

Universitat de Lleida

**VALORACION DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA EN LA PROFILAXIS  
ANTIBIOTICA EN CIRUGIA ORTOPEDICA. INFLUENCIA DEL  
MANGUITO DE ISQUEMIA**

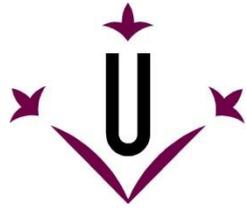
Laura Prats Gispert

Dipòsit Legal: L.1311-2013  
<http://hdl.handle.net/10803/123747>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat  
de Lleida**

---

**VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA EN  
LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN CIRUGÍA  
ORTOPÉDICA. INFLUENCIA DEL MANGUITO DE  
ISQUEMIA**

---

**LAURA PRATS GISPERT**

UNIVERSITAT DE LLEIDA  
FACULTAT DE MEDICINA  
DEPARTAMENT DE CIRURGIA



TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA EN  
LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN CIRUGÍA  
ORTOPÉDICA. INFLUENCIA DEL MANGUITO DE  
ISQUEMIA**

Presentada por:  
**LAURA PRATS GISPERT**

Para optar al título de Doctora en Medicina y Cirugía

Director: Prof. J.J. FERNÁNDEZ MARTÍNEZ  
Director: Prof. J. ROS SALVADOR

Lleida 2013



Als meus pares per donar-me les eines i els valors

Als meus germans per estar sempre al meu costat

Al Jordi, la Maria i la Ganges

I a tothom que comparteixi part del camí amb mi

## AGRADECIMIENTOS

---

Al finalizar este trabajo llega el momento de dar mi más sincero agradecimiento a toda la gente que lo ha hecho posible.

En especial, agradecer al Profesor J. J. Fernández Martínez, Profesor titular de Cirugía Ortopédica y Traumatología y Jefe de Servicio de nuestro hospital hasta el año 2012. Gracias por ofrecerme la oportunidad de hacer esta tesis, por su dedicación, su empeño, sus conocimientos, su paciencia y sobre todo por todos estos años compartidos. ¡¡¡¡Gracias Jefe!!!!

Al Profesor Joaquim Ros Salvador, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular, por su predisposición, por permitirme utilizar el material de su departamento, por dedicar su tiempo a enseñarme a utilizar el HPLC y facilitarme siempre el trabajo. Gràcies Quim!!!!

A Joan Valls Marsal, de la Unidad de Estadística del Institut de Recerca Biomédica de Lleida, por introducirme en el mundo de la estadística, por sus enseñanzas, su dedicación y su paciencia. Sinceramente, ha valido la pena hacerte caso.

A los compañeros del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología por su predisposición, su cooperación y su interés en esta tesis. Gracias por aguantarme cada día.

A las enfermeras del área quirúrgica y enfermería de Traumatología por la colaboración en la administración de la profilaxis antibiótico y en la recogida de muestras y sobre todo, por su apoyo incondicional.

A Mari Toni y Montse, secretarias del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, por ser el muro de mis lamentaciones y siempre estar presentes.

Al Dr Nogués y al Servicio de Microbiología, por ayudarme en el estudio preliminar con el método microbiológico.

A los compañeros del Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida por ayudarme con el manejo del HPLC.

A mi familia y amigos, por estar siempre a mi lado y por concederme su tiempo.

## RESUMEN

---

A pesar que la profilaxis antibiótica en nuestra práctica quirúrgica está totalmente aceptada, existen pocos trabajos que relacionen el efecto que puede ocasionar la aplicación del manguito de isquemia respecto la llegada del antibiótico profiláctico a los tejidos distales y como se mantiene durante toda la intervención.

En esta tesis presentamos una investigación clínica observacional con el objeto de estudiar la concentración de cefonicid en una cohorte formada por 32 pacientes sometidos a una intervención de prótesis total de rodilla en las cuales se utiliza el manguito de isquemia. Para ello, analizamos una muestra de tejido sinovial de la rodilla del principio de la intervención (M1) y otra muestra del final (M2); utilizando la cromatografía líquida de alta resolución como método de medida.

Nuestro objetivo principal es demostrar que con la cromatografía de alta resolución detectamos antibiótico en las muestras de tejido sinovial, que se puede cuantificar al compararlo con nuestro patrón de referencia y valorar si las concentraciones de antibiótico encontradas en nuestros pacientes son suficientes para inhibir el crecimiento bacteriano en la rodilla intervenida cuando se utiliza el manguito de isquemia.

Con nuestros resultados podemos afirmar que, si bien la concentración de antibiótico profiláctico disminuye en las muestras obtenidas al final de la intervención (medias de concentración de M1: 23,16  $\mu\text{g/g}$  y M2: 15,45  $\mu\text{g/g}$ ), son superiores a la concentración mínima inhibitoria (que se estima para el cefonicid en 8  $\mu\text{g/g}$ ), con una significación estadística muy elevada, por lo que se confirma nuestra hipótesis, donde defendemos que la concentración de antibiótico se mantiene con concentraciones suficientes para evitar la infección y durante toda la intervención, pese a utilizar el manguito de isquemia.



## LISTA DE ABREVIATURAS

---

**ATBO:** Antibiótico

**CIM:** Concentración mínima inhibitoria

**FG:** Filtrado glomerular

**FIG:** Figura

**HPLC:** Cromatografía líquida de alta resolución

**IC:** Intervalo de confianza

**IL:** Interleucina

**IMC:** Índice de masa corporal

**Kg/m<sup>2</sup>:** Kilogramo por metro al cuadrado

**M1:** Muestra de tejido sinovial del inicio de la intervención

**M2:** Muestra de tejido sinovial del final de la intervención

**μl:** Microlitro

**μg:** Microgramo

**ng/l:** Nanogramo por litro

**PTC:** Prótesis total de cadera

**PTR:** Prótesis total de rodilla

**RCP:** Reacción en cadena de la polimerasa

**UFC:** Unidades formadoras de colonias



## LISTA DE FIGURAS

---

|  |    |
|--|----|
| -Fig 1.1: Tipo de prótesis de rodilla según el número de compartimentos sustituidos; <b>A</b> unicodilares, <b>B</b> femoropatelares, <b>C</b> totales.....                                  | 5  |
| -Fig 1.2: Imagen clínica de una PTR infectada.....   | 7  |
| -Fig 1.3: <b>A:</b> Representación estructural de las interacciones moleculares y fuerzas de Van der Waals que intervienen en la formación del biofilm. <b>B:</b> Formación del biofilm..... | 14 |
| -Fig 1.4: Representación gráfica de las manifestaciones clínicas según el tipo de infección. ....  | 20 |
| -Fig 1.5: Artrocentesis de rodilla.....  | 22 |
| -Fig 1.6: Cinética de crecimiento de la población contaminante de una herida quirúrgica.....   | 38 |
| -Fig 1.7: Cinética de crecimiento de la flora bacteriana en un cultivo.....  | 38 |
| -Fig 1.8: Farmacocinética del antibiótico.....   | 39 |
| -Fig 1.9: Distribución del fármaco en plasma y tejidos.....  | 40 |
| -Fig 1.10: Estructura molecular del cefonicid.....   | 45 |
| -Fig 1.11: Paciente con manguito de isquemia colocado en la raíz del miembro a intervenir.....   | 50 |
| -Fig 1.12: Cromatografía líquida.....  | 54 |
| -Fig 1.13: Cromatograma de una muestra de tejido sinovial que contiene cefonicid.....  | 56 |
| -Fig 1.14: Esquema de un sistema de HPLC.....  | 56 |
| -Fig 2.1: Material para la recogida de las muestras de tejido sinovial.....  | 61 |
| -Fig 2.2A: Muestra de tejido sinovial en cápsula de Petri sembrada con <i>Staphylococcus aureus</i> .....  | 61 |
| -Fig 2.2B: Halo de inhibición que produce la muestra de tejido sinovial sobre las bacterias de su alrededor, a las de 24h de incubación.....   | 61 |
| -Fig 2.3: Distribución de las muestra de pacientes según el sexo. <b>A:</b> en la muestra de PTR. <b>B:</b> en la muestra de PTC.....  | 63 |
| -Fig 2.4: Distribución según el tipo de PTR.....   | 64 |
| -Fig 2.5: Distribución según el tipo de PTC.....   | 64 |

|   |     |
|---|-----|
| -Fig 2.6: Resultados de los halos de inhibición en milímetros de cada muestra de tejido sinovial (M1 y M2) y de cada paciente intervenido de PTR.....                   | 66  |
| -Fig 2.7: Resultados de los halos de inhibición en milímetros de cada muestra de tejido sinovial (M1 y M2) y de cada paciente intervenido de PTC.....                   | 66  |
| -Fig 2.8: Número de casos de inhibición y no inhibición para las muestras de tejido sinovial M1 y M2 y para cada grupo de pacientes intervenidos de PTR y PTC.....      | 68  |
| -Fig 4.1: Presentación del cefonicid.....   | 80  |
| -Fig 4.2: Cronograma del proceso de intervención.....   | 85  |
| -Fig 4.3: Muestras de tejido sinovial.....  | 86  |
| -Fig 4.4: Sistema de cromatografía líquida de alta resolución.....  | 90  |
| -Fig 4.5: Preparación del disolvente para HPLC.....   | 91  |
| -Fig 4.6: Desgasificador del HPLC.....  | 92  |
| -Fig 4.7: Bomba del HPLC.....   | 92  |
| -Fig 4.8: Válvula de inyección manual de nuestro sistema de HPLC.....   | 93  |
| -Fig 4.9: Columna de nuestro HPLC.....  | 93  |
| -Fig 4.10: Programa informático y ordenador utilizados para nuestro estudio.....  | 94  |
| -Fig 4.11: Aparato de HPLC utilizado en nuestro estudio.....  | 94  |
| -Fig 4.12: Preparación de muestras estándar de tejido sinovial.....   | 98  |
| -Fig 4.13: Preparación de las muestras de tejido sinovial de nuestros pacientes.....  | 100 |
| -Fig 4.14: Triturado de las muestras de tejido sinovial con el Ultra Turrax.....  | 101 |
| -Fig 4.15: Muestra de tejido sinovial separada en dos fases: el precipitado y el sobrenadante.....  | 102 |
| -Fig 4.16: A: Muestra separada en dos fases: el sobrenadante y la fase acuosa. B: Sobrenadante que contiene el antibiótico extraído de la muestra de tejido sinovial... | 102 |
| -Fig 4.17 A: Cromatograma correspondiente a la muestra de M2 del paciente 16....  | 103 |
| -Fig 4.17 B: Cromatograma de la muestra de M2 del mismo paciente, tras inyectar 5 µg de antibiótico.....  | 103 |
| -Fig 5.1: Diagrama de barras con la distribución de frecuencias según sexo y según el lado intervenido.....   | 111 |
| -Fig 5.2: Diagrama con la distribución de frecuencias según el tipo de prótesis implantada.....   | 111 |
| -Fig 5.3: Diagrama de sectores del índice de masa corporal categorizado.....  | 113 |
| -Fig 5.4: Cronograma del proceso de intervención.....   | 114 |
| -Fig 5.5: Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 0,05 µg de antibiótico puro.....  | 117 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>-Fig 5.6:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 0,1 $\mu\text{g}$ de antibiótico puro.....  | 118 |
| <b>-Fig 5.7:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 0,2 $\mu\text{g}$ de antibiótico puro.....  | 118 |
| <b>-Fig 5.8:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 1 $\mu\text{g}$ de antibiótico puro.....  | 118 |
| <b>-Fig 5.9:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 2 $\mu\text{g}$ de antibiótico puro.....  | 119 |
| <b>-Fig 5.10:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 10 $\mu\text{g}$ de antibiótico puro.....  | 119 |
| <b>-Fig 5.11:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 20 $\mu\text{g}$ de antibiótico puro.....  | 119 |
| <b>-Fig 5.12:</b> Modelo de regresión lineal simple aplicado a las medias de las áreas que corresponden a la concentración de antibiótico puro.....                  | 120 |
| <b>-Fig 5.13:</b> Cromatogramas correspondientes a una muestra de control blanco de tejido sinovial (A) y a una muestra de M1 correspondiente al paciente 6 (B)..... | 121 |
| <b>-Fig 5.14:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 40 $\mu\text{g/g}$ .....  | 123 |
| <b>-Fig 5.15:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 30 $\mu\text{g/g}$ de antibiótico.....  | 123 |
| <b>-Fig 5.16:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 20 $\mu\text{g/g}$ de antibiótico.....  | 124 |
| <b>-Fig 5.17:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 16 $\mu\text{g/g}$ de antibiótico .....   | 124 |
| <b>-Fig 5.18:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 10 $\mu\text{g/g}$ de antibiótico.....  | 124 |
| <b>-Fig 5.19:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 6 $\mu\text{g/g}$ de antibiótico.....   | 125 |
| <b>-Fig 5.20:</b> Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 2 $\mu\text{g/g}$ de antibiótico.....   | 125 |
| <b>-Fig 5.21:</b> Modelo de regresión simple ajustado en el estudio de linealidad.....   | 127 |
| <b>-Fig 5.22:</b> Áreas de las cinco repeticiones de la concentración de 20 $\mu\text{g/g}$ de antibiótico.....  | 127 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>-Fig 5.23:</b> Valores individuales de las áreas de M1 y M2 para cada paciente.....   | 134 |
| <b>-Fig 5.24:</b> Valores individuales de las concentraciones de M1 y M2 para cada paciente.....   | 136 |
| <b>-Fig 5.25:</b> Representación gráfica de los valores individuales de antibiótico de los momentos de M1 y M2 y la CIM.....   | 138 |
| <b>-Fig 5.26:</b> Intervalos de confianza al 95% para los valores medios de antibiótico de M1 y M2. La línea horizontal amarilla representa el nivel de CIM.....                                     | 139 |
| <br>   |     |
| <b>-Fig 5.27:</b> Diagrama de barras representado las medias de antibiótico en las muestras M2 según lado. El segmento indica el valor de la media más una desviación estándar.....                  | 141 |
| <b>-Fig 5.28:</b> Diagrama de barras representado las medias de antibiótico en las muestras M2 según el sexo. El segmento indica el valor de la media más una desviación estándar.....               | 142 |
| <b>-Fig 5.29:</b> Diagrama de barras representado las medias de antibiótico en las muestras M2 según el tipo de prótesis. El segmento indica el valor de la media más una desviación estándar.....   | 144 |
| <b>-Fig 5.30:</b> Intervalos de confianza al 95% para los niveles medios de antibiótico para M2 según el tipo de prótesis.....   | 144 |
| <b>-Fig 5.31:</b> Dispersión de los niveles de antibiótico según los niveles de urea.....  | 145 |
| <b>-Figura 5.32:</b> Diagrama de barras con la concentración media de antibiótico en M2 según el sexo y el lado. Los segmentos verticales muestran las medias $\pm$ un error típico de la media..... | 163 |

## LISTA DE TABLAS

---

|   |     |
|---|-----|
| - <b>Tabla 1.1:</b> Prevalencia de infección en PTR entre los años 2000 y 2012. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida.....  | 9   |
| - <b>Tabla 1.2:</b> Microorganismos responsables de la infección.....   | 15  |
| - <b>Tabla 1.3:</b> Porcentaje de los diferentes microorganismos que causan infección en nuestro servicio.....  | 16  |
| - <b>Tabla 1.4:</b> Protocolo antibiótico de la infección de prótesis articular aguda y crónica en relación al microorganismo causal.....   | 28  |
| - <b>Tabla 1.5:</b> Esquema de tratamiento de la infección aguda en PTR .....   | 30  |
| - <b>Tabla 1.6:</b> Esquema de tratamiento en un tiempo de la infección crónica en PTR.....   | 32  |
| - <b>Tabla 1.7:</b> Esquema de tratamiento en dos tiempos de la infección crónica en PTR.....   | 33  |
| - <b>Tabla 1.8:</b> Esquema de tratamiento de la infección crónica de PTR con artrodesis.....   | 35  |
| - <b>Tabla 1.9:</b> Esquema de tratamiento de la infección crónica en PTR.....  | 36  |
| - <b>Tabla 1.10:</b> Actividad antibacteriana in vitro del cefonicid, cefamandol, cefazolina y cefalotina.....  | 48  |
| - <b>Tabla 1.11:</b> Actividad de los antibióticos estudiados frente a <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus epidermidis</i> meticilin-sensibles y –resistentes.....   | 48  |
| - <b>Tabla 1.12:</b> Actividad antimicrobiana del cefonicid, cefamandol, cefoxitin y cefalotina.....  | 49  |
| - <b>Tabla 2.1:</b> Tabla de contingencia 2x2 para M1.....  | 69  |
| - <b>Tabla 2.2:</b> Tabla de contingencia 2x2 para M2.....  | 69  |
| - <b>Tabla 5.1:</b> Variables clínicas observadas en los pacientes intervenidos. Sexo, edad, peso, lado intervenido, tipo de prótesis, días de ingreso, alta con hospitalización a domicilio y tiempo de seguimiento..... | 110 |
| - <b>Tabla 5.2:</b> Estadísticos descriptivos de la variable edad.....  | 111 |
| - <b>Tabla 5.3:</b> Estadísticos descripción de la variable peso.....   | 111 |
| - <b>Tabla 5.4:</b> Estadísticos descriptivos para la variable urea.....  | 112 |
| - <b>Tabla 5.5:</b> Distribución de frecuencias para los niveles de urea categorizados.....   | 112 |
| - <b>Tabla 5.6:</b> Distribución de frecuencias de la variable fiebre.....  | 113 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>-Tabla 5.7:</b> Variables tiempo implicadas en el proceso de intervención observadas en la muestra.....   | 115 |
| <b>-Tabla 5.8:</b> Estadísticos descriptivos de las variables tiempo implicadas en el proceso de intervención.....   | 116 |
| <b>-Tabla 5.9:</b> Estadísticos descriptivos de las variables peso de las muestras de tejido sinovial.....   | 116 |
| <b>-Tabla 5.10:</b> Estadísticos descriptivos para la variable tiempo transcurrido desde la recogida de las muestras hasta su estudio por HPLC.....  | 116 |
| <b>-Tabla 5.11:</b> Áreas de las muestras realizadas para las concentraciones de antibiótico puro.....   | 117 |
| <b>-Tabla 5.12:</b> Resultados de las áreas de las cinco muestras estándar realizadas de cada concentración de antibiótico y la media correspondiente.....   | 122 |
| <b>-Tabla 5.13:</b> Medias según concentración de las muestras estándar en el estudio de linealidad.....   | 126 |
| <b>-Tabla 5.14:</b> Áreas de las cinco repeticiones de la muestra de 20 µg/g de antibiótico y estadísticos descriptivos.....   | 128 |
| <b>-Tabla 5.15:</b> Área correspondiente a las tres muestras procesadas de cada concentración de antibiótico (6, 20, 40 µg/g) y estadísticos descriptivos.....   | 129 |
| <b>-Tabla 5.16:</b> Resistencia del sistema. Variación intradia y interdia.....  | 130 |
| <b>-Tabla 5.17:</b> Áreas inicial y a las 24-48h según concentración y coeficiente de variación.....   | 131 |
| <b>-Tabla 5.18:</b> Áreas y tiempos observados en las muestras de tejido sinovial de los pacientes.....  | 133 |
| <b>-Tabla 5.19:</b> Estadísticos descriptivos de las áreas y tiempo de retención asociado para M1 y M2.....  | 134 |
| <b>-Tabla 5.20:</b> Concentración de antibiótico estimado en las muestras de tejido sinovial de los pacientes.....   | 135 |
| <b>-Tabla 5.21:</b> Media y rango de la concentración de antibiótico en las muestras de M1 y M2.....   | 136 |
| <b>-Tabla 5.22:</b> Concentración de antibiótico en las muestras de M1 y M2.....   | 137 |
| <b>-Tabla 5.23:</b> Estadísticos descriptivos para los valores antibióticos de M1 y M2. Intervalos de confianza. Resultados de la prueba paramétrica T de Student: y no paramétrica de Wilcoxon. Pruebas estadísticas unilaterales para evaluar las diferencias de los valores medios respecto la CIM de 8 µg/g..... | 139 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>-Tabla 5.24:</b> Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el lado intervenido.....  | 140 |
| <b>-Tabla 5.25:</b> Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el sexo.....  | 142 |
| <b>-Tabla 5.26:</b> Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el tipo de prótesis.....  | 143 |
| <b>-Tabla 5.27:</b> Relación entre los niveles de antibiótico en M1 y M2 y los niveles de urea.....  | 145 |
| <b>-Tabla 5.28:</b> Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto los niveles de urea categorizada.....   | 146 |
| <b>-Tabla 5.29:</b> Relación entre los niveles de antibiótico en M1 y M2 respecto el tiempo de isquemia y el tiempo desde la recogida de las muestras hasta el análisis en el HPLC.....                                    | 147 |
| <b>-Tabla 5.30:</b> Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el tiempo transcurrido desde la intervención hasta el HPLC categorizado.....  | 148 |
| <b>-Tabla 5.31:</b> Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto si existen complicaciones de la herida quirúrgica.....  | 148 |
| <b>-Tabla 5.32:</b> Relación entre los niveles de antibiótico en M1 y M2 y el tiempo de exposición del antibiótico, tiempo de recogida de la muestra M1, tiempo de recogida de la muestra M2 y tiempo de intervención..... | 149 |
| <b>-Tabla 5.33:</b> Relación entre los niveles de antibiótico en las muestras de M1 y M2 y el peso de dichas muestras.....   | 150 |
| <b>-Tabla 5.34:</b> Relación entre los niveles de antibiótico en M1 y M2 y la edad, el peso de los pacientes, los días de ingreso y el tiempo de seguimiento.....  | 150 |
| <b>-Tabla 5.35:</b> Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el IMC categorizado.....  | 151 |
| <b>-Tabla 5.36:</b> Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto la presencia de fiebre en el postoperatorio.....  | 152 |
| <b>-Tabla 5.37:</b> Asociación de las variables clínicas y experimentales con los niveles de antibiótico en M1 y M2.....   | 153 |
| <b>-Tabla 5.38:</b> Relación de la variable fiebre y urea con el resto de variables clínicas y experimentales.....   | 154 |
| <b>-Tabla 5.39:</b> Tabla de contingencia y perfiles fila de la variable fiebre y IMC categorizado.....  | 155 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>-Tabla 5.40:</b> Relación de las variables sexo, lado intervenido, tipo de prótesis y urea con el resto de variables clínicas y experimentales..... | 156 |
| <b>-Tabla 5.41:</b> Estadísticos descriptivos para la variable sexo según el IMC.....  | 157 |
| <b>-Tabla 5.42:</b> Tabla de contingencia y perfiles fila de la variable sexo y IMC categorizado.....  | 157 |
| <b>-Tabla 5.43:</b> Estadísticos descriptivos para la variable lado intervenido según el IMC y la urea.....  | 158 |
| <b>-Tabla 5.44:</b> Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el tipo de prótesis.....  | 159 |
| <b>-Tabla 5.45:</b> Tabla de contingencia y perfiles fila de la variable tipo de prótesis y urea categorizada.....                                     | 159 |
| <b>-Tabla 5.46:</b> Modelo de regresión lineal completo para M1.....   | 161 |
| <b>-Tabla 5.47:</b> Modelo de regresión lineal final para M1 mediante un procedimiento backward stepwise.....  | 161 |
| <b>-Tabla 5.48:</b> Modelo de regresión lineal completo para M2.....   | 162 |
| <b>-Tabla 5.49:</b> Modelo de regresión lineal final para M2 mediante un procedimiento backward stepwise.....  | 162 |
| <b>-Tabla 5.50:</b> Estudio de las variables individuales de los tres pacientes con concentración de antibiótico por debajo de la CIM.....             | 164 |
| <b>-Tabla 6.1:</b> Relación de artículos que estudian el cefonicid.....  | 177 |
| <b>-Tabla 6.2:</b> Artículos que relacionan la profilaxis antibiótica con isquemia.....  | 179 |

# ÍNDICE

---

|  |     |
|--|-----|
| Agradecimientos.....   | i   |
| Resumen.....   | iii |
| Lista de abreviaturas.....                                       | v   |
| Lista de figuras.....  | vii |
| Lista de tablas.....   | xi  |
| Índice.....  | xv  |
| <br>   |     |
| 1- Introducción .....  | 1   |
| 1.1 Prótesis total de rodilla .....                              | 3   |
| 1.2 Infección protésica .....                                    | 8   |
| Incidencia .....   | 8   |
| Factores de riesgo .....   | 9   |
| Etiología .....  | 14  |
| Clasificación .....  | 17  |
| Diagnóstico .....  | 19  |
| Tratamiento .....  | 24  |
| 1.3 Fundamentos en la profilaxis antibiótica.....                | 37  |
| 1.4 Cefonicid .....  | 45  |
| 1.5 Concentración mínima inhibitoria .....                       | 47  |
| 1.6 La isquemia preventiva en la prótesis total de rodilla ..... | 50  |
| 1.7 Cromatografía líquida de alta resolución .....               | 54  |
| <br>   |     |
| 2- Estudio preliminar .....                                      | 57  |

|   |    |
|---|----|
| 2.1 Material y Método .....   | 60 |
| 2.2 Resultados .....  | 63 |
| 2.3 Discusión .....   | 70 |
| 2.4 Conclusiones .....  | 72 |
| <br>  |    |
| 3- Hipótesis y Objetivos .....  | 73 |
| 3.1 Hipótesis .....   | 75 |
| 3.2 Objetivos .....   | 76 |
| <br>  |    |
| 4- Material y Método .....  | 77 |
| 4.1 Material .....  | 79 |
| 4.1.1 Características de la muestra de pacientes .....                        | 79 |
| 4.1.2 Características de la profilaxis antibiótica: Cefonicid .....           | 80 |
| 4.1.3 Características del acto quirúrgico.....                                | 81 |
| 4.1.4 Cronograma del proceso .....  | 85 |
| 4.1.5 Características de la muestra de tejido sinovial .....                  | 86 |
| 4.1.6 Características del almacenamiento y transporte de las<br>muestras..... | 86 |
| 4.1.7 Cuaderno de recogida de datos .....                                     | 87 |
| 4.1.8 Características del aparato de HPLC .....                               | 90 |
| 4.2 Método .....  | 95 |
| 4.2.1 Determinación de antibiótico puro .....                                 | 96 |
| 4.2.2 Determinación de muestra control de tejido sinovial.....                | 97 |
| 4.2.3 Determinación de muestra estándar de tejido sinovial .....              | 97 |

|  |     |
|--|-----|
| A- Validación del método de HPLC para la determinación de cefonicid .....                          | 99  |
| B- Patrón de referencia.....   | 99  |
| 4.2.4 Determinación de muestras de tejido sinovial de los pacientes.                               | 100 |
| 4.2.5 Relación con la concentración mínima inhibitoria.....  | 104 |
| 4.2.6 Análisis estadístico.....  | 104 |
| <br>   |     |
| 5- Resultados .....  | 107 |
| 5.1 Descripción de la muestra de pacientes .....   | 109 |
| 5.2 Resultados del antibiótico puro .....  | 117 |
| 5.3 Resultados de las muestras control de tejido sinovial .....                                    | 121 |
| 5.4 Resultado de las muestras estándar de tejido sinovial .....                                    | 122 |
| 5.4.1 Validación del método de HPLC para la determinación de cefonicid.....                        | 126 |
| 5.4.2 Patrón de referencia .....   | 132 |
| 5.5 Resultados de las muestras de tejido sinovial de los pacientes.....                            | 133 |
| 5.6 Relación entre la concentración de antibiótico y la CIM .....                                  | 137 |
| 5.7 Relación entre la concentración de antibiótico y las variables clínicas y experimentales ..... | 140 |
| 5.8 Análisis bivalente entre las variables clínicas y experimentales.....                          | 154 |
| 5.9 Análisis multivariante.....  | 160 |
| <br>   |     |
| 5.10 Análisis individualizados de los pacientes con niveles de                                     |     |

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| antibiótico inferiores a la CIM.....  | 164 |
| 6- Discusión.....                     | 165 |
| 6.1 Discusión de la metodología.....  | 168 |
| 6.2 Discusión de los resultados ..... | 174 |
| 7- Conclusiones .....                 | 187 |
| 8- Bibliografía.....                  | 191 |

# **1. INTRODUCCIÓN**



# **1. INTRODUCCIÓN**

---

## **1.1- PROTESIS TOTAL DE RODILLA (PTR)**

En la historia de la ortopedia existe un antes y un después a raíz de la sustitución protésica de articulaciones enfermas. La prolongación en la vida del humano y la necesidad de practicar ejercicio, condicionan un envejecimiento del cartílago articular, con graves consecuencias sobre las funciones de amortiguación y deslizamiento a la que también se llega por procesos patológicos, traumáticos, inflamatorios, infecciosos, autoinmunes o degenerativos. Sea por la causa que sea, la realidad es que desde finales del siglo XIX se evidencian cada vez con más frecuencia artropatías, sobre todo degenerativas, que incapacitan a los pacientes para su vida normal, disminuyendo, sobre todo por el dolor y la rigidez, su calidad de vida.

El primer intento de artroplastia de interposición en rodilla se debe a Verneuil (1863) con la colocación de cápsula entre las superficies articulares de fémur y tibia para evitar su fusión (1). Del mismo modo Ollier (1886) (2) lo intentó con interposición de músculo, Murphy (1913) con grasa y fascia y Campbell (1921) con vejiga de cerdo. Estos procedimientos no funcionaron, aunque permitieron un avance de la técnica quirúrgica y una alternativa a la artrodesis como primer tratamiento.

La presentación del trabajo de Venable y Stuck (1938) mejorando la calidad del metal con ciertas aleaciones de cromo-cobalto (3) fue fundamental en el desarrollo de materiales. El primer intento de artroplastia metálica fue desarrollado por Campbell en 1940 (5), y por Smith-Petersen en 1942, diseñando un modelo metálico para cubrir los cóndilos femorales, mientras que McKeever (6) y Macintosh lo hicieron con el platillo tibial. Estos implantes fallaron porque ninguno cubría ambas superficies articulares, siendo la superficie articular descubierta, una fuente importante de dolor. Otra causa del fracaso de estas prótesis era el aflojamiento temprano.

En el decenio de 1950, Walldius (7) y Shiers desarrollaron prótesis para ambas superficies articulares, con bisagras y vástagos intramedulares, a fin de proporcionar una estabilidad y alineamiento adecuado a la extremidad;

pero fracasaron, no sólo por el problema del roce entre dos superficies metálicas, sino por la limitación del movimiento rotatorio que originan las bisagras.

La era moderna de las artroplastias totales de rodilla (ATR) se inicia en 1971 con Gunston (9), cuando introdujo una prótesis de baja fricción basada en la experiencia de Charnley; se trataba de dos superficies de acero cubriendo la extremidad del fémur y de la tibia, que se articulaban contra una superficie de polietileno de alta densidad, y cementadas al hueso con polimetilmetacrilato. A partir de entonces y con mayores conocimientos sobre la biomecánica de la rodilla, no sólo se desarrollaron nuevos implantes, sino que se modificaron los materiales utilizados para su elaboración y se implementaron nuevas técnicas para la fijación de los mismos.

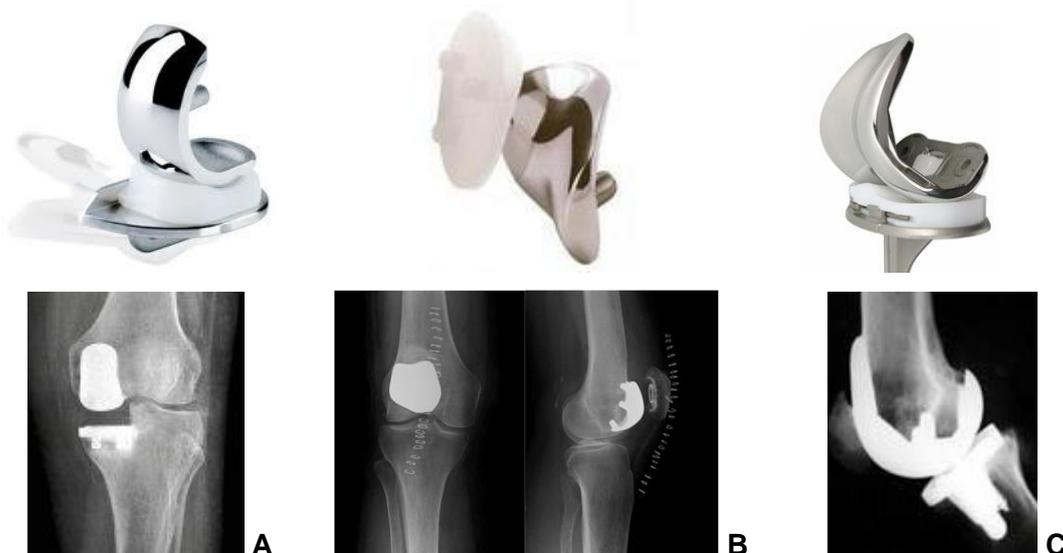
En los diseños actuales inciden dos aspectos fundamentales:

- a) La complejidad de los movimientos en los tres planos del espacio, flexo-extensión, lateralizaciones en varo-valgo, rotaciones y el desplazamiento antero-posterior del fémur sobre la tibia unido al “roll-back”.
- b) La necesaria estabilidad articular, que por la morfología de las superficies articulares, aquí depende de la integridad de las partes blandas.

Esto condiciona un desafío desde el punto de vista mecánico ya que es muy difícil diseñar una prótesis que permita esta combinación de movimientos y al mismo tiempo mantenga la estabilidad de la rodilla (10).

Actualmente podemos clasificar las prótesis de rodilla:

- 1) Según el **número de compartimentos sustituidos**(11):
  - Unicompartimentales o unicondilares: Se sustituye exclusivamente uno de los dos compartimentos tibiofemorales (interno o externo), preservando ambos ligamentos cruzados.
  - Femoropatelares: Sustitución exclusivamente de la articulación femoropatelar
  - Totales: Sustitución completa de las superficies articulares de fémur y tibia.



**Fig 1.1:** Tipo de prótesis de rodilla según el número de compartimentos sustituidos; A unicompartmentales, B femoropatelares, C totales.

2) Según el **grado de constricción** (10):

- Prótesis de recubrimiento de superficies con conservación del ligamento cruzado posterior o anatómica, utilizada cuando existe un ligamento cruzado posterior y unos ligamentos colaterales competentes y equilibrados. Estas condiciones suelen estar presentes en varos menores de  $15^{\circ}$ , valgos menores de  $10^{\circ}$ , flexos menores de  $10^{\circ}$ , usuras menores de 6 mm e inestabilidades pequeñas (12).
- Prótesis de recubrimiento de superficies con resección del ligamento cruzado posterior, estabilizada posterior o PS. Indicada cuando los espacios en flexión y extensión no son homologables o cuando no se puede conseguir espacios similares por la tensión de las partes blandas y sobre todo del ligamento cruzado posterior. Son circunstancias que acontecen con asiduidad en deformidades previas en varo entre  $15-20^{\circ}$ , valgo entre  $10-15^{\circ}$ , flexos preoperatorios entre  $10-30^{\circ}$ , usuras entre 6-10 mm y en inestabilidades previas medianas (12).
- Prótesis constreñida en varo-valgo o bisagras rotatorias. Se utiliza normalmente en cirugía de revisión o en cirugía primaria cuando existen graves deformidades en varo mayores de  $20^{\circ}$ , valgos mayores de  $15^{\circ}$ , flexos mayores de  $30^{\circ}$ , usuras mayores de 10 mm y/o graves inestabilidades por fracaso de los ligamentos colaterales (12). El

aumento de la constricción produce una mayor sobrecarga mecánica en la interfaz implante-hueso, por lo que a largo plazo, estos implantes deberían tener una mayor tasa de aflojamiento.

- Prótesis con bisagra de máxima constricción. Suponen el grado máximo de constricción. El eje que une a ambos componentes absorbe las fuerzas de varo-valgo y de traslación permitiendo únicamente movimientos de flexo-extensión. Su indicación es en artroplastias de revisión complejas, graves inestabilidades de la rodilla, grandes defectos óseos pre-existentes o por grandes resecciones en pacientes oncológicos.

### 3) Según el **sistema de fijación:**

- No cementadas, con encaje press-fit o anclaje biológico: Los componentes metálicos tienen fijación primaria al hueso por diferentes sistemas para luego a través de las superficies porosas, conseguir la fijación secundaria por osteointegración.

- Cementadas: Se utiliza cemento con o sin antibiótico.

- Híbridas: Cuando se combina un componente a press-fit (fémur) y un componente cementado (tibia).

Los componentes utilizados en las prótesis totales constan de un elemento metálico femoral y otro tibial en el que encaja exactamente una superficie de polietileno. En los casos donde existe artrosis importante de la rótula, como ya se ha comentado, también es posible la sustitución de la superficie articular por un componente patelar de polietileno.

Los componentes metálicos suelen ser de aleaciones de cromo-cobalto-molibdeno-niquel o aleaciones de titanio-aluminio-vanadio. Se prefiere la aleación de Cr-Co-Mb-Ni dado que tiene una mayor dureza y permite un mejor pulido, aportando una superficie menos abrasiva, una fricción más baja, y por tanto, menos partículas de desgaste.

El plástico es de un polietileno de alta densidad que es extremadamente duradero y resistente al desgaste. El debate actual sobre el polietileno recae sobre su fijación o no a la bandeja tibial, ya sea, al uso de polietilenos perfectamente encastrados a la bandeja tibial, o los polietilenos denominados

móviles o también “meniscos móviles”. Las ventajas que se decían que aportaban las plataformas móviles son un menor desgaste de las superficies articulares del polietileno, ya que en el movimiento de rotación que sufre sobre la bandeja tibial minimiza las fuerzas a que se somete el plástico. En cualquier caso, esta afirmación no se ha confirmado.

A pesar de que la técnica quirúrgica en la colocación de una artroplastia de rodilla ha experimentado un gran avance y alto perfeccionamiento, no está exenta de complicaciones que cada vez son más notables al aumentar su indicación y el número de cirujanos que realizan intervenciones protésicas. La infección, junto al aflojamiento aséptico, es la complicación principal, la más temida por el cirujano ortopeda, ya que sus consecuencias conllevan una repercusión importante tanto a nivel del enfermo, a nivel hospitalario, social y económico (13,14). Para el paciente supone un deterioro de su estado funcional, físico y psíquico, y para las instituciones sanitarias un impacto económico muy alto.

En este sentido, quedan totalmente justificados todos los actos dirigidos a la prevención de dicha infección.



**Fig 1.2:** Imagen clínica de una PTR infectada.

## **1.2- INFECCIÓN PROTÉSICA:**

### **▪ INCIDENCIA**

La incidencia de infección sobre prótesis articulares se ha reducido de forma significativa en las últimas décadas gracias al mejor control de los factores de riesgo, la preparación prequirúrgica del paciente, la profilaxis antibiótica, la asepsia intraoperatoria, el trato de los tejidos, los drenajes aspirativos, los cuidados postoperatorios de la herida, etc.

En la actualidad, las cifras oscilan en torno al 1,5% en las prótesis de cadera y el 2,5% en las de rodilla (16,17,18).

En nuestro servicio, en la revisión de Jover Sáenz, entre el año 1994 y 2003, la incidencia fue del 1,2% para las cadera y del 3,3% en las rodillas (17,19).

En la revisión del Dr. F. Pérez Villar, entre el año 2000 hasta el 30 de junio del 2012, de 1608 prótesis totales de rodilla colocadas en nuestro centro, se han detectado 50 casos de infección, lo que supone un porcentaje de infección en nuestro servicio entre este plazo de tiempo del 3,1%. La tabla 1.1 muestra la incidencia de infección repartida en años y la distribución de casos según el tipo de infección: aguda (36% de los casos totales), subaguda (40%) o crónica (24%).

| AÑO IQ | Nº<br>PROTESIS | CASOS     |       |          |         | %           |
|--------|----------------|-----------|-------|----------|---------|-------------|
|        |                | INFECCION | AGUDA | SUBAGUDA | CRONICA |             |
| 2000   | 101            | 0         | 0     | 0        | 0       | <b>0</b>    |
| 2001   | 132            | 4         | 0     | 1        | 3       | <b>3,03</b> |
| 2002   | 122            | 5         | 3     | 1        | 1       | <b>4,09</b> |
| 2003   | 126            | 7         | 1     | 3        | 3       | <b>5,55</b> |
| 2004   | 115            | 5         | 3     | 2        | 0       | <b>4,34</b> |
| 2005   | 93             | 1         | 1     | 0        | 0       | <b>1,07</b> |
| 2006   | 170            | 14        | 6     | 7        | 1       | <b>8,23</b> |
| 2007   | 173            | 2         | 0     | 1        | 1       | <b>1,15</b> |
| 2008   | 162            | 1         | 0     | 1        | 0       | <b>0,61</b> |
| 2009   | 113            | 2         | 2     | 0        | 0       | <b>1,76</b> |
| 2010   | 114            | 2         | 0     | 1        | 1       | <b>1,75</b> |
| 2011   | 101            | 4         | 0     | 2        | 2       | <b>3,96</b> |
| jun-12 | 86             | 3         | 2     | 1        | 0       | <b>3,48</b> |
| TOTAL  | 1608           | 50        | 18    | 20       | 12      |             |
| MEDIA  | 123,69         | 3,84      | 1,38  | 1,53     | 0,92    |             |

**Tabla 1.1:** Prevalencia de infección en PTR entre los años 2000 y 2012. Distribución de los casos en aguda, subaguda y crónica. Revisión del Dr. F. Pérez Villar del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida.

## ▪ FACTORES DE RIESGO

Es importante conocer los factores de riesgo relacionados con la infección protésica para proceder a la prevención y manejo correcto del problema (16,18).

Estos factores los podemos clasificar en:

- A. Propios del enfermo
- B. Propios de la intervención quirúrgica
- C. Debidos al postoperatorio inmediato
- D. Ligados a la presencia del implante

## **A- Propios del enfermo**

La selección apropiada del enfermo, así como la valoración preoperatoria adecuada, son fundamentales para valorar el riesgo/beneficio de la intervención. Muchos artículos coinciden en que la artritis reumatoide, la diabetes mellitus, neoplasias, insuficiencia renal crónica, obesidad, la desnutrición, los tratamientos con inmunosupresores, la psoriasis y las infecciones previas en la articulación a intervenir, son los factores de riesgo más relacionados con la infección de una artroplastia (16,17,18,20,21,23).

Bengston et al, (24) en una serie de 12118 rodillas encontraron una tasa de infecciones del 4,4% en los pacientes con artritis reumatoides, frente al 1,7% de los pacientes con artrosis primaria. El metotrexate ha sido relacionado con una tasa de infección del 3,3% (25).

El recuento de linfocitos menores de 1500 milímetros cúbicos ( $1.5 \times 10^9$  por litro) o los niveles de albúmina en suero inferiores a 3.5 gramos por decilitro son indicadores de malnutrición, la cual favorece también las infecciones profundas (18).

El diagnóstico de una infección previa en la rodilla a intervenir, aumenta el riesgo a una media del 7,7% (26).

Los pacientes con diabetes mellitus, tienen un mayor riesgo de infección que se cifra en el 7% en algunos artículos (28).

Las rodillas con intervenciones previas aumentan el riesgo de infección entre el 2,5% y el 3,5% (29).

## **B- Propios de la intervención quirúrgica**

La causa más frecuente de infección de la prótesis articular es la contaminación durante el acto quirúrgico, a partir de la flora cutánea del propio paciente, del personal que realiza la cirugía y del medio ambiente del quirófano (18,30).

Examinamos algunas investigaciones, con evidencia científica de recomendación de categoría 1 A, 1 B y 2 según el Healthcare Infection Control Practices Advisory Committé:

1- La cantidad de microorganismos dentro del quirófano está relacionada directamente con el número de personas que circulan en él; cada individuo emite entre 1.000 y 10.000 microorganismos por minuto (31) y el número de colonias formadoras de bacterias es 34 veces superior en un quirófano ocupado que si está vacío (32), (1B).

2- El uso de trajes de papel con escafandra reduce la contaminación hasta un 69% (32), (1B).

3- El empleo de flujo laminar es un tema controvertido; mientras que en algunos trabajos la tasa de infección se reduce notablemente, en otros, como el estudio prospectivo presentado por la Clínica Mayo, no se encuentran diferencias significativas con respecto a la tasa de infección (32, 20), (2).

4- El cepillado de las manos y la preparación del campo quirúrgico se realiza con agentes antisépticos, si bien la povidona yodada era considerada la técnica más efectiva en la reducción del número de gérmenes en la piel, hoy en día se considera mejor opción la utilización de clorhexidina y soluciones alcohólicas (18,20), (1B).

5- La técnica operatoria meticulosa, el tratamiento correcto de los tejidos, la disección utilizando planos anatómicos y la hemostasia correcta, minimizan el porcentaje de infección (16, 31), (1B).

6- El tiempo quirúrgico prolongado con una mayor exposición de la herida aumenta el potencial contaminación. (18).

7- La estancia preoperatoria prolongada se relaciona con un aumento de la tasa de infección, según el estudio de Cruse del 1973 (33), los pacientes que ingresaban el mismo día de la intervención presentaban 1.1 % de infecciones respecto al 4.3% que presentaban los que estaban hospitalizados durante dos semanas previas a la cirugía. (1A)

8- Algunos estudios relacionan la hipotermia (34,35) e hipoxemia (36,37) sufrida durante la intervención con el desarrollo de infección en la herida quirúrgica. Esto puede deberse al deterioro de la capacidad oxidativa del leucocito polimorfonuclear y subsiguiente pérdida inmune, esencial para eliminar los microorganismos que contaminan la herida.

### **C- Debidos al postoperatorio inmediato**

En el postoperatorio inmediato se puede producir el hematoma como consecuencia de una hemostasia incompleta y la existencia de espacios muertos. Este acúmulo de sangre sirve de medio de cultivo para las bacterias, acentúa la desvascularización de los tejidos vecinos, disminuye las defensas inmunitarias locales, dificulta la perfusión de los antibióticos y de las defensas celulares, aumentando así el riesgo de infección.

Las infecciones superficiales precoces de la herida tras la implantación de la prótesis son muy peligrosas, ya que pueden extenderse a planos profundos llegando a infectar la prótesis; Surin et al (38) calcularon como factor que multiplica por 3.2 la incidencia de complicación séptica cuando existe previamente una infección superficial.

En otros casos la contaminación puede deberse a una bacteriemia desde un foco distante, por contigüidad desde un foco infeccioso vecino, por implantación directa en un procedimiento diagnóstico o terapéutico y, más raramente, por infecciones quiescentes del hueso previas al implante y que se reactivan. Las infecciones por vía hematógena durante una bacteriemia, pueden aparecer en cualquier momento, aunque suelen ser tardías. Se han descrito a partir de procesos piógenos de la piel (por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*), por infecciones bucodentales o manipulaciones en esta área (*Streptococcus viridans* y anaerobios como el *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*) y después de infecciones genitourinarias y gastrointestinales (bacilos gram negativos como *Enterococcus*, y por anaerobios).

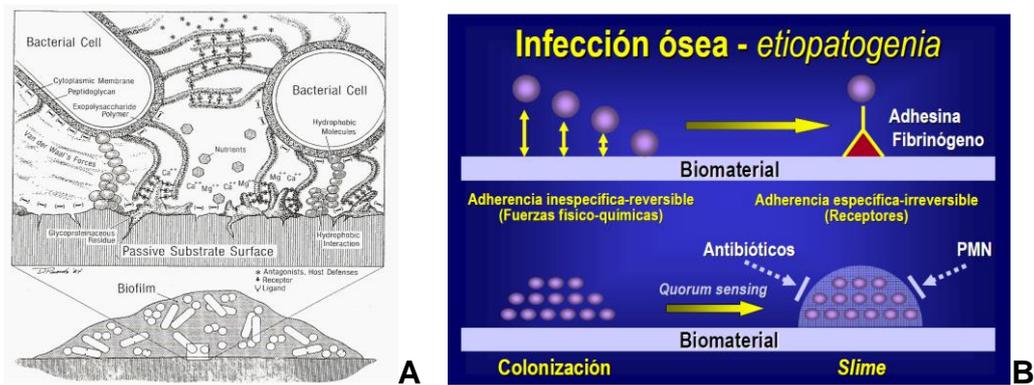
#### **D. Ligados a la presencia del implante: Biofilm**

Las características particulares de estas infecciones vienen determinadas por la presencia del biomaterial protésico y su interrelación con los tejidos del huésped y los microorganismos infectantes.

El implante facilita la infección, que puede producirse con un inóculo bacteriano muy bajo (del orden de 10.000 veces menor) y por microorganismos poco virulentos y habitualmente contaminantes. Elek et al (22) publicaron en 1957 los resultados de su estudio acerca del número de unidades formadoras de colonias (UFC) de *Streptococcus pyogenes* necesarias para generar una infección quirúrgica. Demostraron que si había presencia de suturas en la heridas, se requerían de 10.000 a 100.000 UFC menos (por mg de tejido) para producir una infección quirúrgica, comparado con heridas no suturadas. De hecho, observaron que, en presencia de suturas, tan sólo se requerían 100 UFC por mg de tejido para producir una infección.

La interacción inicial entre la bacteria y la superficie inerte implica fuerzas físico-químicas no específicas tales como fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas y polaridad. Además los mecanismos de defensa del huésped (migración leucocitaria o fagocitosis) tienen mayores dificultades para eliminar microorganismos adheridos a una superficie inerte (39).

Gristina (40-43) nos enseña en sus estudios, que ciertas proteínas denominadas adhesinas, como la fibronectina, facilitan la adherencia de las bacterias al cemento y a la prótesis. En contacto con estos materiales exógenos, las bacterias elaboran un exopolisacárido altamente hidratado, denominado glicocalyx, que forma una biopelícula o biofilm protector. Las biocapas se forman con notable rapidez, de manera que se consideran ya maduras a los siete días de evolución (44). En el interior de este biofilm se encuentran sustancias nutritivas para que las bacterias puedan vivir y además quedan aisladas, de forma que los fagocitos y los antibióticos no pueden eliminarlas (Fig 1.3).



**Fig 1.3:**

**A:** Representación estructural de las interacciones moleculares y fuerzas de Van der Waals que intervienen en la formación del biofilm. Extraído de Gristina AG, et Al (42).

**B:** Formación del biofilm. De J. Barberan (45).

De esta forma, las infecciones localizadas en las prótesis y gracias a este biofilm se caracterizan por:

- La persistencia hasta que se retire el material extraño.
- La resistencia frente a los mecanismos de defensa del huésped.
- La resistencia al antibiótico ya que no puede penetrar el biofilm.
- La especificidad de ciertos microorganismos y material.
- La adhesión de los microorganismos al biomaterial y tejidos desvitalizados.
- El fallo de la osteointegración del implante.

## ▪ ETIOLOGÍA

La etiología de las infecciones protésicas varía según el mecanismo patogénico y el tipo de infección, pero en su conjunto los cocos gram positivos son los microorganismos más frecuentes, suponiendo más del 50% y en especial el género *Staphylococcus*. Según las guías clínicas del 2006 publicada por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (46) la proporción sería la mostrada en la tabla 1.2:

| MICROORGANISMO                    | %     |
|-----------------------------------|-------|
| Staphylococcus coagulasa negativo | 30-43 |
| Staphylococcus aureus             | 12-23 |
| Flora mixta                       | 10-11 |
| Streptococcus spp                 | 9-10  |
| Enterococcus spp                  | 3-7   |
| Bacilos gramnegativos             | 3-6   |
| Anaerobios                        | 2-4   |

**Tabla 1.2:** Microorganismos responsables de la infección de PTR. Tomada de Zimmerli W. (47).

La prevalencia y el tipo de microorganismos que causan la infección también va variando discretamente en el tiempo, así pues en la revisión publicada en el 2008 por J.Ariza y at (23): el 75% de los casos son causados por cocos gran positivos, con gran predominio de *Staphylococcus* (60%); el 25% son *Staphylococcus aureus* sensibles o resistentes a la meticilina y el 35% *Staphylococcus coagulasa* negativos. Los *bacilos gram negativos*, *Enterobacterias* y *Pseudomonas aeruginosa* causan el 10-15% de los casos. En los últimos años se describen con mayor frecuencia las infecciones debidas a diversas especies de *Streptococcus* y *Enterococcus faecalis* (10-15%) y entre las bacterias anaerobias *Propionibacterium acnés* (> 5%) (48). Más del 10% son infecciones polimicrobianas y en el 10-15% de los casos los cultivos son negativo (49). *Staphylococcus aureus* y los *bacilos gram negativos* tienen un especial protagonismo en las infecciones posquirúrgicas precoces (47,50) mientras que en las posquirúrgicas tardías y en la forma “cultivos operatorios positivos” predominan microorganismos poco virulentos, como *Staphylococcus coagulasa* negativos y *Propionibacterium acnes* (47). En las infecciones hematógenas son frecuentes *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y otros, así como *Enterobacterias* diversas (51). En nuestro hospital, en el estudio de Jover Sáenz del 2007, los microorganismos aislados más frecuentemente son: cocos grampositivos (64,2%), siendo cerca de la mitad de ellos *Staphylococcus coagulasa negativo*,

seguido por *bacilos gran negativos* (13,3%), y etiología polimicrobiana (11,3%) (17,19).

