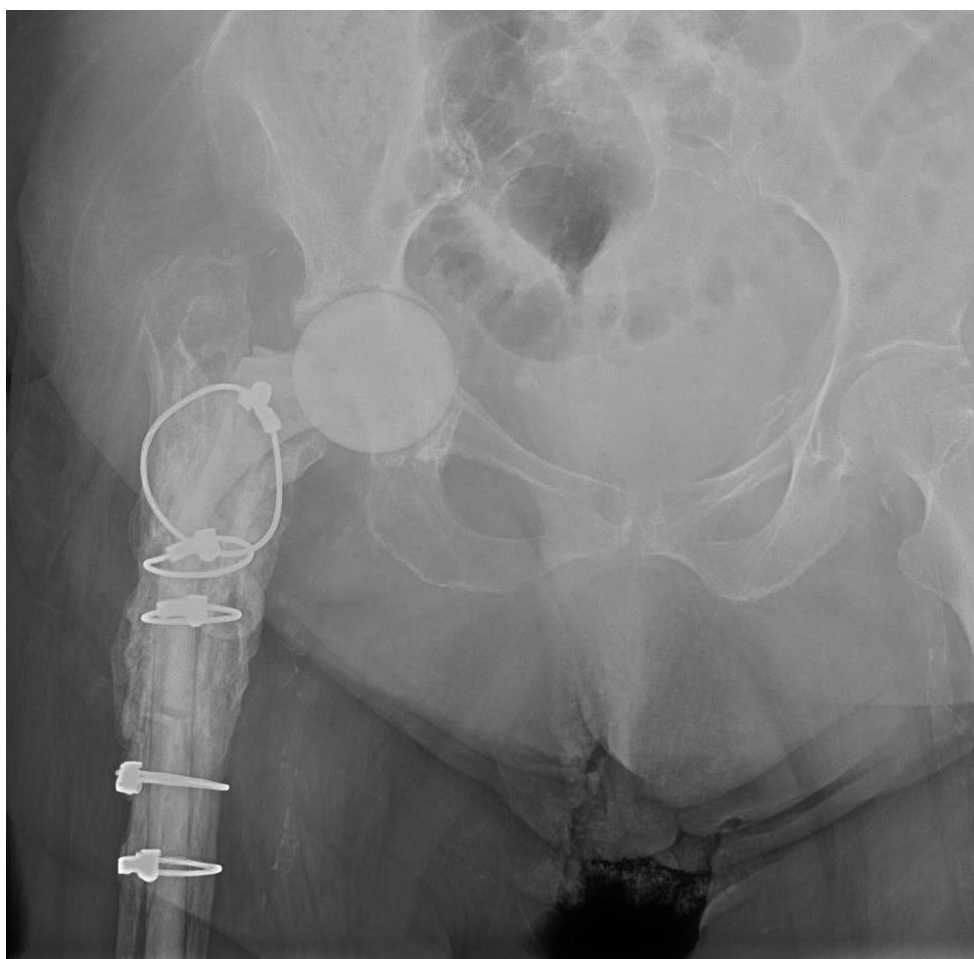


Figura 7. Ruptura de un espaciador de cadera

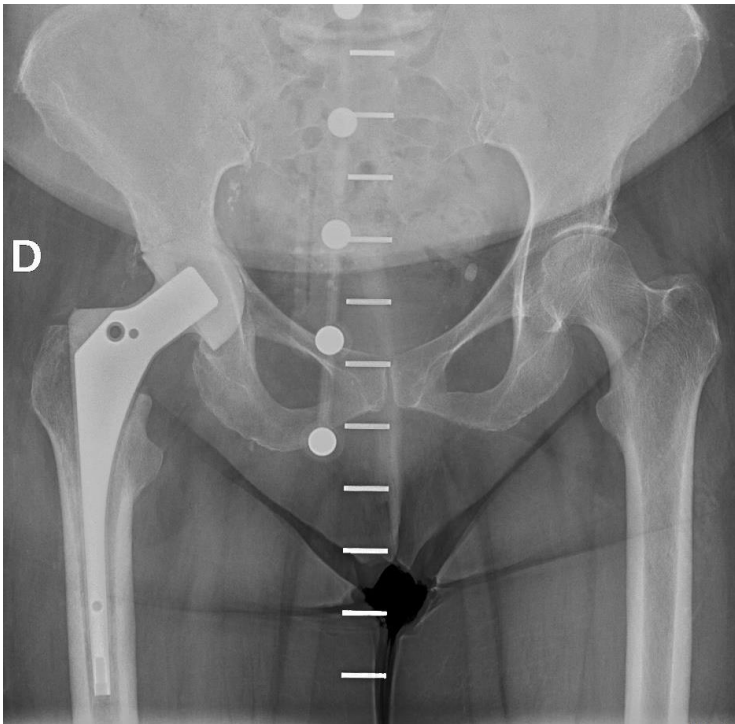


Figura 8. Espaciador de nueva generación con alma metálica

- Causa infecciosa: El fracaso del espaciador por causas infecciosas se produce cuando sospechamos que no hemos conseguido erradicar la infección o bien el espaciador se ha sobre infectado durante la cirugía del primer tiempo.

No existe a día de hoy ninguna prueba diagnóstica precisa que permita detectar esta situación. La sospecha siempre será clínica y debe tenerse cuando, por ejemplo, durante el periodo entre el primer y segundo tiempo del R-2T no se produce el descenso esperado de los marcadores analíticos de inflamación aguda, la herida quirúrgica no sigue un curso postoperatorio correcto hacia la curación o nos encontramos con material purulento durante la realización del segundo tiempo.

## J. ¿Qué hacer cuando se produce el fracaso del espaciador de cemento?

Se presentan varias opciones a realizar según la causa del fracaso del espaciador:

- Causa mecánicas: Según el consenso internacional de Filadelfia de 2018 [53], cuando el espaciador esté luxado o roto, a menos que el espaciador ponga en riesgo el estado cutáneo, cause un compromiso neurovascular o un dolor y discapacidad importante para el paciente, es seguro dejarlo en su lugar hasta la cirugía definitiva (segundo tiempo).

- Causas infecciosas: Cuando se presume el fracaso del espaciador por causas infecciosas, se pueden considerar varias opciones terapéuticas a realizar.

Una primera opción sería la ejecución de un amplio desbridamiento y retención del espaciador (DAIR): este tratamiento no presenta evidencia científica y se considera un enfoque subóptimo en la situación de fracaso del espaciador [53].

Como segunda opción estaría la del cambio del espaciador, con el objetivo de reducir la carga biológica microbiana y aportar una nueva dosis de antibióticos locales. Esta opción, sin embargo, no está carente de riesgo: Boelch y col. [54] objetivaron en su estudio que el cambio de espaciador fue el único factor de riesgo para el fracaso del R-2T y varios autores, como George y col. [55], Tan y col. [56] y Klemm y col. [57] encontraron una mayor tasa de fracaso del R-2T, con una disminución del intervalo libre de infección, en los pacientes a quienes se realizó un cambio de espaciador respecto al grupo de los pacientes que no se cambió.

Tanto es así, que Tan y col. [56] concluyen que el cambio de espaciador de cemento asoció un mayor riesgo de reinfección, independientemente de que el

cambio de éste se realizara por una complicación mecánica del espaciador o por sospecha de persistencia de la infección.

Aunque haya varios tratamientos a considerar cuando el espaciador fracasa, no es despreciable la cifra de pacientes en las que no se consigue completar un R-2T, es decir, no llegándose a realizar el segundo tiempo (implantación de la prótesis definitiva). Estudios como el de Cancienne y col. [58] reportan que sólo un 60.2% de pacientes completaron el segundo tiempo del R-2T durante el primer año e incluso hay otros autores que refieren cifras aún más bajas, un 43.1% [59]

### K. ¿Por qué fracasa el recambio protésico en dos tiempos?

Actualmente, aunque hay un auge del R-1T, el R-2T sigue siendo el “gold-standard” para el tratamiento de la infección crónica protésica. El R-2T, presenta unas tasas de erradicación de la infección de más del 73% [60-63].

Algunos autores [64-67] consideran que la liberación de antibiótico es elevada en las primeras horas tras la colocación del espaciador, pero esta es irregular y podrían quedar microorganismos que aprovecharían la superficie inerte del espaciador para adherirse y formar una biopelícula. De esta forma el espaciador sería responsable de perpetuar la infección y de comportar el fracaso del segundo tiempo. Sin embargo, una revisión exhaustiva de la literatura publicada por Anagnostakos y col. [68] pone de manifiesto que la concentración de antibiótico local es elevada tanto al inicio como en el momento de la retirada del espaciador y sugiere que el fracaso debe tener otra explicación.

La cirugía del segundo tiempo es compleja y de larga duración, ambos factores aumentan el riesgo de infección, en general, por un microorganismo diferente del

que estaba causando la infección primaria (reinfección). En cambio, si la bacteria aislada en el segundo tiempo es la misma que la encontrada en el primer tiempo, lo consideraríamos como persistencia de la infección.

### L. ¿Qué hacer cuando se produce un fracaso del R-2T?

La mayoría de fracasos del R-2T se producen por una reinfección, es decir, son causadas por un microorganismo diferente al aislado en la infección primaria [54].

Un fracaso de un R-2T es una situación complicada y desafiante, siendo las opciones terapéuticas cada vez más limitadas para conseguir la erradicación de la infección.

Un nuevo R-2T llevaría al paciente a dos nuevas cirugías agresivas, con nuevas tandas de antibióticos y nuevos ingresos hospitalarios. Autores como Vadiiee y col. [69] y Christiner y col. [70], aunque refieren que es una buena opción terapéutica a considerar tras un fracaso del R-2T, advierten de su alto riesgo de fracaso (hasta un 70%) [69-71].

No hay que descartar otras opciones quirúrgicas, aparentemente más drásticas, como son la amputación o la artrodesis de la articulación. Hungerer y col. [72] y Trouillez y col. [73] no encontraron diferencias en la recurrencia de infección entre la amputación y la artrodesis, aunque Hungerer y col. [72] mencionan que los pacientes más jóvenes con un estado físico y mental adecuado pueden beneficiarse de una amputación con una ortesis adecuada, mientras que, en los pacientes mayores y físicamente comprometidos, la artrodesis parece ser la mejor opción.



Además, una opción no quirúrgica a tener en cuenta es el tratamiento antibiótico supresivo, que consiste en la administración de antibióticos de manera indefinida y con una intención no curativa, sino con el objetivo de reducir los síntomas y demorar la progresión de la infección. Wouthyzen-Bakker y col. [74] reflejan en su estudio que se optó por un tratamiento antibiótico supresivo en el 10.9% de los pacientes en los que fracasó el R-2T.

Finalmente, podríamos acudir a la combinación de una opción quirúrgica con una no quirúrgica como es la realización de un DAIR (para disminuir la carga bacteriana de la articulación infectada) previo al tratamiento antibiótico supresivo. En la revisión realizada por Malahias y col. [75] muestran más de un 70% de curación de la infección con esta unión de tratamientos, si bien remarcan que los estudios revisados presentan poca calidad para realizar una conclusión firme. Además, advierten de los posibles efectos adversos que pueden aparecer tras un tratamiento antibiótico de larga duración.

### **M. Importancia económica de la infección protésica**

A parte de lo complejo que resulta el abordaje terapéutico de la infección protésica para todos los profesionales implicados en su tratamiento, las limitaciones que produce en el bienestar del paciente y el aumento de la morbi-mortalidad, no debemos olvidar el gran costo económico que conlleva para el sistema sanitario.

Si nos centramos en estudios realizados en Estados Unidos, estiman que para el año 2030 habrá un coste alrededor de 1,85 mil millones de dólares para las infecciones protésicas de rodilla y cadera [76].

Aunque el crecimiento de la incidencia de las artroplastias de cadera y rodilla primarias se ha desacelerado en los últimos años, la incidencia de la infección protésica y el coste por caso se mantuvieron relativamente constantes entre 2002 y 2017 [76].

Otros estudios económicos como el de Kurtz y col. [59] exponen el coste medio en Estados Unidos por cada tiempo del R-2T, de las posibles complicaciones que se pueden producir entre estos dos tiempos y tras el R-2T e incluso recogen el gasto de aquellos que no se les ha podido realizar el segundo tiempo. Aunque hay una gran variabilidad de precios según el caso, refieren un coste medio del R-2T de unos 63.000\$ y en aquellos casos en los que fracasó el R-2T se debe añadir una media de más de 30.000\$ por cada nuevo tratamiento que precisaron.

Es importante remarcar que estudios como el anteriormente mencionado se centran únicamente en características clínicas y económicas desde un punto de vista hospitalario y que no recogen los gastos directos e indirectos desde el punto de vista del paciente, como pueden ser la pérdida de productividad laboral, el tiempo de inactividad, la pérdida de autonomía, etc.

En resumen, la carga económica de una infección protésica es significativa, tanto para el individuo como para el sistema de salud.

## 5. Hipótesis

1. La artrocentesis y cultivo del líquido articular previo al segundo tiempo no es un método efectivo para detectar la colonización bacteriana del espaciador de forma preoperatoria.
2. La positividad del cultivo del líquido de sonicación del espaciador de cemento no se asocia a un mayor índice de fracaso recambio séptico en dos tiempos.
3. La colonización del espaciador no está asociada a un mayor fracaso del recambio en dos tiempos.

## 6. Objetivos

1. Valorar la utilidad, para la detección de infección, de la artrocentesis y del cultivo del líquido articular previo al segundo tiempo de un recambio séptico protésico.
2. Valorar la utilidad de la sonicación del espaciador como factor pronóstico del recambio en dos tiempos.
3. Conocer el papel de la colonización bacteriana del espaciador como factor pronóstico de los resultados del recambio séptico en dos tiempos.

## **7. Material, Métodos y Resultados**

### **Role of Joint Aspiration before Re-implantation in Patients with a Cement Spacer in Place**

#### Introducción

En pacientes portadores de un espaciador de cemento, no está clara la utilidad de la artrocentesis previa al segundo tiempo de un recambio séptico en dos tiempos.

#### Objetivo

El objetivo del estudio fue evaluar el valor del cultivo del líquido articular obtenido mediante la artrocentesis previa al segundo tiempo.

#### Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, incluyendo los pacientes sometidos a un recambio séptico en dos tiempos, de cadera o rodilla, realizados en nuestro centro desde el 2010 hasta el 2017. Después del primer tiempo y tras el resultado de los cultivos intraoperatorios, todos los pacientes fueron tratados mediante antibioterapia (según antibiograma del microorganismo obtenido) durante 6-8 semanas. Tras un periodo de 2 semanas sin antibiótico, realizamos una artrocentesis con el fin de obtener una muestra de líquido articular y proceder a su cultivo. Los resultados de este cultivo fueron analizados y comparados con los cultivos intraoperatorios obtenidos durante el segundo tiempo del recambio séptico protésico.

## Resultados

Se incluyeron 41 pacientes en el análisis final (20 espaciadores de caderas y 21 espaciadores de rodilla). En 39 casos, el cultivo del líquido articular fue negativo, mientras que en los dos casos restantes (ambos con espaciador de rodilla) el análisis no fue posible debido a la no obtención de líquido articular (punción seca). En 5 pacientes, dos o más cultivos intraoperatorios obtenidos durante el segundo tiempo del recambio séptico protésico fueron positivos.

## Conclusión

En nuestro estudio, no obtuvimos evidencia que apoye la realización obligatoria de la artrocentesis previa al segundo tiempo del recambio séptico en dos tiempos, en los pacientes portadores de un espaciador de cemento.

## Retrospective Study

# Role of joint aspiration before re-implantation in patients with a cement spacer in place

Sandra Huguet, Martí Bernaus, Lucía Gómez, Eva Cuchí, Alex Soriano, Lluís Font-Vizcarra

**Specialty type:** Orthopedics**Provenance and peer review:**

Invited article; Externally peer reviewed.

**Peer-review model:** Single blind**Peer-review report's scientific quality classification**

Grade A (Excellent): 0

Grade B (Very good): 0

Grade C (Good): C, C

Grade D (Fair): 0

Grade E (Poor): 0

**P-Reviewer:** Jamali R, Iran; Lass R, Austria**Received:** December 27, 2021**Peer-review started:** December 27, 2021**First decision:** January 25, 2022**Revised:** April 4, 2022**Accepted:** May 13, 2022**Article in press:** May 13, 2022**Published online:** June 18, 2022**Sandra Huguet**, Department of Traumatology and Orthopaedics, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa 08221, Spain**Sandra Huguet**, Department of Traumatology and Orthopaedics, Consorci Sanitari de l'Alt Penedès - Garraf, Vilafranca del Penedès 08720, Spain**Martí Bernaus, Lluís Font-Vizcarra**, Department of Traumatology and Orthopaedics, Osteoarticular Infections Unit, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa 08221, Spain**Lucía Gómez, Eva Cuchí**, Osteoarticular Infections Unit, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa 08221, Spain**Eva Cuchí**, Department of Microbiology, CATLAB, Viladecavalls 08232, Spain**Alex Soriano**, Department of Infectious Diseases, Osteoarticular Infections Unit, Hospital Clínic, Barcelona 08036, Spain**Corresponding author:** Sandra Huguet, MD, Surgeon, Department of Traumatology and Orthopaedics, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Plaça del Doctor Robert, 5, Terrassa 08221, Spain. [sahuguet@csap.cat](mailto:sahuguet@csap.cat)

## Abstract

### BACKGROUND

The usefulness of a mandatory joint aspiration before re-implantation in patients with a cement spacer already in place is unclear.

### AIM

To evaluate the role of culturing synovial fluid obtained by joint aspiration before re-implantation in patients who underwent a two-stage septic revision.

### METHODS

A retrospective observational study was conducted, including patients that underwent a two-stage septic revision (hip or knee) from 2010 to 2017. After the first stage revision and according to intraoperative culture results, all patients were treated with an antibiotic protocol for 6-8 wk. Following 2 wk without antibiotics, a culture of synovial fluid was obtained. The results of these cultures were recorded and compared with cultures obtained during re-implantation surgery.

## RESULTS

Forty-one patients (20 hip and 21 knee spacers) were included in the final analysis. In 39 cases, the culture of synovial fluid was negative, while in the remaining 2 cases (knee spacers) no analysis was possible due to dry tap. In 5 of the patients, two or more intraoperative cultures taken during the re-implantation surgery were positive.

## CONCLUSION

We found no evidence to support mandatory joint aspiration before re-implantation in patients with a cement spacer in place.

**Key Words:** Joint aspiration; Synovial fluid; Two-stage surgery; Revision surgery; Periprosthetic joint infection

©The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Core Tip:** Many parameters and diagnostic methods have been analyzed to determine the optimal time to perform the second stage of a two-staged revision surgery. Synovial fluid culture after joint aspiration seems to be a reasonable test to evaluate the presence of microorganisms in the joint. However, the effectiveness of this diagnostic test is unclear. Despite the lack of validation, synovial aspiration is a common practice before prosthesis reimplantation. With our results, we found no evidence to support mandatory joint aspiration before re-implantation in patients with a cement spacer in place.

**Citation:** Huguet S, Bernaus M, Gómez L, Cuchí E, Soriano A, Font-Vizcarra L. Role of joint aspiration before re-implantation in patients with a cement spacer in place. *World J Orthop* 2022; 13(6): 615-621

**URL:** <https://www.wjgnet.com/2218-5836/full/v13/i6/615.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.5312/wjo.v13.i6.615>

## INTRODUCTION

Periprosthetic joint infection (PJI) remains a challenging complication for all orthopedic surgeons. Despite the increase of a one-stage revision strategy, two-stage revision surgery remains the gold standard procedure for chronic PJI. Two-stage procedures using antibiotic-loaded cement spacers have reported eradication rates of over 73% [1-4]. To determine the optimal time to perform the second stage of the revision surgery, many parameters and diagnostic methods had been analyzed. Synovial fluid culture after a joint aspiration seems to be a reasonable test to evaluate the presence of microorganisms in the joint [5-7]. However, the effectiveness of this diagnostic test is unclear. Despite the lack of validation, synovial aspiration is a common practice before prosthesis reimplantation.

The purpose of our study was to evaluate the role of joint aspiration and synovial fluid culturing before re-implantation in patients with a cement spacer in place.

## MATERIALS AND METHODS

A retrospective observational study was conducted. We analyzed all patients that underwent a two-stage revision surgery at our institution between 2010 and 2017 (inclusive).

The following variables were recorded for all patients: demographic parameters, results of first stage cultures, cultures of the synovial fluid between stages, results of second stage cultures, and the need for new procedures after the second stage.

All patients to whom arthrocentesis before the second stage of the surgery was not performed or the intraoperative cultures for the two stages of the surgery were not correctly analyzed were excluded from this study.

### Treatment protocol

Our arthroplasty two-stage exchange protocol consisted of a first surgery where the prosthesis was explanted as well as all the cement and forage implants. A radical debridement was performed, and 5-7 samples were taken and analyzed by the microbiology laboratory. A cement spacer loaded with antibiotics (vancomycin and gentamicin), usually preformed (Vancogenx®-Space, Tecres), was then placed. After surgery, an empirical intravenous antibiotic treatment (teicoplanin, rifampin, and amikacin) was started and continued until definitive results for the microbiological cultures were



obtained. Once the causative microorganisms were isolated, antibiotic therapy was tailored to its sensitivity. This antibiotic treatment was then continued for 6 to 8 wk. After which, antibiotics were stopped for 2 wk (antibiotic holidays), and an arthrocentesis was performed. Blood tests were performed to quantify acute phase reactants, such as C-reactive protein. If the patient remained afebrile, without local clinical signs of infection, and with normalized serum C-reactive protein levels, we assumed that the infection was controlled and proceeded to the second stage. During the second-stage surgery, the cement spacer was removed and submitted to the microbiology laboratory for sonication. Another thorough debridement and sampling were performed before implantation of the definitive prosthesis. After the second stage surgery, patients received antibiotic therapy based on the sensitivity of the infecting organisms for 6 mo for total knee arthroplasty or 3 mo for total hip arthroplasty.

### **Joint aspiration protocol**

The knee is a superficial joint where after adequate skin disinfection and with proper sterility measures we performed an arthrocentesis at the outpatient clinic. Synovial fluid obtained was sent for microbiological study. On the other hand, hip arthrocentesis was performed at the operating room with the assistance of sedation by the anesthesiologist and fluoroscopic aid to localize the correct space for joint puncture (Figure 1). Sterility measures and microbiological studies were the same as for the knee joint.

### **Microbiological protocol**

Following the sampling protocol at our hospital, we took between 5 and 7 intraoperative samples. Each one was taken using a clean scalpel and clamp to avoid cross-contamination. Tissue samples were introduced in sterile plastic containers and sent to the microbiological laboratory without culture media. Once received in the laboratory, the tissue samples were homogenized in thioglycolate broth before plating in the following culture media (bioMérieux Marcy-l'Étoile, France): (1) 5% blood sheep agar: 7 d at 37 °C in 5% CO<sub>2</sub> atmosphere; (2) Chocolate agar: 7 d at 37 °C in 5% CO<sub>2</sub> atmosphere; (3) McConkey agar: 2 d in a normal atmosphere; (4) Sabouraud agar: 5 d at 37 °C in a normal atmosphere; (5) Anaerobic agar: 7 d in an anaerobic atmosphere; and (6) Thioglycolate broth: systematic spread after 5 d of incubation in a normal atmosphere, in 5% sheep blood agar, chocolate agar, and anaerobic agar with the incubation times previously described.

When the consistency of the samples did not allow homogenization, they were covered with thioglycolate broth and plated on agar plates (not in thioglycolate broth) after overnight incubation at 35 °C. Gram stains were performed from synovial fluid samples and then inoculated into a BacT/ALERT bottle (bioMérieux Marcy-l'Étoile, France) incubated for 7 d.

### **Results interpretation**

The results of intraoperative cultures during first-stage surgery and synovial fluid were recorded and compared with cultures obtained during re-implantation surgery. According to culture results during the second stage, patients were classified as persistent infection when second stage cultures were positive for the same microorganism that was isolated during the first stage even if only one single culture was positive. Reinfection was considered when two or more of the second stage cultures were positive for the same microorganism but differ from the ones isolated during the first stage. The presence of only one positive culture from intraoperative samples for a low virulent microorganism not isolated in the first stage was considered as a contaminant.

## **RESULTS**

A total of 50 patients diagnosed with PJI treated with a two-stage arthroplasty revision surgery were analyzed; nine patients were excluded because joint aspiration was not performed or the sample of synovial fluid was not correctly processed. The remaining 41 patients (20 hip and 21 knee joints) were included in the final analysis.

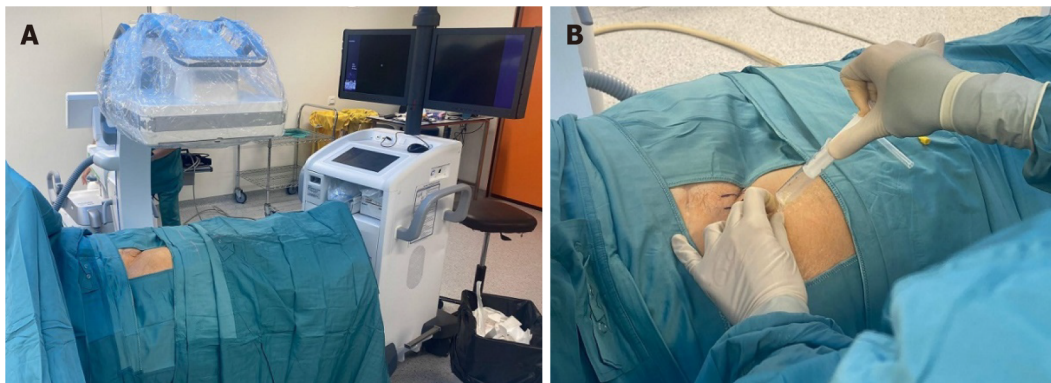
The mean age of patients was 70.4 years (range: 40-85 years). Twenty-four of them were females (61%), and sixteen were males (31%). In 39 patients, the synovial fluid culture was negative. In the remaining 2 cases, both knee spacers, no analysis was possible due to dry tap. Five patients had two or more positive intraoperative cultures during re-implantation surgery (Table 1). Only 1 patient, number 3, had a persistent infection. In this patient, the synovial fluid culture before the second-stage surgery failed to identify the infection. The other 4 cases had a reinfection, and in all of them the synovial fluid was negative. Three of these five patients (60%) required further surgeries after the second stage, and it was due to an infection in two cases (40%) (patients 1 and 2).

Thirty-six patients (87.8%) had negative cultures or one positive culture from a minimum of five intraoperative samples (considered contamination) during the second stage of the revision surgery. Of these patients, 17 (47.22%) needed new interventions after the second stage, and 12 of them (70.59%) were due to septic causes.

**Table 1 Patients with more than two intraoperative cultures positive during second-stage surgery**

Patient	Microorg. 1 <sup>st</sup> stage	Spacer joint aspiration	Microorg. 2 <sup>nd</sup> stage	Reinfection/Persistence	Reoperation after 2 <sup>nd</sup> stage	Microorg. reoperation
1	Negative	Negative	<i>S. epidermidis</i> ; <i>S. capitis</i>	Reinfection	Yes (Multiple)	<i>Klebsiella spp</i>
2	Negative	Negative	<i>S. epidermidis</i> ; <i>S. cohnii</i>	Reinfection	Yes (Debridement)	Negative
3	<i>S. epidermidis</i> ; <i>S. lugdunensis</i>	Negative	<i>S. epidermidis</i>	Persistence	No	-
4	Negative	Negative	<i>S. epidermidis</i> ; <i>S. haemolyticus</i>	Reinfection	Yes (Periprosthetic fracture)	-
5	Negative	Negative	<i>S. epidermidis</i> ; <i>C. acnes</i>	Reinfection	No	-

*S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*; *S. lugdunensis*: *Staphylococcus lugdunensis*; *S. haemolyticus*: *Staphylococcus haemolyticus*; *S. capitis*: *Staphylococcus capitis*; *S. cohnii*: *Staphylococcus cohnii*; *C. acnes*: *Cutibacterium acnes*.



DOI: 10.5312/wjo.v13.i6.615 Copyright ©The Author(s) 2022.

**Figure 1 Hip arthrocentesis procedure.** A: Hip arthrocentesis setup; B: Hip arthrocentesis.

## DISCUSSION

PJI is a challenging complication following orthopedic surgery. Two-stage revision surgery was first described by Insall *et al*[8], and it is considered the gold standard treatment for chronic PJI. The precise time to perform the second stage of the revision surgery remains uncertain. A combination of serum markers and synovial aspiration results is considered the best test for determining the presence of PJI persistence[5-7,9].