En la revisión realizada por el Dr F.Pérez Villar, des del año 2000 hasta junio del 2012 en nuestro servicio se han detectado 50 casos de infección de prótesis de rodilla.

La tabla 1.3 muestra los microorganismos más frecuentes:

- En primer lugar el grupo de *Staphylococcus coagulasa negativos* con 23 casos (46%): 18 infecciones por *Staphylococcus epidermidis*, 3 por *Staphylococcus lugdunensis*, 1 por *Staphylococcus warneri* y 1 caso por *Staphylococcus capitis*.
- En segundo lugar el *Staphylococcus aureus* con 9 casos (18%),
- En tercer lugar el grupo de *Streptococcus* con 8 casos (16%): 4 casos por *Streptococcus viridans*, 2 por *Streptococcus agalactiae*, 1 por *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico no filiado y 1 *Streptococcus neumoniae*.
- En 4 casos la infección es por flora mixta (8%).
- En 3 casos el cultivo es negativo (6%).
- 2 infecciones son causadas por *Escherichia coli* (4%)
- Un caso es por *Micrococcus spp* (2%).

| MICROORGANISMO                    | %         |
|-----------------------------------|-----------|
| Staphylococcus coagulasa negativo | <b>46</b> |
| Staphylococcus aureus             | <b>18</b> |
| Streptococcus/Enterococo          | <b>16</b> |
| Infección polimicrobiana          | <b>8</b>  |
| Cultivo negativo                  | <b>6</b>  |
| Enterobacterias                   | <b>4</b>  |
| Micrococo spp                     | <b>2</b>  |

**Tabla 1.3:** Porcentaje de los diferentes microorganismos que causan infección en nuestro servicio.

## ▪ CLASIFICACIÓN

Existen diversas formas de presentación de las prótesis infectadas. Actualmente, en el contexto clínico, la más utilizada es la clasificación de Tsukayama que considera cuatro tipos (52,53):

- Infección posquirúrgica **precoz**: aparece en las primeras 4 semanas tras la cirugía. La infección se origina en el acto quirúrgico y clínicamente predominan de los signos inflamatorios locales (eritema, rubor, induración), celulitis y secreción purulenta de la herida. Suele haber dolor y fiebre, sólo a veces elevada, con escalofríos, afectación sistémica y bacteriemia. Algunos pacientes con infección aguda se diagnostican más allá del mes posterior a la cirugía, sin que por ello deban clasificarse como una infección crónica, ya que el inicio del dolor o la aparición de problemas en la herida quirúrgica pueden no resultar evidentes y a menudo es difícil precisar el tiempo de evolución clínica.
- Infección **crónica tardía**: Se considera la que aparece a partir de la 4ª semana de la intervención. Se cree que también se producen durante la cirugía, pero tardan en manifestarse por el pequeño inóculo o la baja virulencia de los microorganismos que la causan. El dolor, suele estar presente desde el principio y es cada vez más intenso y se relaciona tanto con el movimiento como con el reposo. El diagnóstico es difícil por la ausencia de signos infecciosos locales y sistémicos. También puede ser difícil diferenciarla del aflojamiento aséptico, aunque la aparición precoz del aflojamiento protésico es considerado como un dato significativo de infección.
- Infección **hematógena aguda**: Son las menos frecuentes. Se caracterizan por una articulación previamente sana, que se contamina por diseminación hematógena a partir de un foco séptico de otra localización en el organismo, siendo las gastrointestinales, genitourinarias o dentales las infecciones primarias más frecuentes.

Las manifestaciones clínicas son muy específicas: aparición brusca de dolor, inflamación local, fiebre, y un rápido deterioro de la funcionalidad de la articulación.

- **Cultivos intraoperatorios positivos** en pacientes que se recambia la prótesis sin sospecha de infección. Son las que se diagnostican en el momento del recambio de una prótesis aflojada, por la obtención de un mínimo de tres cultivos positivos para el mismo organismo y /o la presencia de pus en la articulación.

Otra clasificación utilizada frecuentemente y creemos que debemos citar es la de Coventry (54,30) que divide las infecciones en:

- **Aguda:** La que aparece en los 30 días siguientes al acto quirúrgico. Casi siempre cursan con formas clínicas flemonosas.
- **Subaguda:** La infección que aparece entre el día 30 y el primer año de la implantación quirúrgica. Habitualmente tienen una presentación clínica insidiosa.
- **Crónica:** Aparece después del primer año de implantación. Se subdividen en dos formas de presentación:
  - ❖ **Aguda:** generalmente son consecuencia de bacteriemias secundarias a un foco primario (urológico, orofaríngeo, digestivo). Comienzan con un cuadro clínico agudo.
  - ❖ **Crónicas:** Infecciones por gérmenes poco virulentos que dan poca clínica y son difíciles de diferenciar de un desanclaje aséptico.

## ▪ **DIAGNÓSTICO**

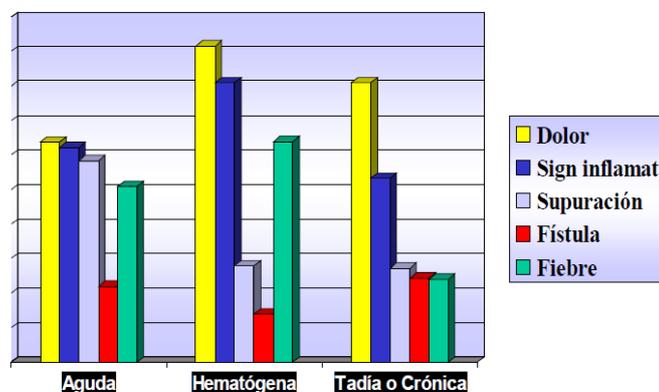
Como ya hemos comentado, el diagnóstico de infección no siempre es fácil, ya que su clínica puede variar según su forma de presentación. Nos basaremos fundamentalmente en la sospecha clínica y en las pruebas complementarias que ayudan a confirmarla.

### **A. Clínica**

La anamnesis y la exploración física son de gran importancia. En muchos casos el dolor local es el único síntoma y el diagnóstico así, difícil de establecer. Su forma de presentación será distinta en relación con el tipo de infección, con la virulencia del germen y con el estado inmunológico del paciente. En general se manifestará con dolor, impotencia funcional, inflamación, calor y rubor a nivel local, siendo la fiebre el síntoma general más frecuente aunque no siempre está presente. En las formas agudas el dolor es intenso y los signos flogóticos son de carácter abscesiforme. En las formas crónica y en las de baja virulencia el dolor es tolerable, tiene ritmo inflamatorio aunque también puede ser mecánico en función de la estabilidad del implante. De hecho es difícil en algunos casos el diagnóstico diferencial entre aflojamiento aséptico e infección crónica. La impotencia funcional esta en relación con la bipedestación y la marcha, que casi siempre adopta un patrón de marcha antiálgica. No es infrecuente encontrar adenopatías inguinales. La presencia de una fístula productiva, es patognomónica de infección.

## INFECCIÓN PRÓTESIS ARTICULAR

### Manifestaciones Clínicas



**Fig 1.4:** Representación gráfica de las manifestaciones clínicas según el tipo de infección. De REIPI 2005.

### B. Parámetros de laboratorio

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son marcadores inflamatorios que suelen estar elevados en las infecciones protésicas, aunque son inespecíficos, ya que sus valores incrementan con la simple intervención quirúrgica. La VSG tarda más tiempo en retornar a los valores normales que la PCR, puede tener cambios durante el día y puede permanecer elevada durante seis semanas después de la intervención. Por consiguiente, su elevación tras el tercer mes o valores que persisten elevados tras ese período, sugieren la presencia de infección. La PCR regresa a la normalidad en unas tres semanas, por lo que se considera ésta última con mayor valor predictivo positivo. La no normalización en el tiempo de estos parámetros o el incremento tras meses de la intervención, deben hacernos sospechar infección, por esto, es interesante seguir la curva de evolución. Schinsky (55) observó que ninguno de los pacientes que sufrieron una infección tenía los valores normales. Por lo tanto, una VSG (< 30 mm/h) y PCR (< 10 mg/dl) normales tienen un 100% de especificidad para descartar infección, lo que apoya la recomendación de explorar en primera instancia estos datos como screening.

La leucocitosis sólo suele detectarse en infecciones agudas y tiene baja sensibilidad (45).

Otro indicador serológico importante es la medición de la interleucina 6 (IL-6). Di Cesare (57) demostró que un aumento en los niveles de IL-6 (>10 ng/L) en los pacientes con presunta infección tienen un valor predictivo positivo mayor que cualquier otro marcador serológico. Además, presenta como ventaja la característica que regresa a valores normales a las 48 horas de la operación y no se eleva en el caso de aflojamiento aséptico.

### **C. Estudio radiológico**

La radiografía simple necesita al menos seis meses de evolución para mostrar cambios en la infección. Los signos radiológicos más comunes son la radiolucencia en la interfase hueso-cemento superior a 2mm, osteolisis periprotésica, reacción periosteal que no guarda relación con líneas de fuerza o carga y modificaciones posicionales en los componentes protésicos. Estas alteraciones son similares a las observadas en el aflojamiento aséptico, pero su precocidad de aparición, así como la falta de relación topográfica con zonas de cargas, es sugestiva de infección crónica. La presencia de reacción periosteal es un signo más específico de infección (45, 58).

### **D. Gammagrafía ósea**

No es definitiva para el diagnóstico de infección pero puede ayudar a confirmarlo. La gammagrafía con tecnecio 99m MDP (metaestable metilén difosfonato) tiene una sensibilidad del 95% pero su especificidad es tan sólo del 20%. La gammagrafía con citrato de galio tiene resultados muy variables, una sensibilidad que varía entre el 22% y el 100% y una especificidad de entre el 0% y el 100%. La sensibilidad es alta y una prueba negativa permite descartar la infección. Sin embargo puede presentar zonas de captación en lugares de alto remodelado óseo. La gammagrafía con leucocitos marcados con indio 111 o tecnecio 99m HMPAO (tecnecio 99 metaestable hexametilpropilenamina oxima) sólo mejoran la sensibilidad en un 79 y 81% respectivamente y son relativamente insensibles a las infecciones de bajo grado. Su negatividad es altamente indicativa de ausencia de infección, pero no la descarta de forma definitiva. Su

especificidad mejora si se realiza conjuntamente con tecnecio  $^{99m}$  y con coloide de sulfuro BMS que sólo es captado por la médula ósea (sensibilidad del 80%, especificidad del 94%) (59); con todo, un número significativo de casos no son detectados. Nuevas modalidades como la inmunoglobulina G policlonal marcada con indio-111 y los anticuerpos monoclonales antigranulocitos marcados con tecnecio y la tomografía por emisión de positrones con fludeoxiglucosa  $^{18}\text{F}$ , suponen nuevas opciones para estudiar. En definitiva podemos decir que la gammagrafía es una prueba sensible pero poco específica.

### E. Estudio microbiano por punción-aspiración articular



**Fig 1.5:** Artrocentesis de rodilla.

La artrocentesis (fig 1.5) es fundamental para el diagnóstico de infección. Además, es fácil obtener muestras en la articulación de la rodilla. Muchos autores (56,60-63) señalan que se trata de la prueba de referencia para determinar si existe o no una infección articular profunda. Los resultados falsamente negativos no son

raros, siendo sus causas más frecuente la administración previa y prolongada de antibióticos y el mal tratamiento de la muestra. Por ello se debe suspender el antibiótico con un intervalo mínimo de 2 semanas antes de la punción (45,56,58,64). El líquido articular debe remitirse en condiciones de asepsia para tinción de Gram, cultivo y recuento celular. Della Valle y al (65) comentan en su trabajo que un líquido sinovial con un recuento celular  $> 3.000$  leucocitos/microlitro ( $\mu\text{l}$ ) ( $> 64\%$  polimorfonucleares) fue la prueba con mayor precisión diagnóstica (99%), con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%. En estudios más recientes esta cifra se marca en 1700 leucocitos/ $\mu\text{l}$  (58). La tinción de Gram sólo es positiva en el 25% de los casos y los cultivos tienen una sensibilidad del 70% y una especificidad del 80-90%. Un cultivo negativo del aspirado no excluye la infección pero su positividad con la determinación del agente causal no solo confirma el diagnóstico, sino que además permite un tratamiento específico una vez conocida la sensibilidad del microorganismo.

## **F. Reacción en cadena de la polimerasa (RCP)**

Este método detecta y amplifica la presencia del ADN bacteriano. Se cree que es un método rápido y que no se ve afectado por la toma de antibióticos. En algunos estudios los resultados han sido muy alentadores, con una sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo del 100%. Sin embargo se ha detectado un porcentaje elevado de falsos positivos por cualquier tipo de contaminación. Se trata de una técnica que sirve como método adjunto a las restantes y que puede ser una alternativa en el futuro.

## **G. Estudio histológico tisular**

En algunos casos puede ser necesario el estudio histológico intraoperatorio. La presencia de secreción purulenta franca es indicativo de infección, pero no los tejidos desvitalizados. El cultivo de las muestras obtenidas es la prueba de mayor valor diagnóstico, aunque la distinción entre microorganismos patógenos y contaminantes es difícil. Se deben tomar cinco o seis muestras como mínimo, incluyendo la muestra obtenida por punción articular antes de abrir la membrana sinovial, la biopsia ósea periarticular, material periprotésico, y si se retira la prótesis, muestras de las cavidades endomedulares. No se aconseja utilizar torundas, pues es preferible inocular las muestras en frascos de hemocultivo y las muestras sólidas deben remitirse lo antes posible en frasco estéril. Han de utilizarse cultivos especiales en medio aerobio y anaerobio, incluyendo medios líquidos enriquecidos, incubados un mínimo de 7 días para recuperar algunos microorganismos con requerimientos nutricionales o de crecimiento tardío (45,64,66). La sensibilidad de los cultivos intraoperatorios en estas condiciones es del 65-94% pero puede incrementarse si se emplea un medio de transporte líquido (67). La sonicación del implante extraído, también aumenta la rentabilidad de su cultivo (68). Se considera el diagnóstico de infección si hay tres o más cultivos positivos de diferente localización y para el mismo microorganismo. La tinción de Gram también es específica, pero su sensibilidad es muy baja. Un resultado positivo indicaría que existe una infección, mientras que un resultado negativo no la descartaría. El estudio histológico de las biopsias intraoperatorias parece tener una elevada sensibilidad (84%) y especificidad (96%). Se considera infección si aparecen

10 ó más polimorfonucleares (PMN) por campo (20,30) en muestras histológicas intraoperatorias; este criterio no es valorable en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (23). El grado de inflamación puede variar en un mismo paciente según las áreas (45,58).

## ▪ TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento ante una infección protésica son:

- Erradicar la infección.
- Aliviar el dolor.
- Restaurar la funcionalidad de la articulación.

La actitud terapéutica está basada en función de:

- Tipo de infección (aguda, crónica, aguda hematógena).
- Conocimiento o no del germen responsable.
- Estabilidad de la prótesis.

En función del conocimiento o no del germen, nos podemos enfrentar a cuatro situaciones finales (70):

- 1- Prótesis infectada en la que conocemos el germen responsable. En estos casos, la clínica, el laboratorio, la anatomía patológica y el cultivo son positivos y acaban con la identificación del germen responsable.
- 2- Prótesis infectadas por germen desconocido. Son positivos la clínica, el laboratorio, la anatomía patológica pero es negativo el cultivo y no se identifica el germen responsable.
- 3- Prótesis dudosamente infectadas. La clínica, radiología y biología son negativas o dudosas pero en la anatomía patológica de la sinovial hay más de 5 y menos de 10 polimorfonucleares por campo.
- 4- Prótesis no infectadas. Presenta clínica, radiología y biología dudosas, germen desconocido y menos de 5 leucocitos por campo en la biopsia.

La estrategia terapéutica se basa por un lado, según el tipo de infección y por otro, en el conocimiento o no del germen responsable.

## A. INFECCIÓN AGUDA Y AGUDA HEMATÓGENA:

Estas infecciones reclaman el **desbridamiento articular** urgente seguido de **pauta antibiótica**. La estrategia tras el desbridamiento opta por una de estas soluciones que están en función del tipo de anclaje del implante y del conocimiento o no del germen causal.

- En infecciones agudas de prótesis cementada con germen conocido o no: Realizaremos la artrotomía de la rodilla, lavado exhaustivo, desbridamiento de los tejidos desvitalizados y el recambio del polietileno con lo que se puede acceder a la parte posterior de la articulación. Se considera que el cemento de la prótesis sirve de opérculo para evitar la penetración de los gérmenes al canal medular y que estos puedan anidar en la interfase con el implante, por lo que de entrada, no es necesario el recambio de la prótesis.
- En infecciones agudas de prótesis no cementadas con germen conocido: Realizaremos igualmente la artrotomía, lavado, desbridamiento de los tejidos desvitalizados y en este caso recambiamos la prótesis biológica por componentes cementados con antibiótico específico.
- En infección aguda de prótesis no cementadas con germen no conocido: Realizaremos lo mismo que en el apartado anterior pero utilizaremos cemento con antibiótico de amplio espectro que en nuestro hospital utilizamos la gentamicina.

El tratamiento antibiótico instaurado en las infecciones de prótesis articular es un tema controvertido. En la actualidad existen dudas sobre todo en el aspecto de la duración del tratamiento y la vía de administración, que están motivadas por la posibilidad de usar antimicrobianos en cementos, por la llegada a su aceptable actividad de nuevos agentes orales de elevada biodisponibilidad, capaces de sustituir total o parcialmente en el tiempo a los intravenosos y por la teoría de Gristina (40,41).

En primer lugar remarcar que para proporcionar una antibioticoterapia

dirigida y obtener los mejores resultados, es indispensable la identificación de los microorganismos responsables, de lo contrario se establece un tratamiento empírico con menos posibilidad de éxito. Hasta el momento, los conocimientos sobre la infección protésica indican que una antibioterapia adecuada debería incluir agentes con actividad bactericida frente a gérmenes adherentes de crecimiento lento que se encuentran formando la biopelícula y, por otro lado, tener una notable biodisponibilidad oral que proporcione efectos similares a su administración parenteral (69).

La rifampicina (dosis de 600 mg/24h) se considera el antibiótico de elección para el tratamiento de la infección de prótesis articular estafilocócica, por su aceptable actividad bactericida frente a las bacterias en fase estacionaria, su actividad intracelular y su capacidad de difusión en las biocapas. El problema de la rifampicina como monoterapia radica en el rápido desarrollo de resistencias, lo que obliga a utilizarla siempre en combinación con otro agente antiestafilocócico.

Las fluoroquinolonas son la combinación que ha demostrado mayor eficacia y buena tolerabilidad (23). Actualmente las quinolonas de nueva generación como el levofloxacino (dosis de 750 mg/24h) se perfila como el más adecuado debido a su mayor biodisponibilidad, comodidad posológica, actividad bactericida estafilocócica y buena tolerancia durante los tratamientos prolongados (69).

Los antibióticos betalactámicos (cloxacilina y cefalosporina) y los glucopéptidos, también son efectivos frente a los cocos grampositivos, aunque requieren su administración por vía parenteral y pierden gran parte de su actividad bactericida en el seno de las biocapas (71,72).

El cotrimoxazol es otro antibiótico eficaz frente a este tipo de infecciones. Se utiliza en monoterapia para tratar infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, o también se puede combinar con rifampicina. Su principal inconveniente son los efectos secundarios asociados a dosis elevadas diarias (69).

El linezolid por su actividad in vitro frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* sensibles o resistentes a la meticilina, su biodisponibilidad oral del 100% y su alta penetración tisular y en las biocapas, es una alternativa de tratamiento. No se dispone de ensayos

clínicos prospectivos en estas infecciones, pero los resultados de algunos estudios abiertos han sido satisfactorios (73). Sus principales efectos secundarios, aunque infrecuentes, son la toxicidad neuro-hematológica en tratamientos prolongados (69).

La daptomicina, con una notable actividad bactericida frente a bacterias en fase estacionaria, está en estudio.

Inicialmente estas pautas se han utilizado durante periodos de tiempo muy prolongados, entre 6-9 meses. Actualmente la tendencia es hacia pautas antibióticas más cortas, que en la mayoría de estudios se estima entre 3 y 6 meses en las prótesis de rodilla (45, 74, 69).

La tabla 1.4 muestra el protocolo antibiótico para la infección de prótesis articular aguda y crónica, elaborado por los componentes de la Unidad Funcional de Infecciones Nosocomiales de nuestro hospital (69).

PROTOCOLO ANTIBIÓTICO DE LA IPA  
AGUDA/CRÓNICA EN RELACIÓN AL MICROORGANISMO CAUSAL

| Microorganismo   | Antibiótico IV <sup>ε</sup>  | Antibiótico oral <sup>εε</sup>   |
|--|--|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo, sensibles a oxacilina   | Cloxacilina 2 g/4h o Cefazolina 2 g/8h   | Rifampicina 600 mg/24h <sup>∞</sup> + Ciprofloxacino 750 mg/12h o Levofloxacino 750 mg/24h   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo, resistentes a oxacilina | Vancomicina 1 g/12h o Linezolid 600 mg/12h <sup>#</sup> o Daptomicina 6 mg/kg/24h <sup>*</sup> | Rifampicina 600 mg/24h <sup>∞</sup> + Cotrimoxazol 800/160 mg/8h <sup>**</sup> o Clindamicina 600 mg/8h o Linezolid 600 mg/12h <sup>**</sup> |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> y <i>Enterococcus faecalis</i>                                   | Penicilina G 4 mill U/4h o Ampicilina 2 g/4h + Aminoglucósido (AMG)                            | Amoxicilina 1 g/8h ± Rifampicina 600 mg/24h  |
| Otros <i>streptococcus</i> sp. (sensibles a penicilina)  | Ceftriaxona vs Cefotaxima  | Amoxicilina 1 g/8h   |
| Bacilos Gram negativos (no <i>Pseudomonas</i> )  | Según antibiograma (individualizar)  | Ciprofloxacino 750 mg/12h  |
| <i>Pseudomonas</i> sp. sensible a fluorquinolonas  | Ciprofloxacino o AMG + Betalactámico antipseudomónico  | Ciprofloxacino 750 mg/12h  |
| Anaerobios   | Clindamicina 600 mg/6-8h   | Clindamicina 600 mg/6h   |

<sup>ε</sup>El tratamiento parenteral debe prolongarse entre 2-4 semanas cuando la alternativa oral tiene una baja biodisponibilidad; <sup>εε</sup>el tratamiento oral debe prolongarse entre 3-6 meses en las IPA agudas y 6-8 semanas en las IPA crónicas; <sup>∞</sup> la rifampicina se asocia desde el primer día conjuntamente con la antibioterapia parenteral; <sup>#</sup>su administración puede ser oral desde el primer día de tratamiento (biodisponibilidad oral 100%); <sup>\*</sup>precisa de monitorización de enzimas musculares; <sup>\*\*</sup>precisa de monitorización hematológica transcurridas 2 semanas de tratamiento.

**Tabla 1.4:** Protocolo antibiótico de la infección de prótesis articular aguda y crónica en relación al microorganismo causal (69).

Para obtener resultados favorables con este tratamiento se deben cumplir los siguientes requisitos:

- El desbridamiento tiene que ser precoz, con una evolución corta de los síntomas (menos de 7 días) (75), pues permite actuar sobre los microorganismos causales en su forma planctónica, antes que se formen las capas maduras del biofilm (76) e impidan la penetración de los antibióticos.
- El desbridamiento debe ser exhaustivo e incluir el recambio del polietileno en los casos de prótesis cementadas o la sustitución por una artroplastia

cementada con antibióticos específicos cuando se trata de una prótesis con anclaje biológico (30).

- Buen estado de los tejidos blandos que permitan una correcta cobertura tras el desbridamiento quirúrgico.
- Gérmenes poco agresivos y disponibilidad de antibióticos efectivos contra ellos. Los mejores resultados son en las infecciones causadas por *Streptococcus* y *Enterobacterias* (50,51,77,78) y presentan peor pronóstico las infecciones por *Staphylococcus aureus* y en especial por MARSA (77, 79,80).
- Presentar un implante estable que no requiera, de entrada, su recambio.

La tasa de éxitos se estima entre el 50% (81,82) y el 70% (45,50,52,58,79). Los malos resultados se relacionan sobretodo con la demora del tratamiento y la adherencia de los microorganismos al implante con la formación del biofilm, lo que condiciona, un vez instaurado, la extracción de la prótesis para la curación de la infección.

La tabla 1.5 muestra el resumen del tratamiento de la infección aguda de PTR.

## TRATAMIENTO INFECCIÓN AGUDA:

### ➤ **Prótesis cementadas con o sin germen conocido:**

- Artrotomía
- Desbridamiento y lavado
- Luxación
- Cambio polietileno



### ➤ **Protésis biológicas con germen conocido:**

- Artrotomía
- Desbridamiento y lavado
- Recambio de la prótesis por una cementada con antibiótico específico y termoestable

### ➤ **Protésis biológicas sin germen conocido:**

- Artrotomía
- Desbridamiento y lavado
- Recambio de la prótesis por una cementada con antibiótico empírico

### ➤ **ANTIBIOTICOTERAPIA PROLONGADA**

**Tabla 1.5:** Esquema de tratamiento de la infección aguda en PTR.

## B. INFECCIÓN CRÓNICA:

La **retirada de la prótesis y el reimplante**, ya sea en **uno o dos tiempos** es la norma en el tratamiento de las infecciones crónicas. En estos casos el conocimiento del germen causante va a ser fundamental para decidir si recambiamos la prótesis en el mismo acto quirúrgico que el desbridamiento o en un segundo tiempo (30).

**- Recambio en un tiempo:**

Consiste en el desbridamiento, explante del material extraño y reimplante de una nueva prótesis en el mismo acto quirúrgico.

Antes de la cirugía, el paciente debe haber recibido tratamiento antibiótico específico durante un mínimo de dos semanas (69).

Este procedimiento está indicado cuando el germen responsable de la infección es poco virulento y sensible al tratamiento antibiótico; cuando el antibiótico se puede mezclar con el cemento; cuando las partes blandas están en buen estado y se pueda conseguir un cierre primario de la herida después del desbridamiento sin peligro de necrosis; cuando el estado general del paciente es bueno desde el punto de vista nutritivo e inmunológico.

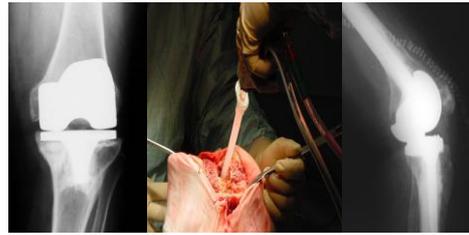
Las ventajas que ofrece este sistema son el ahorro de una segunda intervención y lo que esto supone para el paciente y el sistema sanitario, las mayores facilidades que encuentra el cirujano para la instauración de la prótesis y una recuperación funcional más rápida.

Como inconvenientes, cabe destacar la posible recidiva de la infección.

El tratamiento antibiótico se instaura siguiendo las mismas pautas que en el apartado anterior.

El porcentaje de éxitos se estiman entre el 80 y 89% (20,31).

## RECAMBIO EN UN TIEMPO:



### Indicación:

- Partes blandas en buen estado
- Buen estado general del paciente
- Infección por germen conocido y poco virulento

### Técnica:

- Limpieza exhaustiva, sistema de irrigación
- Implantes cementados con antibiótico específico
- Correcta antibioticoterapia

**Tabla 1.6:** Esquema de tratamiento en un tiempo de la infección crónica en PTR.

### - Recambio en dos tiempos:

Consiste en la retirada del implante infectado, realizar un desbridamiento agresivo del hueso, desbridamiento del tejido necrótico y la retirada completa del cemento.

Se deja un espaciador de cemento impregnado con antibiótico que permite mantener un menor acortamiento de la extremidad. Este espaciador puede ser un bloque de cemento moldeado manualmente e impregnado de antibióticos, o una prótesis de cemento acrílico cargada también de antibióticos (Prostalac, Depuy®). Se considera que éstos últimos, permiten mantener mejor el trofismo tisular mientras se espera la prótesis definitiva. La antibioticoterapia local puede contribuir a la erradicación microbiana, pero tiene como principal función el impedir la colonización secundaria del espaciador entendido como cuerpo extraño (83).

Tras la primera intervención se instaura la antibioticoterapia, siendo las mismas pautas que en el apartado A. La duración del tratamiento es de varias semanas (6 semanas por término medio) (23,69,84), en espera de la erradicación de la infección para instaurar una prótesis nueva.

El implante definitivo se colocará cuando se confirme la curación de la infección, por lo que tomamos cultivos de sinovial y líquido articular a las 4 semanas de terminar el tratamiento antibiótico. Si estos cultivos son negativos, procedemos al segundo tiempo quirúrgico con la implantación de la nueva prótesis.

Los porcentajes de éxito van del 87% al 100% según los estudios (20,23,31).

### **RECAMBIO EN DOS TIEMPOS:**

#### **Indicación:**

- Mal estado tejidos blandos: peligro de necrosis
- Mal estado general del paciente, inmunodeprimidos
- Infección uni o polimicrobiana por germen virulento
- Defectos óseos: injerto de banco o autólogo

#### **Técnica:**

- Extracción de la prótesis, desbridamiento y espaciador de cemento
- Antibioticoterapia (6 semanas de tratamiento)
- Toma de cultivos (a las 4 semanas de finalizar el ATBO)
- Reprotetización



**Tabla 1.7:** Esquema de tratamiento en dos tiempos de la infección crónica en PTR.

- En pacientes no tributarios a cirugía por las malas condiciones médicas o anestésicas puede indicarse la **antibioticoterapia supresiva** de larga duración o incluso de por vida. Se requiere que la infección sea causada por un microorganismo de baja virulencia susceptible de tratamiento con antibióticos por vía oral, que exista buena tolerancia antibiótica sin provocar toxicidad y también una buena estabilidad de la prótesis. Su finalidad es reducir las manifestaciones de la infección y conservar la función articular, ya que evidentemente no se erradica la infección.

- La **artrodesis de rodilla** no se utiliza como primera línea de tratamiento en las infecciones crónicas pero puede indicarse cuando existe un fracaso del aparato extensor de la rodilla, en edad joven con elevadas demandas, afectación monoarticular, huésped inmunocomprometido, microorganismo altamente virulento, un pobre stock óseo, y el agotamiento físico y psíquico del enfermo ante fracasos repetidos de tratamiento de la infección grave o resistente. Las contraindicaciones relativas para la artrodesis incluyen: lesión de tobillo o cadera ipsilateral, lesión de ambas rodillas, defecto óseo segmentario grave y amputación contralateral (85). La artrodesis proporciona una articulación estable y no dolorosa, a cambio de sacrificar la funcionalidad de la rodilla con los problemas inherentes que incluyen el defecto óseo, el acortamiento del miembro y las alteraciones de la marcha (85). Esta técnica puede realizarse mediante fijación externa con osteotaxis en uno o dos planos, con fijación endomedular con clavo o con fijación interna mediante placas, aunque esta última opción es poco utilizada. Existe un consenso general que indica que el factor más importante para conseguir una artrodesis con éxito es la capacidad de obtener y mantener una inmovilización rígida (87). La posición óptima es de 3-5 ° de valgo (20). El sistema de fijación externa recomendado es el multiplanar (85). Se deben reseca los extremos óseos hasta llegar a hueso esponjoso vascularizado, conseguir un contacto adecuado, y realizar el montaje a compresión. Si el defecto óseo es importante, que ocasiona un contacto de la superficie ósea inferior al 30%, se debe aportar injerto autólogo corticoesponjoso de cresta iliaca y si es necesario completarlo con aloinjerto esponjoso, asumiendo que el aporte de aloinjerto favorece nueva infección.

## ARTRODESIS

### Indicación:

- Fracaso aparato extensor
- Stock óseo pobre
- Mal estado general paciente/  
inmunodeprimidos
- Infecciones graves/bacterias resistentes
- Múltiples intervenciones

### Técnica:

- Osteotaxis en 2 planos: frontal (compresión)  
sagital (neutralización)
- Clavo endomedular

+ Injerto óseo autólogo/aloinjerto (si < 30% contacto óseo)

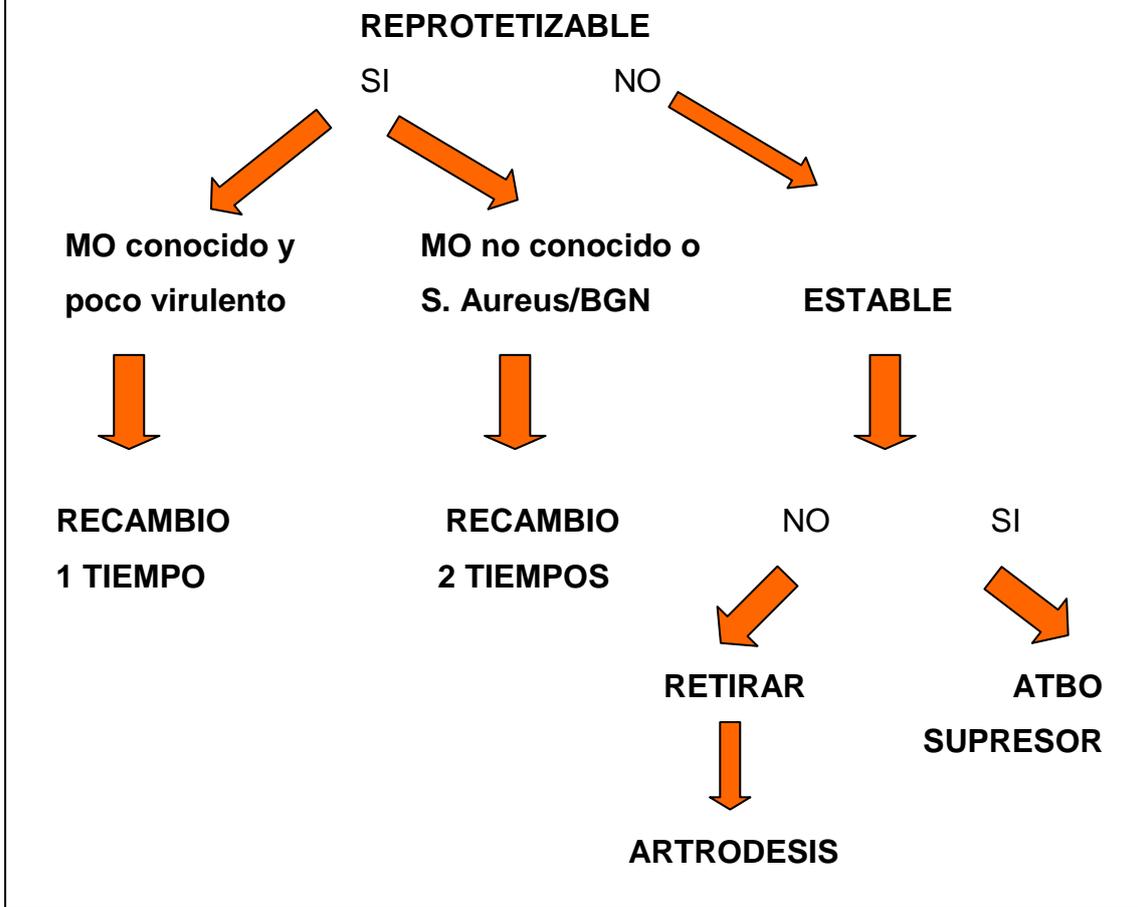


**Tabla 1.8:** Esquema de tratamiento de la infección crónica de PTR con artrodesis.

- Otra opción de tratamiento en las infecciones crónicas es la **artroplastia de resección**. Está indicada en pacientes con enfermedad poliarticular y pocas demandas funcionales. El objetivo de esta técnica es conseguir una pseudoarticulación que permita un cierto grado de movilidad. Se extraen los componentes protésicos, se realiza un amplio desbridamiento, un tratamiento antibiótico y se inmoviliza la articulación entre 3 y 6 meses para conseguir cierto grado de estabilidad con la retracción de las partes blandas.

- Como última posibilidad en el tratamiento de una infección protésica consideramos la **amputación de la extremidad**; sus indicaciones son la infección incontrolable que ponga en riesgo la vida del paciente, defectos óseos masivos y pérdida de partes blandas muy grave.

**ESQUEMA TRATAMIENTO INFECCIÓN CRÓNICA:**



**Tabla 1.9:** Esquema de tratamiento de la infección crónica en PTR.

### **1.3- FUNDAMENTOS EN LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA**

Ivánstrachan Kerankova (88) nos define la antibioticoterapia profiláctica preoperatoria como aquella que se utiliza de manera preventiva en el momento de la intervención quirúrgica y se extiende en general desde una hora antes de la operación hasta las primeras 24 horas del postoperatorio. Esta profilaxis se emplea para prevenir la infección cuando, por un procedimiento quirúrgico se pueda causar contaminación bacteriana de los tejidos que en condiciones normales se encuentran libres de gérmenes. El objetivo que se pretende alcanzar es impedir que la flora endógena provoque infección en la zona operada y también prevenir la multiplicación de los microorganismos exógenos que tienen acceso al área quirúrgica. Este concepto es bien conocido en cirugía ortopédica y traumatología donde el riesgo de infección de la herida quirúrgica disminuye de forma significativa si antes de la intervención se administra una dosis de antibiótico activo frente a la mayor parte de la flora contaminante.

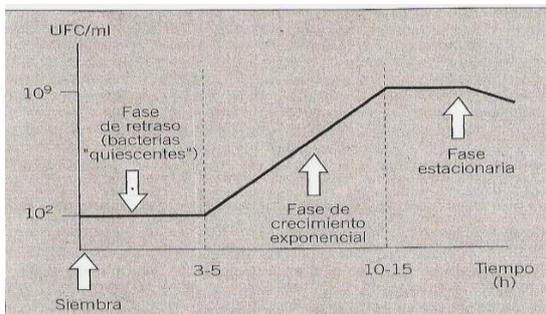
Los primeros estudios sobre profilaxis antibiótica se remontan a principios de la década de los sesenta, a partir del concepto establecido por Miles (89) y Burke (90,91), los cuales ya definieron como decisivo el tiempo en que el antibiótico era efectivo para suprimir o prevenir la infección. Relacionaban el descenso de número de casos de infección de la herida quirúrgica cuando el antibiótico estaba presente en los tejidos antes de la inoculación bacteriana, y como la efectividad era menor si el antibiótico se administraba en las tres horas después de la contaminación bacteriana y no era efectiva si el antibiótico era administrado pasadas las tres horas de la contaminación.

Es necesario recordar, que la administración profiláctica de antibiótico no debe considerarse un sustituto de la más estricta asepsia y antisepsia que debe reinar en el quirófano, ni disuadir al personal de que la controle.

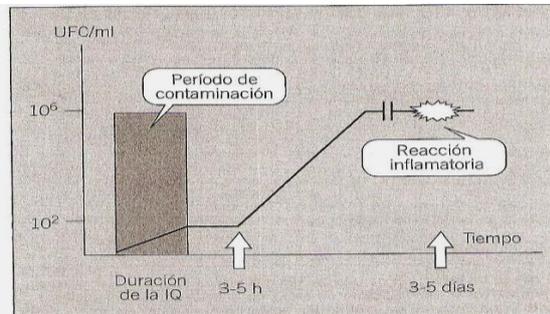
Para entender el funcionamiento de la profilaxis antibiótica creemos oportuno revisar la cinética de crecimiento de los microorganismos, la farmacocinética de los antibióticos en la herida y la fisiopatología de la infección.

## 1. Cinética de crecimiento de los microorganismos

Cuando un microorganismo se encuentra en un nuevo medio, éste primero se adapta a los nutrientes y condiciones ambientales, por lo que en las primeras 3-5 horas permanece quiescente. A partir de entonces los microorganismos comienzan a multiplicarse de forma exponencial hasta llegar a un máximo. De acuerdo con estos hechos, los microorganismos que contaminan una herida no se multiplican hasta transcurridas varias horas después de haber accedido a ella. En la mayoría de los casos esto ocurre cuando el cirujano ha finalizado la intervención quirúrgica y ha suturado la herida (76).



**Fig 1.6:** Cinética de crecimiento de la población bacteriana en un cultivo.

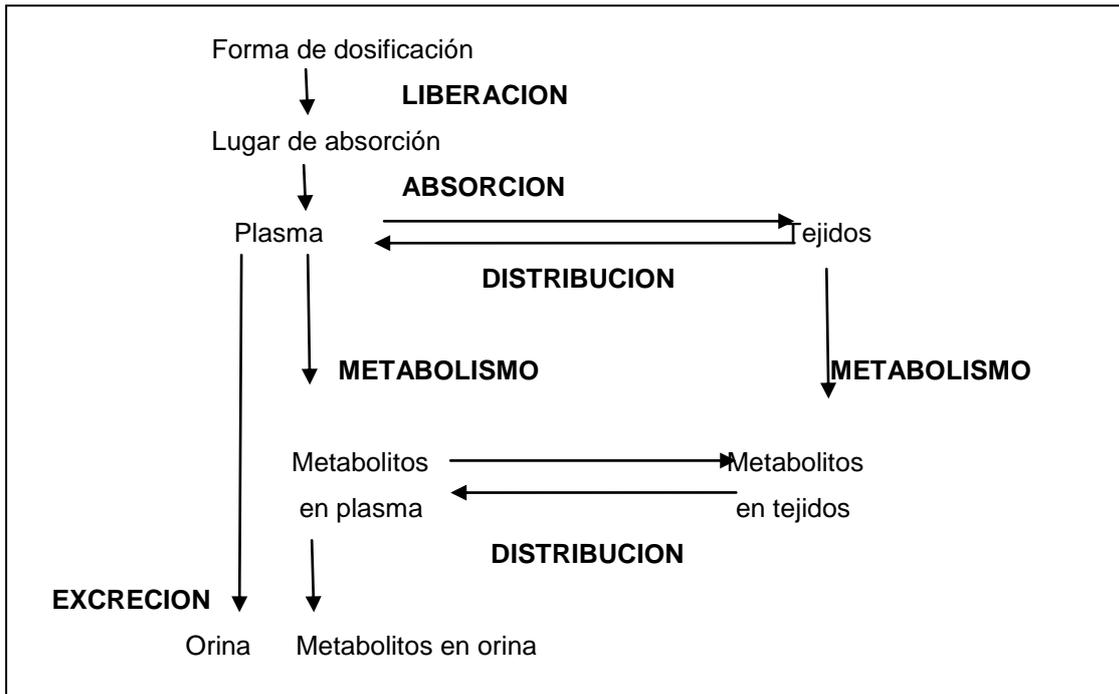


**Fig 1.7:** Cinética de crecimiento de la flora contaminante de una herida quirúrgica.

De Mensa et al (76).

## 2. Farmacocinética de los antibióticos en la herida (76,92, 93)

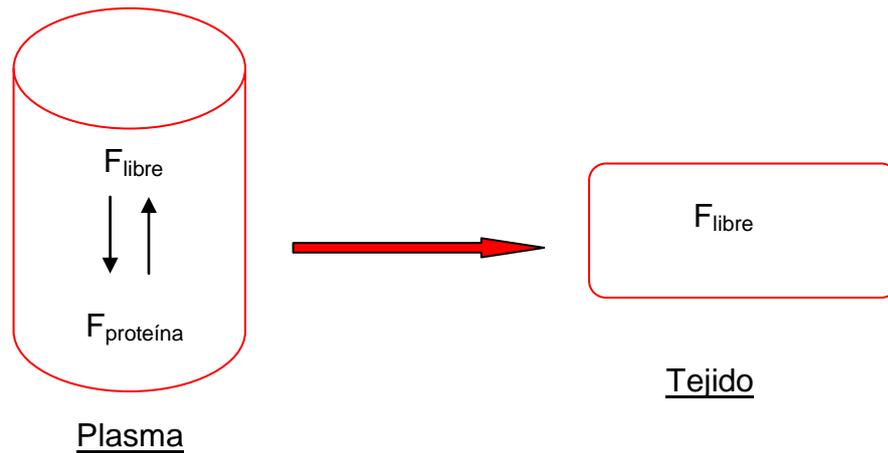
El esquema general del comportamiento del medicamento en el organismo se puede resumir en los siguientes pasos: liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación bajo la cual se administra, absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción o eliminación.



**Fig 1.8:** Farmacocinética del antibiótico.

Al administrar el antibiótico por vía endovenosa, éste se distribuye hacia el líquido intersticial de los tejidos a través de los poros del endotelio capilar. En la sangre, el fármaco puede encontrarse en estado libre o unido a las proteínas plasmáticas. El fármaco libre es la forma activa y el que pasa el endotelio capilar para ir a los tejidos y desempeñar su acción. Entre estos dos espacios (plasma y tejido) se produce un estado de equilibrio donde la concentración de fármaco libre es la misma. La rapidez con que se alcanza el equilibrio depende de la relación entre el área de la superficie vascularizada y el volumen de tejido, o mejor, del líquido intersticial. En la mayoría de tejidos, incluidos el hueso y la herida quirúrgica, esta relación es muy favorable, por lo que la concentración y la persistencia del antibiótico en el suero son medidas indirectas muy aproximadas de la concentración y la persistencia del antibiótico en la herida quirúrgica.

El fármaco unido a proteínas forma un complejo con peso molecular elevado que no puede atravesar la pared capilar y por tanto no contribuye directamente al gradiente de concentración con el tejido. Este complejo es reversible, volviendo el fármaco a la forma libre y actuando así como un reservorio.



**Fig 1.9:** Distribución del fármaco en plasma y tejidos.

### 3. Fisiopatología de la infección de una herida (76)

El primer paso en el proceso de reparación de una herida es el aislamiento del medio externo por agregados de plaquetas y coágulos de fibrina que cierran los vasos lesionados.

Muchos microorganismos, especialmente *Staphylococcus* y *Streptococcus*, tienen un tropismo especial por el fibrinógeno, la fibrina y la fibronectina liberada por las plaquetas activadas. Los microorganismos que a lo largo del acto quirúrgico llegan al lecho de la herida quedan atrapados en las mallas de fibrina y en el interior de los hematomas y, varias horas después, transcurrida la fase de quiescencia bacteriana, comienzan a multiplicarse aislados de la actividad fagocítica de los leucocitos. Tanto los coágulos de fibrina como los hematomas son estructuras avasculares en las que la difusión del antibiótico se encuentra muy limitada. Si el antibiótico está presente en la sangre durante la intervención quirúrgica, es decir, en el momento de la aparición del coágulo o del hematoma, se incorpora en ellos desde el principio de su formación. Por otro lado, en el interior de estructuras avasculares la vida media del antibiótico es superior a la vida media sérica, de tal forma que el antibiótico permanece en estas cavidades cuando ya no se detecta actividad en el suero. Este incremento en la vida media es directamente proporcional al grado de fijación proteica.

El antibiótico no es eficaz cuando se administra una vez finalizada la intervención quirúrgica y ya se ha formado el hematoma porque no difunde

al interior de los coágulos de fibrina donde se hallan atrapados los microorganismos. En cambio, la misma dosis de antibiótico administrada antes de la intervención, alcanza una concentración elevada y persiste en el seno del coágulo y ejerce su acción bactericida máxima cuando, transcurridas varias horas, las bacterias contaminantes entran en fase de crecimiento exponencial. Lo mismo sucede cuando la infección aparece alrededor del implante, en la interfaz hueso-prótesis o hueso-cemento; donde estos elementos facilitan el crecimiento bacteriano que llega por contigüidad, por vía sanguínea o bien aérea durante la intervención. Como ya se ha comentado anteriormente en el apartado de la infección protésica, estas proteínas denominadas adhesinas, como la fibronectina, facilitan la adherencia de las bacterias al cemento y a la prótesis, las cuales en contacto con ellos elaboran un exopolisacárido altamente hidratado, denominado glicocalyx, que forma una biopelícula o biofilm protector. En el interior de este biofilm se encuentran sustancias nutritivas para que las bacterias puedan vivir y además quedan aisladas, de forma que los fagocitos y los antibióticos no pueden eliminarlas. Solo la presencia del antibiótico antes de la formación del biofilm y no después, nos protegerá frente a la infección protésica.

Pese a la aceptación generalizada de la indicación de profilaxis antibiótica, existen ciertos aspectos a definir, como son:

#### 1. Elección del antibiótico (16,76,88,94-97)

Debe elegirse un antibiótico que responda a unas exigencias precisas: ser bactericida y poco tóxico (buen perfil de seguridad), tener poca tendencia a seleccionar cepas microbianas resistentes, conseguir una concentración adecuada a nivel del hueso, articulación y partes blandas (buena difusión tisular), tener una vida media lo bastante larga para hacerlo útil en la práctica y a ser posible utilizarlo en régimen de monodosis, y ser activo frente a la mayor parte de la flora contaminante (flora presente en la piel y mucosas en las que se realiza la intervención). En general la utilización de un solo antibiótico se considera suficiente.

Dados los cambios de sensibilidad de los patógenos más importantes entre

los distintos hospitales, cada centro debe establecer sus propios perfiles de profilaxis antibiótica.

De acuerdo con las bases antes comentadas, las cefalosporinas de primera y segunda generación se consideran los antibióticos de elección en la profilaxis preoperatoria gracias a su amplio espectro antimicrobiano, el escaso riesgo de efectos secundarios, a la buena penetración osteoarticular y de partes blandas y el escaso riesgo alérgico.

Las cefalosporinas de tercera generación no deben utilizarse para la profilaxis antibiótica porque sus cualidades especiales llevan a reservarlas para procesos sépticos graves (16,94).

En casos de alergia a betalactámicos puede emplearse vancomicina (16, 94,95), teicoplanina sola (16,116) o asociada a gentamicina (98) o clindamicina (16,95).

## 2. Inicio de la profilaxis

El antibiótico debe administrarse antes de la intervención, preferiblemente en el curso de la media hora previa a practicar la incisión de piel.

El antibiótico difunde rápidamente en los tejidos, incluido el hueso y la articulación, con concentraciones pico séricas y óseas al cabo de 20 minutos de la administración endovenosa y llegando a cuatro veces la concentración mínima inhibitoria a los 15 minutos de la inyección (16,99).

Existen diferentes estudios donde se demuestra que a los 5 minutos de la administración del antibiótico ya se detectan niveles en los tejidos blandos y hueso, suficientes para considerarlos bactericidas (100,101,102,103).

Este antibiótico debe ejercer su efecto farmacológico desde el mismo momento en el que se inicia el riesgo, manteniéndose a lo largo del tiempo en el que éste perdure (76,94).

Actualmente existen trabajos donde se propone la administración del antibiótico momentos antes de liberar el manguito de isquemia, consiguiendo así concentraciones antibióticas máximas antes de la formación del hematoma al soltar la isquemia, los resultados respecto a la infección son similares a los obtenidos con el método tradicional (104).

### 3. Dosificación y vía de administración (16,88,97)

El antibiótico profiláctico se debe administrar a dosis altas para obtener los niveles de concentración más elevados posibles al inicio de la intervención y mantenerlos a lo largo de ella. Solamente la vía endovenosa permite alcanzar este objetivo.

En general basta con la administración de una sola dosis, aunque el número de dosis óptimo debe establecerse de acuerdo con el antibiótico empleado y la duración de la intervención. Si se eligen antibióticos con una vida media inferior a 2 horas debe prescribirse una nueva dosis a intervalos no superiores a dos veces su vida media, mientras dure la intervención. Cuando se utilizan antibióticos de vida media superior a las dos horas, que son los más utilizados, por lo general basta con una única dosis.

En procedimientos prolongados que duran más de dos veces la vida media del antibiótico, o que se asocian con hemorragia importante (>1 litro), se aconseja una dosis antibiótica postoperatoria adicional, justo antes de soltar el manguito de isquemia (96,105,106).

Las dosis recomendadas de antibióticos por vía endovenosa en monodosis son (107):

- Cefazolina: 2 gr
- Cefonicid: 2gr
- Cefuroxima: 1,5 gr
- Cefamandol: 2 gr
- Ceftriaxona: 1.5-2g
- Vancomicina: 1 gr ( a pasar en 1 hora)
- Teicoplanina: 400 mg

Si se precisan dosis múltiples por vía endovenosa, nunca deben exceder las 24h y las pautas recomendadas son:

- Cefazolina: 1g/8h
- Cefonicid: 1gr/24h
- Cefuroxima: 1g/8h
- Cefamandol: 1g/6h
- Ceftriaxona: 1g/24h
- Vancomicina: 1g/12h

Existen estudios donde se administra el antibiótico a través de una vena distal a la zona a intervenir (rodilla) después de hinchar el manguito de isquemia. Esto garantiza elevadas concentraciones locales durante el tiempo de cirugía. La técnica, que resulta interesante, no es aplicable en todos los casos, obliga a canalizar una vena distal en la extremidad inferior y no ha demostrado mayor eficacia que la administración sistémica (13,108).

La inclusión de antibiótico en el cemento puede ser tan útil como la profilaxis sistémica y no es incompatible con ella, pero tampoco se ha demostrado superioridad de esta técnica sobre la administración sistémica (109,110).

No se ha demostrado en estudios clínicos la validez de la profilaxis con antibiótico oral (111).

Tampoco está demostrada la eficacia de la profilaxis antibiótica en pacientes portadores de prótesis ortopédicas cuando tienen que ser sometidos a instrumentaciones o manipulaciones dentales, digestivas o genitourinarias (112).

Como resumen y ante todo lo expuesto anteriormente, es importante establecer unas normas generales frente a la profilaxis antibiótica:

1. El beneficio debe superar los riesgos potenciales.
2. El régimen antibiótico elegido debe ser eficaz, cómodo de aplicar, seguro y lo más barato posible.
3. Conseguir elevadas concentraciones plasmáticas y tisulares al inicio y durante la cirugía.
4. Considerar antibióticos de elección las cefalosporinas de primera y segunda generación (cefazolina, cefonicid o cefuroxima).
5. Deben evitarse los antimicrobianos de amplio espectro para evitar resistencias.
6. La duración prolongada no es más eficaz que la corta, ya que no garantiza la ausencia de infección, por lo que las pautas no debe extenderse más allá de 24 horas.

## 1.4- CEFONICID

En los protocolos de profilaxis antibiótica de nuestro servicio, hasta el año 2010, utilizamos el cefonicid (126). Es un antibiótico beta-lactámico del grupo de las cefalosporinas; es una cefalosporina de segunda generación, con acción bactericida.

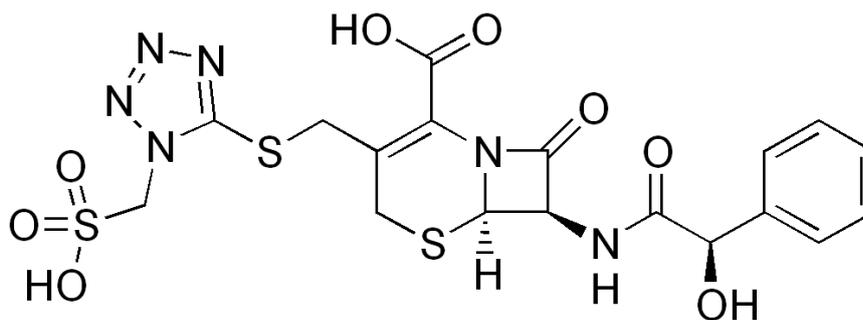


Fig 1.10: Estructura molecular del cefonicid.

Actúa uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP), inhibiendo la unión cruzada de peptidoglicano y por tanto, la síntesis de la pared celular bacteriana. Normalmente es resistente a la degradación por las beta-lactamasas más frecuentes.

Tanto en estudios in vitro como en clínica, cefonicid ha demostrado actividad antibacteriana frente a un amplio espectro de microorganismos aerobios y anaerobios Gram positivos y Gram negativos (127).

### Gram positivos:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolítico del grupo A)
- *Staphylococcus sp* (productores y no productores de beta-lactamasas) incluyendo aureus y epidermidis
- *Peptococcus sp*
- *Streptococcus agalactiae* (grupo B)
- *Streptococcus grupo G y grupo D no enterocócicos*

### Gram negativos:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*
- *Citrobacter sp*
- *Enterobacter sp*
- *Klebsiella sp* incluyendo *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia rettgerii*
- *Morganella morganii*

Los *Staphylococcus* resistentes a meticilina y la mayoría de las cepas de *Bacteroides fragilis* así como las especies de *Pseudomonas* son resistentes a cefonicid.

Esta cefalosporina tiene una vida media elevada, de unas 4,30 horas, que junto a su elevada unión a proteínas plasmáticas (98%) (107,127,128,129) y su pequeño volumen de distribución, dan como resultado altos niveles séricos y concomitantemente altos niveles tisulares (128,129).

Estas propiedades farmacocinéticas permiten una dosificación intramuscular o intravenosa en monodosis, siendo una pauta fácil de cumplir y más económica (107,128).

Cefonicid no se metaboliza, excretándose en forma inalterada por la orina hasta un 99% de la dosis administrada dentro de las primeras 24 horas (107,127).

La dosis habitual en la profilaxis antibiótica es de 2 gramos (97) para una persona adulta. En niños se administrará 20-50 mg/Kg/ día. En caso de insuficiencia renal es necesario reducir la dosis en función del filtrado glomerular (FG): si FG es superior a 50 ml/min/m<sup>2</sup> no requiere ajuste de dosis, si FG entre 30-50: 1g/día, si FG entre 10-30: 1g cada 2 días, si FG inferior a 10: 1g cada 3-5 días. No requiere ajustes de dosis en insuficiencia hepática dado que su metabolización es renal. En ancianos aumenta significativamente su vida media pero no es necesario modificar la dosis (107, 130).

## **1.5- CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CIM)**

Definimos la concentración mínima inhibitoria en microbiología, como la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de su incubación (134,135). La concentración mínima inhibitoria es importante en diagnósticos de laboratorio para confirmar la resistencia de microorganismos a un agente antimicrobiano y además para monitorizar la actividad de los nuevos agentes antimicrobianos (139). Este método cuantitativo es mejor que el método cualitativo que solo distingue entre resistente o sensible y no distingue entre la actividad bacteriostática y la bactericida del antibiótico (138).

El éxito de la profilaxis antibiótica depende de una adecuada concentración de antibiótico antes y durante la intervención (140) y de la actividad antimicrobiana que ofrece para cada microorganismo. Aunque no podemos olvidar que el control de la infección intraoperatoria dependen de diversos factores, como ya se ha comentado en la introducción y no nos cansaremos de repetir; de factores de riesgo del paciente, de la técnica quirúrgica meticulosa, de la disciplina de los cirujanos, de la cantidad de inóculo de bacterias, de la sensibilidad de la bacteria para el antibiótico, etc (135).

Paul Actor en su artículo publicado el año 1978: *SK&F 75073, New Parenteral Broad-Spectrum Cephalosporin with High and Prolonged Serum Levels* (141) y en el publicado en el año 1984: *In vitro experience with cefonicid* (142) nos muestra la actividad antimicrobiana in vitro del cefonicid frente a diversos microorganismos. En la tabla 1.10 se muestra la CIM<sub>50</sub>, CIM<sub>75</sub> y CIM<sub>90</sub>, que representan la CIM a la que son inhibidos el 50, el 75 y el 90% de los aislamientos, respectivamente, por el cefonicid (SK&F 75073) frente a diversos microorganismos, siendo definida la CIM para el *Staphylococcus aureus* en 6.3 µg/ml.

TABLE 1. *In vitro* antibacterial activity of SK&F 75073, cefamandole (CFM), cefazolin (CFZ), and cephalothin (CFT)

| Organism  | Amt (µg/ml) required for inhibition |      |      |                 |                                |      |      |      |                                |      |      |      |
|---|-------------------------------------|------|------|-----------------|--------------------------------|------|------|------|--------------------------------|------|------|------|
|   | MIC <sub>50</sub> <sup>a</sup>      |      |      |                 | MIC <sub>75</sub> <sup>a</sup> |      |      |      | MIC <sub>90</sub> <sup>a</sup> |      |      |      |
|   | 75073                               | CFM  | CFZ  | CFT             | 75073                          | CFM  | CFZ  | CFT  | 75073                          | CFM  | CFZ  | CFT  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>b</sup> (12) <sup>c</sup> | 3.1                                 | 1.6  | 0.8  | 0.4             | 6.3                            | 1.6  | 1.6  | 0.8  | 6.3                            | 3.1  | 1.6  | 0.8  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (15)                          | 1.6                                 | 0.2  | 0.2  | NT <sup>d</sup> | 1.6                            | 0.2  | 0.2  | NT   | 1.6                            | 0.2  | 0.2  | NT   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (15)                        | 1.6                                 | 0.2  | 0.2  | NT              | 1.6                            | 0.2  | 0.2  | NT   | 1.6                            | 0.2  | 0.2  | NT   |
| <i>Streptococcus faecalis</i> (14)                          | 100                                 | 25   | 12.5 | 12.5            | 100                            | 25   | 12.5 | 25   | 100                            | 25   | 12.5 | 25   |
| <i>Escherichia coli</i> (15)                                | 0.4                                 | 0.8  | 0.8  | 3.1             | 0.8                            | 1.6  | 1.6  | 6.3  | 0.8                            | 3.1  | 1.6  | 12.5 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (15)                           | 0.8                                 | 1.6  | 1.6  | 6.3             | 6.3                            | 3.1  | 3.1  | 6.3  | 12.5                           | 12.5 | 6.3  | 25   |
| <i>Proteus mirabilis</i> (15)                               | 0.2                                 | 3.1  | 6.3  | 12.5            | 0.4                            | 3.1  | 6.3  | 12.5 | 0.4                            | 6.3  | 12.5 | 12.5 |
| <i>Proteus spp.</i> (15) (indole positive)                  | 6.3                                 | 1.6  | 200  | >200            | 25                             | 12.5 | >200 | >200 | 100                            | 100  | >200 | >200 |
| <i>Enterobacter</i> (15)                                    | 6.3                                 | 3.1  | 25   | 50              | 6.3                            | 6.3  | 25   | 200  | 200                            | 25   | 200  | >200 |
| <i>Serratia marcescens</i> (14)                             | 12.5                                | 12.5 | >200 | >200            | 50                             | 12.5 | >200 | >200 | >200                           | >200 | >200 | >200 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (15)                           | 0.4                                 | 1.6  | NT   | NT              | 0.8                            | 1.6  | NT   | NT   | 0.8                            | 3.1  | NT   | NT   |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (15)                          | 0.1                                 | 0.4  | NT   | NT              | 0.2                            | 0.4  | NT   | NT   | 0.2                            | 0.4  | NT   | NT   |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (27)                          | 0.4                                 | 0.8  | 12.5 | NT              | 0.4                            | 1.6  | 12.5 | NT   | 0.8                            | 1.6  | 25   | NT   |
| <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>e</sup> (15)               | 100                                 | 100  | 25   | 50              | 200                            | 100  | 50   | 50   | >200                           | 100  | 50   | 50   |

<sup>a</sup> Concentration required to inhibit growth of 50, 75, or 90% of strains.

<sup>b</sup> Eight strains resistant to penicillin G.

<sup>c</sup> Number in parentheses indicate number of strains.

<sup>d</sup> NT, Not tested.

<sup>e</sup> Seven strains resistant to ampicillin.

Tabla 1.10: Actividad antibacteriana in vitro del cefonicid, cefamandol, cefazolina y cefalotina. De Actor P et al. (141).

En la tabla 1.11 se muestra la CIM frente al *Staphylococcus aureus* y a *Staphylococcus epidermidis*, que como ya hemos visto, son los microorganismos más frecuentes de infección protésica.

Table 3. Activity of antibiotics against methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus* (n = 29).

| Antibiotic     | Median MIC values (µg/ml) for isolates with indicated response to methicillin disk |                      |                    |
|----------------|--|----------------------|--------------------|
|                | Susceptible (n = 12)   | Intermediate (n = 2) | Resistant (n = 15) |
| Cephalosporins |  |                      |                    |
| Cefonicid      | 6.3  | 18.8                 | >100               |
| Cefamandole    | 0.8  | 4.7                  | 25                 |
| Cefazolin      | 0.8  | 4.7                  | >100               |
| Ceftizoxime    | 6.3  | 9.4                  | >100               |
| Moxalactam     | 12.5   | 50.0                 | >100               |
| Others         |  |                      |                    |
| Vancomycin     | 1.6  | 1.6                  | 1.6                |
| Methicillin    | 3.1  | 6.3                  | >100.0             |

Table 4. Activity of antibiotics against methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus epidermidis* (n = 23).

| Antibiotic     | Median MIC values (µg/ml) for isolates with indicated response to methicillin disk |                      |                   |
|----------------|--|----------------------|-------------------|
|                | Susceptible (n = 12)   | Intermediate (n = 5) | Resistant (n = 6) |
| Cephalosporins |  |                      |                   |
| Cefonicid      | 6.3  | 12.5                 | 50.0              |
| Cefamandole    | 0.4  | 1.6                  | 4.7               |
| Cefazolin      | 0.4  | 1.6                  | 6.3               |
| Ceftizoxime    | 0.4  | 6.3                  | >50.0             |
| Moxalactam     | 12.5   | 50.0                 | >50.0             |
| Others         |  |                      |                   |
| Vancomycin     | 3.1  | 3.1                  | 3.1               |
| Methicillin    | 3.1  | 6.3                  | >50.0             |

Tabla 1.11: Actividad de los antibióticos estudiados frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* meticilin-sensibles y –resistentes. De Actor P (142).

A.L. Barry en su artículo publicado el 1984, *Evaluation of the cefonicid disk test criteria, including disk quality control guidelines* (143), interpreta que para inhibir el 90% del crecimiento del *Staphylococcus aureus* es necesario 8 µg/ml de cefonicid (tabla 1.12).

TABLE 1. Relative activity of cefonicid, cefamandole, cefoxitin, and cephalothin

| Species (no. tested)                       | MIC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/ml) |             |                 |             | MIC <sub>90</sub> <sup>b</sup> (µg/ml) |             |           |             |
|--|--|-------------|-----------------|-------------|--|-------------|-----------|-------------|
|  | Cefonicid                              | Cefamandole | Cefoxitin       | Cephalothin | Cefonicid                              | Cefamandole | Cefoxitin | Cephalothin |
| <i>Citrobacter diversus</i> (9)            | 0.25                                   | 1.0         | 2.0             | 4.0         | 4.0                                    | 2.0         | 8.0       | 32          |
| <i>Citrobacter freundii</i> (6)            | 4.0                                    | 2.0         | 64              | >64         | 64                                     | 4.0         | >64       | >64         |
| <i>Enterobacter</i> spp. (36) <sup>c</sup> | 8.0                                    | 4.0         | >64             | >64         | 64                                     | >64         | >64       | >64         |
| <i>Escherichia coli</i> (25)               | 0.5                                    | 0.5         | 2.0             | 8.0         | 64                                     | 16          | 8.0       | >64         |
| <i>Klebsiella</i> spp. (25)                | 0.5                                    | 1.0         | 2.0             | 4.0         | 8.0                                    | 8.0         | 4.0       | 32          |
| <i>Morganella morganii</i> (4)             | >64                                    | 64          | 8.0             | >64         | >64                                    | >64         | 16        | >64         |
| <i>Proteus mirabilis</i> (25)              | ≤0.12                                  | 0.5         | 2.0             | 4.0         | ≤0.12                                  | 1.0         | 4.0       | 8.0         |
| <i>Proteus vulgaris</i> (10)               | >64                                    | >64         | 4.0             | >64         | >64                                    | >64         | 4.0       | >64         |
| <i>Providencia</i> spp. (18) <sup>d</sup>  | 8.0                                    | 8.0         | 2.0             | >64         | >64                                    | >64         | >64       | >64         |
| <i>Serratia marcescens</i> (25)            | >64                                    | >64         | 16              | >64         | >64                                    | >64         | 64        | >64         |
| <i>Staphylococcus aureus</i>               |  |             |                 |             |  |             |           |             |
| Methicillin sensitive (50)                 | 2.0                                    | 0.5         | 2.0             | 0.25        | 8.0                                    | 1.0         | 4.0       | 0.5         |
| Methicillin resistant (6)                  | >64                                    | 8.0         | 32              | 8.0         | >64                                    | 8.0         | 64        | 32          |
| <i>Streptococcus faecalis</i> (25)         | >64                                    | 32          | >64             | 32          | >64                                    | 64          | >64       | 64          |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (19)       | 0.5                                    | ≤0.25       | NT <sup>e</sup> | ≤0.12       | 1.0                                    | ≤0.25       | NT        | ≤0.12       |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (20)         | 0.5                                    | ≤0.25       | NT              | ≤0.12       | 1.0                                    | ≤0.25       | NT        | 0.25        |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (25)         | ≤0.12                                  | ≤0.25       | NT              | ≤0.12       | ≤0.12                                  | ≤0.25       | NT        | 0.25        |
| <i>Pseudomonas</i> spp. (79) <sup>f</sup>  | >64                                    | >64         | >64             | >64         | >64                                    | >64         | >64       | >64         |
| <i>Acinetobacter</i> spp. (15)             | >64                                    | 64          | 64              | >64         | >64                                    | >64         | >64       | >64         |

<sup>a</sup> MIC<sub>50</sub>, Drug concentration inhibiting 50% of the test strains within each species or subgroup.

<sup>b</sup> MIC<sub>90</sub>, Drug concentration inhibiting 90% of the test strains within each species or subgroup.

<sup>c</sup> Includes 16 *Enterobacter aerogenes*, 8 *Enterobacter agglomerans* and 12 *E. cloacae*.

<sup>d</sup> Includes 8 *Providencia rettgeri* and 10 *Providencia stuartii*.

<sup>e</sup> NT, Not tested.

<sup>f</sup> Includes 50 *Pseudomonas aeruginosa*, 11 *P. putida/fluorescens* group, 10 *P. stutzeri*, 4 *P. cepacia*, 3 *P. maltophilia*, and 1 *P. acidovorans*.

**Tabla 1.12:** Actividad antimicrobiana del cefonicid, cefamandol, cefoxitin y cefalotina. De Barry A L et al (143).

## 1.6- LA ISQUEMIA PREVENTIVA EN LA PRÓTESIS TOTAL DE RODILLA

Es frecuente en las intervenciones de cirugía ortopédica y traumatología, utilizar un manguito de isquemia o torniquete neumático, que se aplica en la raíz del miembro a intervenir para evitar el sangrado durante el tiempo operatorio.



**Fig 1.11:** Paciente con manguito de isquemia colocado en la raíz del miembro a intervenir.

El concepto de torniquete se remonta al 1718 cuando Jean Louis Petit utilizaba una banda constrictora para el control de la hemorragia durante las amputaciones de extremidades. Posteriormente en el siglo XIX, Friedrich von Esmarch, diseñó una venda plana de goma para constreñir la extremidad y es Harvey Cushing en el 1904 quién introduce el primer torniquete neumático (144). A McEwen a principios del

1980 inventó el torniquete neumático moderno (145).

Con este sistema se consigue un campo quirúrgico exsangüe, con lo que se evita la pérdida sanguínea y se facilita la labor del cirujano.

La técnica consiste en aplicar un manguito neumático parecido al de la toma de presión arterial pero con las dimensiones adecuadas al miembro al que se aplica (brazo: si intervenimos codo, antebrazo, muñeca o mano y muslo: si intervenimos rodilla, pierna, tobillo o pie) (Fig 1.10). Ponemos un acolchado blando entre la piel y el manguito para prevenir lesiones sobre la piel (abrasiones, ampollas o heridas). Realizamos la expresión sanguínea del miembro con venda de Esmarch o mejor con vaciamiento por declive elevando el miembro y posteriormente se hincha el torniquete que está conectado a la toma de aire del quirófano, a un compresor de gas o también cabe la posibilidad de una toma neumática manual, aunque no es aconsejable en intervenciones y menos aún en el miembro inferior.

La presión óptima del manguito depende de diferentes variables (edad del paciente, presión arterial, forma y talla de la extremidad en cuestión, dimensiones del manguito). Existen diversos métodos que describen la presión óptima de inflado del manguito. Uno de ellos consiste en sumar a la presión arterial sistólica tomada en el brazo, 50-75 mm Hg (milímetros de

mercurio) si se opera la extremidad superior, o añadir 100-150 mm Hg en la extremidad inferior. Otros métodos recomiendan añadir 50-75 mm Hg a la presión requerida para obliterar el pulso periférico de la extremidad a intervenir (147). Klenerman & Hulands indican que en una persona normotensa, no obesa ni muy musculada, es suficiente con aplicar el doble de la presión sistólica para ocluir la circulación de la extremidad (148).

La aplicación del torniquete causará una interrupción del principal suministro de sangre al miembro, lo que supone a nivel de los tejidos una hipoxia, hiperpotasemia y acidosis. Si el tiempo de isquemia se prolonga más de lo debido, provoca la necrosis celular. Por esta razón, según los estudios al respecto, se considera que el tiempo de seguridad para retirar la isquemia es de dos horas (146). Pasado este tiempo, el riesgo de complicaciones por necrosis de los tejidos, es muy alto. La consecuencia clínica de este tiempo de isquemia demasiado prolongado o también por una presión demasiado alta, se traducen en una parálisis nerviosa, lesiones arteriales, lesiones musculares y síndrome de revascularización (144,146,147,149).

El uso de torniquetes es una consideración específica a la hora de determinar el momento de administrar la profilaxis antibiótica en la cirugía de las extremidades. Así pues, cuando se opera con isquemia preventiva mediante la expresión sanguínea del miembro con venda de Esmarch o con vaciamiento por declive y posteriormente hinchando el manguito neumático, la administración del antibiótico se hará con suficiente antelación para que los tejidos sean saturados de antibiótico antes de hinchar el manguito y detener el flujo sanguíneo. Si la administración se realiza después, el antibiótico no circulará por la extremidad y no llegará al campo operatorio para realizar su función.

Existen diferentes estudios donde se demuestra que a los 5 minutos de la administración del antibiótico ya se detectan niveles en los tejidos blandos y hueso, suficientes para considerarlos bactericidas (100,101,102,103). Experimentalmente se ha determinado que un periodo de 15-20 minutos entre la administración del antibiótico y la aplicación del manguito es suficiente para obtener altas concentraciones de antibiótico en los tejidos y hueso, superiores a la concentración mínima inhibitoria para los microorganismos más frecuentes en la infección protésica y suficiente para

que se mantenga durante toda la intervención (100,103,150,151,152). Por esta razón se aconseja la administración del antibiótico 30 minutos antes de la incisión de piel.

Respecto a los efectos que la aplicación del torniquete puede producir sobre la distribución y efecto del antibiótico profiláctico y la mayor incidencia de infección, existen pocos trabajos.

El estudio de A. Abdel-Salam (153) compara dos grupos de pacientes intervenidos de artroplastia de rodilla, un grupo de 40 pacientes con isquemia y otro de 40 sin isquemia. En sus conclusiones destaca más incidencia de infección de la herida en los pacientes con isquemia (5 casos) respecto a los que no se aplicaba (0 casos) pero no hace referencia a la infección protésica como tal.

En el estudio de H M Wakankar y col (154) comparan dos grupos de prótesis de rodilla con y sin isquemia pero los parámetros comparados hacen referencia al dolor postoperatorio, al rango de movilidad, a la necesidad de analgésicos postoperatorios, al volumen de sangre recogida en los drenajes, a las complicaciones de la herida, pero no se compara la infección entre los dos grupos, de los cuales, no encuentra diferencias.

Destacamos el estudio de Nishijima Tooru y col (155) donde al comparar dos grupos (159 prótesis de rodilla con isquemia, 92 sin isquemia) y con un seguimiento entre 2 y 20 meses, encuentran 3 casos de infección aguda en el grupo de isquemia respecto a ningún caso en el de no isquemia. Ellos concluyen que la hipoxia en la zona intervenida, generada por la supresión de la vascularización al aplicar el torniquete, contribuye a reducir la actividad de los fibroblastos y macrófagos y por tanto, el sistema de defensa del organismo, por lo que existe más incidencia de infección, pero no hace referencia a la profilaxis antibiótica como posible causa.

En el estudio de D N Williams y col (156), se comparan pacientes intervenidos de prótesis de rodilla (con isquemia) y prótesis de cadera (sin isquemia), en ellos se busca la concentración de antibiótico en suero y hueso por el método microbiológico. Los resultados ponen de manifiesto concentraciones superiores de antibiótico en suero en el grupo de rodilla respecto al de cadera y concentraciones inferiores en hueso en el grupo de rodilla respecto al de cadera. Ello lo atribuyen a que el uso del torniquete

puede alterar el volumen de distribución del antibiótico en el organismo. Por último, D A Leigh (157) defiende que es necesario un tiempo adecuado entre la administración del antibiótico y la aplicación del torniquete para conseguir su correcta difusión. Valora en 12 pacientes intervenidos de artroplastia de rodilla, el tiempo de exposición desde la administración del antibiótico hasta la aplicación del torniquete, siendo estos tiempos diferentes. Recoge muestras de sangre en el momento de aplicar el torniquete y muestras de fémur y tibia intraoperatorias. El estudio concluye que en el rango de tiempo de exposición de 15 a 37 minutos, las concentraciones de antibiótico alcanzadas en hueso son adecuadas.

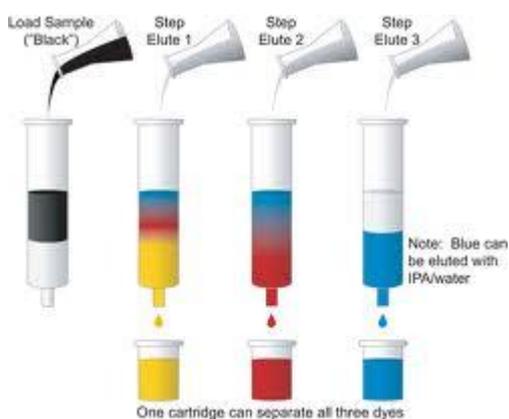
## 1.7 - CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

El botánico ruso Mijaíl Tswett (1872-1919) empleó por primera vez en 1906 el término "cromatografía" (que proviene del griego χρομα y γραφω que significan respectivamente chroma "color" y graphos "escribir": escribir en colores) porque cuando fue desarrollada, los componentes separados eran colorantes. Pero hasta los años 30 y 40 no empezó su desarrollo y aplicación en diferentes procedimientos de experimentación.

La cromatografía es un método físico de separación que puede definirse como una técnica que separa una mezcla de solutos basada en la velocidad de desplazamiento diferencial de los mismos y que se establece al ser arrastrados por una fase móvil (líquida o gaseosa) a través de un lecho cromatográfico que contiene la fase estacionaria, la cual puede ser líquida o sólida (fig 1.11).

Las propiedades de los componentes de una mezcla determinan su movilidad entre sí y con respecto a la fase móvil.

La base de la separación cromatográfica será, por tanto, la diferencia en la migración de los mismos.



**Fig 1.12:** Cromatografía líquida.

En la cromatografía líquida, la fase móvil fluye a través de una columna que contiene la fase estacionaria. La cromatografía líquida clásica se lleva a cabo en una columna generalmente de vidrio, la cual está rellena con la fase fija. Una vez aplicada la muestra en la parte superior, se hace fluir la fase móvil a través de la columna.

Con el objetivo de aumentar la eficiencia en las separaciones, el diámetro de las partículas de la fase fija se fue disminuyendo hasta micras, lo cual generó la necesidad de utilizar altas presiones para lograr que fluya la fase móvil. De esta manera, nació la técnica de *cromatografía líquida de alta resolución* (HPLC), que requiere de instrumental especial que permita trabajar con altas presiones.

## ▪ COMPONENTES DEL HPLC:

La **fase móvil** puede ser un solvente puro o una mezcla de solventes. Cuando durante toda la separación se utiliza siempre el mismo solvente, se denomina *isocrática*.

Así pues, en la HPLC isocrática el compuesto pasa por la columna cromatográfica a través de la **fase estacionaria o fija**, mediante el bombeo de líquido (fase móvil) a alta presión.

La **muestra** a analizar es introducida a través de un inyector y sus componentes muestran tiempos de retención diferentes dependiendo de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria a medida que fluyen a través de la columna.

El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil.

El **tiempo de retención** se considera una propiedad identificativa característica de un compuesto en una determinada fase móvil y estacionaria.

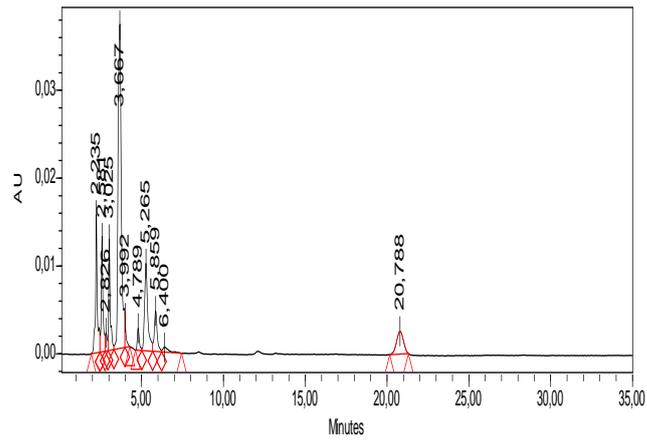
La utilización de presión en este tipo de cromatografías incrementa la velocidad lineal de los compuestos dentro la columna y reduce así su difusión dentro de la columna mejorando la resolución de la cromatografía.

La **bomba** envía el solvente a través de tubos de pequeño diámetro hacia la **válvula inyectora** que consiste en una válvula de seis vías que permite introducir en el flujo de solvente, la muestra. Ésta queda contenida en un aro o "loop" de volumen calibrado y que una vez abierta la válvula, entrará en el circuito del cromatógrafo.

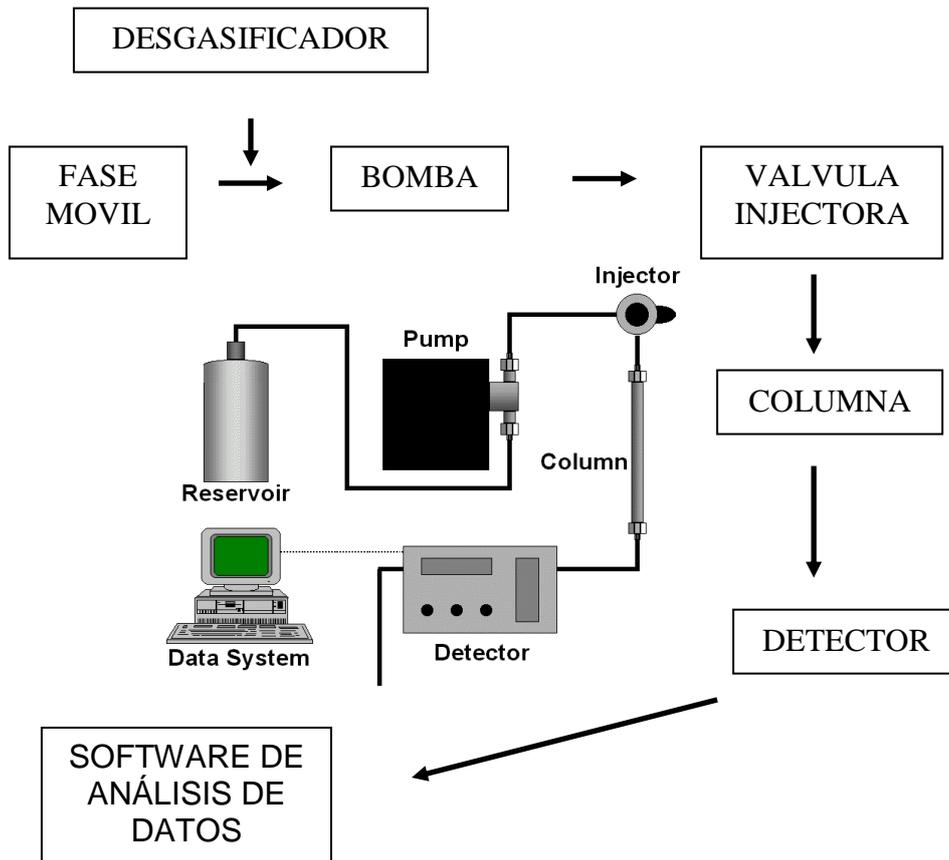
La muestra se separa en sus componentes al pasar por la **columna** que son selectivamente retenidos en la fase estacionaria.

Los picos se monitorizan mediante un detector ultravioleta/visible o mediante un detector de fotodiodos.

El área de los picos es proporcional a la cantidad del compuesto. Dicha área es determinada mediante el software de análisis de datos correspondiente.



**Fig 1.13:** Cromatograma de una muestra de tejido sinovial que contiene cefonicid.



**Fig 1.14:** Esquema de un sistema de HPLC.

## **2. ESTUDIO PRELIMINAR**



## **2- ESTUDIO PRELIMINAR**

---

Partimos del trabajo realizado para obtener el diploma de estudios avanzados, presentado en noviembre del 2002 en el Departamento de Cirugía de la Facultat de Medicina de la Universitat de Lleida, *Valoración de la actividad antimicrobiana de los antibióticos en cirugía ortopédica. Influencia de la isquemia preventiva*. Autora: Laura Prats Gispert. Tutor: Prof. J.J. Fernández Martínez. En este estudio nos planteamos como objetivo demostrar el posible efecto negativo de la isquemia preventiva en la profilaxis antibiótica, para lo cual diseñamos un estudio prospectivo con pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de artroplastias de sustitución de cadera y rodilla.

## 2.1- MATERIAL Y METODO:

- Comparamos dos **grupos**:

- 25 paciente intervenidos de prótesis total de rodilla (PTR); donde si se utiliza de forma protocolizada el manguito de isquemia.
- 25 pacientes intervenidos de prótesis total de cadera (PTC); donde evidentemente no se utiliza la isquemia.

Los pacientes se recopilan de forma secuencial y sin distinción, entre febrero y junio del año 2002 siempre que no cumplan alguno de los criterios de exclusión:

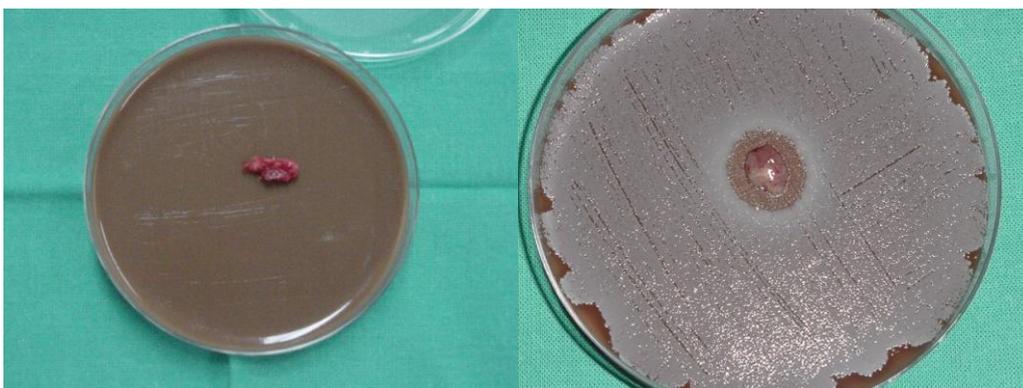
- Pacientes alérgicos a la penicilina.
  - Pacientes con intervenciones previas sobre la articulación a operar.
  - Pacientes tratados en los días previos con otra pauta antibiótica.
- Administramos **cefonicid** como profilaxis antibiótica, unos treinta minutos antes de la intervención, en una única dosis de 2 gramos por vía endovenosa. La hora de administración queda reflejada en la hoja de recogida de datos. Esta profilaxis se aplicaba a los dos grupos del estudio y sin diferencias.
  - Recogemos intraoperatoriamente dos **muestras** de tejido sinovial de cada paciente, a las que denominamos:
    - M1: muestra de tejido sinovial recogida inmediatamente después de abrir la cápsula articular. Muestra del inicio de la intervención.
    - M2: muestra de tejido sinovial recogida antes de cerrar la cápsula articular en las PTR o antes de cerrar las partes blandas en las PTC ya que en estos casos realizamos una amplia sinovectomía. Muestra del final de la intervención.

Para la recogida de las muestras utilizamos una pinza gubia con el propósito de obtener piezas lo más homogéneas posible en peso y tamaño. El mecanismo consiste en morder con la pinza el tejido sinovial y desechar el tejido de alrededor. Las muestras obtenidas se transportan, antes de media hora, al Servicio de Microbiología de nuestro hospital para ser cultivadas. El transporte se realiza en fresco, en un bote estéril. Se anota la hora de recogida de cada muestra.



**Fig 2.1:** Material para la recogida de las muestras de tejido sinovial.

- El método utilizado para la determinación del antibiótico es el **método microbiológico** que consiste en detectar los halos de inhibición que producen las muestras de tejido sinovial a las 24h de incubarlas en un medio de agar-chocolate, previamente sembrado con *Staphylococcus aureus* (156,157,160,166). El tejido sinovial que supuestamente contiene antibiótico produce una inhibición en el crecimiento bacteriano de su alrededor, evidenciándose un halo que puede medirse en milímetros.



**A**

**B**

**Fig 2.2A:** Muestra de tejido sinovial en cápsula de Petri sembrada con *Staphylococcus aureus*.

**Fig 2.2B:** Halo de inhibición que produce la muestra de tejido sinovial sobre las bacterias de su alrededor, a las de 24h de incubación.

• **Protocolo de recogida de datos:**

**DATOS GENERALES**

Fecha:  
Cirujano:  
1º Ayudante:  
2º Ayudante:

|             |
|-------------|
| Nº HISTORIA |
|-------------|

- Tipo de Intervención:    - PTC Furlong                      - PTC Autofit  
                                     - PTR Endo-Model               - PTR Press-Fit
  
- Antibiótico:                      - Cefonicid 2 gr/ev                      Hora administración  
   - Vancomicina 1 gr/ev                      

|  |
|--|
|  |
|--|

  
   - Teicoplanina 400 mg/ev

**MUESTRAS PEROPERATORIAS**

- Hora inicio isquemia:
  - Hora inicio de la intervención:
  - Hora final de la intervención:
  - Hora final isquemia:
- 
- M1: Sinovial inicio.                      Hora:                      \_\_\_\_\_
  - M2: Sinovial final.                      Hora:                      \_\_\_\_\_

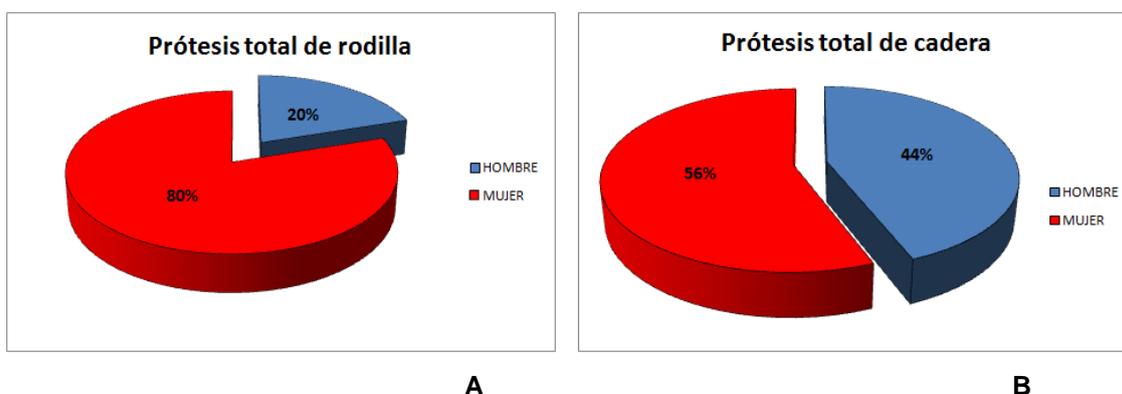
**ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO**

- M1. Halo de inhibición: \_\_\_\_\_ mm
- M2. Halo de inhibición: \_\_\_\_\_ mm

**OBSERVACIONES**

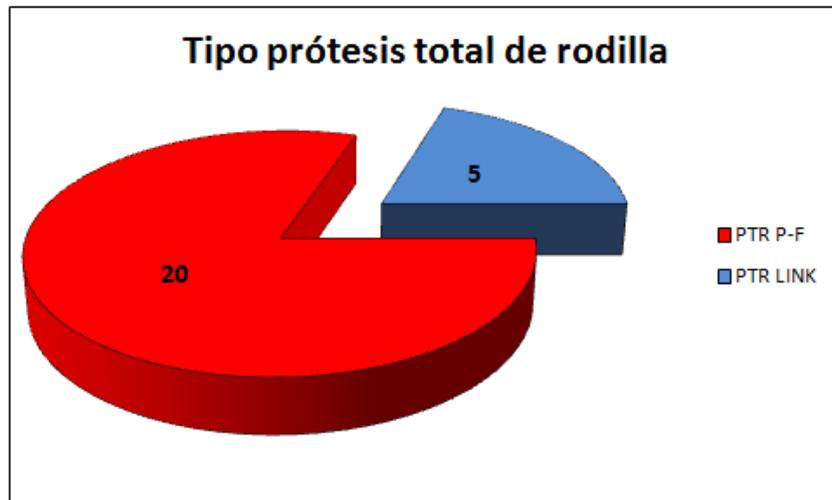
## 2.2- RESULTADOS:

- La media de **edad** de los pacientes intervenidos de PTR es de 72 años y la media de los intervenidos de PTC es de 66 años.
- Según el **sexo** tenemos 20 mujeres intervenidas de prótesis total de rodilla frente a 5 hombres, lo que supone un 80 % y un 20 % respectivamente. En las prótesis totales de cadera tenemos 14 casos de mujeres (56%) y 11 casos de hombres (44%).



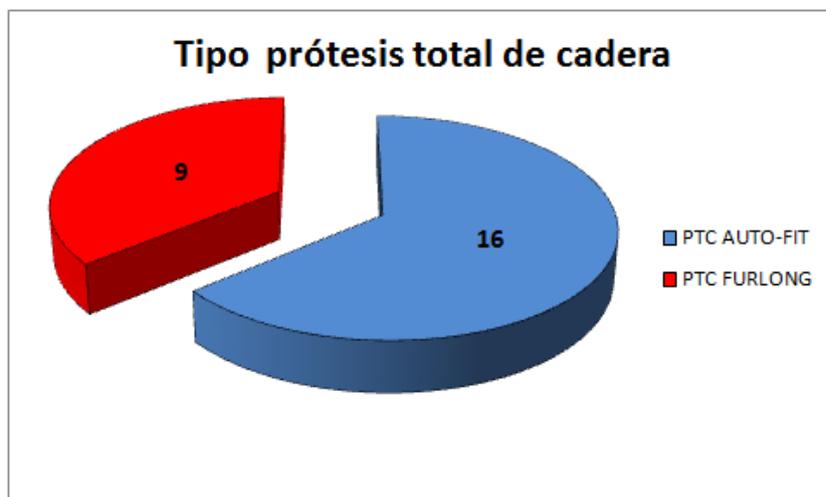
**Fig 2.3:** Distribución de la muestra de pacientes según el sexo. **Fig 2.3A** en la muestra de PTR, **Fig 2.3B** en la muestra de PTC.

- Según el **tipo de prótesis total de rodilla**, 20 casos (80%) eran prótesis de Rodilla press-fit PFC Sigma (Johnson and Johnson®) y en 5 casos (20%) se había colocado una prótesis Total de Rodilla Rotacional Endo-Model de Waldemar LINK®.



**Fig 2.4:** Distribución según el tipo de PTR.

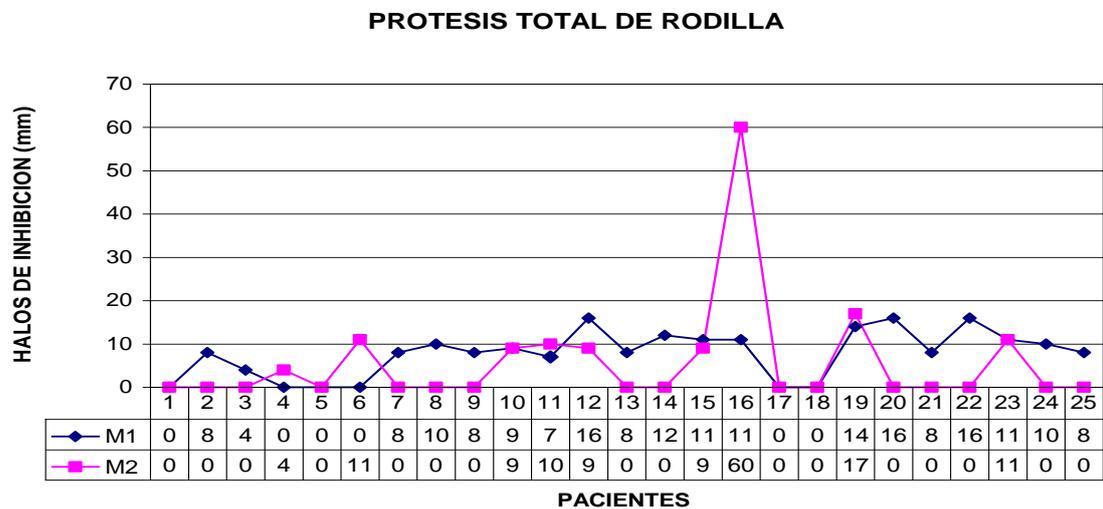
- Según el **tipo de prótesis total de cadera** 9 casos eran prótesis de anclaje biológico tipo Furlong (MBA®) y 16 casos de prótesis cementadas tipo Auto-Fit (Palex Medical, S.A®).



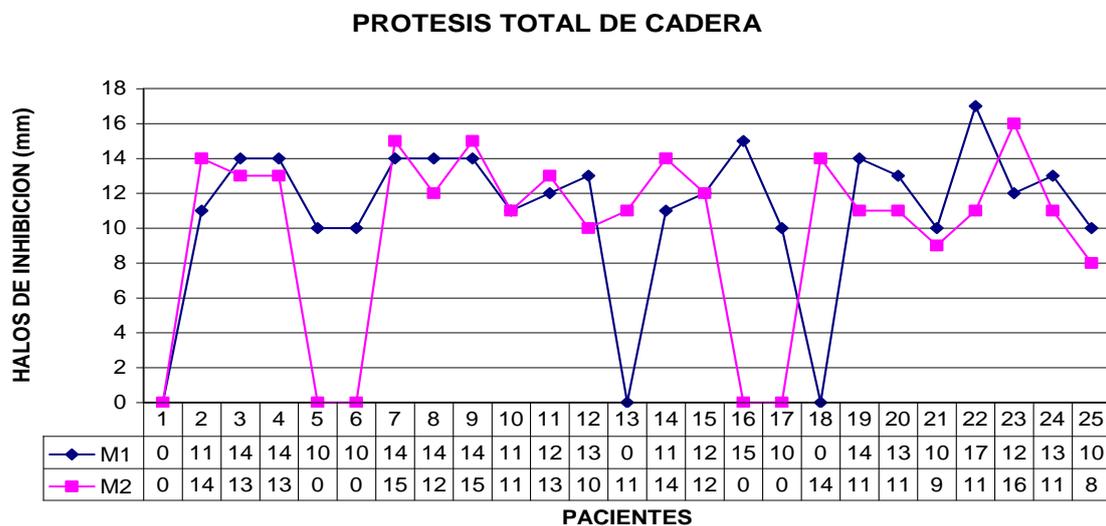
**Fig 2.5:** Distribución según el tipo de PTC.

- Al analizamos la **secuencia temporal** del acto quirúrgico encontramos:
  - a) La media de tiempo, en minutos, desde la administración del antibiótico hasta el inicio de la intervención es similar en los dos grupos:
    - PTR: 98.68 minutos.
    - PTC: 99.6 minutos.
  
  - b) La media de tiempo desde la administración del antibiótico hasta el final de la intervención también es similar en los dos grupos.
    - PTR: 191.28 minutos.
    - PTC: 198.92 minutos.
  
  - c) El tiempo medio desde la administración del antibiótico hasta la obtención de la muestra M1 (sinovial al inicio de la intervención), difiere en los dos grupos.
    - PTR: 103.96 minutos.
    - PTC: 127.4 minutos.
  
  - d) La media de tiempo desde la administración del antibiótico hasta la recogida de la muestra M2 (sinovial del final de la intervención) también es similar en los dos grupos.
    - PTR: 173.56 minutos.
    - PTC: 177.28 minutos.

- Los resultados de los **halos de inhibición** en milímetros obtenidos de cada muestra y de cada paciente se exponen en las gráficas 2.1 y 2.2:



**Fig 2.6:** Resultados de los halos de inhibición en milímetros de cada muestra de tejido sinovial (M1 y M2) y de cada paciente intervenido de PTR (25 casos).



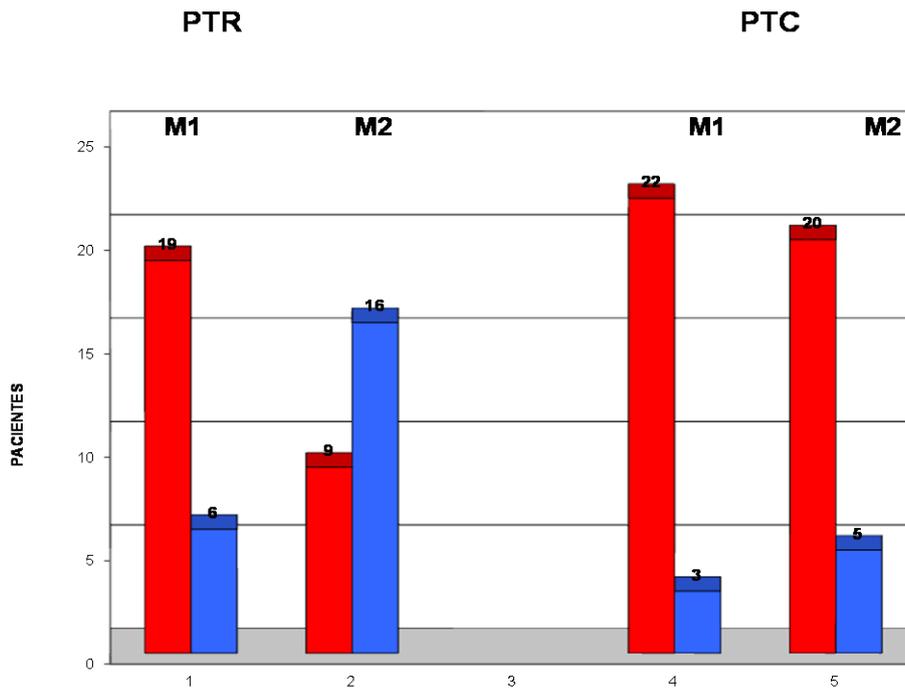
**Fig 2.7:** Resultados de los halos de inhibición en milímetros de cada muestra de tejido sinovial (M1 y M2) y de cada paciente intervenido de PTC (25 casos).

Durante el estudio nos percatamos que el tiempo de administración del antibiótico hasta el inicio de la cirugía era excesivo según los cánones de la profilaxis antibiótica que recomienda administrarlo 30 minutos antes de la incisión cutánea (161). Este hecho era debido a que la profilaxis era administrada por enfermería de la planta de traumatología, antes de que el paciente se trasladara al área quirúrgica, con lo que el cálculo del tiempo previo a la cirugía era difícil. Esto nos hizo cambiar la sistemática, por lo que desde este estudio la administración del antibiótico se administra en el área de recepción de quirófano.