Although the majority of studies confirm low sensitivity for joint aspiration fluid culture before reimplantation surgery[10-14] (some as low as our data of 0%), other studies like Preininger *et al*[15] and Newman *et al*[16] reported higher rates (21% and 30%, respectively) with a maximum sensitivity of 83% in the study by Meermans *et al*[17]. All studies agree on its high specificity, above 90%[10-17].

Mont *et al*[18] and Aalirezaie *et al*[19] considered joint aspiration and synovial fluid culturing a useful tool. However, we found similarities in our results with other authors and agreed to not perform mandatory synovial fluid aspiration before the second stage[11-13,15].

An antibiotic-free interval before joint aspiration (antibiotic holiday) and the time until the culture result is available (a minimum of 2 wk) extends the duration between the first and second stage of the two-stage revision surgery. However, active antibiotic treatment can result in false negatives. In all the cases of our series, the cultures of the first stage, second stage, and synovial fluid obtained from joint aspiration were performed in patients without active antibiotic treatment. Despite this condition, we did not have any positive cultures. To reduce the time between stages, some authors such as Mühlhofer *et al* [10] and Boelch *et al*[11] recommend performing reimplantation surgery without antibiotic holiday.

There are some explanations for not having obtained any positive result in the synovial fluid culture in our patients. In the first place, the small sample size and the low sensitivity of the joint aspiration could explain our results. Second, the low bacterial load in the synovial fluid at the time of the joint aspiration. Third, the presence of local antibiotics due to elution of the antibiotic present in the cement spacer[20].

It is important to emphasize the differences between the knee and hip joint aspiration procedures. Knee joint aspiration is a much easier procedure as it is a more accessible joint and does not require guidance by fluoroscopy or ultrasound techniques. In some centers, when no fluid is obtained after joint aspiration, sterile saline is injected into the joint and then aspirated to obtain fluid to analyze. Injection of saline fluid into a joint that did not yield any synovial fluid (dry tap) was not recommended during the 2018 International Consensus Meeting on musculoskeletal infection.

The main limitations of our study are its retrospective nature and the limited number of cases. There are few articles published in the literature concerning the value of synovial aspiration before re-implantation surgery with a cement spacer in place. These papers present heterogeneous data and an inconsistent antibiotic-free interval, making them difficult to compare.

---

## CONCLUSION

---

Although synovial fluid culture may provide useful information regarding the infection status of the joint, we found no evidence to support mandatory joint aspiration before re-implantation in patients with a cement spacer in place.

## ARTICLE HIGHLIGHTS

### **Research background**

There are few studies in the literature based on the usefulness of joint aspiration with a cement spacer in place. The importance of this type of study lies in finding useful methods for determining the appropriate timing of the second stage of revision surgery.

### **Research motivation**

The main problem in this type of research is its heterogeneity, as the duration of antibiotic treatment, the presence of antibiotic holiday, the use or not of a physiological saline solution when a dry aspiration is obtained, *etc* vary according to each institution's protocol.

### **Research objectives**

The objective of this study was to evaluate the role of culturing synovial fluid obtained by joint aspiration before re-implantation in patients who underwent a two-stage septic revision.

### **Research methods**

This is a retrospective study, and the research method was to observe the results obtained in the joint aspiration performed before re-implantation in the knee/hip septic replacements in our center between 2010 and 2017.

### **Research results**

The results obtained in the study showed low sensitivity of joint aspiration for detecting infection persistence when performed prior to the second stage in a two-stage replacement.

### **Research conclusions**

The results obtained in our study lead us to not recommend the use of joint aspiration prior to the second stage of revision surgery due to its low sensitivity.

### **Research perspectives**

Future research should focus on obtaining reliable markers to indicate the optimal time to perform the second stage of a two-stage septic revision.

---

## FOOTNOTES

---

**Author contributions:** Huguet S wrote this manuscript; Huguet S, Bernaus M, Gómez L, Cuchí E, Soriano A, and Font-Vizcarra L commented on previous versions of the manuscript; All authors read and approved the final manuscript.

**Institutional review board statement:** The study was reviewed and approved by the Mútua Terrassa Institutional Review Board.

**Informed consent statement:** No written consent was needed for this article. No identifying information is included

in this article.

**Conflict-of-interest statement:** No conflict of interest.

**Data sharing statement:** No additional data are available.

**Open-Access:** This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

**Country/Territory of origin:** Spain

**ORCID number:** Sandra Huguet 0000-0001-8540-3834; Martí Bernaus 0000-0001-9458-6337; Lucía Gómez 0000-0003-2074-6734; Eva Cuchi 0000-0002-0472-8467; Alex Soriano 0000-0003-2490-0271; Lluís Font-Vizcarra 0000-0002-8776-8009.

**S-Editor:** Wang JL

**L-Editor:** Filipodia

**P-Editor:** Wang JL

## REFERENCES

- 1 **Anagnostakos K**, Fürst O, Kelm J. Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: Current status. *Acta Orthop* 2006; **77**: 628-637 [PMID: 16929441 DOI: 10.1080/17453670610012719]
- 2 **Cui Q**, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007; **89**: 871-882 [PMID: 17403814 DOI: 10.2106/JBJS.E.01070]
- 3 **Kurd MF**, Ghanem E, Steinbrecher J, Parvizi J. Two-stage exchange knee arthroplasty: does resistance of the infecting organism influence the outcome? *Clin Orthop Relat Res* 2010; **468**: 2060-2066 [PMID: 20300903 DOI: 10.1007/s11999-010-1296-6]
- 4 **Biring GS**, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br* 2009; **91**: 1431-1437 [PMID: 19880885 DOI: 10.1302/0301-620X.91B11.22026]
- 5 **Trampuz A**, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004; **117**: 556-562 [PMID: 15465503 DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.022]
- 6 **Parvizi J**, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2010; **18**: 771-772 [PMID: 21119143 DOI: 10.5435/00124635-201012000-00007]
- 7 **Schinsky MF**, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008; **90**: 1869-1875 [PMID: 18762646 DOI: 10.2106/JBJS.G.01255]
- 8 **Insall JN**, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1983; **65**: 1087-1098 [PMID: 6630253]
- 9 **Ghanem E**, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res* 2009; **467**: 1699-1705 [PMID: 19241115 DOI: 10.1007/s11999-009-0742-9]
- 10 **Mühlhofer HML**, Knebel C, Pohligh F, Feihl S, Harrasser N, Schauwecker J, von Eisenhart-Rothe R. Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection: evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty seven months. *Int Orthop* 2018; **42**: 265-271 [PMID: 29243060 DOI: 10.1007/s00264-017-3700-2]
- 11 **Boelch SP**, Weissenberger M, Spohn F, Rudert M, Luedemann M. Insufficient sensitivity of joint aspiration during the two-stage exchange of the hip with spacers. *J Orthop Surg Res* 2018; **13**: 7 [PMID: 29321073 DOI: 10.1186/s13018-017-0703-z]
- 12 **Boelch SP**, Roth M, Arnholdt J, Rudert M, Luedemann M. Synovial Fluid Aspiration Should Not Be Routinely Performed during the Two-Stage Exchange of the Knee. *Biomed Res Int* 2018; **2018**: 6720712 [PMID: 30009171 DOI: 10.1155/2018/6720712]
- 13 **Hoell S**, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: What is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg* 2016; **136**: 447-452 [PMID: 26757939 DOI: 10.1007/s00402-015-2404-6]
- 14 **Lonner JH**, Siliiski JM, Della Valle C, DiCesare P, Lotke PA. Role of knee aspiration after resection of the infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2001; **30**: 305-309 [PMID: 11334452]
- 15 **Preininger B**, Janz V, von Roth P, Trampuz A, Perka CF, Pfizner T. Inadequacy of Joint Aspiration for Detection of Persistent Periprosthetic Infection During Two-Stage Septic Revision Knee Surgery. *Orthopedics* 2017; **40**: 231-234 [PMID: 28418574 DOI: 10.3928/01477447-20170411-04]
- 16 **Newman JM**, George J, Klika AK, Hatem SF, Barsoum WK, Trevor North W, Higuera CA. What is the Diagnostic

- Accuracy of Aspirations Performed on Hips With Antibiotic Cement Spacers? *Clin Orthop Relat Res* 2017; **475**: 204-211 [PMID: 27672013 DOI: 10.1007/s11999-016-5093-8]
- 17 **Meermans G**, Haddad FS. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clin Orthop Relat Res* 2010; **468**: 1410-1417 [PMID: 20131022 DOI: 10.1007/s11999-010-1245-4]
- 18 **Mont MA**, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am* 2000; **82**: 1552-1557 [PMID: 11097443 DOI: 10.2106/00004623-200011000-00006]
- 19 **Aalirezaie A**, Bauer TW, Fayaz H, Griffin W, Higuera CA, Krenn V, Molano M, Moojen DJ, Restrepo C, Shahi A, Shubnyakov I, Sporer S, Tanavalee A, Teloken M, Velázquez Moreno JD. Hip and Knee Section, Diagnosis, Reimplantation: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019; **34**: S369-S379 [PMID: 30343965 DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.021]
- 20 **Anagnostakos K**, Meyer C. Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2017; **2017**: 4657874 [PMID: 28656144 DOI: 10.1155/2017/4657874]

# **Role of Bacterial Colonisation of Vancomycin-Gentamicin Spacers in Two-Stage Arthroplasty Revision Surgery: The usefulness of Spacer Sonication**

## **Introducción**

En los recambios sépticos protésicos en dos tiempos, algunos estudios han sugerido la asociación entre la colonización bacteriana del espaciador de cemento y un incremento de complicaciones tras la cirugía de implantación de la prótesis definitiva.

## **Objetivo**

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la tasa de reintervención de los pacientes sometidos a un recambio séptico en dos tiempos en relación al resultado obtenido del cultivo del líquido de la sonicación del espaciador de cemento.

## **Métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en el que se analizaron los espaciadores de cemento de cadera y rodilla implantados en nuestro centro, entre el 2010 y 2018, tras el diagnóstico de infección protésica. Los pacientes fueron divididos en tres grupos:

- A: Pacientes con cultivo positivo del líquido de la sonicación del espaciador de cemento, con o sin cultivos positivos del resto de las muestras intraoperatorias.
- B: Pacientes con cultivo negativo del líquido de la sonicación del espaciador de cemento y cultivos negativos del resto de las muestras intraoperatorias.

- C: Pacientes con cultivo negativo del líquido de la sonicación del espaciador de cemento, pero con cultivos intraoperatorios positivos.

## Resultados

Analizamos un total de 45 espaciadores: 10 fueron incluidos en el grupo A, 24 en el grupo B y 11 en el grupo C. La tasa de reoperación durante el primer año tras la cirugía de recambio séptico en dos tiempos fue del 20%, 29.2% y 54.5% para cada grupo, respectivamente, debido a una causa infecciosa fueron el 10%, 20.8% y 45.5%.

Los espaciadores de cemento fueron colonizados, en todos los casos, por microorganismos de baja virulencia.

## Conclusión

En nuestro estudio, la colonización bacteriana del espaciador de cemento no está asociada a una mayor tasa de reintervención quirúrgica. En cambio, el grupo de pacientes con cultivos intraoperatorios positivos durante el segundo tiempo del recambio séptico protésico sí que mostró una tasa de reintervención mayor.





# Role of bacterial colonisation of vancomycin–gentamicin spacers in two-stage arthroplasty revision surgery: the usefulness of spacer sonication

Sandra Huguet<sup>1,2</sup> · Martí Bernaus<sup>1,3</sup> · Lucía Gómez<sup>3,4</sup> · Eva Cuchi<sup>3,5</sup> · Alex Soriano<sup>6</sup> · Lluís Font-Vizcarra<sup>1,3</sup>

Received: 4 August 2021 / Accepted: 11 October 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag France SAS, part of Springer Nature 2021

## Abstract

**Purpose** In two-stage replacements for septic loosening, some studies have suggested an association between bacterial colonisation of spacers and a higher number of complications after implantation of the definitive prosthesis.

Our study aimed to determine the reoperation rate of patients undergoing two-stage revision surgery according to the culture results of spacer sonication.

**Methods** A retrospective observational study was conducted in which hip or knee spacers implanted at our institution with a diagnosis of periprosthetic joint infection from 2010 to 2018 were analysed. Patients were grouped into three categories:

- A. Patients with positive spacer sonication fluid culture, with or without positive cultures of the rest of the samples.
- B. Patients with negative spacer sonication culture and negative cultures of the rest of intraoperative samples.
- C. Patients with negative spacer sonication culture but positive cultures of the rest of intraoperative samples.

**Results** A total of 45 spacers were analysed: 10 were included in group A, 24 in group B and 11 in group C. The reoperation rate during the first year after the 2-stage revision surgery was 20%, 29.2% and 54.5% for each group, respectively, due to an infection in 10%, 20.8% and 45.5%.

Spacers were colonised in all cases by low virulent micro-organisms.

**Conclusion** In our study, bacterial colonisation of the spacer is not associated with a higher rate of reoperation. The group of patients with positive intraoperative cultures during the second-stage had the highest reoperation rate.

**Keywords** Sonication · Spacer · Revision surgery · Two-stage surgery · Periprosthetic joint infection

---

✉ Sandra Huguet  
sanhumi@gmail.com

Martí Bernaus  
mbernaus@mutuaterrassa.es

Lucía Gómez  
lgomez@mutuaterrassa.es

Eva Cuchi  
ecuchi@catlab.cat

Alex Soriano  
asoriano@clinic.cat

Lluís Font-Vizcarra  
llfont@mutuaterrassa.cat

<sup>1</sup> Department of Traumatology and Orthopaedics, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Department of Traumatology and Orthopaedics, Consorci Sanitari de l'Alt Penedès - Garraf, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Osteoarticular Infections Unit, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Infectious Diseases Unit, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Department of Microbiology, CATLAB, Viladecavalls, Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Department of Infectious Diseases – Osteoarticular Infections Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain



## Introduction

Periprosthetic joint infection (PJI) remains a challenging complication in orthopaedic surgery. Throughout the history, the causes of revision surgery after total joint arthroplasty have been changing. Sadoghi et al. [1] showed (data collected from 1979 to 2009) that the two most common reasons for total knee arthroplasty (TKA) revision were aseptic (29.8%) and septic loosening (14.8%). Regarding hip replacements, aseptic loosening (55.2%) and prosthesis instability (11.8%) were the two main causes encountered. However, the tendency in recent articles reflects that PJI is the major indication for TKA revision surgery (20.4–36.3%) [2–5], and for total hip arthroplasty (THA) the first indication is dislocation (22%) closely followed by mechanical loosening (20%), being PJI (15%) as the third cause of revision [2].