Otro acontecimiento observado durante el estudio era que el método utilizado para la obtención de las muestras no era lo suficientemente preciso como para poder considerar las muestras exactamente del mismo tamaño y peso, por lo que los resultados de los halos de inhibición en milímetros no pueden valorarse como absolutos y sólo nos permite hacer una lectura cualitativa pero no cuantitativa de la presencia del antibiótico.

También la posible variación en el número de colonias de microorganismos sembradas en cada cápsula de Petri, nos podría hacer variar la potencia de inhibición de las muestras, con lo que el tamaño de los halos de inhibición podrían variar.

En definitiva, según nuestro método, la presencia de los halos de inhibición sólo nos permiten hacer una lectura de la presencia o no de antibiótico, pero no de la concentración exacta de éste, y por eso en los resultados, solo se considera la circunstancia de si hay o no halo de inhibición, siendo los resultados los mostrados en la gráfica 2.3:



**Fig 2.8:** Número de casos de inhibición (en rojo) y no inhibición (en azul) para las muestras de tejido sinovial M1 y M2 y para cada grupo de pacientes intervenidos de PTR y PTC.

En esta gráfica ya se aprecia una tendencia más notable de halos de inhibición en las muestras de M1 tanto en las prótesis de rodilla como en cadera, así como en los casos de M2 en las caderas, sin embargo en el caso de M2 de las prótesis de rodilla, existen más casos de no inhibición.

El análisis de la tabla de contingencia 2x2 para M1 (tabla 2.1) muestra que el porcentaje de no inhibición fue el doble en las intervenciones de rodilla (6 de 25, 24%) respecto a las intervenciones de cadera (3 de 25, 12%), si bien estas diferencias no alcanzan la significación estadística según la prueba exacta de Fisher ( $p= 0,46$ ).

| <b>M1</b>  | <b>INH</b> | <b>NO INH</b> | <b>TOTAL</b> |
|------------|------------|---------------|--------------|
| <b>PTR</b> | 19 (76%)   | 6 (24%)       | 25           |
| <b>PTC</b> | 22 (88%)   | 3 (12%)       | 25           |
|            | 41 (82%)   | 9 (18%)       | 50           |

**Tabla 2.1:** Tabla de contingencia 2x2 para M1.

El análisis de la tabla de contingencia 2x2 para M2 indica que el porcentaje de no inhibición es 3,2 veces superior en los pacientes intervenidos de PTR (16 de 25, 64%) respecto a los pacientes intervenidos de PTC (5 de 25, 20%) siendo estas diferencias estadísticamente significativas para la prueba exacta de Fisher ( $p= 0.004$ )

| <b>M2</b>  | <b>INH</b> | <b>NO INH</b> | <b>TOTAL</b> |
|------------|------------|---------------|--------------|
| <b>PTR</b> | 9 (36%)    | 16 (64%)      | 25           |
| <b>PTC</b> | 20 (80%)   | 5 (20%)       | 25           |
|            | 29 (58%)   | 21 (42%)      | 50           |

**Tabla 2.2:** Tabla de contingencia 2x2 para M2.

### **2.3- DISCUSIÓN:**

- Está demostrado que la administración profiláctica de antibiótico es efectiva para disminuir el riesgo de infección (89,90,91).
- Está demostrado que la dosis de antibiótico a nivel del tejido depende de la concentración libre del fármaco en sangre y la posterior distribución a éste.
- La comparación de dos territorios anatómicos diferentes (rodilla y cadera), creemos que no invalida los resultados obtenidos ya que entendemos que la difusión capilar-tejido sinovial es similar y porque además en ambas regiones está aceptada la misma profilaxis sin que se planteen diferencias terapéuticas.
- En nuestro estudio el tiempo de administración del antibiótico hasta el inicio de la cirugía es superior al recomendado por las guías de profilaxis antibiótica que sería de 30 minutos respecto a los 100 minutos que se reflejan en los resultados. Creemos que este tiempo no incide en el aumento de casos de infección dado que utilizamos un antibiótico de vida media larga (4,30 horas) por lo que estamos cubiertos durante toda la cirugía (media de 200 minutos desde la administración del antibiótico hasta el final de la intervención).
- Con el método utilizado en nuestro estudio podemos hacer una lectura cualitativa (presencia de inhibición o no inhibición) pero no cuantitativa de la presencia de antibiótico en las muestras a través de los halos de inhibición.

- Pensamos que la utilización de la isquemia preventiva en cirugía ortopédica puede ser una causa limitante de la distribución de los fármacos ya que disminuyen el flujo sanguíneo a los tejidos (156,160). Con nuestro estudio hemos obtenido unos resultados cualitativos que avalan una diferencia significativa de los halos inhibitorios entre las muestras extraídas al principio y al final de la intervención quirúrgica cuando se utiliza el manguito de isquemia.

## 2.4: CONCLUSIONES:

- La toma de tejido sinovial procedente de un paciente al que previamente se le ha administrado una cefalosporina de segunda generación, y que se cultiva en un medio sembrado por *Staphylococcus aureus*, produce un halo de inhibición valorable cualitativamente.
- Hemos obtenido unos resultados cualitativos que avalan una diferencia significativa de los halos inhibitorios entre las muestras extraídas al principio y al final de la intervención quirúrgica cuando se utiliza el manguito de isquemia.

Ante esta situación se nos plantea el reto de valorar cuantitativamente la diferencia de concentración de antibiótico por gramo de tejido sinovial, al principio y al final de la intervención con la utilización de la isquemia preventiva en las prótesis totales de rodilla y valorar si las concentraciones de antibiótico obtenidas son superiores a la concentración mínima inhibitoria frente a la mayoría de los microorganismos causantes de infección y si ésta concentración se mantiene durante toda la intervención.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### **3- HIPÓTESIS y OBJETIVOS**

---

Durante una intervención quirúrgica con uso de implantes, la concentración y farmacocinética in situ del antibiótico, depende de la concentración del mismo en sangre.

Los gestos que, como la isquemia preventiva con torniquete, disminuyen el flujo sanguíneo sobre los tejidos, pueden tener influencia negativa sobre la acción profiláctica que produce el antibiótico administrado preoperatoriamente.

El diseño de este estudio corresponde a una investigación clínica observacional que persigue como objetivo principal evaluar en un grupo de pacientes intervenidos, el efecto de la utilización del manguito de isquemia sobre la profilaxis antibiótica.

Por otro lado nuestro estudio también incluye un seguimiento prospectivo para analizar la incidencia de infección protésica en los pacientes.

#### **3.1: HIPÓTESIS**

- **HIPOTESIS NULA:** La utilización del manguito de isquemia, aplicada antes del inicio de una intervención quirúrgica de PTR, no influye sobre la capacidad inhibitoria del crecimiento bacteriano que tienen los antibióticos administrados 30 minutos antes de la cirugía.

- **HIPOTESIS ALTERNATIVA:** La utilización del manguito de isquemia en la cirugía de PTR influye en la incidencia de infección.

#### **- HIPOTESIS SECUNDARIAS:**

- La utilización del manguito de isquemia en la cirugía de PTR disminuye la concentración de antibiótico en los tejidos periprotésicos durante su aplicación.
- La concentración de antibiótico en los tejidos periprotésicos, tras la implantación del manguito de isquemia, se traduce en niveles insuficientes para conseguir actividad inhibitoria sobre los gérmenes.

### **3.2: OBJETIVOS**

- Establecer un método que permita determinar concentraciones de antibiótico en el tejido sinovial obtenido a partir de un acto quirúrgico.

- Demostrar que la administración endovenosa, 30 minutos antes de la intervención, consigue en los tejidos, niveles suficientes de concentración antibiótica.

- Demostrar que la utilización del manguito de isquemia en cirugía con implantes, no afecta a la concentración de antibiótico en los tejidos circundantes, al comienzo de la cirugía.

- Demostrar que la utilización del manguito de isquemia en cirugía con implantes, no afecta a la concentración de antibiótico en los tejidos circundantes, al final de la cirugía.

## **4. MATERIAL Y MÉTODO**



## **4- MATERIAL Y MÉTODO**

---

### **4.1- MATERIAL:**

#### **4.1.1: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE PACIENTES**

Se recogen muestras de 44 pacientes intervenidos en nuestro hospital de PTR primaria, por causa artrósica y en los que se utiliza de forma protocolizada el manguito de isquemia. Todos los pacientes tienen el consentimiento informado de la intervención. El periodo de recogida de las muestras es desde octubre del 2003 a octubre del 2004. Los casos son incluidos de forma secuencial y siempre que no cumplan alguno de los criterios de exclusión.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes alérgicos a la penicilina. En estos casos se administra 1 gramo de vancomicina una hora antes de la intervención y otra dosis de 1 gramo a las 12 horas. Otra opción posible es la administración de 400 mg de teicoplanina 30 minutos antes de la intervención. Obviamente estaríamos comparando antibióticos distintos por lo que son excluidos de nuestro estudio.
- Pacientes con cirugías previas sobre la articulación a intervenir, en estos casos nos podríamos encontrar tejido fibroso en lugar del tejido sinovial y la consiguiente alteración, o diferencia, en la difusión del antibiótico respecto a los pacientes con muestra de sinovial. También en estos casos se podría esperar un tiempo de cirugía superior y el aumento de riesgo de infección respecto a la articulación virgen, con lo que la tasa de infección se prevería superior.
- Pacientes tratados con otra pauta de antibiótico en los siete días previos a la intervención, porque podría interferir la acción del antibiótico profiláctico y en consecuencia afectar nuestros resultados.

### **Potencia estadística y tamaño muestral:**

Para calcular el tamaño de la muestra hemos fijado una potencia estadística del 80% ( $1-\beta=0,8$ ) para detectar una diferencia en los niveles medios de concentración de antibiótico de las muestras de tejido sinovial respecto el valor de la concentración mínima inhibitoria ( $8 \mu\text{g/g}$ ) de, como mínimo, una unidad. Estableciendo un error de tipo I del 5% ( $\alpha= 0,05$ ) y una desviación típica de la diferencia de la media de 2,6 unidades (estimación ad hoc), la muestra estimada para alcanzar dicha potencia es de 44 individuos.

Durante el estudio hemos perdido 12 pacientes, 5 porque se han utilizado para realizar las pruebas previas en el HPLC y 7 pacientes que se han perdido por fallos técnicos durante la manipulación de las muestras; principalmente por rotura de los tubos en el centrifugado, pérdida de tejido durante su manipulación en la trituración de la muestra, la no diferenciación del sobrenadante o una densidad del sobrenadante considerada incorrecta para inyectarla en la máquina dado que podría obstruir la columna. De esta forma la muestra final incluye 32 pacientes, conllevando una pérdida en la diferencia mínima detectable de 0,17 unidades. Finalmente podemos afirmar que nuestro diseño garantiza una potencia del 80% para detectar una diferencia respecto el gold estándar de 1,17 unidades con lo que detectaremos diferencias significativas cuando la concentración de antibiótico medio sea como mínimo superior a  $9,17 \mu\text{g/g}$ .

#### **4.1.2: CARACTERÍSTICAS DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA: CEFONICID**

En los protocolos de profilaxis antibiótica de nuestro servicio hasta el año 2010, utilizamos el Cefonicid Normon 1g IV EFG® (126). Administramos una única dosis vía endovenosa de 2 gramos de antibiótico en la sala de recepción del área quirúrgica, justo antes de trasladar al paciente a quirófano, ya que se prevé que la anestesia y preparación del paciente hasta realizar la

incisión de la piel dura unos treinta minutos. Preparamos el contenido en polvo de los dos viales (cada vial contiene 1 gramo de cefonicid) con el disolvente de la ampolla acompañante (2,5 ml de bicarbonato sódico y agua) o con el mismo



**Fig 4.1:** Presentación del cefonicid.

suero fisiológico que se utiliza para la infusión. Esta solución se diluye en 50-100 ml de suero fisiológico y se administra en infusión continua durante 5-10 minutos. La hora de administración se anota en la hoja de recogida de datos. La profilaxis antibiótica se aplica a todos los pacientes del estudio y sin distinciones, ya que en ningún caso se ha requerido el ajuste de dosis por insuficiencia renal con un filtrado glomerular inferior a 50 ml/min/m<sup>2</sup>.

#### **4.1.3: CARACTERÍSTICAS DEL ACTO QUIRÚRGICO**

Todos los pacientes son intervenidos para la sustitución primaria de la articulación de la rodilla artrósica.

Dividimos el acto quirúrgico en cinco etapas:

##### 1. Planificación preoperatoria y elección del implante.

El protocolo preoperatorio comprende los estudios clínicos y radiográficos. El estudio radiográfico nos permite:

- Valorar los compartimentos afectados por la artrosis (fémoro-tibial interno, fémoro-tibial externo, fémoro-patelar).
- Clasificar el grado de artrosis de la articulación según Ahlbäck (Grado I: disminución de la altura de la interlinea enferma en un 50%; Grado II: desaparición de la interlinea afecta; Grado III: erosión ósea leve, menor de 0,5 cm; Grado IV: erosión ósea moderada, entre 0,5-1 cm; Grado V: erosión ósea grave, mayor de 1 cm y con subluxación fémoro-tibial (12).
- El estudio del ángulo de valguismo femoral, calculado como el segmento angular comprendido entre la intersección en los cóndilos del eje mecánico y el eje anatómico del fémur.
- La planificación con las plantillas radiográficas para calcular el tamaño adecuado de la prótesis.

Indicamos el tipo de prótesis según el protocolo de nuestro servicio (12):

- Prótesis de Rodilla PFC Sigma (Jhonson and Jhonson®) con conservación del ligamento cruzado posterior, en casos de varo menor a 15°; valgus menores de 10°; flexos menores de 10°; usuras menores de 6 mm; inestabilidades pequeñas.

- Prótesis de Rodilla PFC Sigma (Jhonson and Jhonson®) con resección del ligamento cruzado posterior o estabilizada posterior, en casos de varos entre 15-20°; valgos entre 10-15°; flexos entre 10-30°; usuras entre 6-10 mm; inestabilidades medianas.
- Prótesis Total Rotacional Endo-Model de Waldemar LINK® indicada en casos con varos mayores de 20°; valgos mayores de 15°, flexos mayores de 30°; usuras mayores de 10 mm; inestabilidades graves.

## 2. Tiempo de preparación quirúrgica

- Anestesia: En la mayoría de intervenciones la anestesia es raquídea, aunque según criterio del anestesista en algunos casos se realiza anestesia general. Estas técnicas se asocian a un bloqueo del nervio femoral para proporcionar analgesia postoperatoria.
- La colocación del paciente es siempre en decúbito supino.
- Aplicamos el manguito de isquemia para extremidad inferior en la raíz del miembro a intervenir, colocando un acolchado blando entre la piel y el manguito para prevenir lesiones cutáneas. Fijamos el manguito con tiras de velcro y venda de gasa. En las prótesis de rodilla realizamos siempre el vaciamiento venoso por declive, con elevación de la extremidad durante el tiempo de preparación del campo quirúrgico.
- Procedemos a la desinfección cutánea de la zona a intervenir lavándola con jabón antiséptico de clorhexidina al 4%, secándola posteriormente y pintamos la extremidad con povidona yodada.
- El cirujano pinta nuevamente la extremidad con povidona yodada y después coloca el campo quirúrgico de tallas desechables.
- Hinchamos el torniquete, que está conectado a la toma de aire del quirófano, una vez preparado el campo quirúrgico y justo antes de iniciar la intervención. La presión del manguito que aplicamos en la extremidad inferior es 400 mmHg. Anotamos en la hoja de recogida de datos el tiempo de inicio de la isquemia y de la intervención.

## 3. Tiempo de disección y hemostasia

- Iniciamos la intervención con una incisión cutánea longitudinal desde el centro de la diáfisis femoral hasta el margen medial del tubérculo tibial.

- Diferenciamos la fascia cruris que seccionamos en la misma dirección longitudinal.
- Realizamos la artrotomía interna para luxar el aparato extensor externamente y así tener expuesta la articulación.
- En el caso de la prótesis rotacional Endo-model utilizamos una vía de abordaje medial de Payr modificada con movilización del vasto interno y artrotomía interna.
- Efectuamos la meniscectomía bilateral y la resección del ligamento cruzado anterior. En los casos que se instaura una PTR estabilizada posterior también se extirpa el ligamento cruzado posterior y en el caso de instaurar una prótesis rotacional Endo-model, se resecan los ligamentos lateral y medial además de los ligamentos cruzados.
- Procedemos a la limpieza de osteofitos en fémur, en tibia y en la rótula.
- Realizamos en todos los casos la resección del tejido sinovial o sinovectomía en la parte femoral, de donde se recogen una muestra para el estudio anátomo-patológico y otra para el estudio microbiológico. En esta fase también reservamos una muestra de tejido sinovial (M1) para nuestro estudio. Anotamos la hora de recogida de esta muestra.
- Se intenta ser cuidadoso con la hemostasia, especialmente al realizar la sinovectomía, dado que en esta zona existe una importante red vascular.

#### 4. Tiempo de reconstrucción

Seguimos la técnica quirúrgica descrita por Scott y Thornhill (162) para la colocación de la PFC Sigma con conservación del ligamento cruzado posterior y la técnica descrita por Rahawat (163) en las prótesis con escisión del ligamento cruzado posterior. Para la colocación de la prótesis rotacional Endo-Model, seguimos la técnica de Endo-Model Link (164).

- Decidimos el ángulo de valgo femoral que puede ser de 0 a 9 grados, siendo entre 5 y 7 grados lo más frecuente. En la prótesis Endo-model el valgismo femoral es de 6° y viene dado por el componente femoral.
- En los casos de PTR con conservación del ligamento cruzado posterior y en la estabilizada posterior seguimos los cortes con las guías específicas sobre el fémur y la tibia. Nosotros utilizamos la guía intramedular en el caso del fémur y la guía exomedular para los cortes de la tibia. En la prótesis rotacional

utilizamos la guía endomedular tanto para el fémur como para la tibia. También decidimos la cantidad de resección ósea en el corte del fémur y el corte tibial, suficientes para recuperar la alineación del eje de la extremidad y la estabilidad ligamentosa, así como los grados de inclinación dorsal del platillo tibial para conseguir mayor grado de flexión.

- Con las plantillas específicas, elegimos el tamaño de los componentes femoral y tibial y con la prótesis de prueba se comprueba el balanceado ligamentoso, también comprobamos la estabilidad articular en extensión y en flexión. En las prótesis Endo-model se comprueba el correcto alineamiento sagital y rotacional del implante teniendo en cuenta que en este caso, el balanceado ligamentoso no es necesario.

- En las prótesis con conservación del ligamento cruzado posterior utilizamos el press-fit para el anclaje del componente definitivo en el fémur y la cementación en el componente tibial. En las prótesis con resección del ligamento cruzado posterior y en las Endo-model utilizamos un anclaje cementado tanto en fémur como en tibia.

- En las prótesis primarias utilizamos de forma protocolizada, cemento sin antibiótico. Basándonos en los factores de riesgo del paciente, si consideramos un alto riesgo de infección, aplicamos el cemento con gentamicina.

- Nosotros no protetizamos la rótula; si realizamos una esponjialización de sus superficies articulares.

##### 5. Tiempo de cierre de la herida

- Recogemos la segunda muestra de tejido sinovial para nuestro estudio (M2).

- Dejamos un drenaje aspirativo con recuperador sanguíneo (Bellovac<sup>TM</sup> ABT set de Astra Tech) en el plano profundo y otro drenaje tipo redón en el plano subcutáneo.

- Por último realizamos el cierre de la artrotomía, de la fascia cruris y del tejido subcutáneo con sutura reabsorbible y tras cerciorarnos de la posibilidad de una flexión articular de 90 grados sin tensión en las sutura y con buen recorrido femoropatelar.

- Cerramos la piel con grapas metálicas.

- Aplicamos un vendaje compresivo desde la raíz de los dedos hasta el muslo.

- Se retira la isquemia al terminar la intervención, después de cerrar la herida y

colocar el vendaje compresivo. La hora final de la isquemia y de la intervención queda reflejada en la hoja de recogida de datos.

#### 4.1.4: CRONOGRAMA DEL PROCESO

El esquema cronológico o cronograma de la intervención de la PTR sigue los pasos representados en la figura 4.2:

- Administración del antibiótico en la recepción de quirófano.
- Subida de la presión del manguito de isquemia justo antes del inicio de la intervención.
- Tiempo de exposición del antibiótico, definido como el tiempo desde la administración del antibiótico hasta la subida de presión del torniquete, y por tanto, el cese de aportación de antibiótico a los tejidos.
- Inicio de la intervención quirúrgica.
- Recogida de la primera muestra de tejido sinovial (M1) al abrir la cápsula articular de la rodilla.
- Colocación de la prótesis según la técnica descrita.
- Justo antes de cerrar la articulación recogemos la segunda muestra de tejido sinovial (M2).
- Se retira la isquemia tras finalizar la intervención.

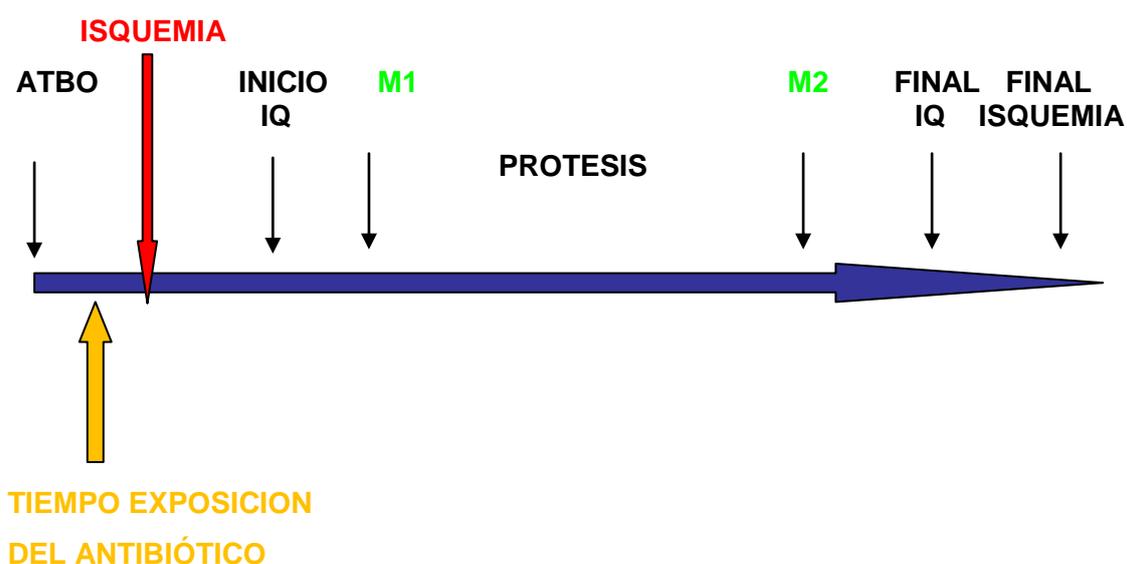


Fig 4.2: Cronograma del proceso de intervención.

#### **4.1.5: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE TEJIDO SINOVIAL**

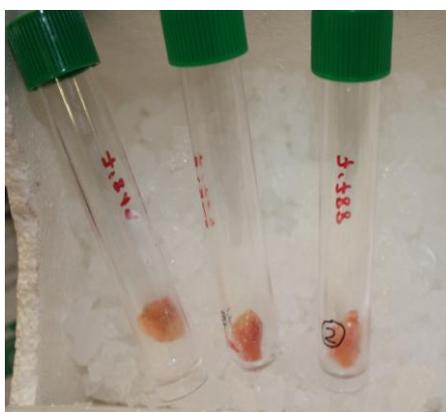
Durante la intervención se recogen, de cada paciente, dos muestras de tejido sinovial de la rodilla (160,165), donde buscaremos el antibiótico y a las que denominamos:

- **M1**: muestra de tejido sinovial recogida inmediatamente después de abrir la cápsula articular (al principio de la intervención).
- **M2**: muestra de tejido sinovial recogida antes de cerrar la cápsula articular (al final de la intervención).

Estas muestras se recogen y manipulan en condiciones de asepsia. El tamaño de cada muestra es aproximado, pero con esta técnica no requiere ser exacto ya que hacemos las diluciones proporcionales al peso.

#### **4.1.6: CARACTERÍSTICAS DEL ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE LAS MUESTRAS SINOVIALES**

Transportamos las muestras en un tubo estéril de fondo redondo con faldón de 12 ml y tapón en polietileno verde de alta densidad (Deltalab®) (fig 4.3). Los tubos están previamente tasados de forma que al pesar la muestra transportada en el tubo, obtenemos el peso de la muestra de tejido sinovial sin tener que manipularla. Anotamos la hora de recogida de cada muestra y su peso. Las muestras se guardan congeladas a  $-80^{\circ}$  hasta el momento de su manipulación (166,167,168).



**Fig 4.3:** Muestras de tejido sinovial.

#### **4.1.7: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS:**

De cada paciente se cumplimenta la hoja de recogida de datos donde se refleja el número de historia clínica como clave identificadora, la edad, el sexo, el peso y altura, que se miden en todos los pacientes al ingreso de forma protocolizada. De la analítica preoperatoria reclutamos los niveles de hemoglobina, los leucocitos, los niveles de urea, el fibrinógeno, la PCR y la VSG.

En el momento de la intervención se anota la fecha de la cirugía, el equipo de cirujanos, el tipo de prótesis que se implanta y la hora a la que se administra la profilaxis antibiótica. Anotamos la hora de inicio de aplicación de la isquemia y la hora de cuando la retiramos. Anotamos la hora del inicio y final de la intervención, así como la hora a la que se recogen la muestra de M1 y M2. Los tubos estériles en los que transportamos las muestras están previamente pesados y una vez contienen la muestra se pesan nuevamente para saber el peso real de la muestra de tejido sinovial.

Durante el postoperatorio, reflejamos los días de ingreso, si el paciente presenta fiebre, definida como la temperatura axilar superior a 38° al menos en una toma durante el ingreso, y si es así, citamos si se ha encontrado foco de infección. También indagamos si se ha presentado complicaciones en la herida quirúrgica durante el ingreso y a que tipo corresponde.

En el momento de procesar las muestras, anotamos la fecha en que se realiza el HPLC, el área del pico que corresponde al antibiótico y el minuto en el que aparece. También se anota el área y el minuto del antibiótico que corresponden a la segunda prueba de la muestra a la que se le ha añadido una concentración extra de antibiótico.

Finalmente revisamos la historia del paciente para constatar el tiempo de seguimiento en nuestras consultas y si ha presentado infección de la prótesis durante este seguimiento o posteriormente.

## Protocolo de recoqida de datos

### ➤ DATOS AL INGRESO

- Edad:
- Peso:
- Altura:
- IMC:
  
- Hb:
- Leucos:
- Creatinina:
- Urea:
- Proteínas:
- PCR:
- VSG:

|             |
|-------------|
| N° HISTORIA |
|-------------|

### ➤ DATOS INTERVENCIÓN

Fecha:

Cirujano:

1° Ayudante:

2° Ayudante:

- Tipo de Intervención: - PTR P-F Hibrida - PTR P-F PS - PTR endomodel

- Antibiótico: - Cefonicid 2 gr/ev

Hora de administración:

|  |
|--|
|  |
|--|

- Hora inicio isquemia: \_\_\_\_\_
- Hora inicio de la intervención: \_\_\_\_\_
- Hora final de la intervención: \_\_\_\_\_
- Hora final isquemia: \_\_\_\_\_

### ➤ MUESTRAS PEROPERATORIAS

- M1: Sinovial inicio. Hora: \_\_\_\_\_
- M2: Sinovial final. Hora: \_\_\_\_\_

➤ **MATERIAL**

- Peso tubo M1: \_\_\_\_\_
- Peso tubo M1 + M1: \_\_\_\_\_
- Peso M1: \_\_\_\_\_
- Peso tubo M2: \_\_\_\_\_
- Peso tubo M2 + M2: \_\_\_\_\_
- Peso M2: \_\_\_\_\_

➤ **DATOS DEL POSTOPERATORIO**

- Días ingreso:
- Fiebre durante ingreso:
- Complicaciones herida postoperatorias:

➤ **HPL C**

Fecha:

|           | Área | Minuto pico | Área<br>+ ATBO | Minuto pico<br>+ ATBO |
|-----------|------|-------------|----------------|-----------------------|
| <b>M1</b> |      |             |                |                       |
| <b>M2</b> |      |             |                |                       |

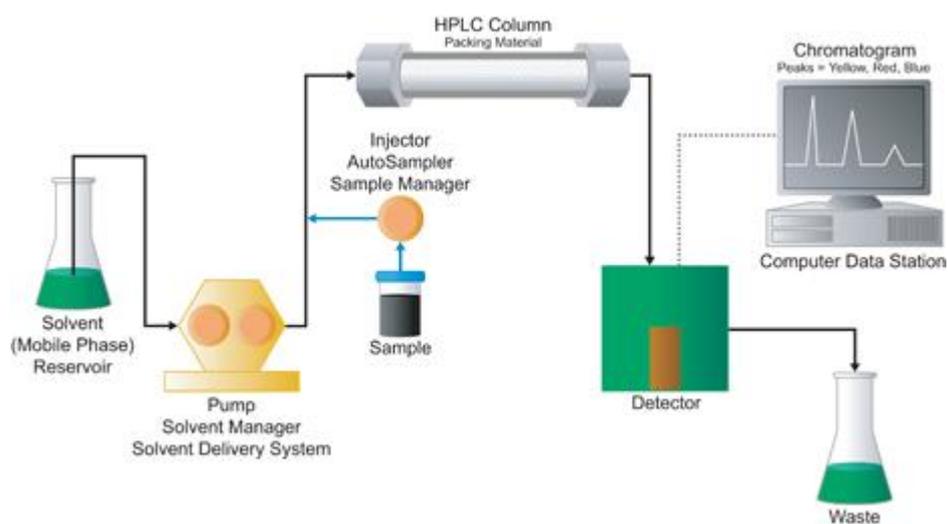
➤ **REVISIÓN**

- Fecha revisión:
- Tiempo seguimiento:
- Infección protésica: Aguda/Crónica/ Hematógena
- Tratamiento Infección:

#### **4.1.8: CARACTERÍSTICAS DEL APARATO DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN**

Con el precedente de que el método microbiológico necesitaba una metodología más exigente, revisamos en la literatura otros métodos posibles. Según los trabajos de Nightingale (167), Fourtillan (168), Fillastre (169) y Brendel (170), que determinaban el cefonicid con el método de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y donde se afirmaba que los resultados eran similares al método microbiológico (168,169) o incluso más sensible (170). Por este motivo y contactando con el área de Bioquímica que dirige el Profesor Joaquim Ros del Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida, que dispone en su laboratorio de este método, nos decidimos por este procedimiento.

Cuando se desarrolla una técnica analítica por HPLC, normalmente se elige en primer lugar una fase fija adecuada y una fase móvil con una composición tal que sea compatible con la fase fija, que disuelva los componentes a analizar y que permita una buena separación. Luego se optimizan las condiciones de flujo del solvente, el tiempo de recorrido de la muestra en el cromatógrafo para detectar el pico, la cantidad de muestra a inyectar y, en el caso de un detector de absorción como el que se empleará en este caso, se determinará la longitud de onda de detección del antibiótico (171) (fig 4.4).



**Fig 4.4:** Sistema de cromatografía líquida de alta resolución.

Siguiendo las pautas de los artículos de Fourtillan (168) y Fillastre (169) para la determinación de cefonicid con HPLC, nosotros utilizamos:

- **Fase móvil o disolvente;** compuesto por 3,85gr de acetato amónico disuelto en una proporción de nueve partes de agua (900ml) y una de metanol (100ml).
  - Acetato Amónico: 97+%, A.C.S.Reagent (SIGMA-ALDRICH®).
  - Metanol: Alcool Methylique para HLPC (J.T. Baker®)
  - Agua: Agua Mili-Q.

Para evitar la obstrucción del sistema por impurezas, el disolvente se filtra a través de una membrana de 0.22  $\mu\text{m}$  (171) en un matraz y con ayuda de una bomba de vacío (fig 4.5). Después sometemos al disolvente a una primera desgasificación por medio de ultrasonidos para eliminar las burbujas de aire que pueden formarse. El disolvente se guarda en recipiente de cristal a temperatura ambiente.



**Fig 4.5:** Preparación del disolvente para HPLC.

- **Desgasificador** (Waters In-Line Degasser®): Los equipos de HPLC cuentan con desgasificadores de solvente por vacío que se encuentra justo antes de la entrada del líquido a la bomba (171) para evitar nuevamente que la formación de burbujas nos altere la señal de la muestra a estudio (fig 4.6).



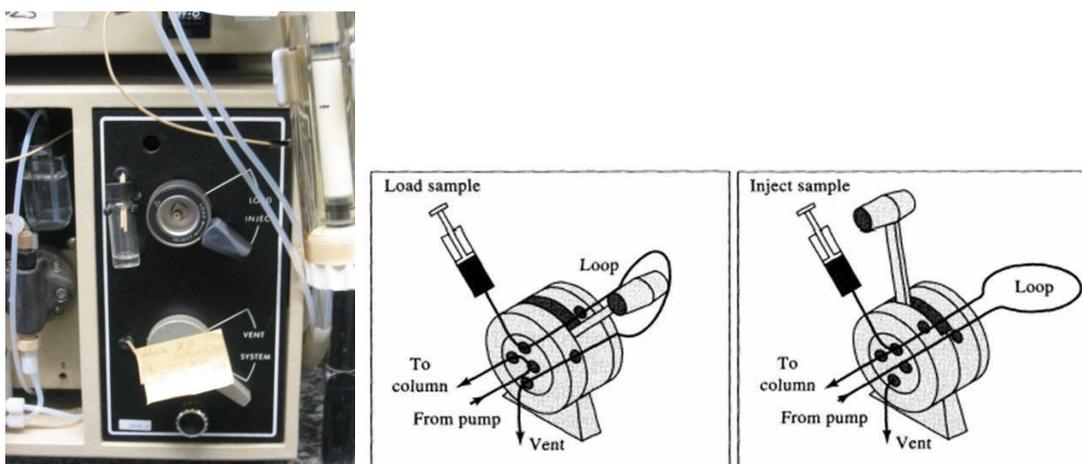
**Fig 4.6:** Desgasificador del HPLC.

- **Bomba** (Waters 625 LC System®): Se utiliza para aumentar la presión del sistema y conseguir que la fase móvil pase por la columna a alto flujo (fig 4.7).



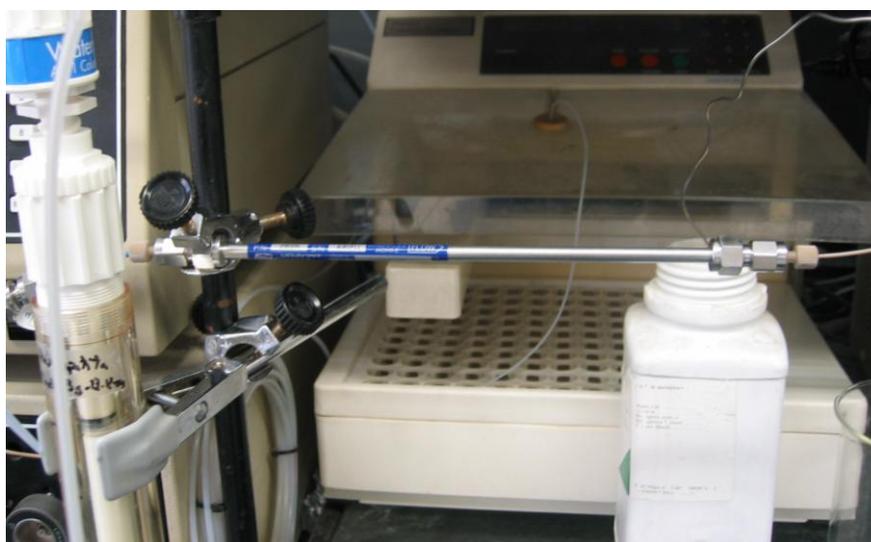
**Fig 4.7:** Bomba del HPLC.

- **Válvula de inyección manual:** Es donde inyectamos la muestra a estudio. Consta de un loop o bucle, que en este caso es de 10 $\mu$ l, correspondiente a la cantidad de muestra inyectada. Al abrir la válvula, el loop se desconecta del flujo del sistema, en este reservorio, por así decirlo, nosotros inyectamos la muestra; y al volver a cerrar la válvula, la muestra entra en contacto con el sistema y empieza a correr nuestro cromatograma; es entonces cuando activamos el tiempo de carrera y el sistema de detección (fig 4.8).



**Fig 4.8:** Válvula de inyección manual de nuestro sistema de HPLC.

- **Columna** (Beckmann Coulter®): La columna es la que contiene la fase fija y la que permitirá una buena separación del antibiótico. La columna utilizada en este estudio es Ultrasphere IP 4.6mm x 250mm con 5 $\mu$  de tamaño de partícula (Beckmann Coulter®) (fig 4.9).



**Fig 4.9:** Columna de nuestro HPLC.

- **Detector:** Waters™ 996 Photodiode Array Detector®. Es el que recoge la señal del compuesto (en este caso el antibiótico) y la transmite al ordenador.
- **Programa informático:** Millennium<sup>32</sup> Version 3.05.01 Copyright © 1998 Waters Corporation. Recoge la información del detector y nos la transcribe

en forma de cromatograma, donde detalla el tiempo de retención del pico que corresponde a nuestro antibiótico y las áreas de los picos que nos indican la concentración referida a una recta patrón (fig 4.10).

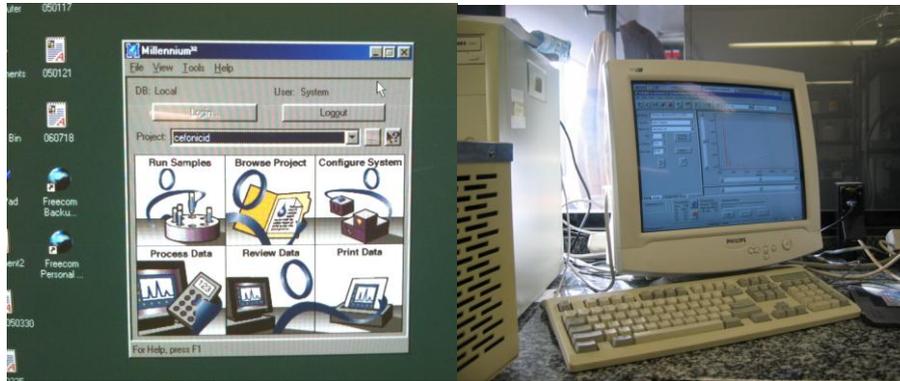


Fig 4.10: Programa informático y ordenador utilizados para nuestro estudio.

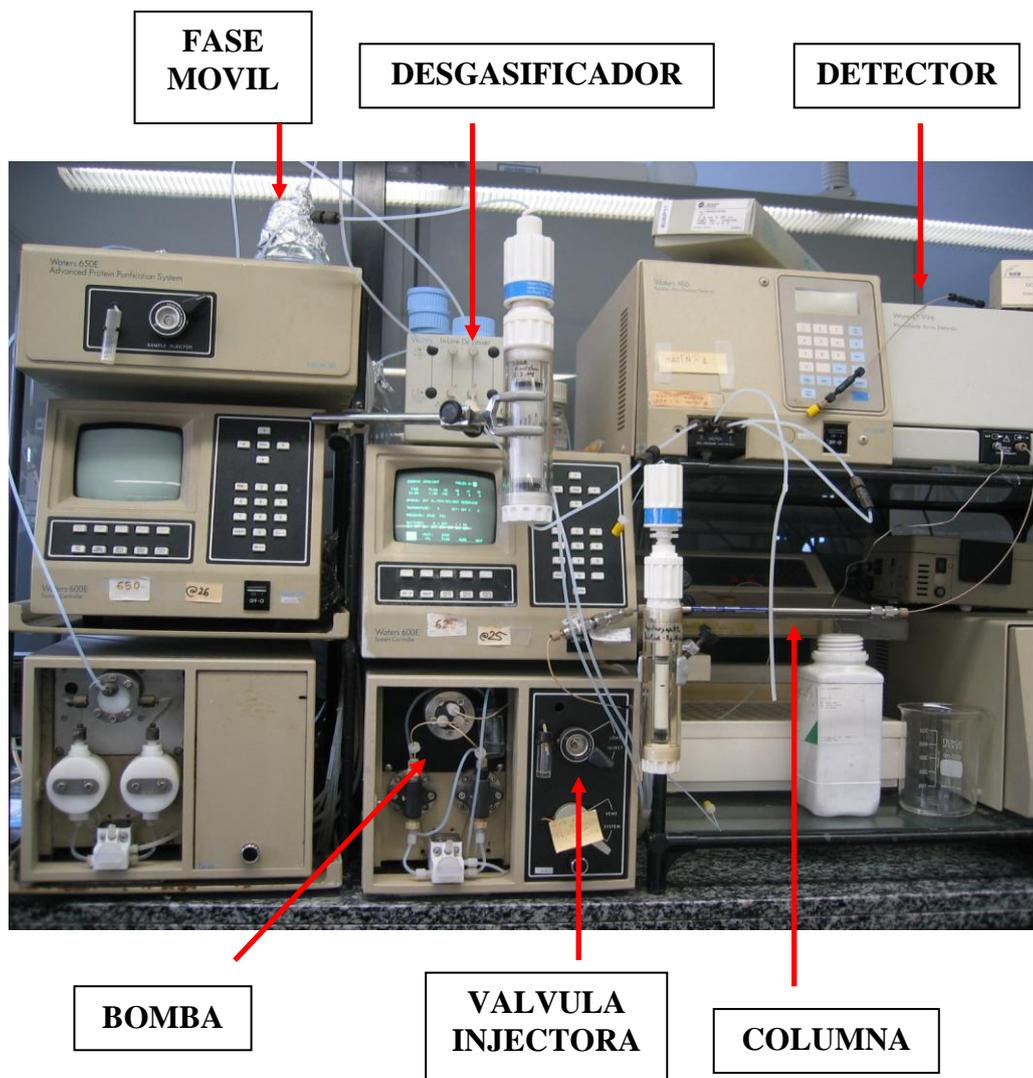


Fig 4.11: Aparato de HPLC utilizado en nuestro estudio.

#### 4.2- MÉTODO:

Utilizamos la HPLC para determinar la cantidad de antibiótico presente en las muestras de tejido sinovial de nuestros pacientes ( $\mu\text{g/g}$  de antibiótico).

Con este procedimiento se nos plantearon diferentes cuestiones metodológicas y técnicas que hemos solucionado estudiando concentraciones de antibiótico puro, muestras control de tejido sinovial, muestras estándar de tejido sinovial y las muestras de tejido sinovial de nuestros pacientes (M1 y M2).

La HPLC nos permitirá:

- Determinar el flujo óptimo de separación para nuestro estudio (167).
- Determinar el tiempo óptimo del cromatograma de las muestras inyectadas para poder detectar claramente el pico correspondiente a nuestro antibiótico.
- Determinar que pico corresponde al cefonicid.
- Determinar el método de preparación de las muestras de tejido sinovial para poder extraer el antibiótico e inyectarlas en el cromatógrafo (166, 168, 169).
- Analizar diferentes concentraciones de antibiótico puro, sabiendo la cantidad administrada, con el propósito de obtener áreas proporcionales a la dosis administrada y así obtener una curva de concentraciones de antibiótico (curva de calibración del antibiótico puro y validación inicial del método con la prueba de linealidad).
- Analizar tejido sinovial libre de antibiótico (muestra control) (172) y comprobar que en estos casos no se detecta el pico correspondiente al antibiótico.
- Obtener la validación de nuestro método y establecer el patrón de

referencia a base de inyectar a las muestras de tejido sinovial libres de antibiótico, diferentes concentraciones de antibiótico conocidas y realizar la misma preparación que en las muestras de los pacientes (171,173).

- Analizar las muestras de tejido sinovial (M1 y M2) de los pacientes y obtener el área que corresponde al pico de nuestro antibiótico en cada muestra.
- Correlacionar el área de antibiótico obtenido en las muestras de tejido sinovial de nuestros pacientes a partir de la recta de calibración, y así saber a qué concentración de antibiótico corresponden.

#### **4.2.1: DETERMINACIÓN DE ANTIBIÓTICO PURO**

Iniciamos nuestro estudio con la detección primero, del pico que corresponde al cefonicid, y segundo, analizar las condiciones óptimas de detección de este pico.

Después de las diferentes pruebas, determinamos como válidos para nuestro método los siguientes parámetros:

- Tiempo de cromatografía: 35 minutos.
- Flujo: 1.3 ml/min (167, 168).
- Longitud de onda: 265 nm (170, 174)
- Tiempo del pico de antibiótico o tiempo de retención: entre el minuto 22-28 aproximadamente.
- Volumen de inyección de las muestras: 10 µl.

Seguidamente analizamos diferentes concentraciones de antibiótico con el fin de estudiar el comportamiento y validez del HPLC para detectar cefonicid.

Para la dilución utilizamos cefonicid Normon 1 gr IV EFG. Dado que el disolvente comercial del antibiótico (contiene bicarbonato sódico) podría influenciar en los resultados, utilizamos el mismo solvente del HPLC para dicha dilución.

Analizamos concentraciones de 0.002, 0.01, 0.125, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 1, 2, 10 y 20 µg de cefonicid. Inyectamos directamente 10 µl de cada concentración de

antibiótico en la válvula inyectora del HPLC.

No conseguimos detectar pico en las concentraciones de 0.002  $\mu\text{g}$  y los resultados son muy poco reproducibles para concentraciones de 0.01, 0.125 y 0.02, por lo que las concentraciones que estudiaremos son: 0.05, 0.1, 0.2, 1, 2, 10 y 20  $\mu\text{g}$ . Repetimos cada muestra tres veces y aplicamos la media de las tres repeticiones para el resultado final.

Con los resultados obtenidos comprobamos la linealidad del sistema, entendida como la proporcionalidad entre las diferentes concentraciones de antibiótico y las áreas correspondientes.

#### **4.2.2: DETERMINACION DE MUESTRA CONTROL DE TEJIDO SINOVIAL**

Nos basamos en el artículo de A. Soriano (104) donde no se encuentran diferencias significativas respecto a la infección en pacientes intervenidos de PTR, entre la aplicación de la profilaxis antibiótica 30 minutos antes de la intervención y cuando se administra 10 minutos antes de soltar la isquemia al final de la intervención; tras informar y con el consentimiento de los pacientes, administramos la profilaxis antibiótica al final de la intervención en dos pacientes, con el propósito de recoger muestras de tejido sinovial sin antibiótico. A estas muestras las llamamos muestras control (tejido sinovial sin antibiótico). Procesamos estas muestras siguiendo los mismos pasos que en las muestras de nuestro estudio (175). Inyectamos los controles cada vez que utilizamos el HPLC y como primera muestra del día para calibrar el aparato.

#### **4.2.3: DETERMINACIÓN DE MUESTRA ESTÁNDAR DE TEJIDO SINOVIAL**

Con muestras de tejido sinovial sin antibiótico obtenidas como antes se ha explicado y procesadas igual que las muestras de los pacientes, podemos añadir concentraciones conocidas de antibiótico con el fin de detectar a que áreas corresponden dichas concentraciones. En este caso todas las muestras de tejido sinovial son del mismo peso, que se establece en 0,5 gramos (g) y restaremos al volumen del agua que añadimos, la cantidad correspondiente al volumen del antibiótico.

Preparamos estándares de antibiótico de 1, 3, 5, 8, 10, 15 y 20  $\mu\text{g}$  (fig 4.12). Cada concentración se procesa por quintuplicado y damos como resultado la media de las cinco repeticiones. Además la misma muestra se inyecta dos veces para comprobar que se confirma la misma área.



**Fig 4.12:** Preparación de muestras estándar de tejido sinovial.

Como las muestras de tejido sinovial son de 0.5g, cuando referimos los resultados por gramo de tejido, la concentración del antibiótico será el doble: 2, 6, 10, 16, 20, 30 y 40  $\mu\text{g}$  de antibiótico por gramo de tejido.

Con las muestras estándar pretendemos:

- A. Validar el método de HPLC para la cuantificación de cefonicid en tejido sinovial.
- B. Crear un patrón de referencia (171) para poder comparar con las concentraciones de antibiótico de nuestros pacientes.

## **A. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE HPLC PARA LA DETERMINACIÓN DE CEFONICID**

Con el objetivo de demostrar que la metodología utilizada con nuestro HPLC es un método válido y sólido para la determinación de cefonicid; se determinan las siguientes características (175,176,177,178):

- **Linealidad:** Sirve para determinar la proporcionalidad entre la concentración del principio activo y su respuesta, demostrando la capacidad del método para obtener resultados lineales (173).
- **Precisión del sistema:** Nos indica el grado de concordancia entre los resultados obtenidos en múltiples ocasiones de una misma muestra (173,179).
- **Reproducibilidad (178):** Se evalúa mediante nueve determinaciones con tres niveles de concentración, baja, media y alta para determinar el comportamiento del sistema.
- **Resistencia (178):** El estudio de resistencia del método analítico se realiza con muestras de una dosis determinada de antibiótico, en días distintos, con tiempos de ensayo distintos y con distinto analista.
- **Estabilidad de la solución analítica (178):** Se inyectan muestras recién preparadas. Se guarda el resto del sobrenadante de la muestra en frigorífico a 4º y se inyecta entre 24 y 48 horas siguientes. Se calculan los cambios de los valores en el ensayo en relación a los valores iniciales.

## **B. PATRÓN DE REFERENCIA**

Al analizar las muestras de nuestros pacientes obtenemos una serie de picos con un área que corresponden al antibiótico pero necesitamos un patrón de referencia para saber a qué concentración de antibiótico corresponden. Para esto, analizamos las muestras de tejido sinovial estándar a las que añadimos concentraciones conocidas de antibiótico y así obtener un patrón de referencia.

#### **4.2.4: DETERMINACION DE MUESTRAS DE TEJIDO SINOVIAL DE LOS PACIENTES**

Como ya se ha explicado, tenemos dos muestras de tejido sinovial de cada paciente, una del principio y otra del final de la intervención y pretendemos conocer la concentración de antibiótico que tiene cada muestra.

Estas muestras se mantienen congeladas a  $-80^{\circ}$  hasta el momento de procesarlas. En este momento, primero las descongelamos y después procedemos a cortarlas con bisturí en trozos pequeños para permitir una mejor trituración (fig 41.3).



**Fig 4.13:** Preparación de las muestras de tejido sinovial de nuestros pacientes.

Conocemos el peso de cada muestra antes de congelarlas, en el momento de procesarlas añadimos el doble de su peso en volumen de agua mili-Q (ejem: si la muestra pesa 0,600 gramos, añadimos 1.2 ml de agua). Como ya se ha comentado, en el caso de las muestras estándares, restamos al volumen del agua, el volumen del antibiótico que añadimos.

Trituramos el tejido con el homogenizador Ultra Turrax (T8.01 IKA Labortechnik®) (156) utilizando el cabezal de 8 mm (Dispersing element S8N-8G®) (fig 4.14).

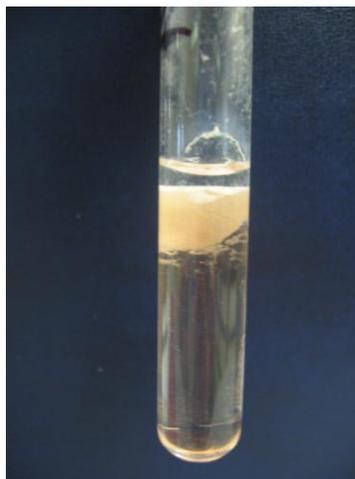


**Fig 4.14:** Triturado de las muestras de tejido sinovial con el Ultra Turrax.

Con esto conseguimos una muestra homogénea que desproteinizamos con acetonitrilo y ácido tricloroacético:

- Acetonitrilo (165,168,176): Agregamos el doble del volumen de agua. Acetonitrile RS - Plus for HPLC (Carlo Erba Reagents®). (Ejem: si 1.2 ml de agua: añadimos 2.4 ml de acetonitril).
- Ácido tricloroacético: En cantidad de 0.1ml del volumen de agua. Trichloroacetic acid (Fluka Chemika-BioChemika®). (Ejem: si 1.2 ml de agua: añadimos 0.12 ml de tricloroacético).

Esta preparación se centrifuga a 10.000 revoluciones por minuto durante 15 minutos. Obtenemos dos fases bien diferenciadas, una, el precipitado, donde se encuentra los restos de tejido, proteínas y grasa, y otra, el sobrenadante, que contiene el antibiótico y que extraemos con ayuda de una pipeta (fig 4.15).



**Fig 4.15:** Muestra de tejido sinovial separada en dos fases: el precipitado (parte inferior) y el sobrenadante (parte superior).

Posteriormente añadimos diclorometano (165,168) en proporción del doble del volumen del sobrenadante recogido y centrifugamos nuevamente a 10.000 revoluciones por minuto durante 10 minutos. El diclorometano nos permite solubilizar el antibiótico y diferenciarlo así de la fase acuosa (fig 4.16).

- Dichloromethane Chromasolv®Plus for HPLC (Sigma-Aldrich).



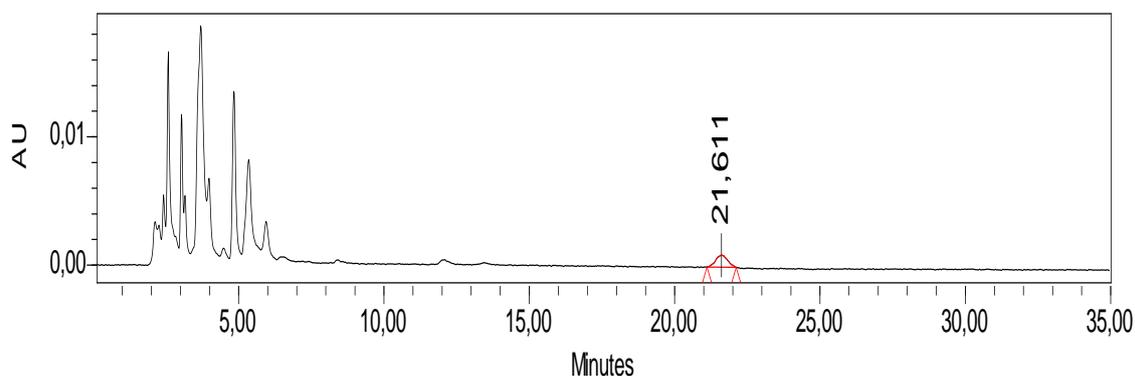
**A**



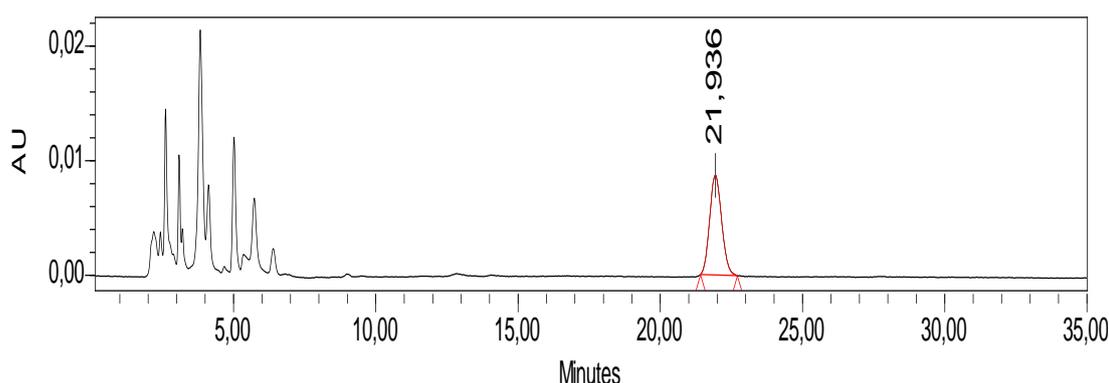
**B**

**Fig 4.16: A:** Muestra separada en dos fases: el sobrenadante (arriba) y la fase acuosa (abajo).  
**B:** Sobrenadante que contiene el antibiótico extraído de la muestra de tejido sinovial.

Recogemos con una pipeta todo el sobrenadante posible, que es donde se concentra el antibiótico. De cada muestra, inyectamos directamente 10  $\mu$ l de sobrenadante en el loop de la válvula inyectora y activamos el tiempo de carrera del sistema al mismo tiempo que cerramos la válvula, entonces nuestra muestra entra en contacto con el circuito del HPLC y empieza a aparecer el cromatograma, donde se nos presentaran una serie de picos, sabiendo que el pico correspondiente al antibiótico se encuentra alrededor del minuto 25 (fig 4.17 A). Posteriormente realizamos una nueva inyección de la misma muestra pero a la que añadimos una concentración de antibiótico extra, con lo que se comprueba como el mismo pico de antibiótico aumenta y nos certifica que es el pico correspondiente al cefonicid (fig 4.17 B).



**Fig 4.17 A:** Cromatograma correspondiente a la muestra de M2 del paciente 16.



**Fig 4.17 B:** Cromatograma de la muestra de M2 del mismo paciente, tras inyectar 5  $\mu$ g de antibiótico.

#### **4.2.5: RELACIÓN CON LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CIM)**

A nivel práctico y para estudiar nuestra hipótesis, lo que realmente nos interesa es saber si las concentraciones de antibiótico encontradas en las muestras de nuestros pacientes son suficientes durante toda la intervención para evitar la infección.

Como ya se ha explicado en el apartado 1.5 de la introducción, el parámetro que nos permite referenciar este dato es la concentración mínima inhibitoria (134,135,136).

Fijamos como referencia para nuestro estudio el valor de la CIM en **8 µg/ml**, definida como la concentración de antibiótico a la que se inhiben todos de los microorganismos que son sensibles al cefonicid según Barry (143) y todos excepto *Klebsiella pneumoniae*, que según Actor (141), requiere una CIM de 12.5 µg/ml.

#### **4.2.6: ANALISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración y ayuda de Joan Valls Marsal, de la Unidad de Estadística del Institut de Recerca Biomédica de Lleida.

Para el estudio de la potencia estadística y tamaño de la muestra se ha utilizado el programa PASS (Power and Simple Size).

Para el análisis estadístico de los datos, en primer lugar, hemos procedido a realizar la descripción de la muestra estudiada a partir de los estadísticos descriptivos habituales, utilizando para ello la media, desviación típica, rango, etc... para las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas, en porcentajes, para las variables categóricas.

En segundo lugar, hemos estudiado la hipótesis principal de esta tesis mediante una prueba T de Student para evaluar si se puede aceptar que concentración media de antibiótico en tejido sinovial es superior a 8 µg/g en M1 y M2, utilizando también con el mismo propósito la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

En tercer lugar, hemos analizado las posibles asociaciones de las variables

clínicas recogidas, tales como las propias del paciente (sexo, edad, peso , etc.) como también del procedimiento quirúrgico (tiempo isquemia, tiempo exposición, etc..) con las dos variables principales, es decir, las concentraciones de antibiótico en las muestras de tejido sinovial de M1 y M2. Para ello, hemos utilizado pruebas diferentes según el tipo de variable. De esta forma, para las variables cuantitativas hemos analizado las correlaciones con las variables principales, calculando la correlación de Pearson o de Spearman (paramétrica o no paramétrica respectivamente) y la prueba estadística correspondientes. Para las variables cualitativas hemos realizado la comparación de medias de las variables principales según los niveles de la variable cualitativa. En el caso de variables dicotómicas (2 niveles) hemos efectuado esta comparación mediante las pruebas T de Student y Mann-Whitney, paramétrica y no paramétrica respectivamente. Cuando la variable cualitativa contiene más de 2 niveles, hemos utilizado la prueba del análisis de la varianza (ANOVA) y la prueba de Kruskal-Wallis, paramétrica y no paramétrica respectivamente. Particularmente, en la prueba T de Student para la comparación de dos medias hemos resuelto, en primer lugar, la prueba de Levene para evaluar homogeneidad de varianzas. En segundo lugar, hemos efectuado la comparación de medias de tal forma que en caso de aceptar la prueba de Levene, la prueba T de Student asume la igualdad de varianzas y, en caso contrario, se asumen varianzas diferentes.

Finalmente, para investigar la posible colinealidad y asociación entre las variables potencialmente explicativas, hemos procedido a un análisis multivariante a través de modelos lineales múltiples. A tal efecto, hemos aplicado un procedimiento de selección hacia atrás (backwards stepwise procedure), basándonos en el p-valor obtenido en las variables del modelo conjunto, para determinar aquel modelo que mejor ajusta a los datos. Hemos descrito el grado de asociación de las variables en el modelo mediante el coeficiente de determinación.

Todos los análisis se han realizado mediante el programa estadístico SPSS versión 18, estableciendo un error de tipo I del 5% ( $\alpha=0.05$ ), de tal forma que se ha considerado estadísticamente significativo los resultados con un p-valor asociado menor de 0.05. En general para considerar la significación estadística, se ha optado por las pruebas no paramétricas, pues son más

robustas a la presencia de valores anómalos, y además no es necesario garantizar la normalidad de los datos o un mínimo tamaño de la muestra. En el caso particular de observar significación para la prueba paramétrica pero no para la prueba no paramétrica, se ha optado por no considerarla estadísticamente significativa. Sin embargo, para el análisis multivariante también se ha considerado puntualmente la inclusión en el modelo completo de las variables con un p-valor menor a 0.08 en cualquiera de las dos pruebas paramétrica o no paramétrica.

## **5. RESULTADOS**



## **5- RESULTADOS**

---

### **5.1- DESCRIPCION DE LA MUESTRA DE PACIENTES**

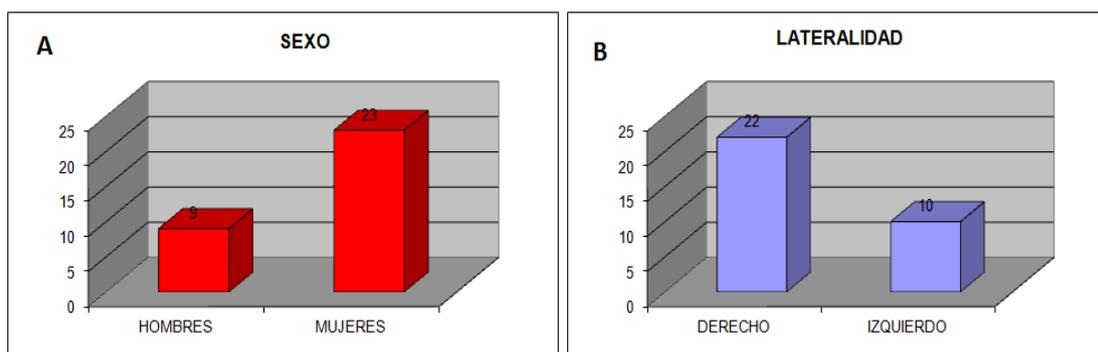
Nuestro estudio consta de 32 pacientes (variables clínicas mostradas en la tabla 5.1), 9 de los cuales son hombres (28%) y 23 son mujeres (72%, fig 5.1A), con una edad media de 71.5 años, rango de 54 a 84 años (tabla 5.2). La media de peso de los pacientes es de 80,43 Kg, rango 65 a 125,5 Kg (tabla 5.3). De todas las intervenciones para la colocación de una prótesis total de rodilla primaria, 22 corresponden al lado derecho (69%) y en 10 al lado izquierdo (31%, fig 5.1B). Según el modelo de prótesis implantado, 26 son prótesis totales de rodilla press-fit híbridas (81%), 3 prótesis totales estabilizadas posteriores (9,5%) y 3 prótesis rotacional Endo-model (9,5%, fig 5.2). La media de los días de ingreso, es de 8,1, rango de 4 a 19 días. 7 de los pacientes siguieron control por el servicio de Hospitalización a Domicilio. La media de tiempo de seguimiento es de 34,7 meses, rango de 4 a 72 meses.

| Paciente | Sexo | Edad | Peso  | Lado | Tipo Prótesis | Días Ingreso | Tiempo Seguimiento |
|----------|------|------|-------|------|---------------|--------------|--------------------|
| 1        | H    | 66   | 81.5  | I    | PF            | 8            | 54                 |
| 2        | M    | 68   | 91.5  | D    | PF            | 7            | 57                 |
| 3        | M    | 65   | 98    | D    | SP            | 4(HD)        | 58                 |
| 4        | M    | 84   | 68.5  | D    | SP            | 9            | 64                 |
| 5        | M    | 59   | 83.4  | D    | PF            | 5(HD)        | 32                 |
| 6        | M    | 74   | 77    | I    | PF            | 5(HD)        | 63                 |
| 7        | M    | 81   | 125.5 | D    | PF            | 9            | 17                 |
| 8        | M    | 54   | 87.5  | D    | PF            | 4(HD)        | 31                 |
| 9        | M    | 76   | 71.2  | D    | PF            | 9            | 63                 |
| 10       | H    | 77   | 80.5  | D    | PF            | 7            | 32                 |
| 11       | H    | 80   | 75.5  | D    | PF            | 9            | 19                 |
| 12       | H    | 68   | 85.2  | D    | PF            | 9            | 31                 |
| 13       | M    | 69   | 65.8  | I    | PF            | 4(HD)        | 70                 |
| 14       | M    | 70   | 83.8  | D    | PF            | 4            | 28                 |
| 15       | M    | 72   | 83    | D    | PF            | 19           | 18                 |
| 16       | H    | 70   | 75    | D    | E             | 11           | 4                  |
| 17       | H    | 74   | 67.5  | D    | E             | 8            | 31                 |
| 18       | M    | 68   | 81.5  | D    | PF            | 9(HD)        | 5                  |
| 19       | M    | 81   | 76.3  | I    | PF            | 11           | 31                 |
| 20       | H    | 61   | 92.1  | D    | PF            | 9            | 14                 |
| 21       | M    | 72   | 83.5  | D    | PF            | 9            | 8                  |
| 22       | M    | 81   | 77.2  | D    | SP            | 9            | 36                 |
| 23       | M    | 69   | 75    | I    | PF            | 4(HD)        | 70                 |
| 24       | M    | 69   | 68.9  | I    | PF            | 8            | 72                 |
| 25       | H    | 76   | 71    | D    | PF            | 8            | 64                 |
| 26       | M    | 77   | 76    | I    | PF            | 10           | 24                 |
| 27       | M    | 68   | 81.5  | I    | E             | 9            | 5                  |
| 28       | M    | 72   | 78.3  | I    | PF            | 9            | 34                 |
| 29       | M    | 72   | 86.1  | D    | PF            | 9            | 20                 |
| 30       | M    | 73   | 75    | D    | PF            | 10           | 31                 |
| 31       | M    | 76   | 86    | D    | PF            | 7            | 8                  |
| 32       | H    | 64   | 65    | I    | PF            | 8            | 21                 |

**Tabla 5.1:** Variables clínicas observadas en los pacientes intervenidos. Sexo mostrado como H: hombre y M: mujer, edad en años, peso en kilogramos, rodilla intervenida mostrada como D: derecha, I: izquierda, tipo de prótesis mostrada como PF: press-Fit, SP: estabilizada posterior, E: Endo-model, días de ingreso, alta con hospitalización a domicilio indicada como (HD) y tiempo de seguimiento en meses.

|                        | N  | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|------------------------|----|--------|--------|-------|------------|
| EDAD                   | 32 | 54     | 84     | 71,50 | 6,653      |
| N válido (según lista) | 32 |        |        |       |            |

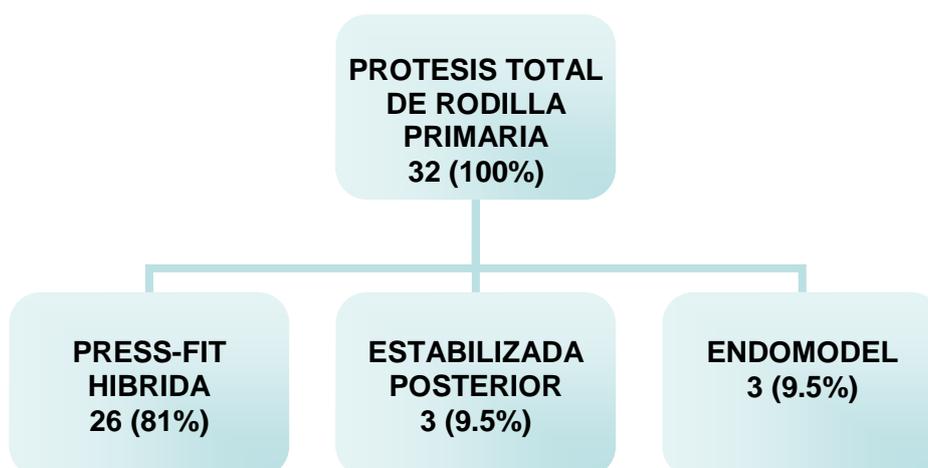
**Tabla 5.2:** Estadísticos descriptivos de la variable edad.



**Fig 5.1:** Diagrama de barras con la distribución de frecuencias según sexo y según el lado intervenido.

|                        | N  | Mínimo | Máximo | Media   | Desv. típ. |
|------------------------|----|--------|--------|---------|------------|
| PESO                   | 32 | 65,00  | 125,50 | 80,4313 | 11,38642   |
| N válido (según lista) | 32 |        |        |         |            |

**Tabla 5.3:** Estadísticos descripción de la variable peso.



**Fig 5.2:** Diagrama con la distribución de frecuencias según el tipo de prótesis implantada.

Ningún paciente presenta anemia ni alteración de la serie blanca en el preoperatorio.

La tabla 5.4 describe los niveles de urea encontrados en los pacientes, constatándose unos valores medios de 46,25 mg/dl. En la tabla 5.5 se muestra la distribución de los niveles de urea categorizados en el punto de corte de 60 mg/dl observándose cinco pacientes (15,6%) que presentan niveles de urea superiores a 60 mg/dl (61,88,65,68,65 mg/dl), ninguno de ellos está diagnosticado de insuficiencia renal excepto el paciente 16 que presenta niveles de urea de 88. Este paciente es monorreno y destaca una insuficiencia renal crónica leve con filtrado glomerular > 50 ml/min/m<sup>2</sup>.

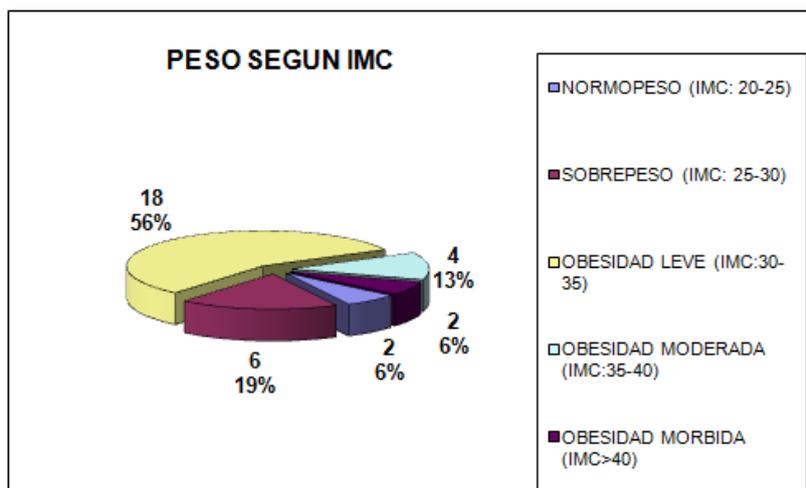
|                        | N  | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|------------------------|----|--------|--------|-------|------------|
| Urea                   | 32 | 23     | 88     | 46,25 | 14,018     |
| N válido (según lista) | 32 |        |        |       |            |

**Tabla 5.4:** Estadísticos descriptivos para la variable urea.

|         |          | Frecuencia | Porcentaje |
|---------|----------|------------|------------|
| Válidos | UREA <60 | 27         | 84,4       |
|         | UREA >60 | 5          | 15,6       |
|         | Total    | 32         | 100,0      |

**Tabla 5.5:** Distribución de frecuencias para los niveles de urea categorizados.

La media del índice de masa corporal (IMC) de nuestros pacientes es 32,55 kg/m<sup>2</sup>. La figura 5.3 muestra la distribución del IMC categorizado mostrando 2 pacientes con normopeso (6%) (IMC entre 20-25 kg/m<sup>2</sup>), 6 pacientes con sobrepeso (19%) (IMC entre >25-30 kg/m<sup>2</sup>), 18 pacientes con obesidad leve (56%) (IMC entre >30-35 kg/m<sup>2</sup>), 4 con obesidad moderada (13%) (IMC entre >35-40 kg/m<sup>2</sup>) y 2 pacientes con obesidad mórbida (6%) (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>).



**Fig 5.3:** Diagrama de sectores del índice de masa corporal categorizado.

Cinco pacientes (15,6%), codificados como 2, 7, 15, 19 y 24 en la tabla 5.1, presentan fiebre en el postoperatorio inmediato (tabla 5.6). Definimos fiebre como la temperatura corporal axilar superior a 38°, en una o más tomas durante el ingreso. En dos casos se ha diagnosticado y tratado una infección urinaria (paciente 2 y 15), en los otros tres casos no se ha encontrado ningún foco infeccioso.

|        |    | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|----|------------|------------|
| FIEBRE | NO | 27         | 84,4       |
|        | SI | 5          | 15,6       |
| Total  |    | 32         | 100,0      |

**Tabla 5.6:** Distribución de frecuencias de la variable fiebre.

Tres casos presentan complicaciones de la herida quirúrgica (9,3%), la paciente número 15 mostró tumefacción importante con aumento de la temperatura local de la rodilla, esta paciente coincide con uno de los casos de fiebre e infección urinaria, así como un cultivo intraoperatorio positivo para *Staphylococcus hominis* y una estancia hospitalaria de 19 días. Otro paciente (26) con problemas en la herida quirúrgica presentó flictenas y necrosis de los bordes cutáneos. Y el paciente 29 manifestaba clínica de un neuroma doloroso en la herida.

En ningún paciente se ha diagnosticado infección de la prótesis, aguda ni crónica, durante el tiempo de seguimiento en nuestras consultas ni en la revisión de las historias clínicas realizada en el año 2010. En un paciente se ha recambiado la prótesis por inestabilidad medial y movilización aséptica (paciente 21) que se ha realizado al año y medio de la prótesis primaria.

En la figura 5.4 recordamos el esquema cronológico de la intervención de la PTR siguiendo los diferentes pasos del proceso, para saber a qué tiempos no referimos en la tabla 5.7:

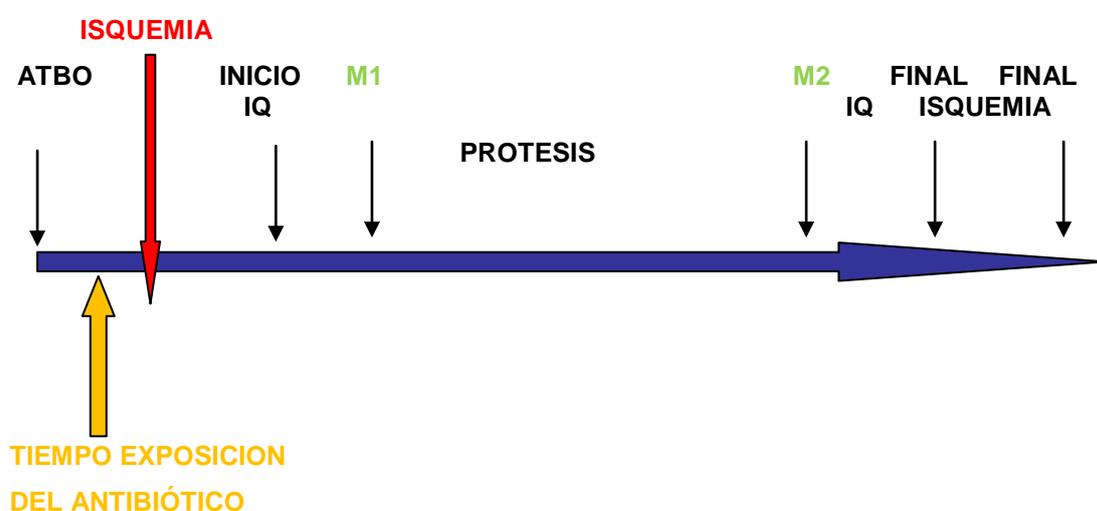


Fig 5.4: Cronograma del proceso de intervención.

En la tabla 5.7 se muestra para cada paciente el tiempo de exposición del antibiótico, el tiempo desde la administración del antibiótico hasta la recogida de las muestras M1 y M2, el tiempo de cirugía y el tiempo durante el cual se ha aplicado la isquemia, expresados todos ellos en minutos.

La tabla 5.8 muestra los estadísticos descriptivos para los diferentes tiempos implicados en el proceso de intervención. La media del tiempo de exposición del antibiótico es de 47,88 minutos (rango de 13 a 113 min), el tiempo medio de intervención es de 93,69 minutos (rango 54-151) y el tiempo medio de isquemia es de 96,34 minutos (rango 65-124). La media de tiempo desde la administración del antibiótico hasta la recogida de la muestra M1 es de 56,41 minutos (22-119) y de M2 es de 121,5 minutos (83-192).

| Paciente | Tiempo<br>Exposición<br>ATBO | Tiempo<br>recogida M1 | Tiempo<br>recogida M2 | Tiempo<br>Intervención | Tiempo<br>Isquemia |
|----------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------------------|
| 1        | 41                           | 47                    | 107                   | 79                     | 88                 |
| 2        | 13                           | 22                    | 94                    | 98                     | 103                |
| 3        | 29                           | 35                    | 121                   | 108                    | 112                |
| 4        | 28                           | 37                    | 117                   | 101                    | 111                |
| 5        | 63                           | 72                    | 121                   | 70                     | 79                 |
| 6        | 45                           | 57                    | 105                   | 72                     | 87                 |
| 7        | 75                           | 84                    | 161                   | 99                     | 104                |
| 8        | 64                           | 69                    | 94                    | 105                    | 111                |
| 9        | 41                           | 51                    | 121                   | 106                    | 109                |
| 10       | 113                          | 119                   | 192                   | 85                     | 95                 |
| 11       | 34                           | 44                    | 104                   | 84                     | 90                 |
| 12       | 19                           | 26                    | 90                    | 87                     | 95                 |
| 13       | 45                           | 54                    | 125                   | 93                     | 100                |
| 14       | 51                           | 58                    | 147                   | 110                    | 119                |
| 15       | 61                           | 68                    | 111                   | 77                     | 81                 |
| 16       | 64                           | 71                    | 157                   | 107                    | 114                |
| 17       | 70                           | 76                    | 139                   | 88                     | 95                 |
| 18       | 45                           | 53                    | 122                   | 95                     | 100                |
| 19       | 80                           | 89                    | 157                   | 103                    | 112                |
| 20       | 45                           | 55                    | 129                   | 100                    | 109                |
| 21       | 55                           | 67                    | 139                   | 99                     | 107                |
| 22       | 28                           | 34                    | 125                   | 120                    | 124                |
| 23       | 65                           | 74                    | 128                   | 76                     | 85                 |
| 24       | 34                           | 43                    | 92                    | 78                     | 85                 |
| 25       | 57                           | 67                    | 126                   | 79                     | 95                 |
| 26       | 60                           | 66                    | 104                   | 54                     | 65                 |
| 27       | 35                           | 47                    | 125                   | 109                    | 89                 |
| 28       | 21                           | 27                    | 83                    | 83                     | 80                 |
| 29       | 20                           | 35                    | 95                    | 90                     | 72                 |
| 30       | 42                           | 50                    | 118                   | 97                     | 70                 |
| 31       | 41                           | 50                    | 121                   | 95                     | 75                 |
| 32       | 48                           | 58                    | 118                   | 151                    | 122                |

**Tabla 5.7:** Variables tiempo implicadas en el proceso de intervención observadas en la muestra.

|                        | N  | Mínimo | Máximo | Media  | Desv. típ. |
|------------------------|----|--------|--------|--------|------------|
| TIEMPO EXPOSICION ATBO | 32 | 13     | 113    | 47,88  | 20,837     |
| TIEMPO RECOGIDA M1     | 32 | 22     | 119    | 56,41  | 20,412     |
| TIEMPO RECOGIDA M2     | 32 | 83     | 192    | 121,50 | 23,610     |
| TIEMPO INTERVENCION    | 32 | 54     | 151    | 93,69  | 17,652     |
| TIEMPO ISQUEMIA        | 32 | 65     | 124    | 96,34  | 15,837     |
| N válido (según lista) | 32 |        |        |        |            |

**Tabla 5.8:** Estadísticos descriptivos de las variables tiempo implicadas en el proceso de intervención.

Pesamos las muestras de tejido sinovial antes de guardarlas congeladas a -80° hasta el momento de su manipulación. En la tabla 5.9 se muestra la media del peso de las muestras de M1: 0,624 gramos, rango de 0.06 a 2.725 gramos y la media del peso de las muestras de M2: 0,542 gramos, rango de 0.232 a 1.402 gramos.

|                        | N  | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|------------------------|----|--------|--------|-------|------------|
| PESO M1                | 32 | ,060   | 2,725  | 0,624 | ,485660    |
| PESO M2                | 32 | ,232   | 1,402  | 0,542 | ,310886    |
| N válido (según lista) | 32 |        |        |       |            |

**Tabla 5.9:** Estadísticos descriptivos de las variables peso de las muestras de tejido sinovial.

El tiempo medio transcurrido desde la recogida de las muestras hasta que se ha realizado el estudio en el HPLC es de 52,47 meses (tabla 5.10), con un rango de 26 a 70 meses.

|                        | N  | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|------------------------|----|--------|--------|-------|------------|
| TIEMPO IQ-HPLC         | 32 | 26     | 70     | 52,47 | 17,778     |
| N válido (según lista) | 32 |        |        |       |            |

**Tabla 5.10:** Estadísticos descriptivos para la variable tiempo transcurrido desde la recogida de las muestras hasta su estudio por HPLC.

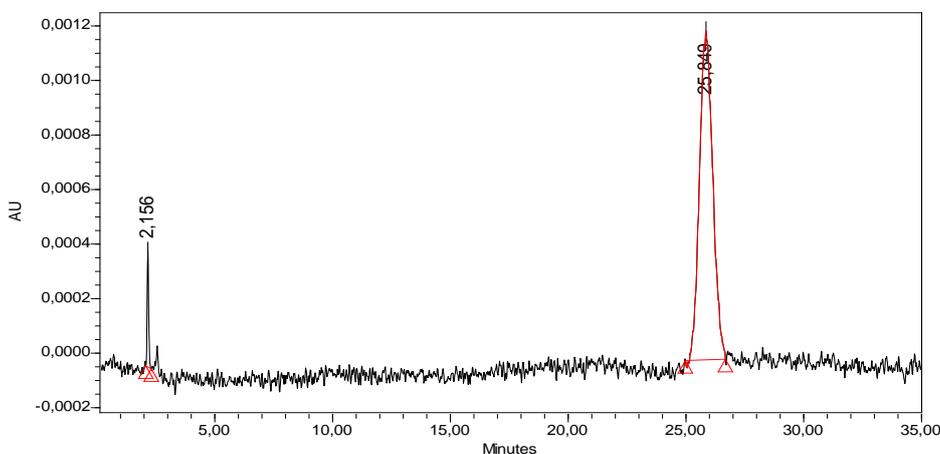
## 5.2- RESULTADOS DEL ANTIBIÓTICO PURO

En la tabla 5.11 se muestran los resultados de las áreas recogidas por HPLC para cada muestra estudiada de antibiótico puro (0.05, 0.1, 0.2, 1, 2, 10 y 20  $\mu\text{g}$ ). Para cada concentración se han obtenido tres muestras independientes mostrando en la tabla los resultados individuales, así como la media de las tres muestras.

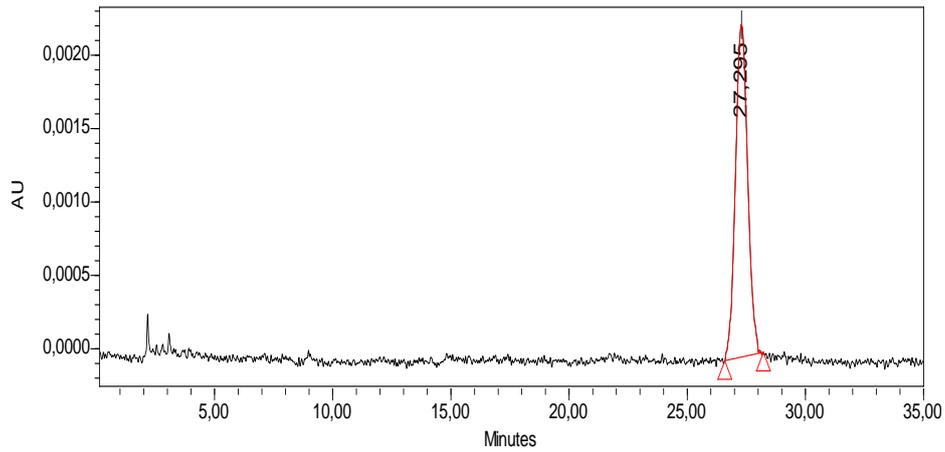
| ANTIBIOTICO ( $\mu\text{g}$ ) | MUESTRA (Área) |          |          | MEDIA    |
|-------------------------------|----------------|----------|----------|----------|
| 0,05                          | 44262          | 35247    | 47586    | 42365    |
| 0,1                           | 85140          | 73397    | 85627    | 81388    |
| 0,2                           | 156280         | 171607   | 146523   | 158136   |
| 1                             | 739357         | 578661   | 634896   | 650971   |
| 2                             | 1559790        | 1898658  | 1533981  | 1664479  |
| 10                            | 7947751        | 7832367  | 7534925  | 7771681  |
| 20                            | 15546389       | 15156316 | 15391993 | 15364899 |

**Tabla 5.11:** Áreas de las muestras realizadas para las concentraciones de antibiótico puro.

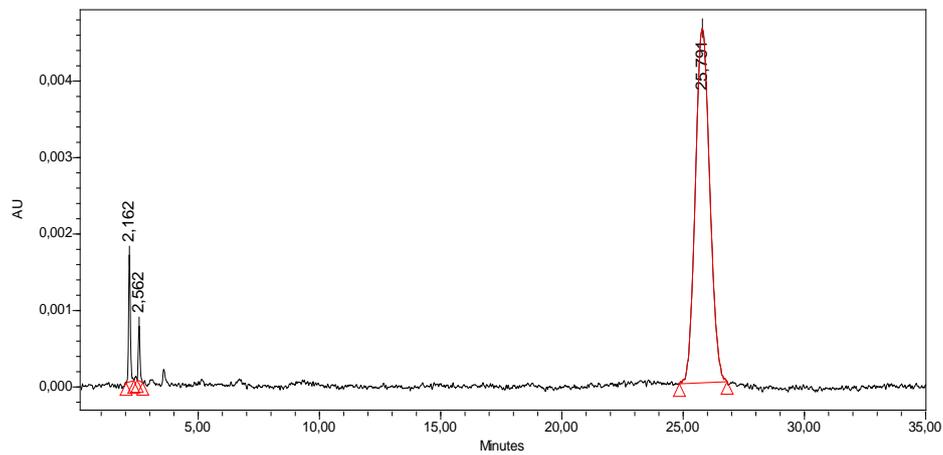
Las figuras siguientes (5.5 a 5.11) muestran algunos ejemplos de cromatogramas correspondientes a una de las áreas para cada concentración de antibiótico puro. En estos gráficos se puede observar la proporcionalidad de las áreas.



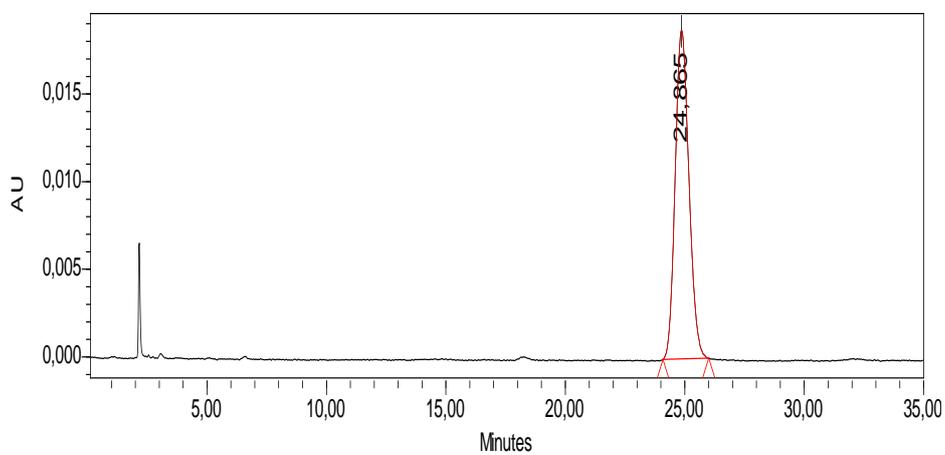
**Fig 5.5:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 0,05  $\mu\text{g}$  de antibiótico puro (Área= 47586 en la tabla 5.11).



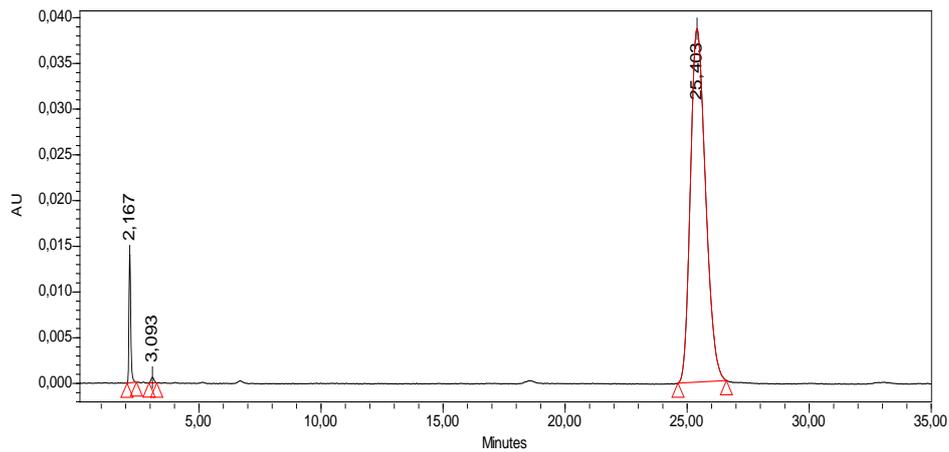
**Fig 5.6:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 0,1  $\mu\text{g}$  de antibiótico puro (Área= 85140 en la tabla 5.11)



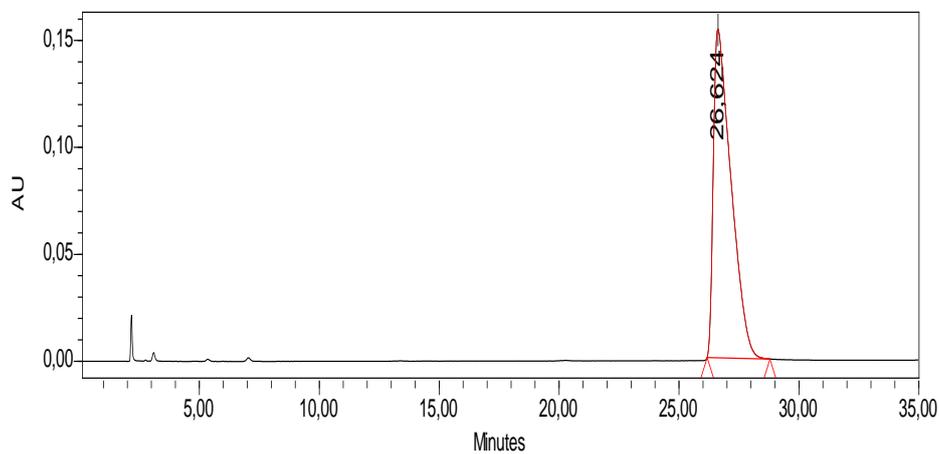
**Fig 5.7:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 0,2  $\mu\text{g}$  de antibiótico puro. (Área= 171607 en la tabla 5.11)



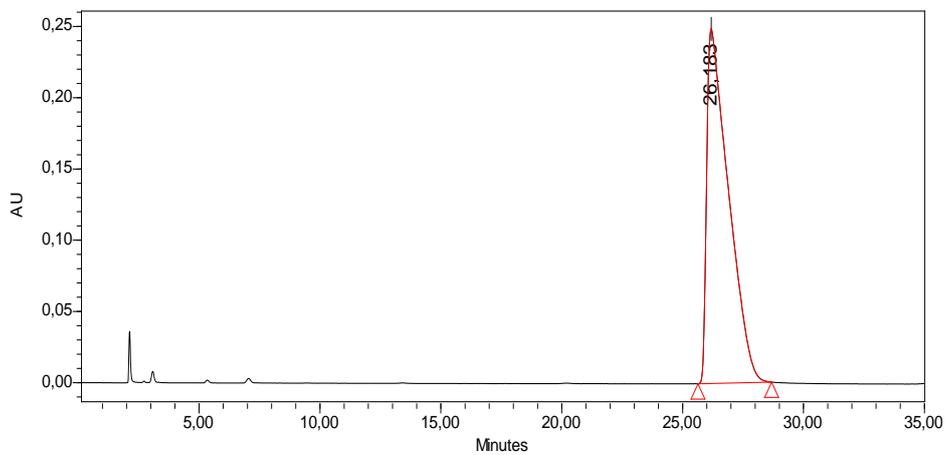
**Fig 5.8:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 1  $\mu\text{g}$  de antibiótico puro. (Área= 739357 en la tabla 5.11)



**Fig 5.9:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 2 µg de antibiótico puro. (Área= 1559790 en la tabla 5.11)

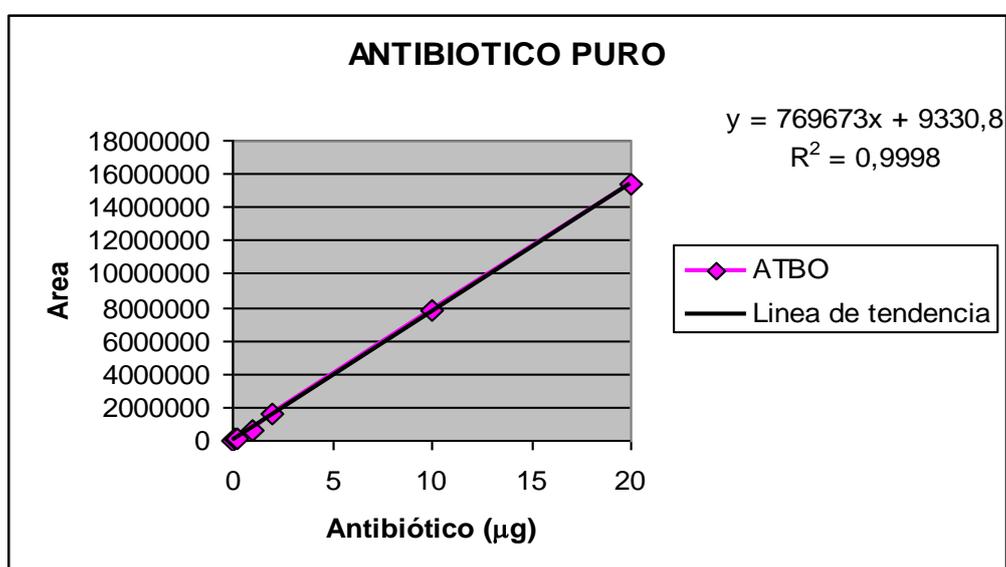


**Fig 5.10:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 10 µg de antibiótico puro. (Área= 7947751 en la tabla 5.11)



**Fig 5.11:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras de 20 µg de antibiótico puro. (Área= 15546389 en la tabla 5.11)

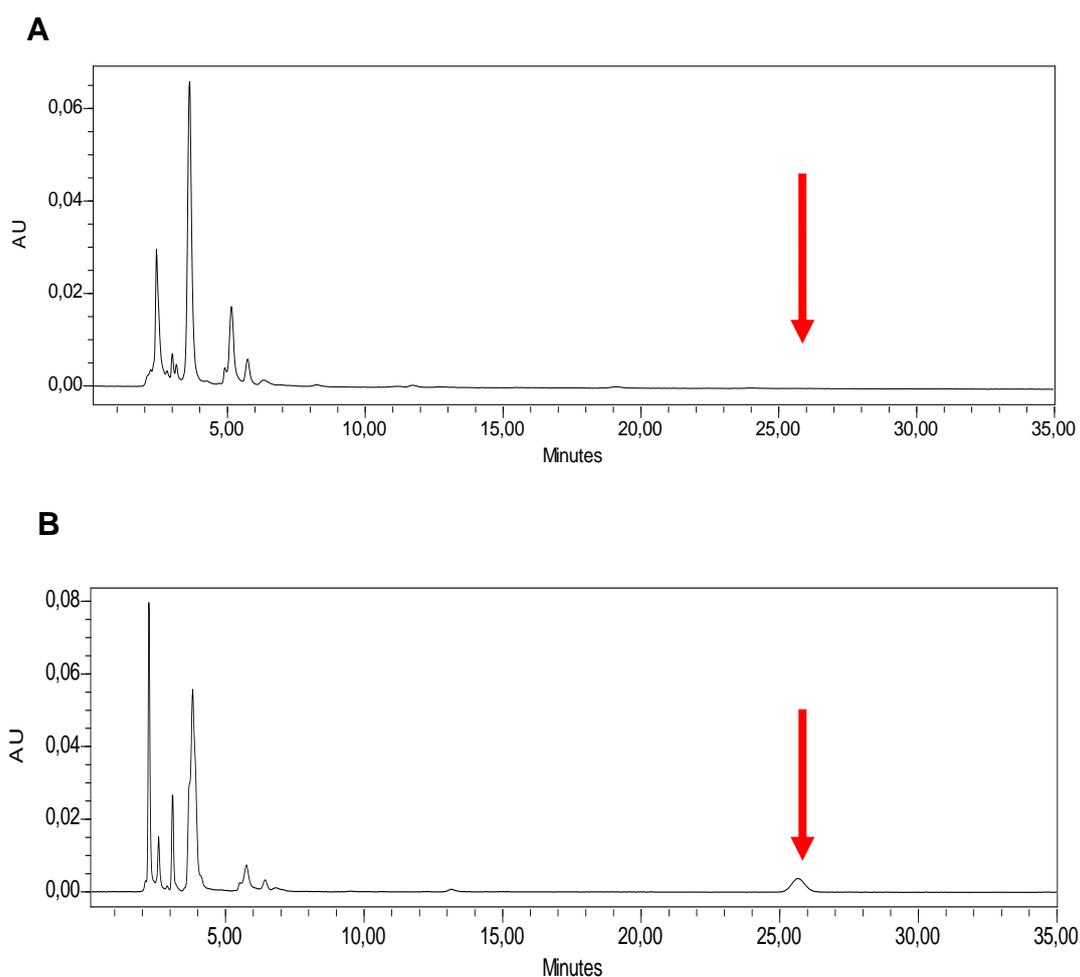
La figura 5.12 expone los valores obtenidos en las cromatografías para las diferentes concentraciones de antibiótico puro. La recta representada muestra el modelo de regresión lineal simple ajustado a los datos, indicando una correlación positiva con un coeficiente de determinación muy cercano a la unidad ( $R^2=0.999$ ) lo que indica que la relación lineal es prácticamente perfecta. Por tanto, podemos afirmar que en nuestro estudio, las áreas del antibiótico puro en el HPLC son proporcionales a las concentraciones de antibiótico.



**Fig 5.12:** Modelo de regresión lineal simple aplicado a las medias de las áreas que corresponden a la concentración de antibiótico puro.

### 5.3- RESULTADOS DE LAS MUESTRAS CONTROL DE TEJIDO SINOVIAL

Con el objetivo de corroborar la correcta detección de antibiótico en el HPLC, de manera previa a la utilización de las muestras estándar y de los pacientes, se procede a la inyección de la muestra control. Por un lado, en la figura 5.13A se muestra el cromatograma obtenido para uno de estos controles donde no se detecta el pico correspondiente al cefonicid, confirmando que la muestra está libre de antibiótico y además no quedan restos de antibiótico en el sistema. Una vez verificado, se procede a la inyección de las muestras de tejido sinovial estándares o de los pacientes, según proceda. Por el otro lado, en la figura 5.13B se muestra un ejemplo de un cromatograma correspondiente a un paciente, donde si se aprecia el pico atribuible al antibiótico.



**Fig 5.13:** Cromatogramas correspondientes a una muestra de control blanco de tejido sinovial (A) y a una muestra de M1 correspondiente al paciente 6 (B).

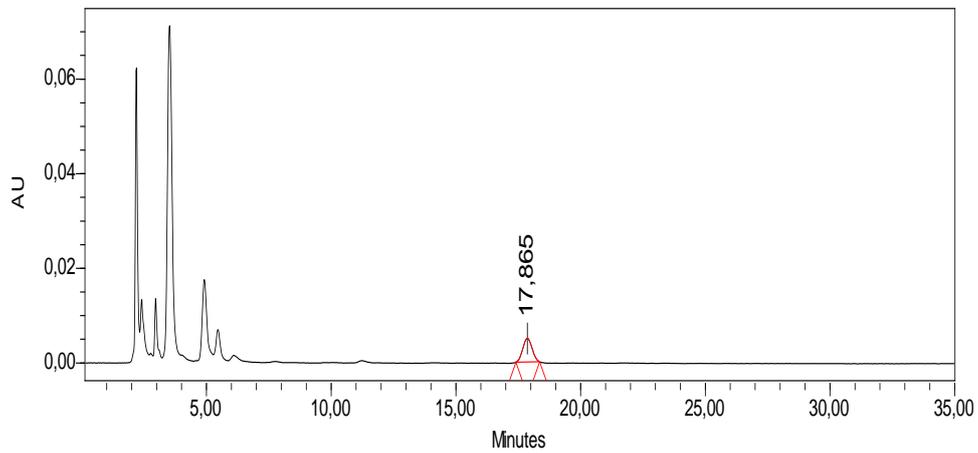
#### 5.4- RESULTADO DE LAS MUESTRAS ESTANDAR DE TEJIDO SINOVIAL

En la tabla 5.12 se detallan las áreas de cada muestra estándar correspondientes a cada una de las concentraciones de antibiótico de 40, 30, 20, 16, 10, 6 y 2 µg/g de tejido sinovial. También se indica la media de las 5 repeticiones independientes efectuadas para cada concentración.

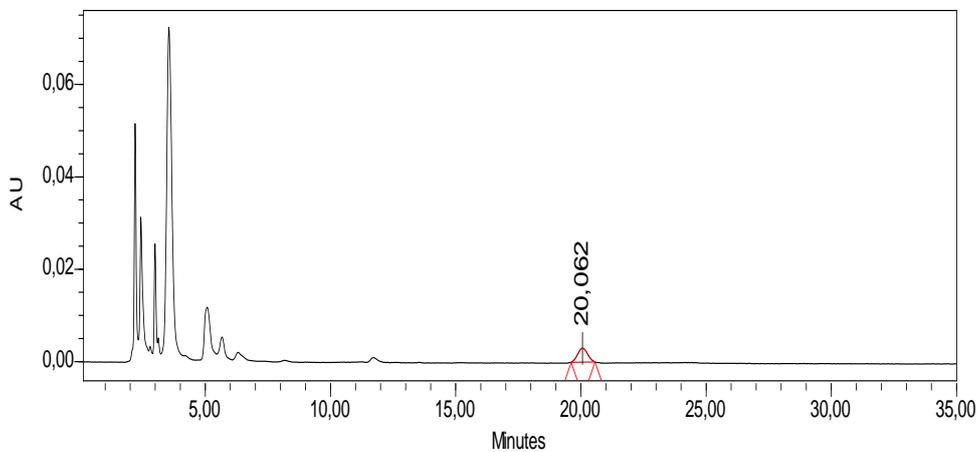
| CONCENTRACION ATBO | MUESTRA | AREA   | MEDIA         |
|--------------------|---------|--------|---------------|
| <b>40 µg/g</b>     | 1       | 182452 | <b>134852</b> |
|                    | 2       | 197026 |               |
|                    | 3       | 137638 |               |
|                    | 4       | 66911  |               |
|                    | 5       | 90235  |               |
| <b>30 µg/g</b>     | 1       | 86556  | <b>99279</b>  |
|                    | 2       | 107550 |               |
|                    | 3       | 73656  |               |
|                    | 4       | 157286 |               |
|                    | 5       | 71347  |               |
| <b>20 µg/g</b>     | 1       | 67860  | <b>66376</b>  |
|                    | 2       | 66693  |               |
|                    | 3       | 92589  |               |
|                    | 4       | 43862  |               |
|                    | 5       | 60877  |               |
| <b>16 µg/g</b>     | 1       | 43446  | <b>48940</b>  |
|                    | 2       | 28770  |               |
|                    | 3       | 30898  |               |
|                    | 4       | 98204  |               |
|                    | 5       | 43383  |               |
| <b>10 µg/g</b>     | 1       | 42199  | <b>32641</b>  |
|                    | 2       | 33975  |               |
|                    | 3       | 45175  |               |
|                    | 4       | 12410  |               |
|                    | 5       | 29446  |               |
| <b>6 µg/g</b>      | 1       | 26527  | <b>27715</b>  |
|                    | 2       | 28685  |               |
|                    | 3       | 27942  |               |
|                    | 4       | 26992  |               |
|                    | 5       | 28432  |               |
| <b>2 µg/g</b>      | 1       | 30705  | <b>14122</b>  |
|                    | 2       | 11376  |               |
|                    | 3       | 5366   |               |
|                    | 4       | 8689   |               |
|                    | 5       | 14476  |               |

**Tabla 5.12:** Resultados de las áreas de las cinco muestras estándar realizadas de cada concentración de antibiótico y la media correspondiente.