Septic loosening can be treated using different strategies. These strategies usually involve one of the following: one-stage revision surgery, especially for cases caused by susceptible micro-organisms, and two-stage revision surgery consisting of a first stage that removes the prosthesis, extensive debridement and the implantation of antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate spacer to fill the space of the prosthesis and provide a certain functional autonomy for the patient. These spacers can be custom-made or pre-made according to surgeon preference and the existing bone defects after prosthesis explantation. Antibiotic-loaded spacers enable local delivery of a high concentration of antibiotics. Nowadays, despite the increase of one-stage revision strategy, two-stage revision surgery remains the gold standard procedure for the treatment of chronic or delayed PJI. Indeed, two-stage procedures using antibiotic-loaded cement spacers have reported eradication rates over 73% [6–9].

However, some studies have suggested an association between bacterial colonisation of spacers and a worse outcome of the two-stage replacement with a higher rate of complications after the implantation of the definitive prosthesis [10–13].

Our study aimed to determine the reoperation rate of patients undergoing two-stage revision surgery according to culture results of spacer sonication.

## Material and methods

A retrospective observational study was conducted. We analysed all the patients with a hip or knee prosthesis (primary or revision prosthesis) that underwent two-stage revision surgery in our centre between 2010 and 2018. All

patients in whom a spacer was placed as a treatment for septic arthritis in a native joint, osteosynthesis infection or osteomyelitis were excluded. Patients with a follow-up of less than 12 months or with incomplete medical records were also excluded.

The following variables were recorded for all patients: demographic parameters, results for first-stage cultures, cultures of the sonication fluid of the cement spacer and results for second-stage cultures.

According to the results of the cultures, patients were grouped into three categories:

- A. Patients with positive spacer sonication fluid culture, with or without positive intraoperative cultures of the rest of the samples.
- B. Patients with negative spacer sonication culture and negative cultures of the intraoperative samples.
- C. Patients with negative spacer sonication culture but positive cultures of the intraoperative samples.

## Treatment protocol

Our two-stage exchange arthroplasty technique consisted of a first surgery where the prosthesis is explanted, as well as cement, a thorough debridement is performed and 5–7 samples are taken and sent to the microbiology laboratory. A cement spacer loaded with antibiotics (vancomycin and gentamicin), usually pre-fabricated (Vancogenx®-Space, Tecres), is then placed. After surgery, an empirical intravenous antibiotic treatment (teicoplanin, rifampin and amikacin) is started and continued until the results of the microbiological cultures. Once the causative micro-organism is known, antibiotic therapy is adjusted to its sensitivity. This antibiotic treatment is continued for 6 to 8 weeks, after which antibiotics are stopped for 2 weeks (antibiotic holidays). Blood tests are performed to quantify acute phase reactants, such as C-reactive protein (CRP). If the patient remains afebrile, without local clinical signs of infection and CRP is normalised, we assume that the infection is controlled and proceeded to the second stage. During the second-stage surgery, the cement spacer is removed and submitted to the microbiology laboratory for sonication. Another thorough debridement and sampling are made before implantation of the definitive prosthesis. Usually, patients receive antibiotic therapy based on the sensitivity of the infecting organisms for 6 months for TKA or 3 months for THA after the second surgery. Since 2017, we have reduced the duration of antibiotic therapy to 6–12 weeks, based on the guides of the Philadelphia Consensus [14] and the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) [15].

## Microbiological protocol

Following the sampling protocol of our hospital, we took between 5 and 7 intraoperative samples, each one of them was taken using a clean scalpel and clamp to avoid cross-contamination.

Tissue samples were introduced in sterile plastic containers and sent to the microbiological laboratory without any culture media.

Once received in the laboratory, the **tissue samples** were homogenised on thioglycolate broth (TB) before plating in the following culture media (bioMérieux Marcy-l'Étoile, France):

- 5% blood sheep agar: 7 days at 37 °C in 5% CO<sub>2</sub> atmosphere
- Chocolate agar: 7 days at 37 °C in 5% CO<sub>2</sub> atmosphere
- MacConkey agar: 2 days in a normal atmosphere
- Sabouraud agar: 5 days at 37 °C in a normal atmosphere
- Anaerobic agar: 7 days in an anaerobic atmosphere
- Thioglycolate broth: systematic spread after 5 days of incubation in a normal atmosphere, in 5% sheep blood agar, chocolate agar, and anaerobic agar with the incubation time previously described.

When the consistency of the samples did not allow homogenisation, they were covered with TB and plated on agar plates (not in TB) after overnight incubation at 35 °C.

Gram stains were performed from **synovial fluid** samples and then inoculated into a BacT/ALERT bottle (bioMérieux Marcy-l'Étoile, France) incubated for 7 days.

Sonication of the **prosthesis or cement spacer** was protocolised as follows: Once the samples were taken, they were introduced in sterile plastic containers and immediately sent

to the laboratory. In the laboratory, 500 cc of Ringer lactate solution was added, and the container was processed in a vortex for 30 s. The container was sonicated at 50 kHz for 5 min (J.P. Selecta S.A. Spain) and processed in the vortex for 30 s once again. Ten millilitres of the obtained solution was centrifuged at 2500 rpm for 5 min, and the sediment was processed in the same conditions as the tissue samples.

The sonication was processed by the microbiology laboratory within 3 h after surgery. The inoculation of media was done in a Class II laminar flow cabinet. All media were inspected daily for microbiological growth. Identification and antimicrobial susceptibility testing of the strains were carried out with the automated VITEK system (bioMérieux Marcy-l'Étoile, France). Since 2017, we utilised MALDI-TOF MS (bioMérieux Marcy-l'Étoile, France) for identification.

## Prognosis

The outcome after the two-stage revision surgery was evaluated following the gradation scale proposed in the 2018 Philadelphia International Consensus Meeting [16]. The Tier gradation defines the result of the treatment of the PJI as a gradient of success or failure as shown in Fig. 1.

## Results' interpretation

To interpret the results from sonication and culture samples from the second stage of the revision surgery, we defined them as colonised cultures when we had only one positive culture from intraoperative samples (low virulence microorganisms). Colonised spacer was determined when the micro-organism isolated on the sonication fluid was not found on the other intraoperative cultures. Reinfection was

**Fig. 1** Tier gradation scale proposed in Philadelphia International Consensus Meeting [15]

- Tier 1.** Infection control with no continued antibiotic therapy
- Tier 2.** Infection control with patient on suppressive antibiotic therapy
- Tier 3.** Need for reoperation and/or revision and/or spacer retention (assigned to subgroups of A, B, C, D, E and F based on the type of reoperation)
  - A. Aseptic revision > 1 year from initiation of PJI treatment
  - B. Septic revision (including debridement, antibiotic and implant retention (DAIR)) > 1 year from initiation
  - C. Aseptic revision ≤ 1 year from initiation of PJI treatment
  - D. Septic revision (including DAIR) ≤ 1 year from initiation of PJI treatment (excluding amputation, resection arthroplasty, and fusion)
  - E. Amputation, resection arthroplasty, or fusion
  - F. Retained spacer
- Tier 4.** Death (assigned to subgroups A or B)
  - A. Death ≤ 1 year from initiation of PJI treatment
  - B. Death > 1 year from initiation of PJI treatment

**Table 1** Patients that required reoperation divided into groups according to sonication and intraoperative culture results

Group	Patients	Reoperation	Reop. during first year after second stage	Reop. due to infection during first year	Tier gradation				
					1	3A	3B	3C	3D
A	10	4 (40%)	2 (20%)	1 (10%)	7	1	0	1	1
B	24	10 (41.7%)	7 (29.2%)	5 (20.8%)	14	2	1	2	5
C	11	7 (63.6%)	6 (54.5%)	5 (45.5%)	4	0	1	1	5

Outcome seen as Tier gradation

defined as two positive cultures for the same micro-organism, which differs from the one isolated during the first stage of the revision surgery. Infection persistence was determined when a positive culture for the same micro-organism was isolated during the first and second stage. We also consider infection persistence even though we only had one positive culture in the second stage as long as it was the same micro-organism isolated during the first stage of the revision.

### Statistical analysis

We did a statistical analysis with SPSS software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for the variables collected in our study. Continuous quantitative variables were evaluated with nonparametric tests such as the Mann–Whitney *U* test and median comparison. Categorical variables were analysed with a Chi-squared test.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

A total of 75 patients with a PJI treated with two-stage arthroplasty revision surgery were evaluated, and 45 patients remained in the study according to the inclusion criteria (22 hip spacers (48.9%) and 23 knee spacers (51.1%)). All cement spacers were articulated except the handmade ones (8.9%).

The mean age of patients was 70.5 years (range 40–85 years). Twenty-nine of them were females (64.4%) and 16 males (35.6%). The mean time of follow-up after the two-stage revision surgery was 951 days (366–2708 days). Patients were grouped into categories according to culture results as specified in the material and methods section [Table 1]. Reoperation rate and outcome classified as Tier gradation are depicted in Table 1. Spacers were colonised

**Table 2** Patients with positive sonication fluid (Group A)

Patient	Microorg. first stage	Cultures second stage	Sonication	Interpretation	Re-intervention (Cause)	Tier gradation	Follow-up (months)
1	Negative	<i>S. epidermidis</i> <i>C. acnes</i>	<i>S. epidermidis</i> (different strain)	Colonised spacer Colonised cultures	No	1	83.2
2	<i>S. epidermidis</i>	CoNS	<i>C. acnes</i>	Colonised spacer Colonised cultures	No	1	30.3
3	<i>S. aureus</i>	<i>S. warneri</i>	<i>S. mitis</i>	Colonised spacer Colonised cultures	No	1	54.5
4	<i>Klebsiella spp</i> <i>S. epidermidis</i>	Negative	<i>S. epidermidis</i>	Colonised spacer	Yes (Supracondylar fracture)	1	32.1
5	<i>S. epidermidis</i> <i>S. lugdunensis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<b>Persistent infection</b>	No	1	50.3
6	<i>S. agalactiae</i>	Negative	<i>S. epidermidis</i>	Colonised spacer	Yes (Luxation)	3C	42.6
7	<i>Corynebacterium spp</i>	Negative	<i>C. acnes</i>	Colonised spacer	No	1	45
8	Negative	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Colonised spacer Colonised cultures	Yes (Periprosthetic fracture)	3A	31.8
9	<i>S. warneri</i>	Negative	<i>C. acnes</i>	Colonised spacer	No	1	30.5
10	<i>S. epidermidis</i>	Negative	<i>S. epidermidis</i>	Colonised spacer	Yes (Infection due to <i>Pseudomona spp</i> )	3D	12.6

CoNS: Coagulase-negative Staphylococcus

Bold has been used to highlight the only case of persistent infection

**Table 3** Patients with reoperation for septic causes

Patient	Group	Age	Sex	TKA/THA	Microorg. first stage	Microorg. second stage	Spacer type	Sonication	Interpretation	Microorg. re-intervention	Days second stage-re-intervention	Type of infections
10	A	82	Female	TKA	<i>S. epidermidis</i>	Negative	Pre-made	<i>S. epidermidis</i>	Colonised spacer	<i>Pseudomonas</i> spp	24	Acute
11	B	52	Male	THA	Negative	Negative	Pre-made	Negative	Not colonised	CoNS	7	Acute
12	B	77	Female	THA	<i>S. agalactiae</i>	Negative	Handmade	Negative	Not colonised	<i>S. epidermidis</i>	47	Subacute
13	B	61	Male	THA	<i>S. milleri</i> <i>S. capitis</i>	Negative	Pre-made	Negative	Not colonised	Negative	19	Acute
14	B	73	Female	THA	<i>E. faecalis</i>	Negative	Pre-made	Negative	Not colonised	<i>S. oralis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. mitis</i>	169	Chronic
15	B	77	Female	TKA	CoNS <i>S. caprae</i>	Negative	Pre-made	Negative	Not colonised	<i>S. lugdunensis</i>	561	Acute haematogenous
16	B	75	Female	THA	<i>S. epidermidis</i>	Negative	Pre-made	Negative	Not colonised	<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	41	Subacute
17	C	70	Male	TKA	<i>S. epidermidis</i> <i>S. hominis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	Pre-made	Negative	Colonised cultures	CoNS Different from 2 <sup>nd</sup> Stage	13	Acute
18	C	77	Female	TKA	<i>S. warneri</i>	<i>C. acnes</i>	Pre-made	Negative	Reinfection	<i>Listeria</i> spp	1834	Acute haematogenous
19	C	68	Female	THA	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Pre-made	Negative	Colonised cultures	<i>S. capitis</i> <i>S. epidermidis</i>	21	Acute
20	C	70	Male	THA	Negative	<i>S. epidermidis</i> <i>S. capitis</i>	Pre-made	Negative	Reinfection	<i>Klebsiella</i> spp	32	Acute
21	C	54	Male	THA	Negative	<i>S. epidermidis</i> <i>S. cohnii</i>	Handmade	Negative	Reinfection	Negative	15	Acute
22	C	82	Female	THA	<i>C. acnes</i> <i>S. aureus</i>	<i>C. acnes</i>	Pre-made	Negative	Infection persistence	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	20	Acute

CoNS, coagulase-negative staphylococci

**Table 4** Statistical analysis for quantitative variables

	Reoperation due to infection		<i>p</i>
	No	Yes	
Female sex	21 (65.6%)	8 (61.5%)	1.000
Knee joint	19 (59.4%)	4 (30.8%)	0.108
Revision prosthesis	13 (40.6%)	6 (46.2%)	0.751
Sonication +	9 (28.1%)	1 (7.7%)	0.238
Intraoperative cultures +	5 (15.6%)	6 (46.2%)	0.053

by coagulase-negative staphylococci (CoNS) in seven cases or *Cutibacterium acnes* in three cases.

Five out of 10 patients that had positive sonication cultures (group A) had at least one positive intraoperative culture. All patients included in the group A are shown in Table 2. Reoperation after the two-stage revision arthroplasty (patients 4, 6, 8, 10) was indicated due to non-septic causes (fractures or instability) except for one case (patient 10) that needed a debridement due to permanent drainage of the surgical wound, and a different micro-organism (*Pseudomonas* spp) was isolated in the intraoperative samples. Five patients (4, 6, 7, 9, 10) only had a positive sonication culture. In four patients (1, 2, 3, 8), the isolated micro-organism in the sonication fluid was different from the intraoperative cultures; therefore, we considered these results as colonisation of the spacer. For patient number 5, the same micro-organism was isolated in the sonication fluid and the intraoperative cultures (×4). Therefore, the sonication did not give any extra information to conventional cultures.