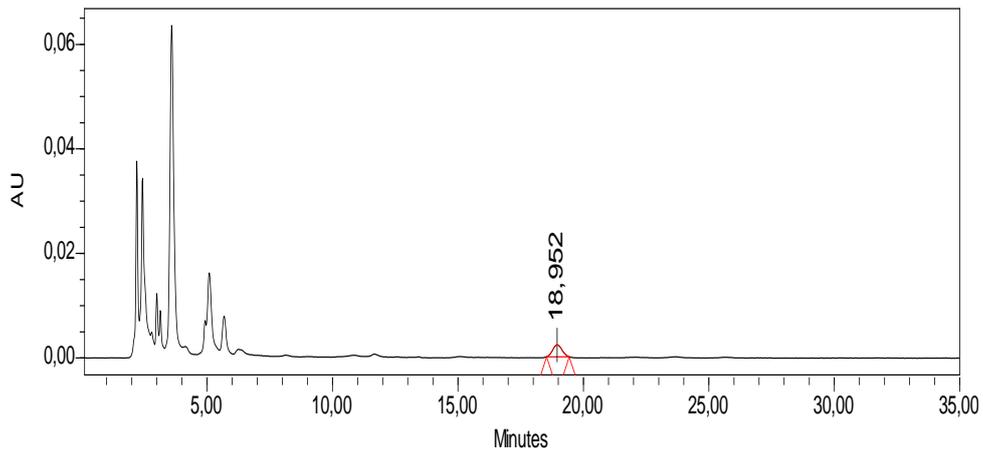
Las figuras siguientes (5.14 a 5.20) muestran algunos ejemplos de cromatogramas correspondientes a cada una de las áreas de concentración de antibiótico estándar.



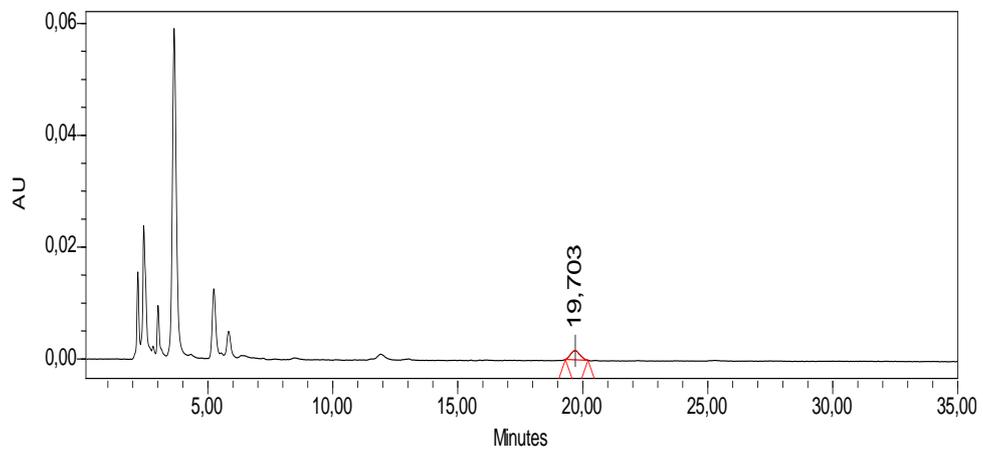
**Fig 5.14:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 40  $\mu\text{g/g}$  (Área= 137638 en la tabla 5.12).



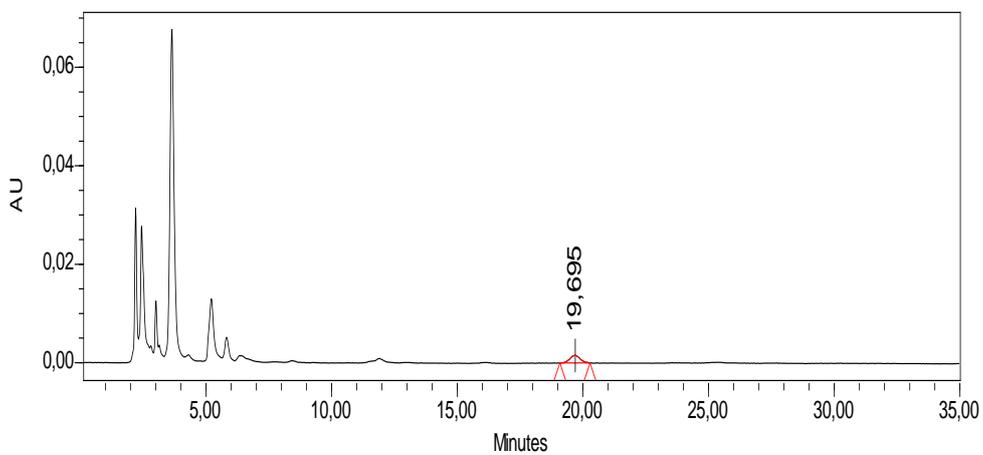
**Fig 5.15:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 30  $\mu\text{g/g}$  de antibiótico (Área= 86556 en la tabla 5.12).



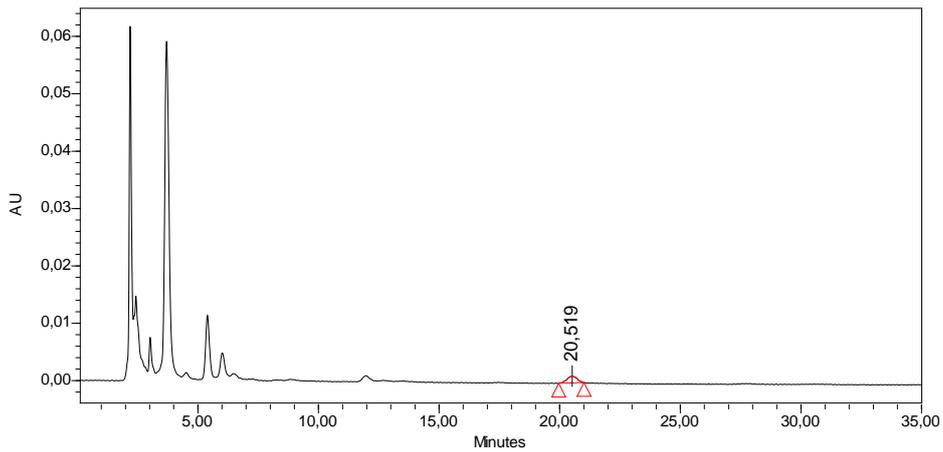
**Fig 5.16:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 20  $\mu\text{g/g}$  de antibiótico (Área= 66693 en la tabla 5.12).



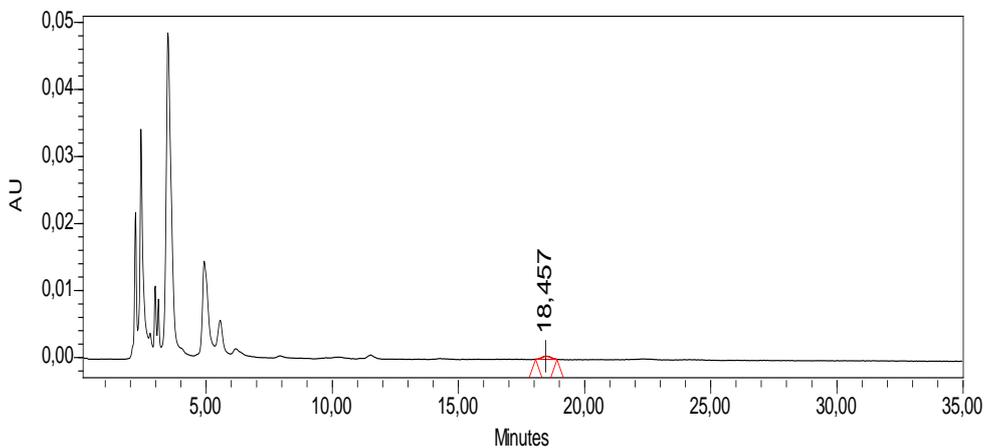
**Fig 5.17:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 16  $\mu\text{g/g}$  de antibiótico (Área= 43446 en la tabla 5.12).



**Fig 5.18:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 10  $\mu\text{g/g}$  de antibiótico (Área= 33975 en la tabla 5.12).



**Fig 5.19:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 6 µg/g de antibiótico (Área= 26527 en la tabla 5.12).



**Fig 5.20:** Cromatograma correspondiente a una de las muestras estándar de 2 µg/g de antibiótico (Área= 11376 en la tabla 5.12).

Los resultados presentados en este apartado establecen las bases para:

- Validar el método de HPLC para la cuantificación de cefonicid en tejido sinovial. (Apartado 5.4.1)
- Obtener un patrón de referencia (171) a partir de la recta de regresión lineal que nos permitirá estimar la concentración de antibiótico según el área detectada en el cromatograma en las muestras de tejido sinovial de nuestros pacientes (Apartado 5.4.2).

#### 5.4.1- VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE HPLC PARA LA DETERMINACIÓN DE CEFONICID

Con el objetivo de demostrar que la metodología utilizada con nuestro HPLC es un método válido y sólido para la determinación de cefonicid, se determinan las siguientes características (175,176,177,178) :

- **Linealidad:** Con las muestras estándar que contienen concentraciones de 2, 6, 10, 16, 20, 30 y 40  $\mu\text{g/g}$  de cefonicid y repetidas cada una de ellas cinco veces, obtenemos las áreas medias que se muestran en la Tabla 5.13.

| Concentración ATBO $\mu\text{g/g}$ | Área pico media |
|------------------------------------|-----------------|
| 2                                  | 14122           |
| 6                                  | 27715           |
| 10                                 | 32641           |
| 16                                 | 48940           |
| 20                                 | 66376           |
| 30                                 | 99279           |
| 40                                 | 134852          |

**Tabla 5.13:** Medias según concentración de las muestras estándar en el estudio de linealidad.

Los datos obtenidos (tabla 5.13) nos permiten estimar la recta de regresión mostrada en el gráfico de la figura 5.21, que tiene asociada un coeficiente de determinación de 0.9915, lo cual indica una relación lineal positiva prácticamente perfecta entre la concentración de antibiótico y el área de las muestras (178). La ecuación ajustada es la siguiente:

$$\text{Área} = 3178,4 \times \text{concentración antibiótico} + 4257,6 + \varepsilon$$

A partir de esta expresión podremos obtener el patrón de referencia de nuestro estudio, que detallamos en el apartado 5.4.2

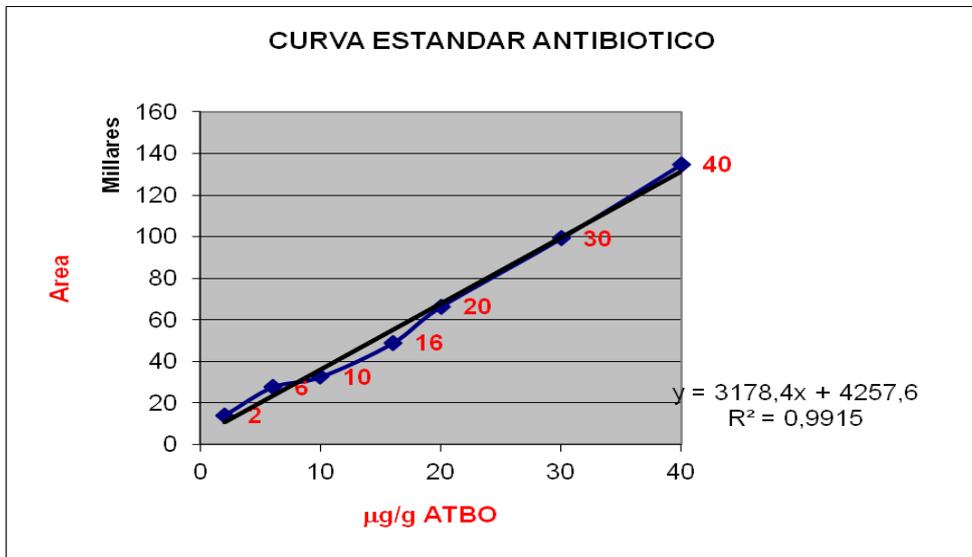


Fig 5.21: Modelo de regresión simple ajustado en el estudio de linealidad.

- **Precisión del sistema:** Se realizan inyecciones repetidas de una preparación estándar única y se determinan las áreas y el tiempo de retención de cada inyección. Hemos repetimos 5 veces la misma muestra de 20 µg/g de cefonicid. Los resultados se muestran en la figura 5.22 y tabla 5.14.

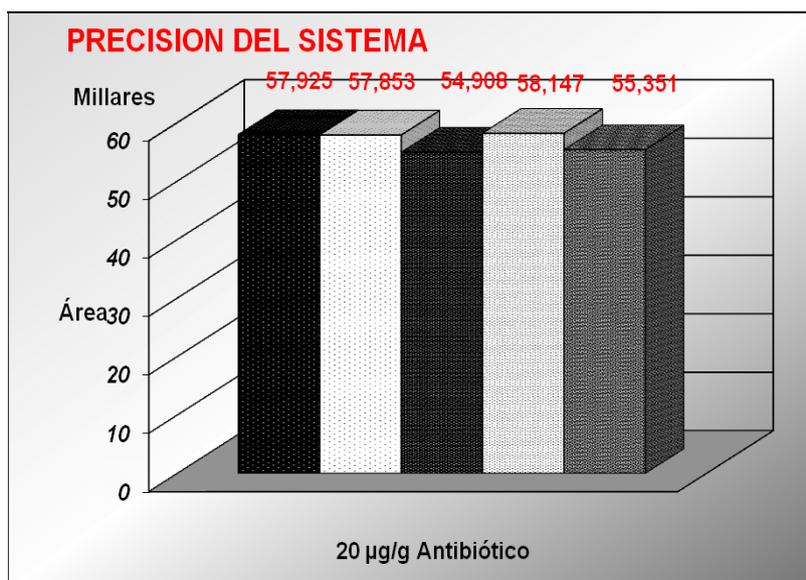


Fig 5.22: Áreas de las cinco repeticiones de la concentración de 20 µg/g de antibiótico.

| Nº de inyección | Área pico | Tiempo de retención |
|-----------------|-----------|---------------------|
| 1               | 57.925    | 20,797              |
| 2               | 57.853    | 20,863              |
| 3               | 54.908    | 20,333              |
| 4               | 58.147    | 19,477              |
| 5               | 55.351    | 19,014              |
| Media           | 56.836    | 20,096              |
| SD              | 1570,138  | 0,82002             |
| CV              | 2,76%     | 4,08%               |

**Tabla 5.14:** Áreas de las cinco repeticiones de la muestra de 20 µg/g de antibiótico y estadísticos descriptivos: media, desviación típica (SD) y coeficiente de variación (CV).

El coeficiente de variación de las áreas indica que el nivel de dispersión de las réplicas representa únicamente el 2,76% respecto de la magnitud de la media.

- **Reproducibilidad** (178): Se evalúa mediante nueve determinaciones con tres niveles de concentración, baja, media y alta. Preparamos muestras que contienen 6, 20, 40 µg de cefonicid por triplicado. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.15. Éstos indican unos mayores niveles de dispersión para mayores concentraciones de antibiótico, oscilando desde el 4% hasta el 34%.

| Ensayo n° | Concentración de antibiótico | Área                       | Media  | Desviación típica | Coefficiente variación |
|-----------|------------------------------|----------------------------|--------|-------------------|------------------------|
| 1         | 6 µg/g                       | 26527<br>28685<br>27942    | 27718  | 1096,30           | 3,9%                   |
| 2         | 20 µg/g                      | 60877<br>92589<br>67860    | 73775  | 16663,01          | 22,58%                 |
| 3         | 40 µg/g                      | 137638<br>197026<br>182452 | 136775 | 46114,55          | 33,71%                 |

**Tabla 5.15:** Área correspondiente a las tres muestras procesadas de cada concentración de antibiótico (6, 20, 40 µg/g) y estadísticos descriptivos, media, desviación típica (SD) y coeficiente de variación (CV) correspondiente a cada grupo.

- **Resistencia** (178): El estudio de resistencia del método analítico se realizó con muestras de 6 µg/g de cefoncid, procesadas en dos días distintos y con tiempos de ensayo distintos. Los resultados se muestran en la tabla 5.16. No se ha valorado el ensayo con un analista distinto dado que en este caso siempre se ha realizado por un único analista.

|                  |           | Variación Intradía |       |                   |                      | Variación interdía   |
|------------------|-----------|--------------------|-------|-------------------|----------------------|----------------------|
|                  | 6 µg/g    | Área               | Media | Desviación típica | Coficiente Variación | Coficiente Variación |
| D<br>I<br>A<br>1 | Muestra 1 | 26527              | 27718 | 1096,3            | 3,9%                 | 1,19%                |
|                  | Muestra 2 | 28685              |       |                   |                      |                      |
|                  | Muestra 3 | 27942              |       |                   |                      |                      |
| D<br>I<br>A<br>2 | Muestra 1 | 29152              | 28192 | 1099,8            | 3,9%                 |                      |
|                  | Muestra 2 | 26992              |       |                   |                      |                      |
|                  | Muestra 3 | 28432              |       |                   |                      |                      |

**Tabla 5.16: Resistencia del sistema.** Variación intradía y interdía, media de las repeticiones, desviación típica (SD) de las muestras y coeficiente de variación (CV).

El valor del coeficiente de variación del análisis realizado intradía e interdía, es inferior al 4% y 2%, respectivamente, lo que demuestra que el método desarrollado es reproducible.

- **Estabilidad de la solución analítica (178,183):** Se inyectan muestras recién preparadas de 10,16 y 20 µg/g. Se guarda el resto de las muestras en el frigorífico a 4º y se inyectan entre las 24 y 48 horas siguientes. Se calculan los cambios de los valores en el ensayo en relación a los valores iniciales, que se indican en la tabla 5.17.

| Ensayo nº | Concentración de antibiótico | Área inicial | Área a las 24-48h | cv % de variación |
|-----------|------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| 1         | 10 µg/g                      | 29446        | 26492             | 7,46%             |
| 2         | 16 µg/g                      | 43446        | 40475             | 5%                |
| 3         | 20 µg/g                      | 60877        | 58147             | 3,24%             |

**Tabla 5.17:** Áreas inicial y a las 24-48h según concentración y coeficiente de variación.

El estudio de estabilidad del antibiótico nos determina un coeficiente de variación del 7,5 % en las muestras de 10 µg/g, del 5% en las muestras de 16 µg/g y del 3,24% en las muestras de 20 µg/g.

#### 5.4.2- PATRÓN DE REFERENCIA

En el apartado 5.4.1 ya hemos presentado, en el marco de la validación de la linealidad de nuestro método, un modelo estadístico para el ajuste de la variable respuesta área a partir de los diferentes valores de la concentración de antibiótico, resultando la siguiente expresión matemática:

$$\text{Área} = 3178,4 \times \text{concentración antibiótico} + 4257,6 + \varepsilon$$

donde la concentración de antibiótico está expresada en  $\mu\text{g/g}$  y  $\varepsilon$  representa el error estadístico.

En nuestro estudio esta ecuación nos permitirá estimar la concentración de antibiótico de las muestras de nuestros pacientes a partir del área observada en el cronograma. De esta forma, debemos aislar la variable concentración de antibiótico en la ecuación anterior, con lo que se obtiene la expresión siguiente y que utilizaremos como patrón de referencia:

$$\text{Concentración de antibiótico} = (\text{Área}/1000) \times 0,3178 - 1,339$$

Además, dado que el coeficiente de determinación es prácticamente la unidad, podemos afirmar con certeza que la relación entre ambas variables es esencialmente determinista, es decir, con un error asociado nulo ( $\varepsilon=0$ ).

## 5.5- RESULTADOS DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO SINOVIAL DE LOS PACIENTES

Como ya se ha explicado, de cada paciente se procesan dos muestras de tejido sinovial, una del principio de la intervención (M1) y otra del final (M2). Las áreas de los picos de cada muestra y el tiempo de retención del pico que corresponde al antibiótico se exponen en la tabla 5.18:

| PACIENTE | ÁREA M1 | TIEMPO M1 | AREA M2 | TIEMPO M2 |
|----------|---------|-----------|---------|-----------|
| 1        | 33570   | 27,882    | 30193   | 28,036    |
| 2        | 0       | 0         | 39426   | 28,117    |
| 3        | 34565   | 27,87     | 33552   | 27,417    |
| 4        | 98192   | 27,132    | 49517   | 26,488    |
| 5        | 84035   | 26,209    | 61849   | 26,026    |
| 6        | 119213  | 25,652    | 63391   | 25,826    |
| 7        | 52006   | 25,934    | 29904   | 24,894    |
| 8        | 59030   | 24,72     | 49649   | 24,597    |
| 9        | 90251   | 26,007    | 40696   | 25,689    |
| 10       | 108456  | 24,759    | 55563   | 24,886    |
| 11       | 82447   | 26,977    | 36588   | 28,421    |
| 12       | 63310   | 28,013    | 38616   | 28,058    |
| 13       | 146314  | 31,119    | 56019   | 29,832    |
| 14       | 97969   | 23,586    | 61537   | 23,673    |
| 15       | 37135   | 23,622    | 42507   | 23,539    |
| 16       | 50630   | 22,142    | 27913   | 21,611    |
| 17       | 25412   | 21,396    | 31099   | 21,507    |
| 18       | 59.909  | 20,972    | 44974   | 21.817    |
| 19       | 57554   | 20,751    | 81871   | 20,788    |
| 20       | 90928   | 20,569    | 54156   | 20,619    |
| 21       | 45454   | 21,075    | 55565   | 21,008    |
| 22       | 116302  | 21,039    | 45734   | 20,980    |
| 23       | 70242   | 21,048    | 67094   | 21,142    |
| 24       | 89993   | 21,266    | 95620   | 21,3      |
| 25       | 58445   | 21,436    | 30805   | 21,502    |
| 26       | 166810  | 21,593    | 118980  | 21,479    |
| 27       | 75084   | 21,540    | 39866   | 21,704    |
| 28       | 81338   | 21,672    | 56817   | 21,701    |
| 29       | 100273  | 21,232    | 63245   | 21,109    |
| 30       | 95707   | 21,088    | 63247   | 21,062    |
| 31       | 111585  | 22,273    | 72850   | 22,326    |
| 32       | 85575   | 18,825    | 67641   | 18,905    |

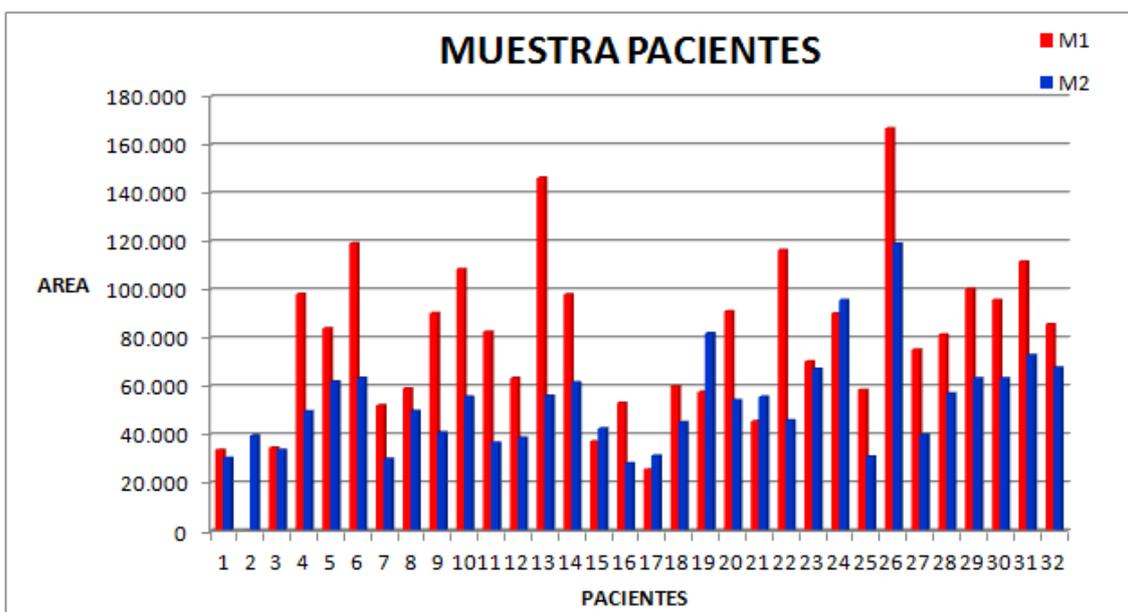
**Tabla 5.18:** Áreas y tiempos observados en las muestras de tejido sinovial de los pacientes.

En la tabla 5.19 se presentan los estadísticos descriptivos de las variables incluidas en la tabla 5.18. Se constata unos valores medios de áreas de 77741 y 53205 respectivamente para M1 y M2, y unos tiempos medios de retención del pico de 22,789 y 23,621 minutos respectivamente para M1 y M2.

|                        | N  | Mínimo | Máximo | Media    | Desv. típ. |
|------------------------|----|--------|--------|----------|------------|
| Área M1                | 32 | 0      | 166810 | 77741,69 | 35291,879  |
| Minuto M1              | 32 | 0,00   | 31,11  | 22,7894  | 5,10064    |
| Área M2                | 32 | 27913  | 118980 | 53205,00 | 19869,035  |
| Minuto M2              | 32 | 18,90  | 29,83  | 23,6216  | 2,95144    |
| N válido (según lista) | 32 |        |        |          |            |

**Tabla 5.19:** Estadísticos descriptivos de las áreas y tiempo de retención asociado para M1 y M2.

La representación gráfica de las áreas de M1 y M2 de cada paciente se muestra en la figura 5.23:



**Fig 5.23:** Valores individuales de las áreas de M1 y M2 para cada paciente.

En este punto utilizamos las áreas observadas para estimar la concentración de antibiótico presente en las muestras de tejido sinovial, dotándonos para este cálculo del patrón de referencia desarrollo en el apartado 5.4.2.

La tabla 5.20 muestra los resultados obtenidos.

| PACIENTE | ÁREA M1 | µg/g ATBO M1 | ÁREA M2 | µg/g ATBO M2 |
|----------|---------|--------------|---------|--------------|
| 1        | 33570   | <b>9,22</b>  | 30193   | <b>8,16</b>  |
| 2        | 0       | <b>0</b>     | 39426   | <b>12,69</b> |
| 3        | 34565   | <b>9,54</b>  | 33552   | <b>9,22</b>  |
| 4        | 98192   | <b>29,55</b> | 49517   | <b>14,24</b> |
| 5        | 84035   | <b>25,10</b> | 61849   | <b>18,12</b> |
| 6        | 119213  | <b>36,17</b> | 63391   | <b>18,61</b> |
| 7        | 52006   | <b>15,02</b> | 29904   | <b>8,07</b>  |
| 8        | 59030   | <b>17,23</b> | 49649   | <b>14,28</b> |
| 9        | 90251   | <b>27,06</b> | 40696   | <b>11,46</b> |
| 10       | 108456  | <b>32,78</b> | 55563   | <b>16,14</b> |
| 11       | 82447   | <b>24,60</b> | 36588   | <b>10,17</b> |
| 12       | 63310   | <b>18,58</b> | 38616   | <b>10,81</b> |
| 13       | 146314  | <b>44,69</b> | 56019   | <b>16,29</b> |
| 14       | 97969   | <b>29,48</b> | 61537   | <b>18,02</b> |
| 15       | 37135   | <b>10,34</b> | 42507   | <b>12,03</b> |
| 16       | 50630   | <b>14,59</b> | 27913   | <b>7,44</b>  |
| 17       | 25412   | <b>6,66</b>  | 32593   | <b>8,92</b>  |
| 18       | 59909   | <b>17,51</b> | 44974   | <b>12,81</b> |
| 19       | 57554   | <b>16,77</b> | 76453   | <b>22,71</b> |
| 20       | 90928   | <b>27,27</b> | 54156   | <b>15,70</b> |
| 21       | 45454   | <b>12,96</b> | 55565   | <b>16,14</b> |
| 22       | 116302  | <b>35,25</b> | 45734   | <b>13,05</b> |
| 23       | 70242   | <b>20,76</b> | 67094   | <b>19,77</b> |
| 24       | 89993   | <b>26,97</b> | 95620   | <b>28,75</b> |
| 25       | 58445   | <b>17,05</b> | 30805   | <b>8,35</b>  |
| 26       | 166810  | <b>51,14</b> | 118980  | <b>36,09</b> |
| 27       | 75084   | <b>22,28</b> | 39866   | <b>11,20</b> |
| 28       | 81338   | <b>24,25</b> | 56817   | <b>16,54</b> |
| 29       | 100273  | <b>30,21</b> | 63245   | <b>18,56</b> |
| 30       | 95707   | <b>28,77</b> | 63247   | <b>18,56</b> |
| 31       | 111585  | <b>33,77</b> | 72850   | <b>21,58</b> |
| 32       | 85575   | <b>25,58</b> | 67641   | <b>19,94</b> |

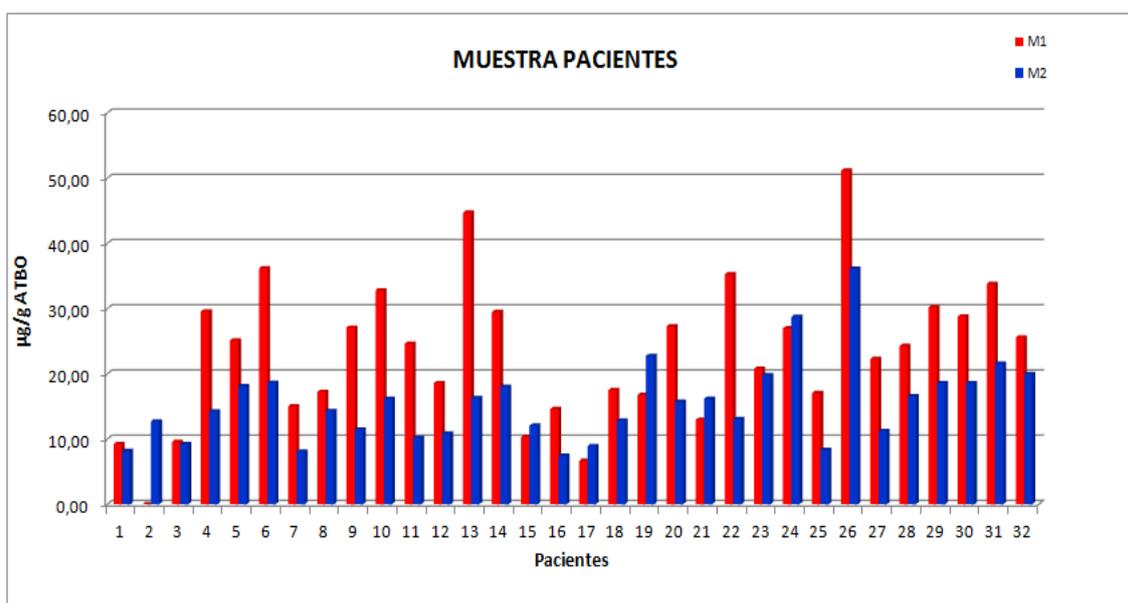
**Tabla 5.20:** Concentración de antibiótico estimado en las muestras de tejido sinovial de los pacientes.

La tabla 5.21 muestra la media de las concentraciones de M1 que corresponde a 23,16  $\mu\text{g/g}$  de antibiótico (rango de 0 a 51,14  $\mu\text{g/g}$ ) y la media de M2 que corresponde a 15,45  $\mu\text{g/g}$  (rango de 7,44 a 36,09  $\mu\text{g/g}$ ).

|                         | N  | Mínimo | Máximo | Media   | Desv. típ. |
|-------------------------|----|--------|--------|---------|------------|
| $\mu\text{g/g}$ ATBO M1 | 32 | ,00    | 51,14  | 23,1609 | 11,00988   |
| $\mu\text{g/g}$ ATBO M2 | 32 | 7,44   | 36,09  | 15,4506 | 6,22139    |

**Tabla 5.21:** Media y rango de la concentración de antibiótico en las muestras de M1 y M2.

La figura 5.24 muestra la representación de las muestras de M1 y M2 para cada paciente.



**Fig 5.24:** Valores individuales de las concentraciones de M1 y M2 para cada paciente.

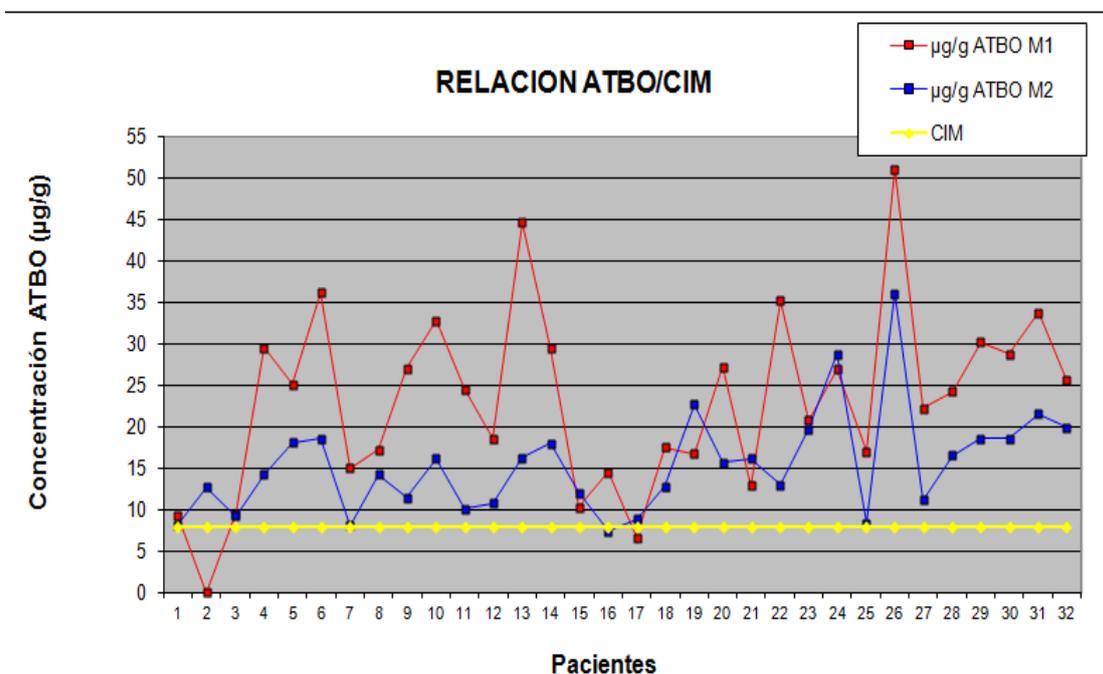
## 5.6- RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE ANTIBIÓTICO Y LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CIM)

Como ya se ha justificado en el apartado de metodología, fijamos la CIM en 8 µg/ml, entendiéndola como la concentración de antibiótico a la que se inhiben la mayoría de los microorganismos que son sensibles al cefonicid. Con este punto de corte, obtenemos solo tres muestras por debajo de este valor: la muestra M1 del paciente 2 donde no se ha obtenido concentración de antibiótico, la muestra M2 del paciente 16 y la muestra M1 del paciente 17 (tabla 5.22).

| Paciente | µg/g ATBO M1 | µg/g ATBO M2 | Paciente | µg/g ATBO M1 | µg/g ATBO M2 |
|----------|--------------|--------------|----------|--------------|--------------|
| 1        | 9,22         | 8,16         | 17       | 6,66         | 8,92         |
| 2        | 0            | 12,69        | 18       | 17,51        | 12,81        |
| 3        | 9,54         | 9,22         | 19       | 16,77        | 22,71        |
| 4        | 29,55        | 14,24        | 20       | 27,27        | 15,70        |
| 5        | 25,10        | 18,12        | 21       | 12,96        | 16,14        |
| 6        | 36,17        | 18,61        | 22       | 35,25        | 13,05        |
| 7        | 15,02        | 8,07         | 23       | 20,76        | 19,77        |
| 8        | 17,23        | 14,28        | 24       | 26,97        | 28,75        |
| 9        | 27,06        | 11,46        | 25       | 17,05        | 8,35         |
| 10       | 32,78        | 16,14        | 26       | 51,14        | 36,09        |
| 11       | 24,60        | 10,17        | 27       | 22,28        | 11,20        |
| 12       | 18,58        | 10,81        | 28       | 24,25        | 16,54        |
| 13       | 44,69        | 16,29        | 29       | 30,21        | 18,56        |
| 14       | 29,48        | 18,02        | 30       | 28,77        | 18,56        |
| 15       | 10,34        | 12,03        | 31       | 33,77        | 21,58        |
| 16       | 14,59        | 7,44         | 32       | 25,58        | 19,94        |

**Tabla 5.22:** Concentración de antibiótico en las muestras de M1 y M2. Se marca en rojo los niveles inferiores a la CIM determinada.

La representación gráfica de las muestras de M1 y M2 de cada paciente (figura 5.25) nos muestra una clara tendencia de concentración más alta en las muestras de M1 frente a las de M2 y un predominio de las concentraciones por encima de la CIM.



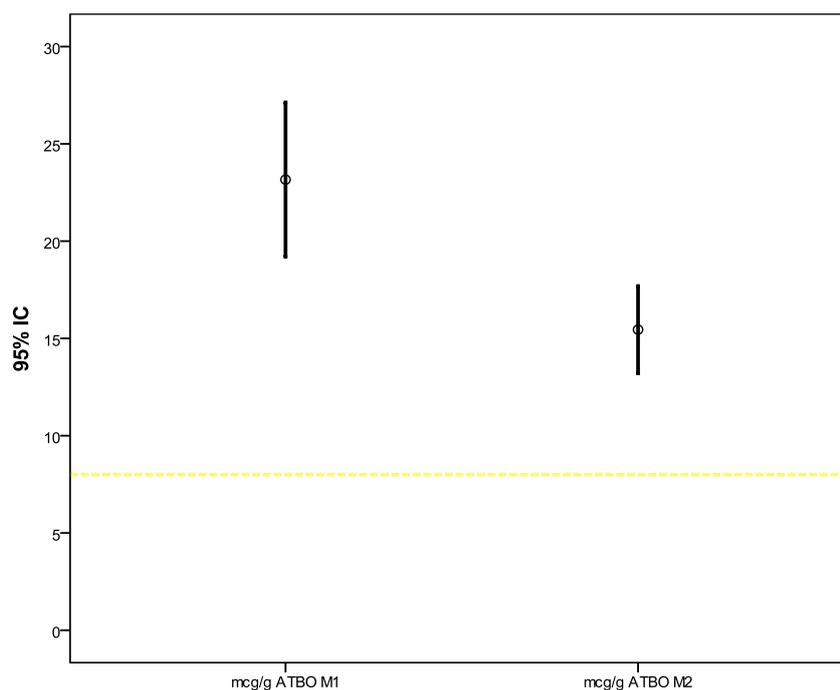
**Fig 5.25:** Representación gráfica de los valores individuales de antibiótico de los momentos de M1 y M2, líneas roja y azul respectivamente. La línea horizontal amarilla representa la CIM.

En la tabla 5.23 mostramos los estadísticos descriptivos de las concentraciones de antibiótico en los momentos de M1 y M2, constatando unos niveles medios de antibiótico de 23,16 µg/g en las muestras de M1 y de 15,45 µg/g en M2, siendo claramente superiores a la CIM de 8 µg/g. Los resultados de la prueba estadística T-Student concluyen que los niveles antibióticos en ambos casos, son superiores, con una significación estadística muy elevada ( $p < 0.0001$  ambos). De igual modo la significación obtenida mediante las pruebas no paramétricas (Wilcoxon) son igualmente elevadas. De este modo estos resultados no dejan lugar a duda que los niveles de antibiótico medios están por encima de los niveles clínicos mínimos requeridos, siendo los intervalo de confianza al 95 % de 19,19; 27,13 para las muestras de M1 y de 13,20; 17,69 para M2 (fig 5.26).

|           | RANGO |      |       |       |       |             | T- TEST |    |                    | TEST WILCOXON |                    |
|-----------|-------|------|-------|-------|-------|-------------|---------|----|--------------------|---------------|--------------------|
|           | N     | MIN  | MAX   | MEDIA | SD    | IC 95%      | t       | gl | p valor            | V             | p valor            |
| <b>M1</b> | 32    | 0    | 51,14 | 23,16 | 11,00 | 19,19-27,13 | 7,79    | 31 | <b>&lt;0,00001</b> | 518           | <b>&lt;0,00001</b> |
| <b>M2</b> | 32    | 7,44 | 36,09 | 15,45 | 6,22  | 13,20-17,69 | 6,77    | 31 | <b>&lt;0,00001</b> | 524           | <b>&lt;0,00001</b> |

**Tabla 5.23:** Estadísticos descriptivos para los valores antibióticos de M1 y M2: tamaño muestra(N), mínimo y máximo (MIN, MAX), media y desviación estándar (SD). Intervalos de confianza (IC) al 95%. Resultados de la prueba paramétrica T de Student: estadístico t, grados de libertad (gl) y p valor, y para la prueba no paramétrica de Wilcoxon: estadístico V y p valor. Pruebas estadísticas unilaterales para evaluar las diferencias de los valores medios respecto la CIM de 8 µg/g.

La figura 5.26 representa gráficamente la media de M1 y M2 y su intervalo de confianza al 95% respecto a la CIM.



**Fig 5.26:** Intervalos de confianza al 95% para los valores medios de antibiótico de M1 y M2. La línea horizontal amarilla representa el nivel de CIM (8 µg/g).

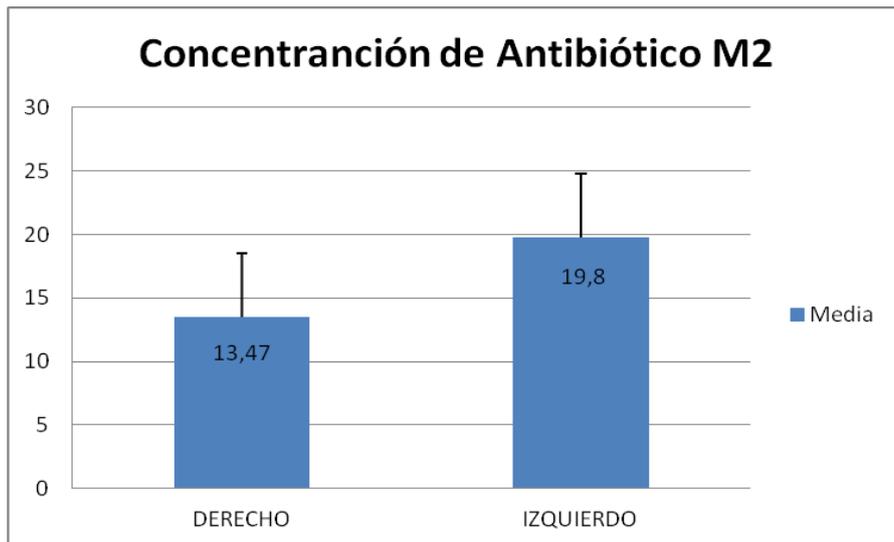
## 5.7- RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE ANTIBIÓTICO Y LAS VARIABLES CLÍNICAS Y EXPERIMENTALES

En este apartado estudiamos la posible asociación de un conjunto de variables clínicas con los niveles de antibiótico de las muestras de M1 y M2. Presentamos para ello las tablas con los estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas estadísticas así como visualizaciones gráficas que ayuden a interpretar los resultados cuando estos resulten estadísticamente significativos.

La tabla 5.24 muestra los resultados obtenidos de M1 y M2 en función del lado intervenido (derecho, izquierdo) constatando que los pacientes intervenidos del lado derecho presentan niveles de antibiótico menores en las muestras de M2 de forma estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ,  $p=0,012$  respectivamente para las pruebas paramétrica y no paramétrica). Los intervalos de confianza de la diferencia de medias según lado al 95 % son (-15,07; 1,62) para M1 y (-10,65; -2,01) para M2. En la figura 5.27 representamos las medias de antibiótico en las muestras de M2 según el lado intervenido (derecho, izquierdo) y su desviación típica.

| LADO      |           | N  | Media | Desv típica | T-TEST                           |    |              | Mann Whitney |              |
|-----------|-----------|----|-------|-------------|----------------------------------|----|--------------|--------------|--------------|
|           |           |    |       |             | H0:media derecho=media izquierdo | t  | gl           | p valor      | U            |
| <b>M1</b> | DERECHO   | 22 | 21,06 | 9,71        | -1,645                           | 30 | 0,111        | 86           | 0,329        |
|           | IZQUIERDO | 10 | 27,78 | 12,75       |                                  |    |              |              |              |
| <b>M2</b> | DERECHO   | 22 | 13,47 | 4,00        | -2,993                           | 30 | <b>0,005</b> | 48           | <b>0,012</b> |
|           | IZQUIERDO | 10 | 19,80 | 8,08        |                                  |    |              |              |              |

**Tabla 5.24:** Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el lado intervenido. Resultados de la comparación de medias según la prueba T de Student (estadístico: t, grados de libertad: gl) y según la prueba Mann Whitney (estadístico: U).

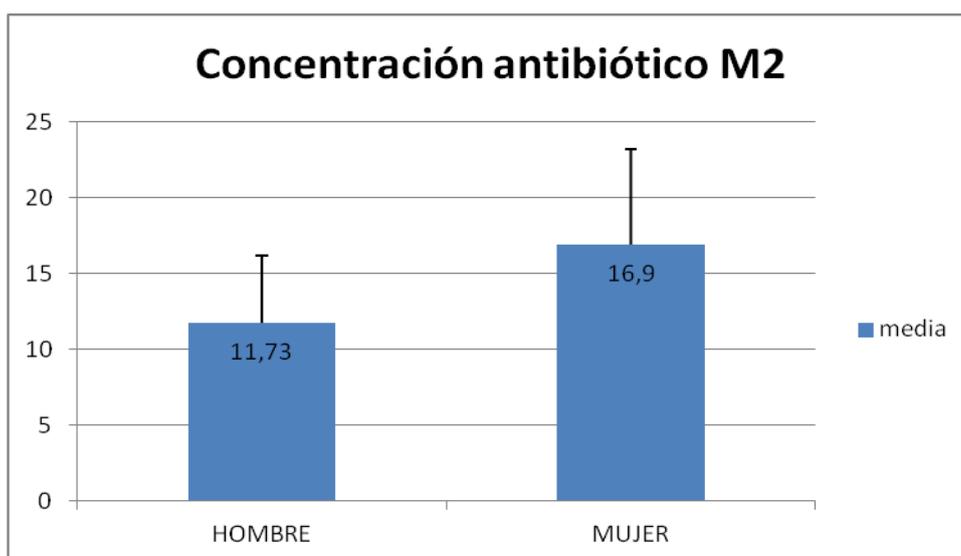


**Fig 5.27:** Diagrama de barras representado las medias de antibiótico en las muestras M2 según lado. El segmento indica el valor de la media más una desviación estándar.

Al relacionar las concentraciones de antibiótico en M1 y M2 en función del sexo obtenemos los resultados mostrados en la tabla 5.25. La prueba T-Student y la prueba de Mann Whitney para M1 en función del sexo (hombre, mujer), no muestran diferencias significativas, estimando un intervalo de confianza al 95 % para la diferencia de medias de (-13,75; 3,82). En cambio las mismas pruebas para M2 respecto al sexo, nos permiten constatar que en el caso de los hombres, son menores las concentraciones de antibiótico en las muestras de M2 de forma significativa ( $p=0,032$  y  $0,017$  respectivamente). En este caso el intervalo de confianza al 95 % para la diferencia entre sexos es (-9,86; -0,46). En la figura 5.28 representamos las medias de antibiótico en las muestras de M2 según el sexo (hombre, mujer) y su desviación típica.

| SEXO      |        | N  | Media | Desv típica | T-TEST                      |    |              | Mann Whitney |              |
|-----------|--------|----|-------|-------------|-----------------------------|----|--------------|--------------|--------------|
|           |        |    |       |             | H0:media hombre=media mujer | t  | gl           | p valor      | U            |
| <b>M1</b> | HOMBRE | 9  | 19,59 | 8,66        | -1,153                      | 30 | 0,258        | 75           | 0,232        |
|           | MUJER  | 23 | 24,55 | 11,67       |                             |    |              |              |              |
| <b>M2</b> | HOMBRE | 9  | 11,73 | 4,42        | -2,246                      | 30 | <b>0,032</b> | 46,5         | <b>0,017</b> |
|           | MUJER  | 23 | 16,90 | 6,29        |                             |    |              |              |              |

**Tabla 5.25:** Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el sexo. Resultados de la comparación de medias según la prueba T de Student (estadístico: t, grados de libertad: gl) y según la prueba Mann Whitney (estadístico: U).



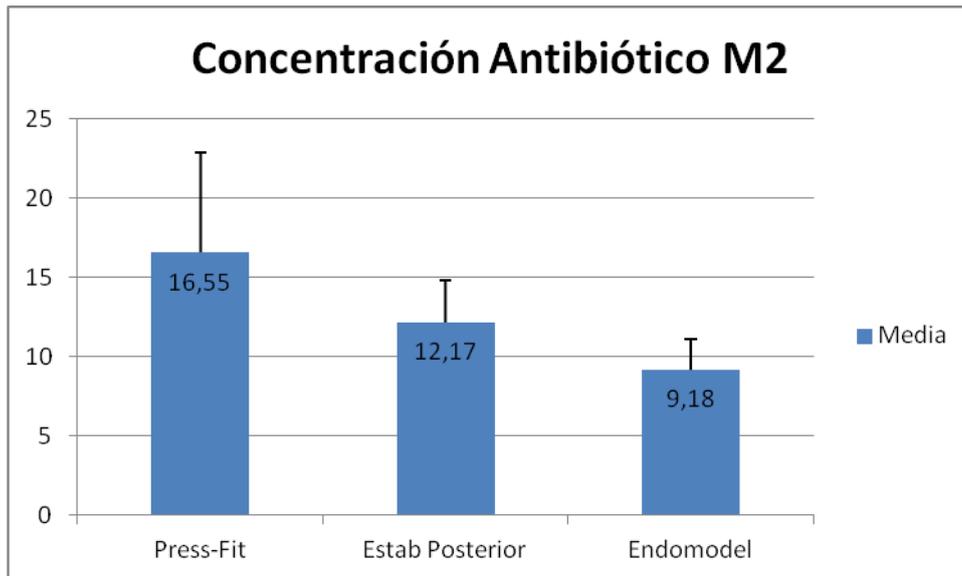
**Fig 5.28:** Diagrama de barras representado las medias de antibiótico en las muestras M2 según el sexo. El segmento indica el valor de la media más una desviación estándar.