Table 3 shows the patients who underwent reoperation for septic causes after the second-stage surgery. Most of the patients were re-operated during the acute phase after the second stage, except for cases 14, 15, 18. Patients 15 and 18 should be considered as acute haematogenous infections rather than a failure of the two-stage revision surgery. It is important to note that the micro-organisms isolated during this new procedure were different from those isolated in the second stage of the revision surgery.

In the univariate analysis comparing patients who underwent reoperation or not [Table 4], the only qualitative variable with differences close to statistical significance was the positive result of intraoperative cultures ( $p = 0.053$ ), meaning that 54% of the patients who had positive cultures required reoperation for septic causes, while only 20% of those who had negative intraoperative cultures. Continuous quantitative variables, such as age and time between the first and second surgeries, were evaluated with nonparametric tests such as the Mann–Whitney *U* test and median comparison, none of which showed statistical significance.

## Discussion

Periprosthetic joint infection (PJI) is a challenging complication following orthopaedic surgery. Two-stage revision surgery remains the gold standard for the treatment of PJI with high success rates [6–9]. However, some authors [7, 10–12, 17, 18] point out that spacers may act as a foreign body to which micro-organisms may adhere and grow causing infection to persist.

Sonication of the primary implant has shown higher sensitivity over both tissue and synovial cultures for the diagnosis of PJI [19, 20], especially in patients who received antibiotics within 2 weeks before explantation. Olsen et al. [21] advocate for the importance of using sonication during primary infections, but the role of spacer sonication is less clear, and even they do not recommend this procedure as a routine.

Current literature is contradictory about the role of spacer sonication. Sambri et al. [22] consider sonication of the spacer as a complementary method to diagnose persistent infection. Gomez-Urena et al. [23] report that spacer sonication is of similar importance to conventional cultures. Nevertheless, other authors such as Mariaux et al. [24, 25] and Olsen et al. [21] do not recommend sonication of the spacer as a diagnostic tool to exclude persistent infection. It should be noted that in both studies of Mariaux et al. [24, 25] patients were receiving systemic antibiotic at the time of explantation of the spacer, and despite performing polymerase chain reaction (PCR) on sonication fluid [25], they did not find it relevant for diagnosis purposes. On the other hand, some studies observed a higher sensitivity of spacer sonication to detect persistent infections compared to intraoperative cultures [10, 11, 13, 18]. The details of these studies are summarised in Table 5.

It is complex to compare these articles due to their heterogeneity and the lack of a consensus definition for persistent infection. The vast majority include different types of antibiotic-loaded spacers in the same article [10, 11, 13, 18, 21, 23] giving a very heterogeneous sample. Our data showed that cultures from spacer sonication were positive in only 10 out of the 45 cases. Only one case needed reoperation due to an infection, and the micro-organism was different from the one identified in the spacer sonication cultures.

Additionally, our results have demonstrated that positive intraoperative cultures can be a predictor of a worse outcome for the second-stage arthroplasty revision, close to statistical significance. Articles from Wouthuyzen-Bakker et al. [26] and Corro et al. [27] also referred that positive intraoperative cultures during reimplantation were associated with a subsequent failure during follow-up, but they did not describe the role of spacer sonication culture. In these studies, sonication of the spacer was not performed or mentioned so a

**Table 5** Comparison of the studies that showed higher sensitivity of spacer sonication to detect persistent infections compared to intraoperative cultures

Article	Year	Cases	Joint	Type of spacer	ATB spacer	Positive sonication		Failure with negative sonication		
						Positive sonication	Failure	Time of failure	Outcome	
Sorlí et al. [10]	2012	55	Knee Hip Shoulder	36 handmade 19 pre-made	33 G 15 T 2 Colistin 5 no ATB	8 (14.5%)	6 (75%)	Not specified (mean follow-up 12 months)	Not well specified (new two-stage exchange, fistulae)	12 (25.5%)
Nelson et al. [11]	2014	36	Hip Knee	7 handmade 29 moulded	V+T V Ce+T C Unknown	18 (50%)	9 (50%)	1 week–5 months	All reoperated 7 ATB suppression (1 death)	2 (11.1%)
Mariconda et al. [13]	2013	21	Knee Hip	Moulded	G+Cl (in 3 cases 2 g of V were added)	6 (29%)	3 (50%)	Not specified (follow-up 18–25 months)	1 girdlestone 2 early debridement	0 (0%)
Esteban et al. [18]	2016	46 (50 infections)	Knee Hip Elbow Shoulder	Spacers loaded with ATB	30 V+G 13 G 6 G+Cl 1 V+G+Cl	13 (26%)	8 (61.5%)	Not specified (mean follow-up 12,6 months)	2 girdlestone 1 amputation 3 new two-stage 2 ATB suppression	6 (16.2%)

G, gentamicin; T, tobramycin; V, vancomycin; Ce, cefazolin; Cl, clindamycin; ATB, antibiotic



comparison between intraoperative cultures and sonication fluid culture could not be done.

To the best of our knowledge, our study is the first published including vancomycin–gentamicin spacers only (knee and hip joint only), which have been sonicated. According to our results, we do not recommend giving more importance to the result of the culture of the sonication fluid than any other intraoperative culture to diagnose persistent infection, and we do not recommend sonication of the spacer as a routine practice.

It is interesting to note that in our two-stage revision failed cases, the micro-organisms isolated during the reoperation surgery were different from the ones isolated during the second stage, also seen in Zmitowski et al. [28] and Whouthuyen et al. [26] studies. These results could be explained due to contamination or new infections produced in the second surgical stage, showing the need to investigate the meaning of the microbiological findings during the second stage and the methods that could decrease the rate of new infections.

The main limitations of our study were its retrospective nature and the low number of cases, although higher compared to most studies evaluating the usefulness of spacer sonication.

## Conclusions

Our results suggest that bacterial colonisation of the spacer is not associated with a higher rate of reoperation.

The group of patients with positive cultures during the second-stage surgery was the one with the highest rate of reoperations.

Far from helping, sonication acted as a confusing factor to diagnose persistent infections.

**Author contributions** The manuscript was written by Sandra Huguet, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** The authors did not receive support from any organisation for the submitted work.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors have no relevant financial or nonfinancial interests to disclose.

**Ethical approval** Ethical approval was waived by the local Ethics Committee of Fundació Assistencial Mútua Terrassa in view of the retrospective nature of the study, and all the procedures being performed were part of the routine care.

**Consent to publish/Consent to participate** No written consent was needed for this article. No identifying information is included in this article.

## References

1. Sadoghi P, Liebensteiner M, Agreiter M, Leithner A, Böhler N, Labek G (2013) Revision surgery after total joint arthroplasty: a complication-based analysis using worldwide arthroplasty registers. *J Arthroplasty* 28(8):1329–1332. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.01.012>
2. Bozic KJ, Kamath AF, Ong K, Lau E, Kurtz S, Chan V, Vail TP, Rubash H, Berry DJ (2015) Comparative epidemiology of revision arthroplasty: failed THA poses greater clinical and economic burdens than failed TKA. *Clin Orthop Relat Res* 473(6):2131–2138. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-4078-8>
3. Postler A, Lützner C, Beyer F, Tille E, Lützner J (2018) Analysis of total knee arthroplasty revision causes. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1977-y>
4. Boelch SP, Jakuscheit A, Doerries S, Fraissler L, Hoberg M, Arnold J, Rudert M (2018) Periprosthetic infection is the major indication for TKA revision—experiences from a university referral arthroplasty center. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):395. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2314-1>
5. Delanois RE, Mistry JB, Gwam CU, Mohamed NS, Choksi US, Mont MA (2017) Current epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 32(9):2663–2668. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.03.066>
6. Anagnostakos K, Fürst O, Kelm J (2006) Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: current status. *Acta Orthop* 77(4):628–637. <https://doi.org/10.1080/17453670610012719>
7. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ (2007) Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 89(4):871–882. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.01070>
8. Kurd MF, Ghanem E, Steinbrecher J, Parvizi J (2010) Two-stage exchange knee arthroplasty: does resistance of the infecting organism influence the outcome? *Clin Orthop* 468:2060–2066. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1296-6>
9. Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP (2009) Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br* 91(11):1431–1437. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.91B11.22026>
10. Sorlí L, Puig L, Torres-Claramunt R, González A, Alier A, Knobel H, Salvadó M, Horcajada JP (2012) The relationship between microbiology results in the second of a two-stage Exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection. *J Bone Joint Surg Br* 94-B:249–253. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B2.27779>
11. Nelson CL, Jones RB, Nathaniel C, Wingert NC, Foltzer M, Bowen TR (2014) Sonication of antibiotic spacers predicts failure during two-stage revision for prosthetic knee and hip infections. *Clin Orthop Relat Res* 472:2208–2214. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3571-4>
12. Borens O, Baalbaki R, Nussbaumer F, Clauss M, Trampuz A (2011) Sonication of temporary devices (spacers and cement nails) inserted during a two-stage implant exchange in patients with prosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Br* 93-B [Suppl III]:321
13. Mariconda M, Ascione T, Balato G, Rotondo R, Smeraglia F, Costa GG, Conte M (2013) Sonication of antibiotic-loaded cement spacers in a two-stage revision protocol for infected joint

- arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 14:193. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-193>
14. Restrepo C, Schmitt S, Backstein D, Alexander BT, Babic M, D Brause B, Esterhai JL, Good RP, Jørgensen PH, Lee P, Marculescu C, Mella C, Perka C, Eslam Pour A, Rubash HE, Saito T, Suarez R, Townsend R, Remzi Tözün I, Van den Bekerom MPJ (2014) Antibiotic treatment and timing of reimplantation. *J Arthroplasty* 29(2Suppl):104–147. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.09.047>
  15. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, Corona P, Esteban J, Horcajada JP, Lora-Tamayo J, Murillo O, Palomino J, Parra J, Pigrau C, Del Pozo JL, Riera M, Rodríguez D, Sánchez-Somolinos M, Soriano A, Del Toro MD, De la Torre B (2017) Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 35(3):189–195. [1016/j.eimc.2016.08.012](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.08.012)
  16. Ablitt WP, Ascione T, Bini S, Bori G, Brekke AC, Chen AF, Courtney PM, Della Valle CJ, Diaz-Ledezma C, Ebied A, Fillingham YJ, Gehrke T, Goswami K, Grammatopoulos G, Marei S, Oliashirazi A, Parvizi J, Polkowski G, Saeed K, Schwartz AJ, Segreti J, Shohat N, Springer BD, Suleiman LI, Swiderek LK, Tan TL, Yan CH, Zeng YR (2019) Hip and Knee Section, Outcomes: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 34(2S):S487–S495. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.035>.
  17. Pivec R, Naziri Q, Issa K, Banerjee S, Mont MA (2014) Systematic review comparing static and articulating spacers used for revision of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 29:553–557. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.07.041>
  18. Esteban J, Gadea I, Pérez-Jorge C, Sandoval E, García-Cañete J, Fernandez-Roblas R, Blanco A, Prieto-Borja L, Cordero-Ampuero J (2016) Diagnosis of spacer-associated infection using quantitative cultures from sonicated antibiotics-loaded spacers: implications for the clinical outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35:207–213. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2531-6>
  19. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R (2007) Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 357:654–663. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061588>
  20. Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA (2017) Sonication of arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures. *Clin Orthop Relat Res* 475:1827–1836. <https://doi.org/10.1007/s11999-017-5315-8>
  21. Olsen AS, Wilson A, O'Malley MJ, Urish KI, Klatt BA (2018) Are Sonication cultures of antibiotic cement spacer useful during second-stage reimplantation surgery for prosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res* 476(10):1986–1992. <https://doi.org/10.1007/s11999-0000000000000257>
  22. Sambri A, Maso A, Storni E, Donati ME, Pederzoli A, Dallari D, Bianchi G, Donati DM (2019) Is sonication of antibiotic-loaded cement spacers useful in two-stage revision of prosthetic joint infection? *J Microbiol Methods* 156:81–84. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2018.12.006>
  23. Gomez-Urena E, Sierra RJ, Greenwood-Quiantance KE, Karau MJ, Steckelberg JM, Patel R (2019) Sonication culture of antimicrobial agent-containing cement spacers removed during staged revisions for arthroplasty infection. *J Clin Microbiol* 57(2):e01483–e1518. <https://doi.org/10.1128/JCM.01483-18>
  24. Mariaux S, Tabin UF, Borens O (2018) Diagnosis of persistent infection in prosthetic two-stage exchange: evaluation of the effect of sonication on antibiotic release from bone cement spacers. *J Bone Joint Infect* 3:37–42. <https://doi.org/10.7150/jbji.23668>
  25. Mariaux S, Tabin UF, Borens O (2017) Diagnosis of persistent infection in prosthetic two-stage exchange: PCR analysis of sonication fluid from bone cement spacers. *J Bone Joint Infect* 2(4):218–223
  26. Wouthuyzen-Bakker M, Kheir M, Moya I, Rondon A, Kheir M, Lozano L, Parvizi J, Soriano A (2019) Failure after 2-stage exchange arthroplasty for treatment of periprosthetic joint infection: The role of antibiotics in the cement spacer. *Clin Infect Dis* 68(12):2087–2093. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy851>
  27. Corró S, Vicente M, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lung M, Corona PS (2020) Vancomycin-Gentamicin prefabricated spacers in 2-stage revision arthroplasty for chronic hip and knee periprosthetic joint infection: insights into reimplantation microbiology and outcomes. *J Arthroplasty* 35(1):247–254. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.07.043>
  28. Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J (2013) Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty* 28:1486–1489. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.02.02>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## 8. Discusión

El R-2T ha demostrado tener tasas de curación de la infección por encima del 73% [60-63]. Sin embargo, las series publicadas presentan una alta variabilidad en cuanto al tipo y duración del tratamiento antibiótico utilizado entre los dos tiempos del R-2T. Esto, en parte, es debido a la ausencia de una prueba que permita diagnosticar de manera inequívoca la total erradicación de la infección antes de practicar el segundo tiempo. A lo largo de los años, se ha estudiado la sensibilidad y especificidad de varias pruebas para objetivar la presencia de infección en pacientes portadores de espaciador (marcadores serológicos como la PCR o VSG, dímero D, fibrinógeno, interleukina-6, el cultivo de líquido articular, el %PMN y el recuento de glóbulos blancos en el líquido articular, marcadores en el líquido articular como la alfa-defensina y la esterasa leucocitaria...) [77].

### Intervalo entre primer y segundo tiempo del R-2T [Figura 9]

La ausencia de una prueba diagnóstica fiable para detectar la persistencia de infección, hace que a día de hoy no exista un consenso sobre cuándo es el momento óptimo para realizar el segundo tiempo del R-2T. Esto produce una gran heterogeneidad en la duración del intervalo de tiempo entre los dos tiempos del R-2T. Estudios recientes [78-84] reportan un aumento de fracaso del R-2T cuando el intervalo es más prolongado, aunque hay una gran variabilidad entre las duraciones descritas que van desde las 4 semanas [78, 82] hasta intervalos mayores a 16-18 semanas [81, 83]. La revisión de Fraval y col. [77] sugiere que no hay evidencia de que se produzca un beneficio adicional en aquellos intervalos

superiores a 18 semanas y que, por lo tanto, se considera óptimo realizar un intervalo entre 4-12 semanas entre el primer y el segundo tiempo del R-2T.

En los dos estudios que realizamos e incluimos en los artículos que forman parte de esta tesis, tras el primer tiempo administramos un tratamiento antibiótico durante 6-8 semanas según resultado de los cultivos intraoperatorios del primer tiempo y si tras las dos semanas en las que paramos el tratamiento antibiótico (antibiotic holidays) la artrocentesis resulta negativa y no hay signos clínicos ni síntomas de persistencia de infección se procede a realizar el segundo tiempo del R-2T.

A la luz de esta gran variabilidad es evidente la necesidad de seguir profundizando en esta materia. En la reunión internacional de Filadelfia de 2018 [85], el panel de expertos no llegó a un consenso sobre la duración exacta o la vía de administración de la terapia antibiótica tras el primer tiempo del R-2T.

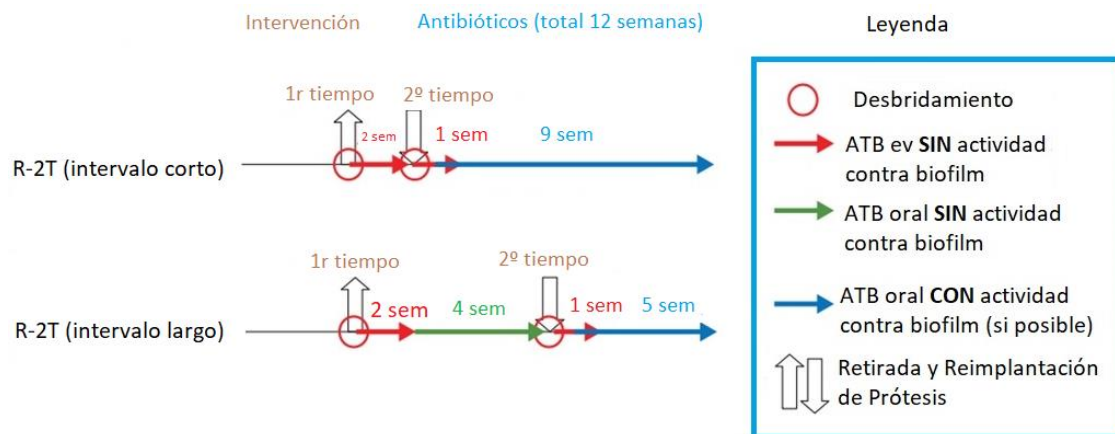


Figura 9. Ejemplo de estrategias de intervalo corto o largo en un R-2T. En este protocolo no se realiza un paro en el tratamiento antibiótico. ATB: antibiótico. Ev: endovenoso. [86]

## Proteína C-reactiva (PCR) en sangre

Una de las pruebas más rápida y sencilla de realizar es la determinación de los niveles séricos de PCR. Si bien ha sido un parámetro ampliamente utilizado, hay múltiples estudios que reflejan su baja sensibilidad para detectar el control de la infección tras el primer tiempo [45-48], lo que significa que puede haber falsos negativos. Los niveles de PCR en sangre pueden aumentar por motivos diferentes a la infección que pretendemos controlar; por ejemplo, destacan la presencia de una infección en otra localización, o enfermedades inflamatorias no infecciosas como la llamada ALVAL (lesión aséptica asociada a vasculitis con predominio linfocítico) que es una entidad histológica que denota una respuesta inflamatoria crónica a partículas metálicas (iones de cromo y cobalto) procedentes de una prótesis de metal-metal [87-89]. Además, diferentes estudios sugieren que su normalización tampoco excluye la presencia de infección persistente [48], y por este motivo, no se recomienda su uso para establecer el momento más adecuado para realizar el segundo tiempo del recambio protésico.

## Artrocentesis y cultivo del líquido articular previos al segundo tiempo

La artrocentesis y el cultivo del líquido articular previos al segundo tiempo del R-2T han sido adoptadas de forma sistemática en muchos centros para intentar detectar la colonización del espaciador y/o la persistencia de la infección, al ser una técnica barata y relativamente fácil de realizar. La sensibilidad del cultivo articular procedente de la artrocentesis previa al segundo tiempo es muy variable y encontramos valores entre el 0 y el 83% [Tabla 1]. Sin embargo, todos los

estudios coinciden en atribuir a ésta prueba una elevada especificidad (> 90%) [47-48, 90-95].

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Pacientes con Espaciador</b>
Hoell y col. (2016) [47]	5%	99%	56 caderas 59 rodillas
Mühlhofer y col. (2018) [48]	6%	92%	92 caderas y rodillas
Preininger y col. (2017) [90]	21%	100%	62 rodillas
Newman y col. (2017) [91]	30%	100%	77 caderas
Meermans y col. (2010) [92]	83%	100%	64 caderas 56 rodillas
Boelch y col. (2018) [93]	5%	94%	92 caderas
Boelch y col. (2018) [94]	0%	99%	94 rodillas
Lonner y col. (2001) [95]	0%	92%	34 rodillas
Huguet y col. (2022)	0%	100%	20 caderas 19 rodillas

Tabla 1. Recogida de datos sobre la sensibilidad y especificidad de la artrocentesis y cultivo del líquido articular previo al segundo tiempo en la literatura.

Un problema asociado a la práctica de una artrocentesis, es que, con cierta frecuencia, no se obtiene líquido articular (“dry tap” o punción seca). En nuestro estudio sobre el valor de la artrocentesis previa al segundo tiempo (el primero mostrado en esta tesis), el 4.9% de las artrocentesis realizadas fueron secas y en el estudio de Mühlhofer y col. [48] llegaron al 17.9% de las muestras totales.

Una opción para mejorar la rentabilidad de la artrocentesis cuando no se puede recuperar líquido articular, es inyectar suero fisiológico y volver a aspirarlo para obtener una muestra que se pueda analizar en el laboratorio. Newman y col. [91] realizaron este procedimiento en el 21.4% de sus muestras. Si bien obtenemos una muestra analizable, los microorganismos se diluyen y podría reducir la rentabilidad del cultivo. De la misma forma, Newman y col. [91] observan que el mismo problema de dilución se daba con la interpretación de la cifra de leucocitos y el %PMN y concluyen que la inyección-aspiración de suero fisiológico en el espacio articular no debe utilizarse. En esta línea, en el consenso de Filadelfia de 2018 [96], con un acuerdo del 83% de los expertos, se decidió no recomendar esta práctica.

Aunque la combinación de niveles de PCR en sangre y el resultado del cultivo del líquido articular obtenido por punción articular se ha considerado clásicamente la mejor aproximación para determinar la persistencia de la infección protésica [42-45], Kusuma y col. [46] concluyen que ninguno de los cuatro parámetros comúnmente utilizados (PCR, VSG, el recuento de glóbulos blancos en el líquido articular y %PMN) es capaz de identificar de forma fiable la persistencia de la infección, tanto de forma independiente como en su combinación.

Dados los resultados obtenidos de nuestro primer trabajo donde objetivamos una baja sensibilidad de la artrocentesis previa al segundo tiempo, planteamos

retirarla del protocolo del R-2T de nuestro centro. Al prescindir de dicha prueba, reduciríamos el período entre tiempos del R-2T, mejorando así la calidad de vida del paciente.

En la actualidad, y a raíz del primer estudio de esta tesis, ya no realizamos la artrocentesis previa al segundo tiempo, de acuerdo con otros estudios como los de Hoell y col. [47], Preininger y col. [90] y los de Boelch y col. [93-94] que apoyan esta estrategia. Al no realizar la artrocentesis, no tenemos que esperar dos semanas al resultado definitivo del cultivo del líquido articular; sino que, con las dos semanas de “antibiotic holiday”, ya podríamos programar el segundo tiempo del recambio protésico. Esto presenta una ventaja adicional, ya que algunos autores, como Vielgut y col. [80], demuestran que cuanto mayor es el intervalo entre los dos procedimientos mayor es la tasa de fracaso del R-2T. Es verdad, que no todo es unánime en la literatura y estudios como los de Mont [97] y Aailezaie [98] apoyan el uso de la artrocentesis previa al segundo tiempo del R-2T.

Hay algunos autores que todavía van más allá y realizan el segundo tiempo del recambio protésico sin dejar de administrar antibiótico [48, 86, 93, 99], sin realizar el período de antibiotic holiday, por lo que tras las semanas de antibioterapia que el protocolo de cada centro indique, ya podríamos realizar la cirugía de reimplante (segundo tiempo).

El periodo llamado como antibiotic holiday fue descrito por primera vez en el artículo de Insall y col. [35]

Estudios como los de Ascione y col. [100], Tan y col. [101] y Bejon y col. [102] no observaron diferencias en la tasa de éxito del R-2T entre los grupos que realizaron o no, una parada de antibióticos (antibiotic holiday).

Izakovicova y col. [86] no recomiendan ni la realización de antibiotic holidays ni la artrocentesis previa al segundo tiempo; pero remarcan que los cultivos realizados en el segundo tiempo pueden dar un resultado falsamente negativo (debido al tratamiento antibiótico) o pueden resultar falsamente positivos (debido a una contaminación de las muestras). Por ello, recomiendan realizar un tratamiento de 6 semanas con antibiótico tras el segundo tiempo pese a obtener resultados negativos en las muestras de la cirugía de reimplante.

Otros beneficios que describen Renner y col. [103] debidos al acortamiento entre el primer y el segundo tiempo del recambio protésico son una menor fibrosis de los tejidos y un menor tiempo de inmovilización que conllevará a una mejor calidad de vida del paciente.

### Sonicación

Los resultados sobre la utilidad de la sonicación del espaciador de cemento para diagnosticar la infección persistente y la relación entre la sonicación del espaciador y los cultivos intraoperatorios convencionales es variable.

Gomez-Urena y col. [104] asemejan la importancia de la sonicación con la de los cultivos intraoperatorios, mientras que Sambri y col. [105] consideran la sonicación del espaciador como un método complementario. Incluso diferentes autores llegan a afirmar que la sonicación del espaciador presenta una mayor sensibilidad que los cultivos intraoperatorios en la detección de la persistencia de la infección [64-65, 67, 106] [Tabla 2]. En cambio, nuestros resultados obtenidos en el segundo estudio de esta tesis (valor de la sonicación del espaciador de cemento) se asemejan más a los de otros autores como Mariaux y col. [99-107] y

Olsen y col. [108] donde NO recomiendan la realización de la sonicación del espaciador de cemento. En el estudio de Olsen y col. [108] se menciona la importancia del uso de la sonicación del implante en el primer tiempo, pero expresa un papel menos claro sobre la sonicación del espaciador de cemento, incluso llegando a no recomendarlo como procedimiento rutinario ya que, en su estudio, ninguno de los pacientes con sonicación positiva presentó una mala evolución del R-2T y todos aquellos pacientes que presentaron persistencia de la infección tuvieron un resultado negativo en la sonicación del espaciador.

	N	Sensibilidad Sonicación	Especificidad Sonicación	Sensibilidad Cultivos peri- espaciador	Especificidad Cultivos peri- espaciador
Sorli y col. (2012) [64]	55	33.3 %	94.6 %	27.8 %	97.3 %
Nelson y col. (2014) [65]	36	82 %	50 %	36 %	63 %
Maricond a y col. (2013) [67]	21	100 %	100 %	50 %	100 %
Gomez- Urena y col. (2019) [104]	87	26.3 %	100 %	31.6 %	96 %
Sambri y col. (2019) [105]	222	56.6 %	97.6 %	84.9 %	99.4 %
Esteban y col. (2016) [106]	50	53.3 %	88.2 %	50 %	94.1 %



Mariaux y col. (2018) [107] *	30	0 %	100 %	0 %	100 %
Olsen y col. (2018) [108]	41	0 %	95 %	0 %	100 %
Huguet y col. (2021)	45	7.7 %	72 %	46 %	69 %

\* No interrumpen la antibioterapia (“antibiotic holiday”).

Tabla 2. Recogida de datos sobre la sensibilidad y especificidad de la sonicación del espaciador y de los cultivos intraoperatorios en la literatura.

Tal y como observamos en la tabla 2, hay una gran variabilidad en los resultados de sensibilidad y especificidad de la sonicación en los diferentes estudios, esto podría deberse a que no existe un mismo protocolo de sonicación en todas las publicaciones. Un exceso de tiempo de sonicación o con una frecuencia demasiado elevada puede provocar un daño en el microorganismo que queremos recuperar y que la muestra no sea viable para cultivo; en cambio, un déficit de frecuencia o tiempo de sonicación puede provocar que no se produzca el desprendimiento de la biopelícula del espaciador de cemento y que no podamos recuperar los microorganismos para el cultivo.

Por la falta de consenso y/o protocolo generalizado, es difícil la comparación de los resultados en los estudios publicados en la literatura sobre la sonicación de espaciadores de cemento en un R-2T. La mayoría de estudios admiten espaciadores de cemento con diferentes antibióticos dentro de su muestra [64-65, 67, 104, 106, 108], lo que presenta una gran heterogeneidad. Sambri y col [105] solo incluyeron espaciadores con gentamicina, pero autores como Wouthuyzen-

Bakker y col. [74] reportan mayores tasas de cultivos positivos en el segundo tiempo del R-2T cuando se utilizan espaciadores con monoterapia con un aminoglucósido comparado a cuando se usa un espaciador de cemento cargado con vancomicina + gentamicina.