La tabla 5.26 muestra los resultados obtenidos en la prueba ANOVA y en la prueba de Kruskal-Wallis para analizar los diferentes niveles medios de antibiótico según el tipo de prótesis utilizada. Éstos indican que no se hallan diferencias significativas en la prueba paramétrica en M1. Si que se constatan diferencias significativas para M2 aunque solo en la prueba no paramétrica ( $p=0,042$ ). La figura 5.29 visualiza las medias según el tipo de prótesis

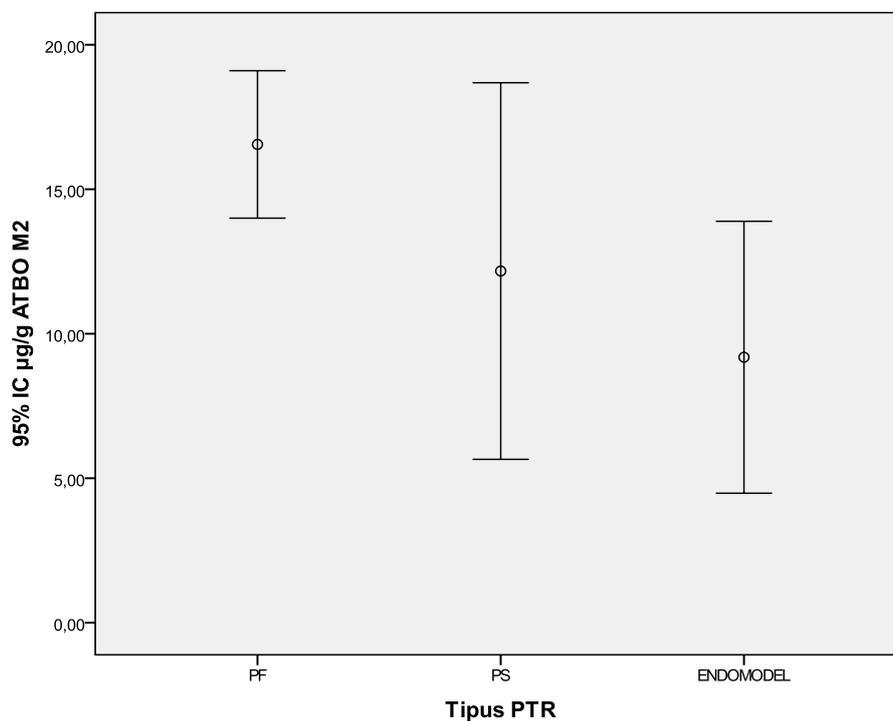
observándose un mayor nivel de concentración de antibiótico que el tipo press-fit (16,55  $\mu\text{g/g}$ ), seguido del tipo estabilizada posterior (12,17  $\mu\text{g/g}$ ) siendo el tipo endomodel el que presenta los niveles menores (9,18  $\mu\text{g/g}$ ). La figura 5.30 muestra los intervalos de confianza al 95% para cada tipo de prótesis, que permite afirmar que la diferencia significativa se encuentra entre las prótesis press-fit y las Endo-model, ya que sus intervalos de confianza respectivos no tienen intersección.

|           | PRESS-FIT<br>N=26 |                | ESTABILIZADA<br>POSTERIOR<br>N=3 |                | ENDOMODEL<br>N=3 |                | PRUEBA<br>ANOVA |         | KRUSKAL-<br>WALLIS |              |
|-----------|-------------------|----------------|----------------------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|---------|--------------------|--------------|
|           | Media             | Desv<br>típica | Media                            | Desv<br>típica | Media            | Desv<br>típica | F               | p valor | Chi <sup>2</sup>   | p valor      |
| <b>M1</b> | 23,97             | 10,99          | 24,78                            | 13,50          | 7,81             | 14,51          | 1,031           | 0,369   | 2,86               | 0,239        |
| <b>M2</b> | 16,55             | 6,31           | 12,17                            | 2,62           | 9,18             | 1,89           | 2,585           | 0,093   | 6,35               | <b>0,042</b> |

**Tabla 5.26:** Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el tipo de prótesis. Resultados según la prueba ANOVA (estadístico: F, grados de libertad: gl) y según la prueba Kruskal-Wallis (estadístico: Chi<sup>2</sup>).



**Fig 5.29:** Diagrama de barras representado las medias de antibiótico en las muestras M2 según el tipo de prótesis. El segmento indica el valor de la media más una desviación estándar.

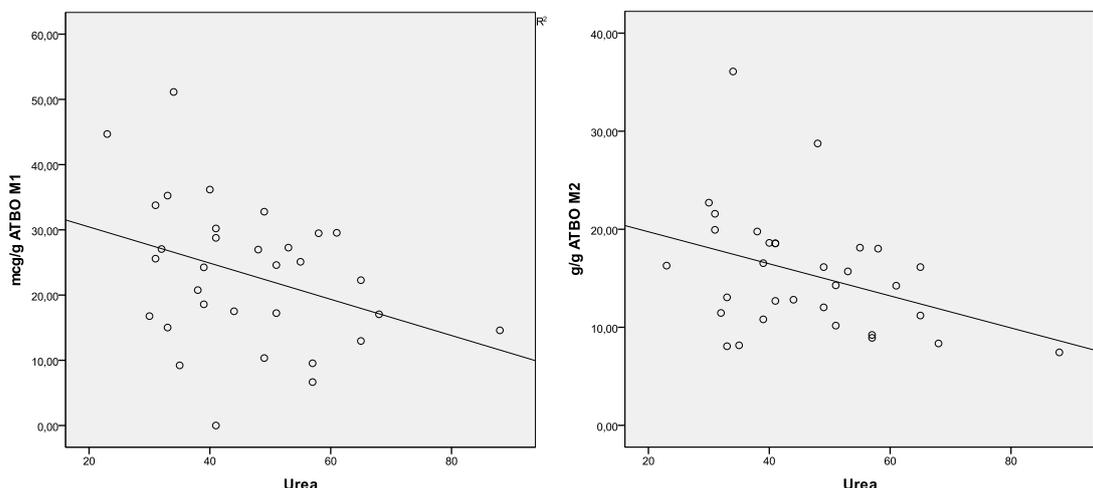


**Fig 5.30:** Intervalos de confianza al 95% para los niveles medios de antibiótico para M2 según el tipo de prótesis.

La tabla 5.27 muestra el análisis de la correlación entre los niveles de urea y las concentraciones de antibiótico en M1 y M2 el cual indica que existe un cierto grado de correlación negativa para M1 (correlación de Pearson,  $r = -0,35$ ,  $p$  valor=  $0,04$ ) si bien no se alcanza la significación estadística para la prueba no paramétrica. Para M2 ambas pruebas concluyen una correlación negativa estadísticamente significativa (correlación de Spearman  $r = -0,39$ ,  $p = 0,024$ ). En cualquier caso cabe remarcar que los niveles de correlación son débiles (cerca de 0) como se puede observar en la figura 5.31.

|      | M1                  |              |                      |         | M2                  |              |                      |              |
|------|---------------------|--------------|----------------------|---------|---------------------|--------------|----------------------|--------------|
|      | Correlación Pearson | p-valor      | Correlación Spearman | p-valor | Correlación Pearson | p-valor      | Correlación Spearman | p-valor      |
| UREA | -0,252              | <b>0,047</b> | -0,321               | 0,074   | -0,368              | <b>0,038</b> | -0,398               | <b>0,024</b> |

**Tabla 5.27:** Relación entre los niveles de antibiótico en M1 y M2 y los niveles de urea. Coeficientes de correlación lineal de Pearson y correlación no paramétrica de Spearman y p valores respectivos.



**Fig 5.31:** Dispersión de los niveles de antibiótico según los niveles de urea.

La tabla 5.28 muestra los resultados obtenidos al analizar las concentraciones de antibiótico en M1 y M2 en función de los niveles de urea categorizada en  $<60$  o  $>60$  mg/dl. Éstos indican que no se hallan diferencias significativas. Los

intervalos de confianza de la diferencia de medias al 95 % son para M1 de (-6,40; 15,58) y para M2 (-1,32; 10,75). Resulta interesante señalar que la significación estadística se pierde al considerar la dicotomía generada por el punto de corte de normalidad de 60 mg/dl de los niveles de urea respecto el análisis original con los datos sin categorizar, relativizando de esta forma los resultados obtenidos en el párrafo anterior.

| UREA      |     | N  | Media | Desv típica | T-TEST                          |    |       | Mann Whitney |       |
|-----------|-----|----|-------|-------------|---------------------------------|----|-------|--------------|-------|
|           |     |    |       |             | H0:media urea <60=media urea>60 | t  | gl    | p valor      | U     |
| <b>M1</b> | <60 | 27 | 23,87 | 11,58       | 0,853                           | 30 | 0,40  | 48           | 0,312 |
|           | >60 | 5  | 19,28 | 6,73        |                                 |    |       |              |       |
| <b>M2</b> | <60 | 27 | 16,18 | 6,35        | 1,59                            | 30 | 0,121 | 32,5         | 0,069 |
|           | >60 | 5  | 11,47 | 3,72        |                                 |    |       |              |       |

**Tabla 5.28:** Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto los niveles de urea categorizada. Resultados de la comparación de medias según la prueba T de Student (estadístico: t, grados de libertad: gl) y según la prueba Mann Whitney (estadístico: U).

La tabla 5.29 muestra las correlaciones obtenidas entre las concentraciones de antibiótico en M1 y M2 respecto el tiempo de aplicación de la isquemia y tiempo desde que se recogen las muestras hasta que se inyectan en el HPLC. Los resultados obtenidos indican que no se detecta asociación estadísticamente significativa tanto con la prueba paramétrica, correlación de Pearson, como con la prueba no paramétrica, correlación de Spearman para las muestras de M1. En las muestras de M2, si existen correlaciones estadísticamente significativas en la prueba paramétrica para el tiempo de isquemia ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,026$ ) y para el tiempo desde la recogida de las muestras hasta la realización del HPLC ( $r = 0,352$ ,  $p = 0,048$ ). De todas formas esta significación no se confirma en la prueba no paramétrica.

|                        | M1                  |         |                      |         | M2                  |              |                      |         |
|------------------------|---------------------|---------|----------------------|---------|---------------------|--------------|----------------------|---------|
|                        | Correlación Pearson | p-valor | Correlación Spearman | p-valor | Correlación Pearson | p-valor      | Correlación Spearman | p-valor |
| <b>TIEMPO ISQUEMIA</b> | -0,252              | 0,164   | -0,203               | 0,266   | -0,393              | <b>0,026</b> | -0,319               | 0,075   |
| <b>TIEMPO IQ-HPLC</b>  | 0,096               | 0,599   | 0,026                | 0,886   | 0,352               | <b>0,048</b> | 0,314                | 0,08    |

**Tabla 5.29:** Relación entre los niveles de antibiótico en M1 y M2 respecto el tiempo de isquemia y el tiempo desde la recogida de las muestras hasta el análisis en el HPLC. Coeficientes de correlación lineal de Pearson y correlación no paramétrica de Spearman y p valores respectivos.

En la tabla 5.30 categorizamos la variable tiempo desde la intervención hasta el HPLC en dos grupos, las muestras que son procesadas antes de los 37 meses desde la intervención y las que son procesadas en tiempos superiores. La prueba T-Student y la prueba de Mann Whitney para M1 en función de cada grupo (<37,>37), no muestran diferencias significativas. Tampoco se alcanza estrictamente la significación estadística para M2 si bien se encuentra cercana a la frontera de significación ( $\alpha=0,05$ ). En cualquier caso remarcamos que este resultado viene provocado por el hecho que la media de los niveles de concentración de antibiótico es incluso superior en las muestras en que el tiempo desde la intervención hasta el HPLC fue mayor.

| TIEMP<br>IQ-<br>HPLC<br>CAT |     | N  | Media | Desv típica | T-TEST                 |    |              | Mann Whitney |       |
|-----------------------------|-----|----|-------|-------------|------------------------|----|--------------|--------------|-------|
|                             |     |    |       |             | H0:media <37=media >37 | t  | gl           | p valor      | U     |
| <b>M1</b>                   | <37 | 13 | 22,27 | 12,30       | -0,372                 | 30 | 0,712        | 118          | 0,833 |
|                             | >37 | 19 | 23,76 | 10,34       |                        |    |              |              |       |
| <b>M2</b>                   | <37 | 13 | 12,94 | 3,63        | -1,972                 | 30 | <b>0,058</b> | 75,5         | 0,065 |
|                             | >37 | 19 | 17,16 | 7,08        |                        |    |              |              |       |

**Tabla 5.30:** Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el tiempo transcurrido desde la intervención hasta el HPLC categorizado (<37 meses, >37 meses). Resultados de la comparación de medias según la prueba T de Student (estadístico: t, grados de libertad: gl) y según la prueba Mann Whitney (estadístico: U).

Al analizar las concentraciones de antibiótico en función de si aprecian complicaciones en la herida quirúrgica durante el postoperatorio, y tal como se muestra en la tabla 5.31, obtenemos que no existen diferencias significativas respecto a los niveles de M1 ni M2.

| COMPLICACION<br>HERIDA |    | N  | Media | Desv típica | T-TEST  |       |        | Mann Whitney |       |
|------------------------|----|----|-------|-------------|---|-------|--------|--------------|-------|
|                        |    |    |       |             | H0:media complicaciones=media no complicaciones | t     | gl     | p valor      | U     |
| <b>M1</b>              | NO | 29 | 22,39 | 9,89        | -1,234  | 30    | 0,227  | 30           | 0,383 |
|                        | SI | 3  | 30,56 | 20,40       |   |       |        |              |       |
| <b>M2</b>              | NO | 29 | 14,74 | 5,13        | -1,032  | 2,071 | 0,407* | 25,5         | 0,244 |
|                        | SI | 3  | 22,22 | 12,44       |   |       |        |              |       |

**Tabla 5.31:** Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto si existen complicaciones de la herida quirúrgica. Resultados de la comparación de medias según la prueba T de Student (estadístico: t, grados de libertad: gl) y según la prueba Mann Whitney (estadístico: U). \* p-valor obtenido a partir de la prueba T de Student asumiendo no igualdad de varianzas (Prueba de Levene F=7,282 y p-valor=0,011).

La tabla 5.32 muestra las correlaciones obtenidas entre las concentraciones de antibiótico en M1 y M2 respecto al tiempo de exposición del antibiótico, tiempo de recogida de la muestra M1, tiempo de recogida de la muestra M2 y tiempo de duración de la intervención. Los resultados obtenidos indican que no se detecta asociación estadísticamente significativa tanto con la prueba paramétrica, correlación de Pearson, como con la prueba no paramétrica, correlación de Spearman para las muestras de M1 y M2.

|                            | <b>M1</b>           |         |                      |         | <b>M2</b>           |         |                      |         |
|----------------------------|---------------------|---------|----------------------|---------|---------------------|---------|----------------------|---------|
|                            | Correlación Pearson | p-valor | Correlación Spearman | p-valor | Correlación Pearson | p-valor | Correlación Spearman | p-valor |
| <b>TIEMPO EXPOSICION</b>   | 0,009               | 0,962   | -0,16                | 0,38    | 0,078               | 0,671   | 0,054                | 0,771   |
| <b>TIEMPO M1</b>           | 0,023               | 0,901   | -0,143               | 0,434   | 0,089               | 0,628   | 0,063                | 0,73    |
| <b>TIEMPO M2</b>           | -0,028              | 0,877   | -0,093               | 0,614   | -0,174              | 0,341   | -0,183               | 0,316   |
| <b>TIEMPO INTERVENCION</b> | -0,152              | 0,407   | -0,071               | 0,698   | -0,275              | 0,142   | -0,16                | 0,383   |

**Tabla 5.32:** Relación entre los niveles de antibiótico en M1 y M2 y el tiempo de exposición del antibiótico, tiempo de recogida de la muestra M1, tiempo de recogida de la muestra M2 y tiempo de intervención. Coeficientes de correlación lineal de Pearson y correlación no paramétrica de Spearman y p valores respectivos.

La tabla 5.33 muestra la correlación entre el peso de las muestras M1 y M2 respecto a los niveles de antibiótico hallado en dichas muestras, sin que se hallen diferencias significativas.

|                | <b>M1</b>           |         |                      |         | <b>M2</b>           |         |                      |         |
|----------------|---------------------|---------|----------------------|---------|---------------------|---------|----------------------|---------|
|                | Correlación Pearson | p-valor | Correlación Spearman | p-valor | Correlación Pearson | p-valor | Correlación Spearman | p-valor |
| <b>PESO M1</b> | 0,322               | 0,072   | 0,147                | 0,421   | 0,089               | 0,627   | 0,101                | 0,581   |
| <b>PESO M2</b> | -0,007              | 0,986   | 0,03                 | 0,869   | 0,049               | 0,788   | 0,171                | 0,348   |

**Tabla 5.33:** Relación entre los niveles de antibiótico en las muestras de M1 y M2 y el peso de dichas muestras. Coeficientes de correlación lineal de Pearson y correlación no paramétrica de Spearman y p valores respectivos.

La tabla 5.34 muestra las correlaciones obtenidas entre la concentración de antibiótico en M1 y M2 y la edad, peso de los pacientes, días de ingreso y tiempo de seguimiento en consultas externas. Los resultados obtenidos indican que no se detecta asociación estadísticamente significativa tanto con la prueba paramétrica, correlación de Pearson, como con la prueba no paramétrica, correlación de Spearman.

|                           | <b>M1</b>           |         |                      |         | <b>M2</b>           |         |                      |         |
|---------------------------|---------------------|---------|----------------------|---------|---------------------|---------|----------------------|---------|
|                           | Correlación Pearson | p-valor | Correlación Spearman | p-valor | Correlación Pearson | p-valor | Correlación Spearman | p-valor |
| <b>EDAD</b>               | 0,248               | 0,171   | 0,296                | 0,1     | 0,04                | 0,826   | 0,03                 | 0,869   |
| <b>PESO</b>               | -0,318              | 0,076   | -0,237               | 0,191   | -0,266              | 0,142   | -0,16                | 0,383   |
| <b>DIAS INGRESO</b>       | -0,18               | 0,325   | -0,08                | 0,663   | -0,075              | 0,683   | -0,127               | 0,488   |
| <b>TIEMPO SEGUIMIENTO</b> | 0,070               | 0,703   | 0,159                | 0,383   | 0,062               | 0,734   | 0,148                | 0,418   |

**Tabla 5.34:** Relación entre los niveles de antibiótico en M1 y M2 y la edad, el peso de los pacientes, los días de ingreso y el tiempo de seguimiento. Coeficientes de correlación lineal de Pearson y correlación no paramétrica de Spearman y p valores respectivos.

La tabla 5.35 muestra los resultados obtenidos al analizar los diferentes niveles de antibiótico según el IMC categorizado (normopeso, sobrepeso, obesidad leve, obesidad moderada y obesidad mórbida) mediante la prueba ANOVA y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Éstos indican que no se constatan diferencias significativas.

|           | NORMOPESO<br>N=2 |                | SOBREPESO<br>N=6 |                | OBESIDAD<br>LEVE<br>N=18 |                | OBESIDAD<br>MODERADA<br>N=4 |                | OBESIDAD<br>MÓRBIDA<br>N=2 |                | PRUEBA<br>ANOVA |            | KRUSKAL-<br>WALLIS |            |
|-----------|------------------|----------------|------------------|----------------|--------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------------------|----------------|-----------------|------------|--------------------|------------|
|           | Media            | Desv<br>típica | Med              | Desv<br>típica | Med                      | Desv<br>típica | Med                         | Desv<br>típica | Med                        | Desv<br>típica | F               | p<br>valor | Chi <sup>2</sup>   | p<br>valor |
| <b>M1</b> | 16,12            | 13,37          | 29,91            | 16,11          | 24,10                    | 7,70           | 20,12                       | 8,65           | 7,51                       | 10,62          | 2,17            | 0,09       | 5,69               | 0,223      |
| <b>M2</b> | 14,43            | 7,73           | 15,86            | 10,47          | 16,19                    | 5,14           | 14,51                       | 3,81           | 10,38                      | 3,24           | 0,40            | 0,80       | 3,20               | 0,524      |

**Tabla 5.35:** Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el IMC categorizado. Resultados según la prueba ANOVA (estadístico: F, grados de libertad: gl) y según la prueba Kruskal-Wallis (estadístico: Chi<sup>2</sup>).

La tabla 5.36 analiza las diferencias observadas en los niveles de antibiótico cuando se comparan los pacientes que presentaron un cuadro febril en el pos-operatorio, constatándose diferencias estadísticamente significativas para M1 tanto para la prueba paramétrica T de Student ( $p=0,037$ ) como para la no paramétrica de Mann Whitney ( $p=0,04$ ) Intervalo de confianza para la diferencia de medias según la existencia de fiebre al 95 % (0,73; 21,40) para M1. No se observan diferencias significativas en el caso de las muestras de M2.

| FIEBRE    |    | N  | Media | Desv típica | T-TEST                          |    |              | Mann Whitney |             |
|-----------|----|----|-------|-------------|---------------------------------|----|--------------|--------------|-------------|
|           |    |    |       |             | H0:media fiebre=media no fiebre | t  | gl           | p valor      | U           |
| <b>M1</b> | NO | 27 | 24,89 | 10,47       | 2,18                            | 30 | <b>0,037</b> | 28           | <b>0,04</b> |
|           | SI | 5  | 13,82 | 9,82        |                                 |    |              |              |             |
| <b>M2</b> | NO | 27 | 15,19 | 5,86        | -0,541                          | 30 | 0,59         | 64           | 0,856       |
|           | SI | 5  | 16,85 | 8,56        |                                 |    |              |              |             |

**Tabla 5.36:** Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto la presencia de fiebre en el postoperatorio. Resultados de la comparación de medias según la prueba T de Student (estadístico: t, grados de libertad: gl) y según la prueba Mann Whitney (estadístico: U).

La tabla 5.37 muestra el resumen de los resultados obtenidos según cada variable en relación a la concentración de antibiótico en M1 y M2. Estos resultados indican que la fiebre está asociada a los niveles bajos de M1 y en cambio para M2 existe una asociación entre los niveles bajos de antibiótico y el lado intervenido, el sexo, la urea y el tipo de prótesis.

| VARIABLE        |           | M1                                  |                                  |  | M2                                  |                                  |  |
|-----------------|-----------|-------------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|----------------------------------|--|
|                 |           | Media/<br>Correlación<br>de Pearson | Prueba<br>paramétrica<br>p-valor | Prueba<br>no<br>paramétrica<br>p-valor | Media/<br>Correlación<br>de Pearson | Prueba<br>paramétrica<br>p-valor | Prueba<br>no<br>paramétrica<br>p-valor |
| <b>LADO</b>     | derecho   | 21,06                               | 0,111                            | 0,329                                  | 13,47                               | <b>0,005</b>                     | <b>0,012</b>                           |
|                 | izquierdo | 27,78                               |                                  |  | 19,8                                |                                  |  |
| <b>SEXO</b>     | hombre    | 19,59                               | 0,258                            | 0,232                                  | 11,73                               | <b>0,032</b>                     | <b>0,017</b>                           |
|                 | mujer     | 24,55                               |                                  |  | 16,9                                |                                  |  |
| <b>UREA</b>     |           | -0,252                              | <b>0,047</b>                     | 0,074                                  | -0,368                              | <b>0,038</b>                     | <b>0,024</b>                           |
| <b>FIEBRE</b>   | NO        | 24,89                               | <b>0,037</b>                     | <b>0,04</b>                            | 15,19                               | 0,59                             | 0,856                                  |
|                 | SI        | 13,82                               |                                  |  | 16,85                               |                                  |  |
| <b>TIPO PTR</b> | PF        | 23,97                               | 0,369                            | 0,239                                  | 16,55                               | 0,093                            | <b>0,042</b>                           |
|                 | PS        | 24,78                               |                                  |  | 12,17                               |                                  |  |
|                 | LINK      | 7,81                                |                                  |  | 9,18                                |                                  |  |

|                       |                   |        |       |       |        |       |       |
|-----------------------|-------------------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|
| <b>UREA</b>           | <60               | 30,56  |       |       | 16,18  | 0,121 | 0,069 |
| <b>CAT</b>            | >60               | 19,28  | 0,4   | 0,312 | 11,47  |       |       |
| <b>TIEMPO ISQ</b>     |                   | -0,252 | 0,164 | 0,266 | -0,393 | 0,026 | 0,075 |
| <b>TIEMPO IQ-HPLC</b> |                   | 0,096  | 0,599 | 0,886 | 0,352  | 0,048 | 0,08  |
| <b>COMPLIC HERIDA</b> | NO                | 22,39  |       |       | 14,74  |       |       |
|                       | SI                | 30,56  | 0,561 | 0,383 | 22,22  | 0,407 | 0,244 |
| <b>TIEMPO IQ</b>      |                   | -0,152 | 0,407 | 0,698 | -0,275 | 0,127 | 0,259 |
| <b>TIEMPO M2</b>      |                   | -0,028 | 0,877 | 0,614 | -0,174 | 0,341 | 0,316 |
| <b>PESO M2</b>        |                   | -0,007 | 0,968 | 0,869 | 0,049  | 0,788 | 0,348 |
| <b>PESO</b>           |                   | -0,318 | 0,076 | 0,191 | -0,266 | 0,142 | 0,383 |
| <b>TIEMPO SEGUIM</b>  |                   | 0,07   | 0,703 | 0,383 | 0,062  | 0,734 | 0,418 |
| <b>DIAS INGRESO</b>   |                   | -0,18  | 0,325 | 0,663 | -0,075 | 0,683 | 0,488 |
| <b>IMC CAT</b>        | Normopeso         | 16,12  |       |       | 14,72  |       |       |
|                       | Sobrepeso         | 29,91  |       |       | 16,14  |       |       |
|                       | Obesidad leve     | 24,1   |       |       | 16,47  |       |       |
|                       | Obesidad moderada | 20,12  | 0,099 | 0,223 | 14,8   | 0,803 | 0,524 |
|                       | Obesidad mórbida  | 7,51   |       |       | 10,7   |       |       |
| <b>PESO M1</b>        |                   | 0,322  | 0,072 | 0,421 | 0,089  | 0,627 | 0,581 |
| <b>TIEMPO M1</b>      |                   | 0,023  | 0,901 | 0,434 | 0,089  | 0,628 | 0,73  |
| <b>TIEMPO EXPOS</b>   |                   | 0,009  | 0,962 | 0,38  | 0,078  | 0,671 | 0,771 |
| <b>EDAD</b>           |                   | 0,248  | 0,171 | 0,1   | 0,04   | 0,826 | 0,869 |

**Tabla 5.37:** Asociación de las variables clínicas y experimentales con los niveles de antibiótico en M1 y M2. Para las variables explicativas continuas se muestra el coeficiente de correlación de Pearson y para las variables explicativas categóricas, se muestran la media, así como la significación estadística mediante pruebas paramétricas y no paramétricas.

## 5.8- ANÁLISIS BIVARIANTE ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y EXPERIMENTALES

En este apartado presentamos los resultados de las pruebas bivariantes que permiten estudiar la asociación, y por tanto posible confusión, entre las variables significativamente asociadas a los niveles de antibiótico en M1 y M2 (fiebre para M1/ sexo, lado, urea y tipo de prótesis para M2) y el resto de variables clínicas y experimentales.

En la tabla 5.38 estudiamos la relación de la variable fiebre con el resto de variables. La única relación con valor significativo que encontramos es con el IMC categorizado (normopeso, sobrepeso, obesidad leve, obesidad moderada, obesidad mórbida),  $p= 0,011$  en la prueba paramétrica, resultado confirmado por la prueba no paramétrica de Fisher ( $p=0,056$ , resultado mostrado en la tabla 5.39).

|                  | <b>FIEBRE<br/>P valor</b> |
|------------------|---------------------------|
| IMC CAT          | <b>0,011</b>              |
| SEXO             | 0,128                     |
| IMC              | 0,143                     |
| DIAS INGRESO     | 0,217                     |
| UREA (<60,>60)   | 0,295                     |
| UREA             | 0,301                     |
| EDAD             | 0,331                     |
| PESO             | 0,361                     |
| COMPLIC HERIDA   | 0,375                     |
| TIPO PROTESIS    | 0,505                     |
| PESO M1          | 0,563                     |
| TIEMPO M1        | 0,576                     |
| TIEMPO EXPO ATBO | 0,589                     |
| PESO M2          | 0,609                     |
| TIEMPO SEGUIM    | 0,643                     |
| LADO             | 0,646                     |
| TIEMPO IQ        | 0,717                     |
| TIEMPO M2        | 0,88                      |
| TIEMPO ISQ       | 0,922                     |
| TIEMPO IQ-HPLC   | 0,986                     |
| FIEBRE           |                           |

**Tabla 5.38:** Relación de la variable fiebre y urea con el resto de variables clínicas y experimentales. P-valor de la prueba estadística paramétricas correspondientes.

La tabla 5.39 muestra los perfiles fila de la tabla de contingencia que clasifica los pacientes según su IMC categorizado y si desarrollaron un cuadro febril durante el ingreso, donde se aprecia que la totalidad de los pacientes con fiebre corresponden a personas con obesidad.

|  |                                 |                                 | Fiebre ingreso |        | Total  |
|--|---------------------------------|---------------------------------|----------------|--------|--------|
|  |                                 |                                 | NO             | SI     |        |
| IMC<br>CATEGORIZADO                      | NORMOPESO                       | Recuento                        | 2              | 0      | 2      |
|  |                                 | % dentro de IMC<br>CATEGORIZADO | 100,0%         | ,0%    | 100,0% |
|  | SOBREPESO                       | Recuento                        | 6              | 0      | 6      |
|  |                                 | % dentro de IMC<br>CATEGORIZADO | 100,0%         | ,0%    | 100,0% |
|  | OBESIDAD LEVE                   | Recuento                        | 15             | 3      | 18     |
| % dentro de IMC<br>CATEGORIZADO          |                                 | 83,3%                           | 16,7%          | 100,0% |        |
| OBESIDAD<br>MODERADA                     | Recuento                        | 4                               | 0              | 4      |        |
|  | % dentro de IMC<br>CATEGORIZADO | 100,0%                          | ,0%            | 100,0% |        |
| OBESIDAD<br>MORBIDA                      | Recuento                        | 0                               | 2              | 2      |        |
|  | % dentro de IMC<br>CATEGORIZADO | ,0%                             | 100,0%         | 100,0% |        |
| Total                                    | Recuento                        |                                 | 27             | 5      | 32     |
|  | % dentro de IMC<br>CATEGORIZADO |                                 | 84,4%          | 15,6%  | 100,0% |
|  |                                 |                                 |                |        |        |
| Prueba de independencia Chi <sup>2</sup> |                                 |                                 | P-valor=0,011  |        |        |
| Prueba paramétrica Fisher                |                                 |                                 | P-valor= 0,056 |        |        |

**Tabla 5.39:** Tabla de contingencia y perfiles fila de la variable fiebre y IMC categorizado.

La tabla 5.40 muestra la asociación entre las variables significativamente relacionadas con los niveles de antibiótico en las muestras de M2 y el resto de variables. Estos permiten constatar que el IMC está relacionado con el sexo (tablas 5.41 y 5.42); el peso y la urea con el lado intervenido (tabla 5.43); el tipo de prótesis con la urea tanto en su forma continua como categorizada (tablas 5.44 y 5.45); y la urea con el lado, el tipo de prótesis y el peso de la muestra de M1.

|                   | <b>SEXO</b><br>P valor | <b>LADO</b><br>P valor | <b>TIPO PROTESIS</b><br>P valor | <b>UREA</b><br>P valor |
|-------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
| IMC               | <b>0,001</b>           | 0,064                  | 0,462                           | 0,978                  |
| UREA              | 0,127                  | <b>0,028</b>           | <b>0,003</b>                    |                        |
| IMC CAT           | <b>0,011</b>           | 0,664                  | 0,497                           | 0,794                  |
| UREA CAT(<60,>60) | 0,52                   | 0,555                  | <b>0,019</b>                    |                        |
| PESO              | 0,298                  | <b>0,046</b>           | 0,668                           | 0,846                  |
| TIEMPO ISQ        | 0,381                  | 0,23                   | 0,067                           | 0,323                  |
| TIEMPO SEGUIM     | 0,423                  | 0,091                  | 0,078                           | 0,192                  |
| FIEBRE            | 0,128                  | 0,646                  | 0,505                           | 0,301                  |
| TIEMPO M1         | 0,294                  | 0,97                   | 0,148                           | 0,499                  |
| TIEMPO IQ         | 0,715                  | 0,534                  | 0,163                           | 0,903                  |
| SEXO              |                        | 0,491                  | 0,183                           | 0,127                  |
| TIPO PROTESIS     | 0,183                  | 0,471                  |                                 | <b>0,003</b>           |
| TIEMPO EXPO ATBO  | 0,263                  | 0,932                  | 0,203                           | 0,514                  |
| TIEMPO IQ-HPLC    | 0,987                  | 0,361                  | 0,229                           | 0,444                  |
| COMPLIC HERIDA    | 0,255                  | 0,935                  | 0,683                           | 0,532                  |
| TIEMPO M2         | 0,261                  | 0,258                  | 0,358                           | 0,195                  |
| PESO M1           | 0,725                  | 0,322                  | 0,536                           | <b>0,024</b>           |
| EDAD              | 0,751                  | 0,737                  | 0,38                            | 0,423                  |
| PESO M2           | 0,449                  | 0,708                  | 0,514                           | 0,267                  |
| LADO              | 0,491                  |                        | 0,471                           | <b>0,028</b>           |
| DIAS INGRESO      | 0,607                  | 0,498                  | 0,699                           | 0,665                  |

**Tabla 5.40:** Relación de las variables sexo, lado intervenido, tipo de prótesis y urea con el resto de variables clínicas y experimentales. P-valor de la prueba estadística paramétricas correspondientes.

La tabla 5.41 muestra con más detalles la significación entre el sexo y el IMC de los pacientes estudiados, indicando que los hombres presentan unos índices significativamente inferiores de IMC respecto a las mujeres,  $p = 0.001$  en la prueba paramétrica, resultado confirmado por la prueba no paramétrica de Mann Whitney ( $p=0,001$ ).

| SEXO |        | N  | Media | Desv típica | T-TEST                      |    |       | Mann Whitney |       |
|------|--------|----|-------|-------------|-----------------------------|----|-------|--------------|-------|
|      |        |    |       |             | H0:media hombre=media mujer | t  | gl    | p valor      | U     |
| IMC  | HOMBRE | 9  | 28,55 | 3,19        | -3,758                      | 30 | 0,001 | 24,50        | 0,001 |
|      | MUJER  | 23 | 34,11 | 3,94        |                             |    |       |              |       |

**Tabla 5.41:** Estadísticos descriptivos para la variable sexo según el IMC. Resultados de la comparación de medias según la prueba T de Student (estadístico: t, grados de libertad: gl) y según la prueba Mann Whitney (estadístico: U).

La tabla 5.42 muestra los perfiles fila de la tabla de contingencia que clasifica los pacientes según su IMC categorizado (normopeso, sobrepeso, obesidad leve, obesidad moderada, obesidad mórbida) y el sexo, donde se aprecia claramente que los casos de obesidad corresponden a las mujeres.

|  |                              |                              | Sexo           |        | Total  |
|--|------------------------------|------------------------------|----------------|--------|--------|
|  |                              |                              | HOMBRE         | MUJER  |        |
| IMC<br>CATEGORIZADO                      | NORMOPESO                    | Recuento                     | 2              | 0      | 2      |
|  |                              | % dentro de IMC CATEGORIZADO | 100,0%         | ,0%    | 100,0% |
|  | SOBREPESO                    | Recuento                     | 4              | 2      | 6      |
|  |                              | % dentro de IMC CATEGORIZADO | 66,7%          | 33,3%  | 100,0% |
|  | OBESIDAD LEVE                | Recuento                     | 3              | 15     | 18     |
| % dentro de IMC CATEGORIZADO             |                              | 16,7%                        | 83,3%          | 100,0% |        |
| OBESIDAD MODERADA                        | Recuento                     | 0                            | 4              | 4      |        |
|  | % dentro de IMC CATEGORIZADO | ,0%                          | 100,0%         | 100,0% |        |
| OBESIDAD MORBIDA                         | Recuento                     | 0                            | 2              | 2      |        |
|  | % dentro de IMC CATEGORIZADO | ,0%                          | 100,0%         | 100,0% |        |
| Total                                    | Recuento                     | 9                            | 23             | 32     |        |
|  | % dentro de IMC CATEGORIZADO | 28,1%                        | 71,9%          | 100,0% |        |
| Prueba de independencia Chi <sup>2</sup> |                              |                              | P-valor=0,011  |        |        |
| Prueba paramétrica Fisher                |                              |                              | P-valor= 0,013 |        |        |

**Tabla 5.42:** Tabla de contingencia y perfiles fila de la variable sexo y IMC categorizado.

La tabla 5.43 muestra la relación entre el lado intervenido respecto el peso y la urea de los pacientes. En referencia al peso podemos constatar que en la muestra estudiada los pacientes intervenidos del lado derecho presentan un peso estadísticamente superior a los del lado izquierdo,  $p= 0.046$  en la prueba T de Student y confirmándose con la prueba no paramétrica Mann Whitney,  $p=0,025$ . Respecto a la urea podemos indicar que los paciente intervenidos del lado derecho presentan niveles estadísticamente superiores de urea,  $p= 0,028$  en la prueba T de Student y  $p= 0,015$  en la de Mann Whitney, aunque debemos remarcar que la media de estos niveles más altos de urea en el grupo del lado derecho, no exceden los límites de la normalidad, fijada en 60 mg/dl.

| LADO        |           | N  | Media | Desv típica | T-TEST                           |    |              | Mann Whitney |              |
|-------------|-----------|----|-------|-------------|----------------------------------|----|--------------|--------------|--------------|
|             |           |    |       |             | H0:media derecho=media izquierdo | t  | gl           | p valor      | U            |
| <b>PESO</b> | DERECHO   | 22 | 83,11 | 12,32       | 2,08                             | 30 | <b>0,046</b> | 55           | <b>0,025</b> |
|             | IZQUIERDO | 10 | 74,53 | 5,97        |                                  |    |              |              |              |
| <b>UREA</b> | DERECHO   | 22 | 49,86 | 13,76       | 2,30                             | 30 | <b>0,028</b> | 50,50        | <b>0,015</b> |
|             | IZQUIERDO | 10 | 38,30 | 11,52       |                                  |    |              |              |              |

**Tabla 5.43:** Estadísticos descriptivos para la variable lado intervenido según el IMC y la urea. Resultados de la comparación de medias según la prueba T de Student (estadístico: t, grados de libertad: gl) y según la prueba Mann Whitney (estadístico: U).

La tabla 5.44 muestra con más detalles la significación entre el tipo de prótesis y los niveles medios de urea de los pacientes estudiados, indicando que el grupo de prótesis Endo-model presenta unos índices significativamente superiores de urea respecto al resto (media=70), con un p valor de 0.003 en la prueba paramétrica de ANOVA y confirmado por la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis ( $p=0,034$ ).

|             | PRESS-FIT<br>N=26 |                | ESTABILIZADA<br>POSTERIOR<br>N=3 |                | ENDO-MODEL<br>N=3 |                | PRUEBA<br>ANOVA |              | KRUSKAL-<br>WALLIS |              |
|-------------|-------------------|----------------|----------------------------------|----------------|-------------------|----------------|-----------------|--------------|--------------------|--------------|
|             | Media             | Desv<br>típica | Media                            | Desv<br>típica | Media             | Desv<br>típica | F               | p valor      | Chi <sup>2</sup>   | p valor      |
| <b>UREA</b> | 43,04             | 11,14          | 50,33                            | 15,14          | 70                | 16,09          | 7,14            | <b>0,003</b> | 6,76               | <b>0,034</b> |

**Tabla 5.44:** Estadísticos descriptivos para los niveles de antibiótico respecto el tipo de prótesis. Resultados según la prueba ANOVA (estadístico: F, grados de libertad: gl) y según la prueba Kruskal-Wallis (estadístico: Chi<sup>2</sup>).

La tabla 5.45 muestra los perfiles fila de la tabla de contingencia que clasifica los pacientes según su urea categorizada (<60, >60) y el tipo de prótesis, donde se confirma que en el grupo de las prótesis Endo-model presentan mayor proporción de casos de urea >60.

|          |                       |                       | ureacat |          | Total  |
|----------|-----------------------|-----------------------|---------|----------|--------|
|          |                       |                       | urea<60 | urea >60 |        |
| Tipo PTR | PF                    | Recuento              | 24      | 2        | 26     |
|          |                       | % dentro de Tipus PTR | 92,3%   | 7,7%     | 100,0% |
|          | PS                    | Recuento              | 2       | 1        | 3      |
|          |                       | % dentro de Tipus PTR | 66,7%   | 33,3%    | 100,0% |
|          | ENDO-MODEL            | Recuento              | 1       | 2        | 3      |
|          |                       | % dentro de Tipus PTR | 33,3%   | 66,7%    | 100,0% |
| Total    | Recuento              |                       | 27      | 5        | 32     |
|          | % dentro de Tipus PTR |                       | 84,4%   | 15,6%    | 100,0% |

**Tabla 5.45:** Tabla de contingencia y perfiles fila de la variable tipo de prótesis y urea categorizada.

Finalmente, si bien es cierto que el peso de las muestras de M1 parece estar asociado estadísticamente a los niveles de urea (tabla 5.40), no presentamos el análisis detallado, dado que esta relación creemos que carece de sentido clínico.

## 5.9- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Los resultados del análisis bivariante expuestos en el apartado 5.7 muestran las relaciones de cada una de las variables explicativas, individualmente, respecto los niveles de antibiótico en las muestras de M1 y M2. En este apartado presentamos los resultados del análisis multivariante para explorar el efecto conjunto de diversas variables explicativas sobre los niveles de antibiótico. Para ello hemos procedido al ajuste estadístico de diversos modelos de regresión lineal, utilizando procedimientos de selección tipo *stepwise*.

En la tabla 5.46 mostramos el modelo multivariante completo que recoge el efecto conjunto de las variables que muestran una relación estadísticamente significativas con M1 (tabla 5.37 del resumen bivariante), incluyendo aquellas variables con  $p$  valor  $< 0.08$  en la prueba paramétrica y/o no paramétrica, (peso paciente, peso muestra M1, fiebre durante el ingreso). Este modelo presenta un coeficiente de determinación asociado relativamente bajo, pues explica solamente un 23% de las diferencias entre las concentraciones de antibiótico de M1 ( $R^2=0,23$ ). Además el hecho que ninguna de las tres variables presente significación estadística sugiere que no existe un efecto aditivo. Por otro lado, los resultados del proceso de selección hacia atrás de las variables del modelo de regresión (backward stepwise) muestran que el modelo final sólo contiene la variable fiebre, como significativa (tabla 5.47), resultados en concordancia con los hallazgos bivariantes. De esta forma se constata de una manera clara que la única variable relacionada con M1 es la fiebre si bien cabe remarcar que el coeficiente de determinación asociado ( $R^2=0,13$ ) es aún menor que para el modelo completo.

| Modelo          | Coeficientes no estandarizados |            | t      | p valor |
|-----------------|--------------------------------|------------|--------|---------|
|                 | $\beta$                        | Error típ. |        |         |
| (Constante)     | 41,544                         | 14,466     | 2,872  | 0,008   |
| Peso paciente   | -,146                          | ,175       | -0,831 | 0,413   |
| Peso muestra M1 | 5,624                          | 3,901      | 1,442  | 0,161   |
| Fiebre ingreso  | -8,797                         | 5,220      | -1,685 | 0,103   |
| $R^2 = 0.237$   |                                |            |        |         |

**Tabla 5.46:** Modelo de regresión lineal completo para M1. Parámetros estimados ( $\beta$ ), error típico asociado, estadístico T de Student y p valor.

| Modelo         | Coeficientes no estandarizados |            | t      | p valor      |
|----------------|--------------------------------|------------|--------|--------------|
|                | $\beta$                        | Error típ. |        |              |
| (Constante)    | 35,961                         | 6,133      | 5,864  | 0,000        |
| Fiebre ingreso | -11,071                        | 5,060      | -2,188 | <b>0,037</b> |
| $R^2=0.138$    |                                |            |        |              |

**Tabla 5.47:** Modelo de regresión lineal final para M1 mediante un procedimiento backward stepwise. Parámetros estimados ( $\beta$ ), error típico asociado, estadístico T de Student y p valor.

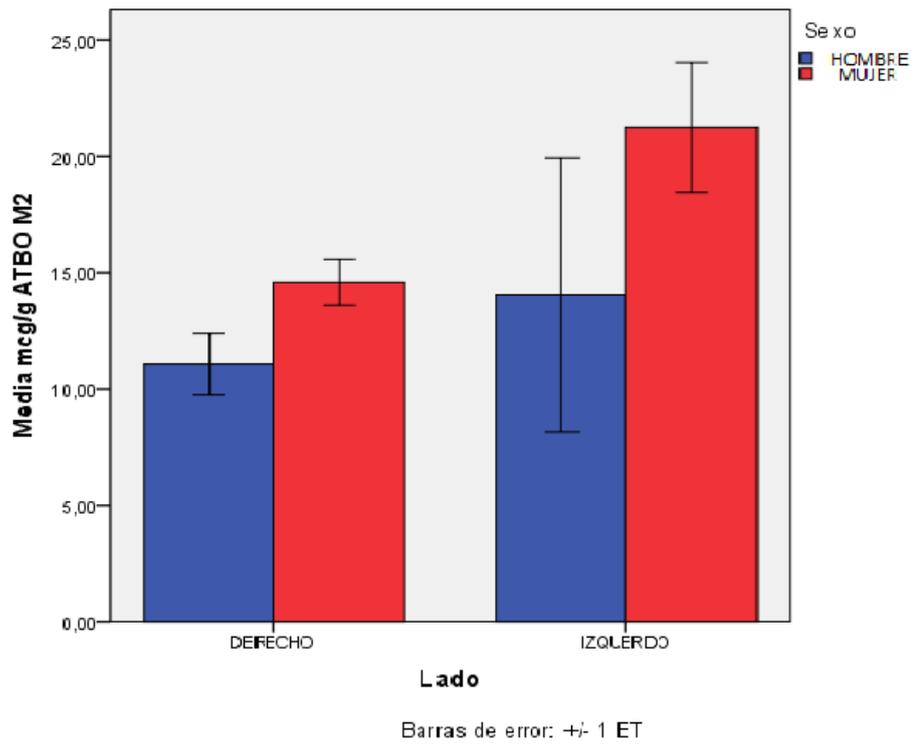
En la tabla 5.48 mostramos el modelo multivariante completo que recoge el efecto conjunto de las variables que muestran una relación estadísticamente significativa con M2 (tabla 5.37 del resumen bivariante) incluyendo aquellas variables con p valor < 0.08 (lado, sexo, tipo de prótesis, tiempo de isquemia, urea categorizada y tiempo desde intervención hasta la HPLC). Este modelo presenta un coeficiente de determinación asociado considerable, pues explica un 57% de las diferencias entre las concentraciones de antibiótico de M2 ( $R^2=0,57$ ). Estos resultados indican la existencia de un efecto aditivo para algún conjunto de las variables introducidas. El proceso de selección hacia atrás de las variables del modelo de regresión (backward stepwise) permite constatar que el modelo final (tabla 5.49), el cual relaciona aditivamente las variables lado y sexo, presenta un buen ajuste ( $R^2=0,57$ ). La figura 5.32 muestra los valores medios para la concentración de antibiótico en M2 según lado y sexo donde se puede constatar nuevamente el efecto aditivo de las dos variables.

| Modelo                       | Coeficientes no estandarizados |            | t      | p valor |
|------------------------------|--------------------------------|------------|--------|---------|
|                              | $\beta$                        | Error típ. |        |         |
| (Constante)                  | 8,260                          | 7,837      | 1,054  | 0,302   |
| Lado (Derecho/izquierdo)     | 4,281                          | 1,807      | 2,369  | 0,026   |
| Sexo (Hombre/Mujer)          | 3,544                          | 1,831      | 1,935  | 0,064   |
| Tipo PTR (PF, PS, Endomodel) | -2,764                         | 1,522      | -1,816 | 0,081   |
| Tiempo isquemia              | -,052                          | ,056       | -,933  | 0,360   |
| Urea(<60/>60)                | -2,004                         | 2,593      | -,773  | 0,447   |
| Tiempo IQ-HPLC               | ,121                           | ,049       | 2,482  | 0,020   |
| $R^2 = 0,571$                |                                |            |        |         |

**Tabla 5.48:** Modelo de regresión lineal completo para M2. Parámetros estimados ( $\beta$ ), error típico asociado, estadístico T de Student y p valor.

| Modelo                   | Coeficientes no estandarizados |            | t     | p valor |
|--------------------------|--------------------------------|------------|-------|---------|
|                          | $\beta$                        | Error típ. |       |         |
| (Constante)              | ,197                           | 4,281      | ,046  | ,964    |
| Lado (Derecho/izquierdo) | 5,811                          | 2,016      | 2,882 | ,007    |
| Sexo (Hombre/Mujer)      | 4,437                          | 2,079      | 2,135 | ,041    |
| $R^2 = 0,578$            |                                |            |       |         |

**Tabla 5.49:** Modelo de regresión lineal final para M2 mediante un procedimiento backward stepwise. Parámetros estimados ( $\beta$ ), error típico asociado, estadístico T de Student y p valor.



**Figura 5.32:** Diagrama de barras con la concentración media de antibiótico en M2 según el sexo y el lado. Los segmentos verticales muestran las medias  $\pm$  un error típico de la media.

## 5.10. ANALISIS INDIVIDUALIZADOS DE LOS PACIENTES CON NIVELES DE ANTIBIOTICO INFERIOR A LA CIM

En nuestro estudio se observan tres pacientes con un nivel de antibiótico por debajo de 8 µg/g. Si bien ya se han probado que los niveles medios de antibiótico de M1 y M2 son significativamente superiores a la CIM, nada nos impide valorar individualmente las variables observadas para dichos pacientes (tabla 5.50). Destacamos para el paciente 2, al que no se ha detectado pico de antibiótico en la muestra de M1, que el tiempo de exposición del antibiótico ha sido solamente de 13 minutos y es obesidad mórbida. El paciente 16 presenta una concentración de antibiótico de 7,44 en la muestra M2, este paciente presenta como única característica una insuficiencia renal leve (urea 88 mg/dl). En el paciente 17, con una concentración de 6,66 µg/g en la muestra M2, no se detecta ningún dato relevante.

|                   | PACIENTE<br>2 | PACIENTE<br>16 | PACIENTE<br>17 | MEDIA                     |
|-------------------|---------------|----------------|----------------|---------------------------|
| M1                | 0             | 14,59          | 6,66           | 23,16                     |
| M2                | 12,69         | 7,44           | 8,92           | 15,45                     |
| EDAD              | 68            | 70             | 74             | 71,5                      |
| SEXO              | Mujer         | Hombre         | Hombre         | 72% MUJERES, 23% HOMBRES  |
| LADO              | Derecho       | Derecho        | Derecho        | 69%DERECHO, 31%IZQUIERDO  |
| TIPO PTR          | Press-Fit     | Endomodel      | Endomodel      | 81%PF, 9,5%PS, 9,5% ENDOM |
| PESO              | 91,5          | 75             | 67,5           | 80,43                     |
| IMC               | 42,69         | 33,78          | 24,61          | 32,55                     |
| UREA              | 41            | 88             | 57             | 46,25                     |
| TIEMPO EXPOSICION | 13            | 64             | 70             | 47,88                     |
| TIEMPO IQ         | 98            | 107            | 88             | 93,69                     |
| TIEMPO ISQ        | 103           | 114            | 95             | 96,34                     |
| TIEMPO SEGUIM     | 57            | 4              | 31             | 34,7                      |
| TIEMPO IQ-HPLC    | 26            | 67             | 69             | 52,47                     |
| PESO M1           | 1,056         | 0,462          | 0,459          | 0,624                     |
| PESO M2           | 0,994         | 0,263          | 0,318          | 0,542                     |
| OTROS             | Fiebre        | IRC leve       |                |                           |

**Tabla 5.50:** Estudio de las variables individuales de los tres pacientes con concentración de antibiótico por debajo de la CIM.

## **6. DISCUSIÓN**



## **6- DISCUSIÓN**

---

Como discutimos en detalle más adelante, la implicación clínica directa más relevante de esta tesis es la validación de la profilaxis antibiótica administrada antes de la cirugía y la demostración que los niveles de antibiótico se mantienen durante toda la intervención por encima de la CIM cuando se aplica el manguito de isquemia. También aportamos un conjunto de resultados secundarios que muestran la asociación de diferentes variables clínicas con los niveles de antibiótico, estos resultados merecen una importancia complementaria pues, en ciertos casos, su interpretación clínica y/o biológica no es de fácil justificación.