Viendo esta gran heterogeneidad que se puede encontrar en los diferentes estudios que hay publicados; es necesario remarcar que nuestro estudio es el primero, del cual nosotros tengamos conocimiento, donde únicamente se incluyen recambios protésicos de cadera y de rodilla y la sonicación es exclusivamente de un modelo concreto de espaciadores preconformados de vancomicina + gentamicina. Hemos encontrado otros dos estudios donde su muestra es únicamente de espaciadores de cemento cargados con vancomicina + gentamicina pero en el estudio de Corro y col. [109] no mencionan si realizan una sonicación del espaciador y en el de Wouthyzen-Bakker y col. [74] no realizan sonicación del espaciador.

Realizando estudios que aúnen el uso de un espaciador con los mismos antibióticos hace que los resultados no se vean alterados ni por el uso de distintas dosis ni de distintos antibióticos, los cuales pueden ser más o menos efectivos según el microorganismo causante de la infección. Y también, al homogeneizar esta variable, fomentamos la posibilidad de una mejor comparación de resultados con otros estudios que se puedan llegar a realizar en un futuro.

### Fracaso del R-2T

Estudios como los de Sorlí y col. [64], Nelson y col. [65], Borens y col. [66], Mariconda y col. [67] y Esteban y col. [106] asocian la colonización bacteriana del espaciador con un peor resultado del recambio séptico en dos tiempos y con un

mayor índice de complicaciones después de la cirugía de reimplantación (segundo tiempo). Sin embargo, los resultados del segundo estudio de la presente tesis (el del valor de la colonización bacteriana del espaciador) no muestran que el cultivo del líquido de sonicación aporte información adicional a los cultivos convencionales del tejido peri-espaciador, que tienen un gran valor pronóstico, en línea con trabajos previos que muestran resultados similares [74, 109].

A lo largo de los años, se han propuesto varias teorías para intentar explicar los factores que determinan el fracaso del R-2T, entre ellos estarían:

- 1) El fracaso del espaciador para evitar la colonización de su superficie. Esto podría deberse a una liberación heterogénea del antibiótico, permitiendo que en aquellas zonas donde la liberación es más baja, las bacterias se adhieran a la superficie del cemento y progresen formando una biopelícula.
- 2) La reinfección del implante definitivo, ya que se trata de un procedimiento complejo con una duración de la intervención quirúrgica prolongada, lo que incrementa el riesgo de infección de forma significativa.

Varios autores [64-67, 106, 110], defienden la teoría que el espaciador de cemento actúa como un cuerpo extraño al que se adhieren las bacterias formadoras de biopelícula, y esto explicaría la elevada tasa de cultivos positivos durante el segundo tiempo. La superficie del espaciador de cemento podría representar un lugar ideal para la formación de una biopelícula. Si bien, teóricamente, con el uso de antibióticos locales mezclados con el cemento esta situación debería evitarse, la homogeneidad en la liberación del antibiótico no está garantizada y tampoco está claro cuál es la concentración real alcanzada en el tejido periprotésico [111].

Sobre la elución de antibiótico local por parte del espaciador de cemento Anagnostakos y col. [68] presentan una revisión de la literatura donde concluyen que se produce suficiente liberación de antibiótico tanto en el momento de implantación del espaciador (primer tiempo) como cuando se realiza la retirada de éste en el segundo tiempo del R-2T. En los artículos revisados, se observaron discrepancias sobre la duración de liberación de antibiótico por parte del espaciador. Bertazzonni y col. [112] refieren que la liberación de gentamicina parece estar intensificada por la presencia de vancomicina, aunque Corona y col. [113] no encontraron diferencias en la curación de la infección entre espaciadores con vancomicina + gentamicina y los espaciadores con gentamicina únicamente.

Es interesante remarcar que en los casos en los que fracasó el R-2T en nuestros estudios, los microorganismos encontrados en la nueva cirugía fueron diferentes a los encontrados en el segundo tiempo del recambio protésico. Estos datos, también se reportaron en estudios como los de Zmistowski y col. [114] y Whouthuyzen-Bakker y col. [74].

Toda esta gran variabilidad y heterogeneidad observada en los estudios publicados en la literatura, nos muestra la necesidad de seguir investigando el significado de los resultados microbiológicos encontrados durante el segundo tiempo del recambio protésico y los métodos que podemos utilizar para disminuir la tasa de nuevas infecciones.

## 9. Conclusiones

### ○ Conclusión general de la tesis doctoral

1. La artrocentesis previa al segundo tiempo no es útil para la detección precoz de la colonización bacteriana del espaciador. De la misma forma, la colonización bacteriana del espaciador detectada mediante la técnica de sonicación del mismo, no se asocia a un peor pronóstico tras el recambio protésico en dos tiempos. En cambio, el cultivo convencional del tejido peri-espaciador se asoció a mayor tasa de fracaso. Estos datos sugieren la necesidad de mejorar el tratamiento antibiótico y quirúrgico de los pacientes sometidos a un recambio en 2 tiempos.

### ○ Conclusiones específicas

1. No encontramos evidencia que apoye la realización obligatoria de la artrocentesis previa a la re-implantación en los pacientes portadores de un espaciador de cemento.
2. La colonización bacteriana del espaciador no demostró asociación con una mayor tasa de re-operación.
3. El grupo de pacientes con cultivos positivos del tejido peri-espaciador durante el segundo tiempo del recambio protésico se asoció a una mayor tasa de re-intervenciones quirúrgicas.

## 10. Bibliografía

- [1] **Namba RS**, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95:775-82. doi: 10.2106/JBJS.L.00211
- [2] **Edwards JR**, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G y col. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009; 37:783-805. doi: 10.1016/j.ajic.2009.10.001
- [3] **Corvec S**, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs* 2012; 35:923-34. doi: 10.5301/ijao.5000168
- [4] **Kurtz S**, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89:780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
- [5] **Zimmerli W**, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351:1645-54. doi: 10.1056/NEJMra040181.
- [6] **Ong KL**, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty* 2009; 24:105-9. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.027

[7] **Sloan M**, Premkumar A, Sheth NP. Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2018; 100:1455-1460. doi: 10.2106/JBJS.17.01617

[8] **Beam E**, Osmon D. Prosthetic Joint Infection Update. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32:843-859. doi: 10.1016/j.idc.2018.06.005

[9] **Lenguerrand E**, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor SK, Burston B, Porter M y col. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:1004-1014. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30345-1

[10] **Kunutsor SK**, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0150866. doi: 10.1371/journal.pone.0150866

[11] **Berberi EF**, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD y col. The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:774-81. doi: 10.1086/666641

[12] **Jämsen E**, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94:e101. doi: 10.2106/JBJS.J.01935

[13] **Momohara S**, Kawakami K, Iwamoto T, , Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R y col. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2011; 21:469-75. doi: 10.1007/s10165-011-0423-x

[14] **Rao N**, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ Jr, McGough RL 3rd, Hamilton CW. Preoperative screening/decolonization for *Staphylococcus aureus* to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up. *J Arthroplasty* 2011; 26:1501-7. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.014

[15] **Kong L**, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J* 2017; 14:529-536. doi: 10.1111/iwj.12640

[16] **Tande AJ**, Palraj BR, Osmon DR, Berbari EF, Baddour LM, Lohse CM y col. Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Hematogenous Prosthetic Joint Infection in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am J Med* 2016; 129:221.e11-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.006

[17] **Sadoghi P**, Liebensteiner M, Agreiter M, Leithner A, Böhler N, Labek G. Revision surgery after total joint arthroplasty: a complication-based analysis using worldwide arthroplasty registers. *J Arthroplasty* 2013; 28:1329-32. doi: 10.1016/j.arth.2013.01.012

[18] **Bozic KJ**, Kamath AF, Ong K, Lau E, Kurtz S, Chan V y col. Comparative Epidemiology of Revision Arthroplasty: Failed THA Poses Greater Clinical and Economic Burdens Than Failed TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:2131-8. doi: 10.1007/s11999-014-4078-8



- [19] **Postler A**, Lützner C, Beyer F, Tille E, Lützner J. Analysis of Total Knee Arthroplasty revision causes. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19:55. doi: 10.1186/s12891-018-1977-y
- [20] **Boelch SP**, Jakuscheit A, Doerries S, Fraissler L, Hoberg M, Arnholdt J y col. Periprosthetic infection is the major indication for TKA revision - experiences from a university referral arthroplasty center. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19:395. doi: 10.1186/s12891-018-2314-1
- [21] **Delanois RE**, Mistry JB, Gwam CU, Mohamed NS, Choksi US, Mont MA. Current Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 2017; 32:2663-2668. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.066
- [22] **Parvizi J**, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 2013; 95-B(11):1450-2. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135
- [23] **Shohat N**, Bauer T, Buttarro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ y col. Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints?: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019; 34:S325-S327. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.045
- [24] **McNally M**, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC y col. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2021; 103-B(1):18-25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1

- [25] **Tsukayama DT**, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:512–523. doi: 10.2106/00004623-199604000-00005
- [26] **Nagra NS**, Hamilton TW, Ganatra S, Murray DW, Pandit H. One-stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24:3106-14. doi: 10.1007/s00167-015-3780-8
- [27] **Leonard HAC**, Liddle AD, Burke Ó, Murray DW, Pandit H. Single-or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literatura. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472:1036-1042. doi: 10.1007/s11999-013-3294-y
- [28] **Haddad FS**, Sukeik M, Alazzawi S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:8-14. doi: 10.1007/s11999-014-3721-8
- [29] **Thakrar RR**, Horriat S, Kayani B, Haddad FS. Indications for a single-stage exchange arthroplasty for chronic prosthetic joint infection: a systematic review. *The Bone & Joint Journal* 2019; 101B(1),19-24. doi: 10.1302/0301-620X.101B1.BJJ-2018-0374.R1
- [30] **Bialecki J**, Bucsi L, Fernando N, Foguet P, Guo S, Haddad F y col. Hip and Knee Section, Treatment, One Stage Exchange: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019; 34:S421-S426. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.026.

[31] **Klouche S**, Sariali E, Mamoudy P. Total hip arthroplasty revision due to infection: a cost analysis approach. *Orthop Trauma Surg Res* 2010; 96:124-132. doi: 10.1016/J.OTSR.2009.11.004

[32] **Ibrahim MS**, Raja S, Khan MA, Haddad FS. A multidisciplinary team approach to two-stage revision for the infected hip replacement. *Bone Joint J* 2014; 96-B:1312-1318. doi: 10.1302/0301-620X.96B10.32875

[33] **Gomez MM**, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg* 2015; 97:1495-1502. doi: 10.2106/jbjs.n.00958

[34] **Nelson JP**. Deep infection following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59(8):1042-4

[35] **Insall JN**, Thompson FM, Brause BD. Two stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65:1087-1098

[36] **Puebla DL**, Farrow RA. Ultrasound Guided Arthrocentesis. 2022 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 34424657.

[37] **Wu T**, Dong Y, Song Hx, Fu Y, Li JH. Ultrasound-guided versus landmark in knee arthrocentesis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45:627-32. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.011

[38] **Hughes JG**, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT y col. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods

for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol* 2001; 39:4468-71. doi: 10.1128/JCM.39.12.4468-4471.2001

[39] **Cohen D**, Natshe A, Ben Chetrit E, Lebel E, Breuer GS. Synovial fluid culture: agar plates vs. blood culture bottles for microbiological identification. *Clin Rheumatol* 2020; 39:275-279. doi: 10.1007/s10067-019-04740-w

[40] **Levine BR**, Evans BG. Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection. *Clin Orthop Relat Res* 2001; (382):222-31. doi: 10.1097/00003086-200101000-00030

[41] **Font-Vizcarra L**, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:2238-43. doi: 10.1007/s11999-010-1254-3

[42] **Trampuz A**, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004; 117:556-62. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.022

[43] **Parvizi J**, Valle Della CJ. AAOS clinical practice guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2010; 18:771-772. doi: 10.5435/00124635-201012000-00007

[44] **Schinsky MF**, Della Valle CJ, Sporer S, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2008; 90:1869-1875. doi: 10.2106/JBJS.G.01255

[45] **Ghanem E**, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467:1699–1705. doi:10.1007/s11999-009-0742-9

[46] **Kusuma SK**, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:1002-8. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7

[47] **Hoell S**, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: What is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg* 2016; 136:447-52. doi: 10.1007/s00402-015-2404-6

[48] **Mühlhofer HML**, Knebel C, Pohlig F, Feihl S, Harrasser N, Schauwecker J y col. Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection: evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty-seven months. *Int Orthop* 2018; 42:265-271. doi: 10.1007/s00264-017-3700-2

[49] **Trampuz A**, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR y col. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med* 2007; 357:654–63. doi:10.1056/NEJMoa061588

[50] **Rothenberg AC**, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures. *Clin Orthop Relat Res* 2017; 475:1827-36. doi: 10.1007/s11999-017-5315-8

[51] **Jaubert M**, Le Baron M, Jacquet C, Couvreur A, Fabre-Aubrespy M, Flecher X y col. Failure analysis of articulating polymethyl methacrylate spacers in two-stage revision total hip arthroplasty. *Bone Jt Open* 2022; 3:485-494. doi: 10.1302/2633-1462.36.BJO-2022-0024.R1

[52] **Struelens B**, Claes S, Bellemans J. Spacer-related problems in two-stage revision knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 2013; 79:422-426

[53] **Abdel MP**, Barreira P, Battenberg A, Berry DJ, Blevins K, Font-Vizcarra L y col. Hip and Knee Section, Treatment, Two-Stage Exchange Spacer-Related: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019; 34:427-438. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.027

[54] **Boelch SP**, Jakuscheit A, Luedemann M, Heilig P, Kamawal Y, Arnholdt J y col. Do not exchange the spacer during staged TKA exchange! *J Orthop* 2020; 23:41-45. doi: 10.1016/j.jor.2020.12.022

[55] **George J**, Miller EM, Curtis GL, Klika AK, Barsoum WK, Mont MA y col. Success of Two-Stage Reimplantation in Patients Requiring an Interim Spacer Exchange. *J Arthroplasty* 2018; 33:228-232. doi: 10.1016/j.arth.2018.03.038

[56] **Tan TL**, Goswami K, Kheir MM, Xu C, Wang Q, Parvizi J. Surgical Treatment of Chronic Periprosthetic Joint Infection: Fate of Spacer Exchanges. *J Arthroplasty* 2019; 34:2085-2090. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.016

[57] **Klemt C**, Smith EJ, Tirumala V, Bounajem G, van den Kieboom J, Kwon YM. Outcomes and Risk Factors Associated With 2-Stage Reimplantation Requiring

an Interim Spacer Exchange for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2021; 36:1094-1100. doi: 10.1016/j.arth.2020.09.012

[58] **Cancienne JM**, Werner BC, Bolarinwa SA, Browne JA. Removal of an infected total hip arthroplasty: risk factors for Repeat debridement, long-term spacer retention, and mortality. *J Arthroplasty* 2017; 32:2519-2522. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.018

[59] **Kurtz SM**, Higgs GB, Lau E, Iorio RR, Courtney PM, Parvizi J. Hospital Costs for Unsuccessful Two-Stage Revisions for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2022; 37:205-212. doi: 10.1016/j.arth.2021.10.018

[60] **Anagnostakos K**, Fürst O, Kelm J. Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: Current status. *Acta Orthop* 2006; 77:628–37. doi: 10.1080/17453670610012719

[61] **Cui Q**, Mihalko W.M, Shields J.S, Ries M, Saleh K.J. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89:871-82 doi: 10.2106/JBJS.E.01070

[62] **Kurd MF**, Ghanem E, Steinbrecher J, Parvizi J. Two-stage exchange knee arthroplasty: does resistance of the infecting organism influence the outcome? *Clin Orthop* 2010; 468:2060–2066 doi: 10.1007/s11999-010-1296-6

[63] **Biring GS**, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:1431-7. doi: 10.1302/0301-620X.91B11.22026

[64] **Sorlí L**, Puig L, Torres-Claramunt R, González A, Alier A, Knobel H y col. The relationship between microbiology results in the second of a two-stage Exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94-B:249-53. doi: 10.1302/0301-620X.94B2.27779

[65] **Nelson CL**, Jones RB, Nathaniel C, Wingert NC, Foltzer M, Bowen TR. Sonication of antibiotic spacers predicts failure during two-stage revision for prosthetic knee and hip infections. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472:2208–2214. doi: 10.1007/s11999-014-3571-4

[66] **Borens O**, Baalbaki R, Nussbaumer F, Clauss M, Trampuz A. Sonication of temporary devices (spacers and cement nails) inserted during a two-stage implant exchange in patients with prosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93-B [Suppl III]:321

[67] **Mariconda M**, Ascione T, Balato G, Rotondo R, Smeraglia F, Costa GG y col. Sonication of antibiotic-loaded cement spacers in a two-stage revision protocol for infected joint arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013; 14:193 doi: 10.1186/1471-2474-14-193

[68] **Anagnostakos K**, Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: A systematic review. *Biomed Res Int* 2017; 2017:4657874. doi: 10.1155/2017/4657874

[69] **Vadiee I**, Backstein DJ. The Effectiveness of Repeat Two-Stage Revision for the Treatment of Recalcitrant Total Knee Arthroplasty Infection. *J Arthroplasty* 2019; 34:369-374. doi: 10.1016/j.arth.2018.10.021



[70] **Christiner T**, Yates P, Prosser G. Repeat two-stage revision for knee prosthetic joint infection results in very high failure rates. *ANZ J Surg* 2022; 92:487-492. doi: 10.1111/ans.17446

[71] **Kheir MM**, Tan TL, Gomez MM, Chen AF, Parvizi J. Patients With Failed Prior Two-Stage Exchange Have Poor Outcomes After Further Surgical Intervention. *J Arthroplasty* 2017; 32:1262-1265. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.008

[72] **Hungerer S**, Kiechle M, von Rüden C, Miltz 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. doi: 10.1186/s12891-017-1806-8

[73] **Trouillez T**, Faure PA, Martinot P, Migaud H, Senneville E, Pasquier G y col. Above-the-knee amputation versus knee arthrodesis for revision of infected total knee arthroplasty: Recurrent infection rates and functional outcomes of 43 patients at a mean follow-up of 6.7 years. *Orthop Traumatol Surg Res* 2021; 107:102914. doi: 10.1016/j.otsr.2021.102914

[74] **Wouthuyzen-Bakker M**, Kheir MM, Moya I, Rondon AJ, Kheir M, Lozano L y col. Failure After 2-Stage Exchange Arthroplasty for Treatment of Periprosthetic Joint Infection: The Role of Antibiotics in the Cement Spacer. *Clin Infect Dis* 2019; 68:2087-2093. doi: 10.1093/cid/ciy851

[75] **Malahias MA**, Gu A, Harris EC, Adriani M, Miller AO, Westrich GH y col. The Role of Long-Term Antibiotic Suppression in the Management of Peri-Prosthetic Joint Infections Treated With Debridement, Antibiotics, and Implant

Retention: A Systematic Review. *J Arthroplasty* 2020; 35:1154-1160. doi: 10.1016/j.arth.2019.11.026

[76] **Premkumar A**, Kolin DA, Farley KX, Wilson JM, McLawhorn AS, Cross MB y col. Projected Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee in the United States. *J Arthroplasty* 2021; 36:1484-1489. doi: 10.1016/j.arth.2020.12.005

[77] **Fraival A**, Wang J, Tarabichi S, Parvizi J. Optimal timing for reimplantation in the setting of two stage revision for prosthetic joint infection. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2023; 12:S1888-4415(23)00071-1. doi: 10.1016/j.recot.2023.02.006

[78] **Kubista B**, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG. Reinfection after twostage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2012; 36:65-71. doi: 10.1007/s00264-011-1267-x

[79] **Sabry FY**, Buller L, Ahmed S, Klika AK, Barsoum WK. Preoperative prediction of failure following two-stage revision for knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty* 2014; 29:115-21. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.016

[80] **Vielgut I**, Sadoghi P, Wolf M, Holzer L, Leithner A, Schwantzer G y col. Two-stage revision of prosthetic hip joint infections using antibioticloaded cement spacers: When is the best time to perform the second stage? *Int Orthop* 2015; 39:1731-6. doi: 10.1007/s00264-015-2751-5

[81] **Fu J**, Ni M, Li H, Li X, Chai W, Zhou Y y col. The proper timing of second-stage revision in treating periprosthetic knee infection: reliable indicators and risk factors. *J Orthop Surg Res* 2018; 13:214. doi: 10.1186/s13018-018-0885-z

[82] **Winkler T**, Stuhler MGW, Lieb E, Müller M, von Roth P, Preininger B y col. Outcome of short versus long interval in two-stage exchange for periprosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019; 139:295-303. doi: 10.1007/s00402-018-3052-4

[83] **Borsinger TM**, Resnick CT, Werth PM, Schilling PL, Moschetti WE. Does time to reimplantation after explant for prosthetic joint infection influence the likelihood of successful outcomes at 2 years? *J Arthroplasty* 2022; 37:1173-9. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.025

[84] **Aali Rezaie A**, Goswami K, Shohat N, Tokarski AT, White AE, Parvizi J. Time to reimplantation: waiting longer confers no added benefit. *J Arthroplasty* 2018; 33:1850-4. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.073

[85] **de Beaubien B**, Belden K, Bell K, Boyle KK, Cordero-Ampuero J, Della Valle CJ y col. Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019; 34:S477-S482. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.033

[86] **Izakovicova P**, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev* 2019; 4:482-494. doi: 10.1302/2058-5241.4.180092

[87] **Wiley KF**, Ding K, Stoner JA, Teague DC, Yousuf KM. Incidence of pseudotumor and acute lymphocytic vasculitis associated lesion (ALVAL) reactions in metal-on-metal hip articulations: a meta-analysis. *J Arthroplasty* 2013; 28:1238-45. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.027

[88] **Kurmis AP**, Herman A, McIntyre AR, Masri BA, Garbuz DS. Pseudotumors and High-Grade Aseptic Lymphocyte-Dominated Vasculitis-Associated Lesions Around Total Knee Replacements Identified at Aseptic Revision Surgery: Findings of a Large-Scale Histologic Review. *J Arthroplasty* 2019; 34:2434-2438. doi: 10.1016/j.arth.2019.05.025

[89] **Sheridan GA**, Neufeld ME, Sidhu A, Kurmis AP, Kelly M, O'Byrne JM y col. The Diagnostic Utility of Serum Metal Ion Markers for High-Grade Aseptic Lymphocyte-Dominated Vasculitis-Associated Lesions (ALVALs) in Revision Hip and Knee Arthroplasty: An International Multicenter Study. *J Arthroplasty* 2024; 39:206-210. doi: 10.1016/j.arth.2023.06.024

[90] **Preininger B**, Janz V, von Roth P, Trampuz A, Perka CF, Pfitzner T. Inadequacy of Joint Aspiration for detection of persistent periprosthetic infection during two-stage septic revision knee surgery. *Orthopedics* 2017; 40:231-234 doi: 10.3928/01477447-20170411-04

[91] **Newman JM**, George J, Klika AK, Hatem SF, Barsoum WK, Trevor North W y col. What is the diagnostic accuracy of aspirations performed on hips with antibiotic cement spacers? *Clin Orthop Relat Res* 2017; 475:204-211 doi: 10.1007/s11999-016-5093-8

[92] **Meermans G**, Haddad FS. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:1410-1417. doi: 10.1007/s11999-010-1245-4

[93] **Boelch SP**, Weissenberger M, Spohn F, Rudert M, Luedemann M. Insufficient sensitivity of joint aspiration during the twostage exchange of the hip with spacers. *J Orthop Surg Res* 2018; 13:7 doi: 10.1186/s13018-017-0703-z

[94] **Boelch SP**, Roth M, Arnholdt J, Rudert M, Luedemann M. Synovial fluid aspiration should not be routinely performed during the two-stage exchange of the knee. *Biomed Res Int* 2018; 2018:6720712. doi: 10.1155/2018/6720712

[95] **Lonner JH**, Siliski JM, Della Valle C, DiCesare P, Lotke PA. Role of knee aspiration after resection of the infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2001; 30:305-309

[96] **Abdel Karim M**, Andrawis J, Bengoa F, Bracho C, Compagnoni R, Cross M y col. Hip and Knee Section, Diagnosis, Algorithm: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019; 34:S339-S350. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.018

[97] **Mont MA**, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82:1552-1557. doi: 10.2106/00004623-200011000-00006

[98] **Aalirezaie A**, Bauer TW, Fayaz H, Griffin W, Higuera CA, Krenn V y col. Hip and Knee Section, Diagnosis, Reimplantation: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019; 34:S369-S379. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.021

[99] **Mariaux S**, Tabin UF, Borens O. Diagnosis of persistent infection in prosthetic two-stage exchange: PCR analysis of sonication fluid from bone cement spacers. *J Bone Joint Infect* 2017; 2:218-223. doi:10.7150/jbji.23078

[100] **Ascione T**, Balato G, Mariconda M, Rotondo R, Baldini A, Pagliano P. Continuous antibiotic therapy can reduce recurrence of prosthetic joint infection in patients undergoing 2-stage exchange. *J Arthroplasty*. 2019; 34:704-9. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.017

[101] **Tan TL**, Kheir MM, Rondon AJ, Parvizi J, George J, Higuera CA y col. Determining the role and duration of the “antibiotic holiday” period in periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2018; 33:2976-80. doi: 10.1016/j.arth.2018.04.019

[102] **Bejon P**, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S y col. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:569-75. doi: 10.1093/jac/dkp469

[103] **Renner L**, Perka C, Trampuz A, Renz N. Therapie der periprothetischen Infektion. *Chirurg* 2016, 87:831–838. doi: 10.1007/s00104-016-0255-5

[104] **Gomez-Urena E**, Sierra RJ, Greenwood-Quiantance KE, Karau MJ, Steckelberg JM, Patel R. Sonication Culture of Antimicrobial Agent-Containing Cement Spacers Removed during Staged Revisions for Arthroplasty Infection. *J Clin Microbiol* 2019; 57:e01483-18. doi:10.1128/JCM.01483-18

[105] **Sambri A**, Maso A, Storni E, Donati ME, Pederzoli A, Dallari D y col: Is sonication of antibiotic-loaded cement spacers useful in two-stage revision of prosthetic joint infection?. *J Microbiol Methods* 2019; 156:81-84. doi:10.1016/j.mimet.2018.12.006

[106] **Esteban J**, Gadea I, Pérez-Jorge C, Sandoval E, García-Cañete J, Fernandez-Roblas R y col. Diagnosis of spacer-associated infection using quantitative cultures from sonicated antibiotics-loaded spacers: implications for the clinical outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35:207–213. doi: 10.1007/s10096-015-2531-6

[107] **Mariaux S**, Tabin UF, Borens O. Diagnosis of persistent infection in prosthetic two-stage exchange: evaluation of the effect of sonication on antibiotic release from bone cement spacers. *J Bone Joint Infect* 2018; 3:37e42. doi: 10.7150/jbji.23668

[108] **Olsen AS**, Wilson A, O'Malley MJ, Urish KI, Klatt BA. Are Sonication cultures of antibiotic cement spacer useful during second-stage reimplantation surgery for prosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res* 2018; 476:1986-1992. doi: 10.1007/s11999.00000000000000257

[109] **Corró S**, Vicente M, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lung M, Corona PS. Vancomycin-Gentamicin Prefabricated Spacers in 2-Stage Revision Arthroplasty for Chronic Hip and Knee Periprosthetic Joint Infection: Insights Into Reimplantation Microbiology and Outcomes. *J Arthroplasty* 2020; 35:247-254. doi:10.1016/j.arth.2019.07.043

[110] **Pivec R**, Naziri Q, Issa K, Banerjee S, Mont MA. Systematic review comparing static and articulating spacers used for revision of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014; 29:553e557.e1. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.041

[111] **Sabater-Martos M**, Boadas L, Trebše R, Grenho A, Sanz-Ruiz P, Marais LC y col. Impact of Positive Cultures during the Second Stage of a two-Stage

Exchange: Systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty* 2023; 25:S0883-5403(23)00981-6. doi: 10.1016/j.arth.2023.09.022.

[112] **Bertazzonni Minelli E**, Benini A, Magnan B, Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:329-34. doi:10.1093/jac/dkh032

[113] **Corona PS**, Barro V, Mendez M, Cáceres E, Flores X. Industrially Prefabricated Cement Spacers: Do Vancomycin- and Gentamicin-impregnated Spacers Offer Any Advantage? *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472:923–32. doi:10.1007/s11999-013-3342-7

[114] **Zmistowski B**, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty* 2013; 28:1486–9. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.02