Remarcar, que si bien es cierto que existen en la bibliografía estudios parcialmente similares al nuestro, también lo es que éstos no están exentos de cierta heterogeneidad, tanto por lo que refiere a la metodología y diseño experimental como a los propios resultados. En este estudio se subraya la importancia de mantener concentraciones de antibiótico a dosis suficientes hasta el final de la intervención a pesar de utilizar el torniquete.

## **6.1- DISCUSIÓN DE LA METODOLOGIA**

### **PLANTEAMIENTO DE NUESTRO ESTUDIO**

Como ya es comentado en la literatura (100,135) existe una gran heterogeneidad metodológica en los estudios que analizan la concentración de antibiótico profiláctico en los tejidos. Esta heterogeneidad incluye aspectos tales como el diseño, los procesos quirúrgicos, la dosis y tipo de antibiótico utilizado, el método y tiempo de medida de la concentración de antibiótico en tejidos y el tiempo y vía de administración. Como consecuencia, esta variabilidad causa muchas contradicciones y confusiones en la interpretación del antibiótico profiláctico presente en los tejidos. El estudio presentado en esta tesis, eminentemente observacional, estudia los niveles de antibiótico en las intervenciones de prótesis de rodilla realizadas en nuestro servicio sin interferir en los procedimientos, ni en los tiempos quirúrgicos, ni en la elección del paciente, ni en la administración del antibiótico. Si bien es cierto que los resultados obtenidos no son extrapolables a un marco clínico general, también lo es que nuestra práctica clínica es la habitual en la implantación de una artroplastia de rodilla. De esta forma los resultados obtenidos aportan una visión general para este tipo de intervenciones y pueden ser una referencia para otro tipo de intervenciones donde se utilice el manguito de isquemia.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

En nuestro estudio hemos recogido muestras de 44 pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla, de los cuales analizamos finalmente los datos de 32 pacientes. Por lo que refiere al tamaño de la muestra, éste es razonablemente aceptable pues como se describe en el apartado 4.1.1, se puede garantizar una potencia estadística del 80% para detectar una diferencia respecto al gold estándar de 1,17 unidades con lo que detectaremos diferencias significativas cuando la concentración de antibiótico medio sea como mínimo superior a 9,17  $\mu\text{g/g}$ .

## **TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

En esta tesis la identidad de los pacientes y los datos obtenidos se han tratado de forma totalmente anónima, realizando las inferencias estadísticas por lo que refiere a la totalidad de los pacientes, sin ser de manera individualizada. Si bien todos los pacientes firmaron el consentimiento informado propio de la intervención, no existe un consentimiento explícito del estudio dado que las muestras recogidas datan desde octubre del 2003 hasta octubre del 2004, fechas previas a la Ley de Investigación Biomédica (julio del 2007), y por tanto en su momento no se consideró solicitar el consentimiento informado del estudio. De todas formas, el proyecto de investigación de esta tesis ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital. Además remarcar que las muestras recogidas para el estudio son de tejido sinovial, que de forma protocolizada se retira en todos los pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla para obtener muestras para el estudio microbiológico y el estudio anátomo-patológico, y por tanto, al aprovechar parte de la sinovial retirada para la detección de antibiótico, no supone ninguna actuación añadida. Tampoco ocurre con los datos utilizados en el estudio (peso, altura, analítica, fiebre, ...) ya que son los recogidos en el protocolo de prótesis total de rodilla de nuestro servicio.

Particularmente en los dos casos utilizados para las muestras control donde administramos la profilaxis antibiótica al final de la intervención para permitirnos recoger muestras de tejido sinovial sin antibiótico, si se solicita el consentimiento informado específico.

### **CEFONCID**

A todos los pacientes se les ha administrado previamente a la intervención, 2 gramos de cefonicid, que es el antibiótico que se ha utilizado en los protocolos de profilaxis antibiótica de nuestro servicio hasta el año 2010 (126). Dado que en la mayoría de protocolos de profilaxis antibiótica en Cirugía Ortopédica se utiliza una cefalosporina de primera generación y acordado con la Unidad de infecciones nosocomiales de nuestro hospital, a partir del año 2011 se ha modificado el protocolo (98) estableciendo una dosis de 2 gramos de cefazolina

preoperatoriamente y 1g a las 6 horas de la primera dosis. No es nuestra intención en esta tesis, valorar cual de los dos antibióticos es mejor para la profilaxis, este cambio de antibiótico responde únicamente al cambio por una cefalosporina de primera generación con una buena sensibilidad a  $\beta$ -lactamasas estafilocócicas y al cese de suministro de cefonicid en nuestro hospital. En ningún caso se corresponde a unos malos resultados profilácticos con el cefonicid. Creemos que las conclusiones de este estudio no se invalidan al utilizar un antibiótico u otro, la esencia del estudio radica en demostrar que durante la intervención existe antibiótico a dosis suficientes para evitar la infección y que éste se mantiene hasta el final de la cirugía a dosis suficientes según su CMI, dando por supuesto que el antibiótico utilizado nos cubre frente a la mayoría de bacterias que ocasionan la infección en la prótesis de rodilla.

## **MUESTRAS DE TEJIDO SINOVIAL**

En la literatura revisada se utilizan muestras de sangre, orina, tejido subcutáneo, hueso y/o tejido sinovial para la detección del antibiótico profiláctico (165,167,168,169,170,140,181,184,185,186,187). En nuestro estudio tomamos como muestra el tejido sinovial de la rodilla (160,165,184), creemos que es un referente suficiente para encontrar el antibiótico. Además este tejido presenta una importante red vascular que consideramos como un buen indicador de la sangre que a nivel local contiene el antibiótico y está presente en el momento de la formación de los coágulos o hematomas, lugar de colonización de las bacterias.

## **TAMAÑO Y PESO DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO SINOVIAL**

El tamaño y peso distinto de cada muestra de tejido sinovial, podía interferir en los resultados de los halos de inhibición que medíamos con el método microbiológico. Por esta razón optamos por el HPLC, donde no es necesario controlar el peso y tamaño de las muestras ya que son pesadas previamente a la congelación y posteriormente tratadas con diluciones proporcionales al peso de

cada muestra. De igual forma tratamos las muestras estándares para conseguir el patrón de referencia. Al tratar todas las muestras con la misma proporcionalidad, el peso inicial es indiferente. Este dato se objetiva en la tabla 5.33 de los resultados, constatándose que el peso de las muestras no tiene relación estadísticamente significativa con la concentración de antibiótico.

## **TIEMPO DE CONGELACIÓN DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO SINOVIAL**

Debemos reconocer que el tiempo que han permanecido las muestras congeladas antes de procesarlas ha sido elevado (media de 52,47, rango de 26 a 70 meses), lo cual plantea la duda de que el tiempo de congelación prolongado pudiera generar deterioro del antibiótico y consecuentemente obtener resultados de concentración más bajos.

Para estudiar este extremo hemos trabajado con las muestras de un paciente, mantenidas congeladas durante sólo 10 días; los resultados para M1 es de 26,17  $\mu\text{g/g}$ , y de 16,60  $\mu\text{g/g}$  para M2, siendo en la línea de los resultados del resto de pacientes, lo cual sugiere que el tiempo de congelación no degradaría los niveles de antibiótico.

Hemos analizado también las correlaciones obtenidas entre las concentraciones de antibiótico en M1 y M2 respecto el tiempo desde que se recogen las muestras hasta que se inyectan en el HPLC (tabla 5.29), no detectándose asociación estadística para las muestras de M1. En las muestras de M2, si existen correlaciones estadísticamente significativas en la prueba paramétrica ( $r= 0,35$ ,  $p=0,048$ ), que no se confirma con la prueba no paramétrica. En el análisis de la variable categorizada en dos grupos (grupo 1: muestras que son procesadas antes de los 37 meses desde la intervención y grupo 2: las que son procesadas en tiempos superiores), tampoco detectamos diferencias significativas para M1 ni M2 (Tabla 5.30). En cualquier caso remarcamos que este resultado viene provocado por el hecho que la media de los niveles de concentración de antibiótico es incluso mayor en las muestras en que el tiempo desde la intervención hasta el HPLC es superior a 37 meses.

También resulta oportuno destacar que los niveles medios de concentración de antibiótico en M2 son superiores a 8  $\mu\text{g/g}$ . Este análisis nos hace plantear que el antibiótico no se pierde a pesar del tiempo prolongado de congelación.

## **VALIDACIÓN DEL MÉTODO**

En nuestro estudio demostramos que el método utilizado de HPLC presenta una relación lineal prácticamente perfecta entre la concentración de antibiótico y las diferentes áreas de las muestras estándares, lo que nos permite obtener la ecuación que estima la concentración de antibiótico de las muestras de nuestros pacientes a partir del área observada en el cromatograma.

Afirmamos también que el método es preciso al repetir la misma muestra estándar, dado que el coeficiente de variación de las áreas obtenido, indica que el nivel de dispersión de las réplicas representa únicamente el 2,76% respecto de la magnitud de la media.

Por otro lado, no podemos defender que nuestro método presenta una buena reproducibilidad entre las diferentes repeticiones de una misma concentración de antibiótico, pues observamos un coeficiente de variación que oscila desde el 4% hasta el 34% en las muestras de 6, 20 y 40  $\mu\text{g/g}$ . De todas formas, si podemos constatar que la media de estas repeticiones sigue una linealidad prácticamente perfecta. Podemos apuntar como posible causa la distribución poco homogénea del antibiótico aplicado a las muestras de tejido sinovial estándares así como la utilización de pequeños volúmenes de antibiótico (de la medida de  $\mu\text{l}$ ).

## **DETERMINACIÓN DEL PICO CORRESPONDIENTE AL CEFONICID EN EL CROMATOGRAMA**

Después de realizar las diferentes comprobaciones con el antibiótico puro, sabemos que el pico correspondiente al área de nuestro antibiótico se encuentra alrededor del minuto 25. Es cierto que el tiempo de retención del cefonicid en nuestro HPLC al realizar las diferentes muestras estándares y de los pacientes, ha podido variar desde los 17 a los 31 minutos aproximadamente. Esta variación nos hace plantear que el pico detectado no corresponda a nuestro antibiótico. Creemos que esta variación en el tiempo de retención del cefonicid puede ser causada por cambios ambientales, de temperatura (la columna no está termostatazada), o pequeñas variaciones en el flujo cromatográfico, entre otros factores. La influencia de estas variaciones se ha minimizado ya que en cada experimento confirmamos que el pico corresponde al cefonicid al inyectar una segunda vez la misma muestra después de añadirle una concentración de antibiótico puro extra, con lo que se comprueba como el mismo pico de antibiótico aumenta y nos ratifica que es el pico correspondiente al cefonicid.

## **ANÁLISIS DEL CROMATOGRAMA**

Otro punto a discutir es la presencia de los picos iniciales presentes en todos los cromatogramas realizados, tanto en las pruebas con antibiótico puro, en las muestras estándares, en las de los pacientes e incluso en las muestras control sin antibiótico. Creemos que estos picos corresponden a partículas del disolvente ya que por una parte, el cefonicid no se metaboliza y por tanto no se divide en metabolitos que pudieran detectarse y por otra parte por el hecho de que en el cromatograma de las muestras control donde no existe antibiótico, también están presentes. Estos picos suelen ser normales en cromatogramas y pueden corresponder a impurezas. Cabe mencionar que en ningún momento están interfiriendo con la determinación de cefonicid

## 6.2- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### TIEMPO DE EXPOSICIÓN DEL ANTIBIÓTICO

El antibiótico debe administrarse antes de la intervención, preferiblemente en el curso de la media hora previa a practicar la incisión de piel. Se ha estudiado que el antibiótico difunde rápidamente en los tejidos, incluido el hueso y la articulación, con concentraciones pico séricas y óseas al cabo de 20 minutos de la administración endovenosa (152) y llegando a cuatro veces la concentración mínima inhibitoria a los 15 minutos de la inyección (16,99). En nuestro estudio el tiempo medio de exposición del antibiótico es de 47,88 minutos (rango 13-113).

Consideramos el caso del paciente 2 donde no se detecta pico de antibiótico en M1, presentando un tiempo de exposición de 13 minutos, aunque si se detecta antibiótico en la muestra M2 (12,69  $\mu\text{g/g}$ ). Pensamos como posibles causas de este resultado, en primer lugar, por un fallo del HPLC, donde no se ha conseguido detectar el antibiótico. Otro supuesto y basándonos en los artículos 16 y 99, podemos interpretar que el antibiótico está presente en la extremidad inferior pero aun no ha alcanzado el tejido sinovial para ser detectado. Sin embargo, otros estudios (100-103) demuestran que a los 5 minutos de la administración del antibiótico ya se detectan niveles en los tejidos blandos y hueso, suficientes para considerarlos bactericidas.

En el otro extremo mostramos el paciente 10, que ha presentado un tiempo de exposición de 113 minutos, siendo la concentración de antibiótico en las muestras de M1 de 32,78  $\mu\text{g/g}$  y de 16,14  $\mu\text{g/g}$  en M2, en este caso consideramos que la vida media larga del cefonicid, nos permite encontrar concentraciones suficientes de antibiótico a pesar de tiempos de exposición y de cirugía prolongados.

## **RESULTADOS DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO SINOVIAL DE LOS PACIENTES**

Nuestro objetivo principal es demostrar que con la cromatografía de alta resolución detectamos antibiótico en las muestras de tejido sinovial, que se puede cuantificar al compararlo con nuestro patrón de referencia y valorar si las concentraciones encontradas son suficientes para inhibir el crecimiento bacteriano en la rodilla intervenida cuando se utiliza el manguito de isquemia. Como ya se detectó en el estudio preliminar, existe una tendencia más alta en las concentraciones de antibiótico de las muestras de M1 respecto a las de M2. En el estudio preliminar también encontrábamos una diferencia significativa de los halos inhibitorios entre las muestras extraídas al principio y al final de la intervención quirúrgica cuando se utiliza el manguito de isquemia.

En esta tesis podemos afirmar que, si bien la concentración de antibiótico profiláctico disminuye en las muestras obtenidas al final de la intervención (medias de concentración de M1: 23,16 µg/g y M2: 15,45 µg/g), son superiores a la CIM de 8 µg/g con una significación estadística muy elevada, por lo que se confirma nuestra hipótesis, donde defendemos que la concentración de antibiótico se mantiene con concentraciones suficientes para evitar la infección y durante toda la intervención, a pesar de utilizar el manguito de isquemia.

## **CORRELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ANTIBIÓTICO CON LA CIM**

Quintiliani y Nightingale, recomiendan que la concentración adecuada de antibiótico para tratar la infección (no la profilaxis) debe ser al menos cuatro veces la CIM en pacientes sin alteración de los sistemas de defensa (102). Sobre esta referencia se basan algunos autores para definir la concentración necesaria de antibiótico para la profilaxis antibiótica (101,103, 186). Cunha en su artículo *Penetration of cephalosporins into bone* (136) nos afirma que es necesaria para la profilaxis antibiótica, una concentración en hueso, el doble o más de la concentración mínima inhibitoria para *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* durante toda la intervención. Sin embargo, la mayoría de estudios definen como la concentración necesaria para la profilaxis, la que iguala

o excede la CIM del antibiótico frente a los microorganismos responsables (100,135,181,182,185,187,193). Nosotros también defendemos que la concentración de antibiótico necesaria para evitar la infección es la que iguala o supera la CIM, ya que si aplicamos la premisa de requerir el doble de la CIM en tejido sinovial, en nuestro estudio, obtendríamos 8 casos de muestras de M1 con concentración insuficiente de antibiótico (paciente 1, 2, 3, 7, 15, 16, 17, 21) y 16 casos en M2 (paciente 1, 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 25, 27), siendo el riesgo muy elevado como para no encontrar ningún caso de infección.

### **COMPARACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON OTROS AUTORES**

En la tabla 6.1 comparamos nuestros resultados con otros artículos publicados sobre la detección de cefonicid en tejidos, el más parecido a nuestro estudio en dosis, vía de administración y método de detección de antibiótico es el estudio de Nightingale (167) pero difiere en el tejido estudiado (hueso de la cabeza femoral en pacientes intervenidos de prótesis total de cadera). Podemos constatar que las concentraciones medias de cefonicid detectadas, son similares a las detectadas en nuestro estudio.

| AUTOR<br>ARTICULO  | Nº<br>PACIENTES | TEJIDO<br>ESTUDIADO | DOSIS<br>ATBO | VIA<br>ADMINIST | MÉTODO         | CONCENTRACION<br>ATBO            |
|--------------------|-----------------|---------------------|---------------|-----------------|----------------|----------------------------------|
| Scaglione<br>166   | 30              | AMIGDALA            | 1g            | IM              | MICROBIOLOGICO | 11,9 mg/Kg                       |
| Nightingale<br>167 | 12              | HUESO               | 30 mg/Kg      | EV              | HPLC           | 18,7 µg/g                        |
| Ackerman<br>187    | 8               | HUESO               | 15 mg/Kg      | EV              | MICROBIOLOGICO | 13,3 µg/g                        |
| Lou<br>193         | 7               | HUESO               | 1G            | IM              | MICROBIOLOGICO | 6,8 µg/g                         |
| Fraschini<br>194   | 5               | PULMON              | 1G            | IM              | MICROBIOLOGICO | 11,4 µg/g                        |
| NUESTRO<br>ESTUDIO | 32              | TX SINOVIAL         | 2G            | EV              | HPLC           | M1: 23,16 µg/g<br>M2: 15,45 µg/g |

**Tabla 6.1:** Relación de artículos que estudian el cefonicid.

También revisamos otros estudios que comparan los casos intervenidos con isquemia y no isquemia (tabla 6.2).

En ningún caso encontramos la profilaxis antibiótica con cefonicid, pero nos ayuda a examinar en que se fundamentan al extraer las conclusiones.

En este sentido, algunos estudios basan sus conclusiones para determinar el efecto negativo de la isquemia, en la presencia de infección como complicación detectada, sin determinar la concentración de antibiótico (153,154,155).

En otros casos se comparan pacientes intervenidos de PTR con PTC (140,156, 157,185), relacionando la concentración de antibiótico en los tejidos en función del tiempo desde la administración del antibiótico.

En los estudios 140 y 156 el tiempo promedio de comparación entre los dos grupos fue de 90 minutos. En nuestro estudio la media de tiempo de exposición del antibiótico es de 47,88 minutos y el tiempo medio de la intervención es de 93,69 minutos, considerando el total desde la administración de antibiótico hasta el final de la intervención en 141 minutos. Nuestro tiempo de recogida de la muestra de M2 es de 121,50 minutos, siendo no comparable con los tiempos de los estudios citados anteriormente. Creemos que este tiempo (90 minutos) no corresponde exactamente a la última etapa de la intervención, que según nuestro juicio, es la forma más objetiva para determinar si la isquemia interfiere en la posibilidad de reducir la concentración de antibiótico sobre todo al final de la intervención.

En el trabajo de Cunha (136) se hace referencia a la vida media del antibiótico en hueso de rodilla y cadera, aunque su conclusión es que en la rodilla existe una vida media superior de antibiótico que en cadera causada por el efecto que el torniquete produce al reducir la salida del antibiótico del hueso hacia el suero. En este supuesto, aunque la concentración inicial de antibiótico no fuera tan elevada, se mantendría más tiempo con el uso del torniquete, siendo según esta conclusión, un factor protector frente a la infección, cuestión que nosotros no compartimos.

| ARTICULO | AÑO  | Nº CASOS             | INTERVEN                 | ATBO  | CONCLUSION  | OBSERVACION  |
|----------|------|----------------------|--------------------------|---|---|--|
| 153      | 1995 | 40 Isq/40<br>No isq  | <b>PTR</b>               | Cefuroxima  | Compara complicaciones: más infección de herida en grupo con isquemia   | No determina concentración de antibiótico  |
| 154      | 1999 | 37 Isq/40<br>No isq  | <b>PTR</b>               | Cefuroxima  | Compara complicaciones: no diferencias  | No determina concentración de antibiótico  |
| 155      | 2002 | 159 Isq/92<br>No isq | <b>PTR</b>               |   | Compara complicaciones: más infección con isq por la hipoxia  | No determina concentración de antibiótico  |
| 156      | 1982 | 53 Isq/49<br>No isq  | <b>53PTR<br/>49PTC</b>   | Cefalotina (38)<br>cefazolina (23)<br>cefamandol (13)<br>cefotixina (37)<br>ceforanida (14)<br>(125 muestras) | Mayor concentración de ATBO en hueso en PTC que en PTR.<br>Mayor concentración de ATBO en suero en PTR que en PTC                 | Muestras de hueso recogidas con una media máxima de 90 min desde la infusión ATBO. La máxima concentración de ATBO en hueso ocurre a los 60 min de adm ATBO.<br>Estudio con demasiada variabilidad de ATBO (5), dosis (1g-2g) y grupos de pacientes.<br>Rango edad (13-91) |
| 157      | 1986 | 12 ISQ               | <b>PTR</b>               | Cefuroxima  | La exposición de ATBO entre 15-37 minutos es suficiente   | Concentración media de ATBO en fémur de 18,6 mg/kg y en tibia de 15,5 mg/kg. Determina concentraciones de ATBO del principio de la intervención.   |
| 136      | 1984 | 35 Isq               | <b>PTR</b>               | 13 Cefazolina<br>22 Cefradina   | Menor concentración de ATBO en hueso en PTR respecto a PTC pero mayor vida media en hueso en rodilla por el efecto de la isquemia | Compara con estudio previo de PTC. Concentración media de ATBO en hueso en rodilla: 11 mg/g cefazolina, 7 mg/g cefradina. Vida media en hueso en rodilla: 74 min cefazolina, 59 min cefradina  |
| 140      | 2011 | 27 Isq/16<br>No Isq  | <b>27PTR<br/>16PTC</b>   | Cefazolina  | CIM suficiente para Staf Aureus sensible en suero y hueso   | Determina recogida de muestras en una media de tiempo de 64 +/- 30 min desde la administración del antibiótico   |
| 185      | 1980 | 29 Isq/28<br>No Isq  | <b>29 PTR<br/>28 PTC</b> | 28 Cefalotina<br>(14 PTR/14 PTC)<br>29 cefamandol<br>(15 PTR/14 PTC)  | No diferencias en concentración de ATBO entre PTC y PTR con isquemia  |  |

**Tabla 6.2:** Artículos que relacionan la profilaxis antibiótica con isquemia.

## RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE ANTIBIÓTICO CON LAS VARIABLES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS

En nuestro estudio hemos constatado que los niveles bajos de antibiótico en **M1** están significativamente asociados con la aparición de **fiebre** y por tanto con la subsiguiente aparición de una infección, si bien en los pacientes incluidos, estas infecciones no son a nivel de la articulación intervenida, sino infecciones urinarias mayormente. Resulta difícil atribuir una explicación clínica relevante a esta asociación. Además un análisis detallado de los valores individuales de los resultados revela la existencia de un paciente (número 2) altamente influyente en la significación estadística. Dicho paciente presenta fiebre en el postoperatorio y no se detecta antibiótico en las muestras de M1 por lo que estaría condicionando, per sé, el resultado ya que al realizar el análisis excluyéndolo, se pierde la significación estadística.

En nuestro estudio también detectamos una relación estadística entre los niveles bajos de antibiótico en las muestras de **M2** en los pacientes del **sexo masculino**, en los pacientes intervenidos del **lado derecho**, con los niveles elevados de **urea** y en los pacientes intervenidos con una **prótesis de tipo endomodel**. Tampoco encontramos una implicación clínica que nos explique estos resultados aunque a pesar de estar relacionados con niveles bajos de antibiótico en M2, en todos los casos la media de antibiótico es superior a 8 µg/g (media de M2 en los hombres: 11,73 µg/g; 13,47 µg/g en los intervenidos del lado derecho; 9,18 µg/g en el tipo de prótesis endomodel y 11,47 µg/g en los pacientes con niveles de urea superiores a 60 mg/dl).

## **ANÁLISIS BIVARIANTE ENTRE LAS VARIABLES ASOCIADAS A M1 Y M2 RESPECTO EL RESTO DE VARIABLES CLÍNICAS Y EXPERIMENTALES**

Las pruebas bivariantes nos permiten estudiar la asociación, y por tanto posible confusión, entre las variables significativamente asociadas a los niveles de antibiótico en M1 y M2 y el resto de variables clínicas y experimentales.

Al analizar los pacientes con **fiebre** encontramos una relación estadísticamente significativa con el **IMC categorizado** (normopeso, sobrepeso, obesidad leve, obesidad moderada, obesidad mórbida) correspondiendo todos los casos de fiebre a personas con obesidad (3 obesidad leve y 2 obesidad mórbida). En la literatura existen algunos estudios que atribuyen a las personas con obesidad un mayor riesgo de infecciones nosocomiales (197) y de la comunidad (198). Por tanto los resultados de nuestro estudio podrían explicarse por la relación estadística entre la fiebre y la obesidad.

El resultado de los análisis bivariantes para la variable **sexo**, muestra una asociación estadísticamente significativa con el **IMC**, constatándose que los hombres presentan unos niveles menores. Concretamente solo se observan 3 casos de obesidad leve en los 9 hombres, respecto a los 21 casos de obesidad entre las 23 mujeres. Este resultado resulta paradójico dado que esperaríamos que los hombres, al ser menos obesos y a igual cantidad de antibiótico suministrado, presentaran unos niveles de antibiótico a nivel de los tejidos, superiores a los de las mujeres, cuando realmente en nuestro estudio se observa lo contrario. La única explicación que se nos ocurre es que esta asociación no sea a expensas del peso de los pacientes, dado que según la teoría, a mayor peso de los pacientes (casos de nuestras mujeres), tendríamos que administrar más antibiótico (30 mg/kg (157), 15 mg/kg (187)), o lo que es lo mismo, a misma dosis de antibiótico administrada, encontraríamos menor concentración de antibiótico en relación al peso. Si el IMC es una medida de asociación entre el peso y la talla de nuestros pacientes, buscamos la variable altura donde encontramos una clara significación en la talla más alta de los hombres respecto a las mujeres, que junto con una media de peso menor, nos da un menor IMC en el caso de los hombres. Esta asociación con los niveles de

antibiótico bajos en M2, podría ser explicada así, no por el peso, si no por la mayor envergadura de los hombres.

Al analizar la posible relación entre el **lado intervenido** y el resto de variables, encontramos significación con el peso y la urea de los pacientes. En referencia al **peso** podemos constatar que en la muestra estudiada los pacientes intervenidos del lado derecho presentan un peso estadísticamente superior a los del lado izquierdo. Por tanto, parece razonable señalar al peso como causa de los menores niveles de antibiótico en M2, y excluyendo de la causalidad a la variable lado intervenido, estando confundida ésta con el peso.

Respecto a la **urea** podemos indicar que los pacientes intervenidos del lado derecho presentan niveles estadísticamente superiores de urea, aunque debemos remarcar que la media de estos niveles más altos de urea en el grupo del lado derecho, no exceden los límites de la normalidad, fijada en 60 mg/dl y por tanto no le otorgamos significación clínica.

Al analizar la significación estadística del **tipo de prótesis** con el resto de variables, encontramos relación con los niveles medios de **urea** de los pacientes estudiados, indicando que el grupo de prótesis Endo-model presenta unos índices significativamente superiores de urea respecto al resto (media=70). Creemos que este resultado está influido por un tamaño muestral pequeño (3 prótesis endomodel), donde coincide que los niveles de urea son de 88, 57, 65 mg/dl, cifras cercanas a la normalidad, excepto para el paciente con mayores valores (88 mg/dl) que estaba diagnosticado de una insuficiencia renal leve y en el que no ha sido necesario reducir la dosis de antibiótico. No hallamos una relación directa entre el tipo de prótesis colocada y los niveles de urea, aunque si podemos pensar que en ciertos casos los pacientes con más patología de base se pueden demorar más en la indicación quirúrgica, hecho que condiciona una artrosis más avanzada y por tanto el requerimiento de una prótesis de estas características.

Queremos remarcar una vez más, que a pesar de existir estas relaciones entre las variables estudiadas, nuestro objetivo principal, que es mantener cifras de antibiótico, tanto en las muestras de M1 como en las de M2, por encima de la CIM (8 µg/g), se cumple en todos los casos.

## **ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

El análisis multivariante explora el efecto conjunto de diversas variables explicativas sobre los niveles de antibiótico.

En el análisis multivariante de los niveles de antibiótico en **M1** muestra que el modelo final sólo contiene la variable **fiebre**, como significativa, resultados en concordancia con los hallazgos bivariantes ya comentados en el apartado anterior.

El modelo multivariante completo que recoge el efecto conjunto de las variables que muestran una relación estadísticamente significativa con **M2** son **sexo, tipo de prótesis, tiempo de isquemia, urea categorizada y tiempo desde intervención hasta la HPLC**. El resultado de este análisis multivariante nos indica la existencia de un efecto aditivo para las variables lado y sexo. Creemos que esta asociación viene determinada por la variable peso, ya sea como tal, o dentro de su relación con la talla, en la variable IMC.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Creemos que la muestra estudiada es claramente suficiente para determinar nuestra hipótesis principal, aunque al analizar las diferentes variables, reconocemos que las muestras subdivididas, en algunas ocasiones son pequeñas, dando como consecuencia, un empobrecimiento de la potencia estadística.

Consideramos como limitación en la metodología de este estudio la determinación únicamente de la urea como indicador de la insuficiencia renal, pues sería más completo valorar los niveles de creatinina. Esto se debe a que en el estudio preoperatorio clínico sólo se solicitaba este parámetro.

Otro dato que creemos que puede tener un papel importante y que en este estudio no se ha contemplado, es la unión del cefonicid a las proteínas plasmáticas. Según algunos estudios la unión a proteínas puede ser un parámetro importante en la penetración de las cefalosporinas al hueso (136,187,188). Otros autores sin embargo no encuentran evidencia que las cefalosporinas con baja unión a proteínas penetren mejor al hueso que las que tienen una elevada unión (189).

## **CONTRIBUCIONES METODOLÓGICAS**

La contribución principal de esta tesis es la confirmación de la hipótesis principal planteada, con lo que podemos afirmar que la profilaxis antibiótica utilizada en nuestra praxis, es correcta.

También remarcar como contribución metodológica, la combinación en este estudio de técnicas propias en ciencias experimentales (cromatografía de alta resolución) para valorar los resultados de una investigación clínica. Dicho trabajo ha precisado el estudio y manejo de una técnica nada habitual para el médico traumatólogo, para dar respuesta a una cuestión que se plantea en nuestro ámbito clínico.

Recalcamos también, que en esta tesis se puede constatar como el antibiótico se mantiene en las muestras congeladas, a pesar del tiempo transcurrido.

## **FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACION**

Al finaliza este estudio se nos plantean diversas cuestiones que podrían dar paso a otras líneas de investigación.

1- Estudiar el papel que representan las proteínas con su unión al antibiótico. Se nos ocurre en este sentido saber exactamente a qué proteínas se une el antibiótico, como podrían influir los niveles bajos de proteínas de los pacientes en las determinaciones de antibiótico en los tejidos, su función como reservorio y sobre todo si existe variación de esta unión cuando se utiliza la isquemia.

2- Otro planteamiento que existe, es si después de retirar la isquemia, los niveles de antibiótico pudieran aumentar, sobre todo cuando utilizamos antibióticos de vida media elevada, y ayudar a evitar la infección cuando se forma el hematoma tras cerrar la herida.

3- Valorar la concentración de antibiótico en los tejidos en función de la superficie corporal del paciente, y no solo en relación al peso.



## **7.CONCLUSIONES**



## **7- CONCLUSIONES**

1. La cromatografía de alta resolución es un método válido para la detección de la concentración de cefonicid en tejido sinovial.
2. Podemos afirmar que la utilización del manguito de isquemia, colocado al comienzo de la intervención de prótesis total de rodilla, no influye en la acción preventiva de la aplicación de antibiótico preoperatoriamente.
3. A pesar de que existe una disminución de la concentración de antibiótico en los tejidos a lo largo de la cirugía de prótesis total de rodilla con la utilización del manguito de isquemia, siempre se mantiene por encima de la considerada farmacocinéticamente válida.
4. Podemos afirmar que la concentración de antibiótico al final de una intervención de prótesis total de rodilla se mantiene con niveles superiores a la concentración mínima inhibitoria a pesar de utilizar el manguito de isquemia.
5. El tiempo de congelación no disminuye la concentración de antibiótico en el tejido sinovial.
6. Las pruebas de validación del método propuesto no muestran inconveniencias que lo cuestionen por lo que refiere a su variabilidad



## **8. BIBLIOGRAFÍA**



## **6- BIBLIOGRAFÍA:**

- 1- Verneuil A: De la création d'une fausse articulation par section ou résection partielle de l'os maxillaire inférieur, comme moyen de remédier a l'ankylose vraie ou fausse de la machoire inférieure. Arch Gen Med 15 (ser. 5): 174, 1860.
- 2- Sorrells R B. The clinical history and developement of the low contact stress total knee arthroplasty. Orthopedics 2002; 25 (suppl 1): 207-212.
- 3- Uvehammer J. Knee joint kinematics, fixation and function related to joint desing in total in total knee arthroplasty. Acta Orthop Scad. 2001; 72 (suppl 299): 1-52.
- 4- Sanjuan Cerveró R, Jiménez Honrado P J, Gil Monzó E R, Sánchez Rodríguez R J, Fenollosa Gómez J. Biomecánica de las prótesis de rodilla. Patología del aparato locomotor. 2005; 3(4): 242-259.
- 5- Campbell W C. Interposition of vitallium plates in arthroplasties of the knee: preliminary report. Am J Surg. 1940; 47:639.
- 6- McKeever D C. Tibial plateau prosthesis. Clin Orthop. 1960; 18:86.
- 7- Walldius B. Arthroplasty of the knee joint using endoprosthesis. Acta Orthop Scan. 1957; (suppl) 24:19.
- 8- Insall J N, Clarke H D. Desarrollo histórico, clasificación y características de la prótesis de rodilla. En Insall & Scott. Cirugía de rodilla. Madrid: Marbán; 2007. Vol 2, capítulo 73: 1516-1552.
- 9- Lavernia C J, Alcerro J C. Artroplastia total de rodilla. Actualidades de posgrado para el médico general. Septiembre 2008; Vol 13, Núm 7.
- 10- Herrera Rodríguez A, Cuenca J, Martínez A A, Peguero A. Artroplastia de rodilla. Indicaciones y elección de modelo. Patología de rodilla. Curso básico

fundación SECOT. 2006; 183-193.

11- Proubasta I, Rodríguez de la Serna A. Artrosis de rodilla. Tratamiento medicoquirúrgico. Publicaciones Permanyer. 2007. Capítulo 7: 83-97.

12- Fernández Martínez J J. Protocolos de Ortopedia y Traumatología en el adulto. 1ª ed. Lleida; 2007. p. 235.

13- Sociedad Española de Quimioterapia y Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección de prótesis articulares. Rev Esp Quimioterapia. Diciembre 2003. Vol 16 (Nº 4): 467-478.

14- Segreti J. Prosthetic Joint Infections. Current Treatment Options in Infectious Diseases. 2000; 2: 200-207.

15- Guerrero A. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

16- Fernández Sabaté A, Cabo Cabo J, Ariza Cardenal J. Profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatología. Protocols d'urgències. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.

17- Jover Saénz A, Barcenilla Gaité F, Torres Puig-Gros J, Prats Gispert L, Garrido Calvo S, Porcel Pérez JM. Factores de riesgo de infección de prótesis total articular: estudio casos y controles. Medicina clínica. 2007; Vol 128, Nº: 13: 493-494.

18- Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. Journal of bone and joint surgery. June 1998. Vol 80-A, Nº 6: 910-922.

19- Jover Sáenz A, Barcenilla Gaité F, Torres Puig Gros J, Mas Atance J, Garrido Calvo S, Porcel Pérez JM. Infección de prótesis total de rodilla y

cadera. Epidemiología descriptiva, terapéutica y evolución en un hospital de segundo nivel durante 10 años. Anales de medicina interna (Madrid). 2007; Vol 24, Nº 1: 19-23.

20- Rodríguez Merchán E C, Gómez Cardero P. Infección protésica de rodilla. Patología del aparato locomotor. 2007; Vol 5, supl I: 47-57.

21- García S, Ramón R. Medidas generales de prevención de la infección. Medicina Clínica. 1997.Vol 109. Supl 1:21-24.

22- Elek SD, Conan PE. The virulence of Staphylococcus pyogenes for man: a study of the problem of wound infection. Br J Exp Pathol. 1957;38:573.

23- Ariza J, Euba G, Murillo O. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26(6): 380-90.

24- Bengtson S, Knutson K, Lidgren L. Treatment of infected knee arthroplasty. Clin Orthop. 1989; 245:173-8.

25- Perphala R S, Wilke W S, Clough J D, Segal A M. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. Arthritis Rheum. 1991; 34: 146-52.

26- Jerry G, Rand J. Old sepsis prior to total knee arthroplasty. Clin Orthop. 1988; 236: 135-40.

27- Hjortrup C, Sørensen , Dyremose E, Hjortsø, Kehlet H. Influence of diabetes mellitus on operative risk. Br J Surg. October 1985; Vol 72: 783-785.

28- Englund S P, Stern S H, Insall J N, Windsor R E. Total knee arthroplasty in diabetes mellitus. Clin Orthop. 1990; 260: 130-4.

- 29- Ritter M A. Intraoperative controls for bacterial contamination during total knee replacement. *Orthop Clin North Am.* 1989; 20: 49-53.
- 30- Fernández J J, Forcada P, Prats L, Dealbert A, Mas J, Garriga M. Profilaxis y tratamiento de las artroplastias infectadas. *Rev Ortop Traumatol.* 2004. 48 (supl 1): 41-44.
- 31- Mulvey T J, Thornhill T S. Artroplastia total de rodilla infectada. En Insall & Scott. *Cirugía de rodilla.* Ed Marbán. 2007. Vol 2, capítulo 90: 1875-1890.
- 32- Rand J A. Sepsis following total knee arthroplasty. En: Rand J A (ed). *Total knee arthroplasty.* New York: Raven Press. 1993; 349-75.
- 33- Cruse P J, Foord R. A five-year prospective study of 23649 surgical wounds. *Arch Surg.* 1973; 107:206-210.
- 34- Greif R, Akça O, Horn E P, Kurz A, Sessler D I. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20; 342(3):161-7.
- 35- Kurz A. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten Hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med.* 1996; 334:1209–15.
- 36- Belda F J. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 294:2035–42.
- 37- Pryor K O. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291:79–87.
- 38- Surin V V, Sundholm K, Backam L. Infection after total hip replacement with special reference to a discharge from the wound. *J Bone Joint Surg.* 1983; 65: 412-418.

39- Vila J, Soriano A, Mensa J. Bases moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a los materiales protésicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 (1): 48-55.

40- Gristina A G, Naylor P T, and Myrvik Q N. Musculoskeletal Infection, Microbial Adhesion, and Antibiotic Resistance. *Infectious Disease Clinics of North America*. September 1990; Vol 4, N° 3: 391-408.

41- Gristina A G, Shibata Y, Giridhar G, Kreger A, Myrvik Q N. The glycocalix biofilm, microbes, and resistant infection. *Seminars in Arthroplasty*, October 1994; Vol 5, N° 4: 160-170.

42- Gristina A G, Oga M, Webb L X, Hobgood C D. Adherent bacterial colonization in the pathogenesis of osteomyelitis. *Sciencie*. 1985; 228: 990-993.

43- Naylor P T, Myrvik Q N, and Gristina A G. Antibiotic resistance of biomaterial-adherent coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. December 1990. N° 261: 126-133.

44- Anwar H, Strap J L, Costerton J W. Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36: 1347-51.

45- Barberan J. Infección de prótesis articular: precoz y tardia. Disponible en: [http:// www.sogacot.org](http://www.sogacot.org).

46- Fernández-Viladrich P, García-Lechuz J M, Riera Jaume M. Guía de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones asociadas a biomateriales. *Guías Clínicas SEIMC*. 2006. Disponible en: [http:// www.seimc.org](http://www.seimc.org).

- 47- Zimmerli W. Prosthetic-Joint Infections. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351:1645-54.
- 48- Zappe B, Graf S, Ochsner P E, Zimmerli W. Sendi P. *Propionibacterium* spp. in prosthetic joint infections: a diagnostic challenge. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008 Oct; 128(10):1039-46.
- 49- Berbari E F, Marculescu C, Sia I, Lhar B D, Hansenn A D, Steckelberg J M. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1113-9.
- 50- Cobo J, García San Miguel L, Euba G, García-Lechuz J M, Pigrau C, Riera M. Tratamiento conservador de las infecciones precoces sobre prótesis articulares. Comunicación nº 97, XIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid. Mayo 2008.
- 51- Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cabo J, García-San Miguel L, Cobo J. Análisis multicéntrico y prospectivo del manejo médico-quirúrgico de la infección protésica aguda hematógena. Comunicación nº 103, XIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid. Mayo 2008.
- 52- Tsukayama D T, Estrada R, Gustilo R. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surgery*. 1996; 78-A:512-23.
- 53- SegawaH, Tsukayama D T, Kylene R F, Becker D A, Gustilo R. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surgery*. 1999; 81-A:1434-45.
- 54- Coventry M B. Treatment in infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am*. 1975; 6: 991-1003.
- 55- Schinsky M, Della Valle C, Sporer S. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90: 1869-75.

56- Rivarila H F, Galli Serra M, Autorino C M. Diagnóstico de infección en la artroplastia total de rodilla. Rev Asoc Argent Ortop Traumatol. Junio de 2009; Año 74: Número 2: 167-175.

57- Di Cesari P E, Chang E, Preston C E. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2005; 87(9): 1921-7.

58- Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. Swis Med Wkly. 2005; 125: 243-51.

59- El Espera I, Blondet C, Moullart V, Saidi L, Havet E, Mertl P. The usefulness of 99mTc sulfur colloid bone marrow scintigraphy combined with 111In leucocyte scintigraphy in prosthetic joint infection. Nucl Med Commun. 2004; 25:171-5.

60- Windsor R E, Insall J N. Management of the infected total knee arthroplasty. En Insall ed. Surgery of the knee. 2ª ed New York. Churchill Livingstone. 1993; 33:959-974.

61- Duff G, Lachiewicz P, Kelley S. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. Clin Orthop. 1996; 331:132-139.

62- Barrach R L, Harris V H. The value of aspiration of the joint before revision total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg. 1993; 75-A:66-76.

63- Itasaka T, Kawai A, Sato T, Mitani S, Inogue H. Diagnosis of infection after total hip arthroplasty. J Orthop Sci. 2001; 6:320-6.

64- Spanghel M J, Masri B A, O'Connell J X, Duncan C P. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. J Bone Joint Surg Am. 1999; 81:672-83.

- 65- Della Valle C J, Sporer S M, Jacobs J J. Preoperative testing for sepsis before revision revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007; 22 (Suppl 2): 90-3.
- 66- Atkins B L, Athanasou N, Deeks J J, Crook D W M, Simpson H, Peto T. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol*. 1998; 36:2932-9.
- 67- Senneville E, Savage C, Nallet I, Yazdanpanah Y, Giraud F, Migraud H. Improved aero-anaerobe recovery from infected prosthetic joint samples taken from 72 patients and collected in Rosenow's broth. *Acta Orthop*. 2006; 77:120-4.
- 68- Trampuz A, Piper K E, Jacobson M J, Hanssen A D, Unni K K, Osmon D R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007; 357: 654-63.
- 69- Jover Sáenz A, Barcenilla Gaité F. Infección de prótesis articular. Cap 42; 549-561. En *Medicina consultiva: problemas médicos del paciente quirúrgico*. Edicions de la Universitat de Lleida. 2009.
- 70- Fernández J.J. Fichas de patología ortopédica. Edicions i publicacions de la UdL. 2012:128-129.
- 71- Stewart P S, Costerton J W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358: 135-8.
- 72- Donlan R M, Costerton J W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15:167-93.
- 73- Soriano A, Gómez L, Azanza J R, Pérez R, Romero F. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26: 353-6.

74- Zimmerli W, Widmer A F, Blatter M, Frei R, Ochsner P E. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 279: 1537-41.

75- Esposito S, Leone S, Bassetti M, Borrè S, Leoncini F, Meani E, Venditti M, Mazzotta F. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection*. 2009; 37: 478-496.

76- Mensa J, Martínez J A. Bases de la profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatología. *Med Clin (Barc)*. 1997. 109 (supl 1):25-30.

77- Marculescu C E, Berbari E F, Hanssen A D, Steckelberg J M, Harmsen S W, Mandrekar J N, Osmon D R. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 471-8.

78- Meehan A M, Osmon D R, Duffy M C T, Hansen A D, Keatin M R. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis*. 2005; 36: 845-9.

79- Soriano A, García S, Bori G, Almela M, Gallart X, Maculé F. Treatment of acute post-surgical infection joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12:930-3.

80- Barberan J, Aguilar L, Carroquino G, Jiménez M J, Sánchez B, Martínez D. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med*. 2006; 119(11): 993.e7-10.

81- Brandt C M, Sistrunk W W, Duffy M C, Hanssen A D, Steckelberg J M, Ilstrup D M. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthetic retention. *Clin Infect Dis*. 1997; 24:914-9.

82- Deirmengian C, Greenbaum B A, Lotke P A, Booth R E, Lonner J H. Limited success with open debridement and retention of components in the treatment of

acute staphylococcus aureus infections after total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2003; 18: 22-6.

83- Hanssen AD, Spangehl M J. Practical applications of antibiotic-loaded bone cement for treatment of infected joint replacements. Clin Orthop Relat Res. 2004; 427:79-85.

84- Insall J, Thompson F M, Brause B D. Two stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg (Am). 1983; 65-A:1087-98.

85- Rand J A. Complicaciones sépticas de la artroplastia total de la rodilla. En: Ordoñez J M, Munuera L. Artroplastia de rodilla. Madrid: Ed Médica Panamericana; 1998. p. 261-64.

86- Cervelló S, Salom M, Forriol F, Cañellas D, Castejón M. Indicaciones actuales de la artrodesis de rodilla. Rev Ortp Traumatol. 1998; vol.42, núm 5, 42:341-5.

87- Stulberg S. Arthrodesis in failed total knee replacements. Ortop Clin North Am. 1982; 13:213.

88- Ivánstrachan Kerankova. Antibioticoterapia profiláctica perioperatoria. Acta médica. 1998; 8 (1): 105-109.

89- Miles A, Miles E, Burke J. The value and duration of defense reactions of the skin to the primary logement of bacteria. Br J Exper Pathol. Febrery 1957; 38 (1): 79-96.

90- Burke J. The effective period of preventive antibiotic action in experimentari incisions and dermal lesions. Surgery. July 1961. 50: 161-168.

91- Burke J. Preventing bacterial infection by coordinating antibiotic and host activity: A time-dependent relationship. Shout Med J. 1977 Oct; Vol 70, Suppl

1:24-6.

92- Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª Edic. Ed Médica Panamericana. 1991.

93- Velázquez L. Farmacología y su proyección a la clínica. 15ª Edic. 1987. Ed. Oteo.

94- Sábada Díaz de Rada B, Azanza Perea J R, Escolar Jurado M. Aspectos farmacológicos y farmaeconómicos de la antibioterapia en la profilaxis de la cirugía ortopédica y traumatológica. Med Clin (Barc). 1997; 109 (supl 1): 41-45.

95- Bratzler D W, Houck P M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project. Clinical infectious diseases. June 2004; 38: 1706-1715.

96- Prokuski L. Profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2008; 7: 305-315.

97- Martínez Martínez J A. Profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatológica. Un metanálisis de eficacia en procedimientos limpios distintos de la artroplastia total y experiencia con cefonicid. Medicina Clínica. 1997; Vol 109. Supl 1:31-37.

98- Protocols de profilaxi antibiòtia en procediments quirúrgics. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. 2010.

99- Wiggins C E, Nelson C L, Clarke R, Thompson C H. Concentration of antibiotics in normal bone after intravenous injection. J Bone Joint Surg. 1978; 60A: 93-96.

100- Deacon JS, Wertheimer S J, Washington J A. Antibiotic prophylaxis and tourniquet application in podiatric surgery. The journal of foot and ankle surgery. 1996; Vol 35, Nº 4: 344-349.

101- Friedman R J, Friedrich L V, White R L, Kays M B, Brundage D M, Graham J. Antibiotic prophylaxis and tourniquet inflation in total knee arthroplasty. Clin Orthop. Rel. Res. 1990. 260: 17-23.

102- Quintiliani R, Nightingale C. Principles of antibiotic usage. Clin Orthop. 1984; 190:50- 64.

103- Bannister G C, Auchincloss J M, Johnson D P, Newman J H. The timing of tourniquet application in relation to prophylactic antibiotic administration. The journal of bone and joint surgery. March 1998; Vol 70-B, Nº 2: 322-324.

104- Soriano A, Bori G, García Ramiro S, Martínez-Pastor J C, Miana T, Codina C, Maculé F, Basora M, Martínez J A, Riba J, Suso S, Mensa J. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. Clinical infectious diseases. April 2008; 46: 1009-1014.

105- Dellinger E P, Gross P A, Barrett T L. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Diseases of America. Clin Infect Dis. 1994. 18: 422-427.

106- Gross P A, Barrett T L, Dellinger E P, Purpose of quality standards for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1994. 18: 428-430.

107- Arias J, Ariza J, Azanza J R, García S, García Rodríguez J A, Gatell J M, Herrera A, Martínez J A, Mensa J, Munuera L, Ramón R, Vaqué J M. Recomendaciones para la profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatología. Medicina Clínica. 1997; Vol 109, supl 1:46-51.

108- Lalla F, Viola R, Pellizzer G, Lazzarini L, Tramarin A, Fabris P. Regional prophylaxis with teicoplanin in monolateral or bilateral total knee replacement: open study. Antimicrobial agents and chemotherapy. February 2000. Vol 44, Nº 2: 316-319.

109- Josefsson G, Lindberg L, Wiklander B. Systemic antibiotics and gentamicin-containing bone cement in the prophylaxis of postoperative infections in total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1981; 159:194-200.

110- Josefsson G, Gudmundsson G, Kolmert L, Wijkström S. Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A five-year survey of 1688 hips. Clin Orthop Relat Res. 1990; 253:173-8.

111- Stengel D, Bauwens K, Seifert J, Ekkernkamp A. Profilaxis antibiótica peroperatoria en cirugía reglada ósea y articular. Tec Quir Ortop Traumatol. 2003; Vol 12, N° 3: 198-204.

112- Gatell J M. Fundamentos de la profilaxis antibiótica en cirugía. Profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatología. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona.

113- Gillespie W J. Prevention and management of infection after total joint replacement. Clinical Infectious diseases. 1997; 25: 1310-7.

114- Hanssen A D, Osmon D R, Profilaxis antibiótica perioperatoria en la artroplastia de cadera. Clinical orthopaedics and related research. 1999; N° 369: 124-138.

115- Classen D C, Evans R S, Pestotnik S L, Horn S D, Menlove R L, Burke J P. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. The new England journal of medicine. January 1992; Vol 326, N°: 5, 281-286.

116- Periti P, Mini E, Mosconi G. Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1998; 41: 329-340.

117- Scher, K. Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis. The American Surgeon. January 1997. Vol 63: 59-62.

118- Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. Committee on Antimicrobial Agents. Canadian Medical Association. October 1994; Vol 151(7): 925-931.

119- Wenzel R P. Preoperative antibiotic prophylaxis. The new England journal of medicine. January 1992; Vol 326, Nº 5: 337-339.

120- Protocolo de manejo de la infección de implantes ortopédicos (material de osteosíntesis, prótesis articular). Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

121- Clyburn T A. Timing of prophylactic antibiotics in TJA. Recommendations exist, but questions persist. Boletín AAOS. Agosto 2005.

122- Anari A, Kamalasekaran S. Antibiotic prophylaxis for joint replacement surgery: the current practice in Britain. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2009; 19:23-26.

123- Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Disponible en: [http:// www.aaos.org](http://www.aaos.org).

124- Molina J, Chirino A, Rodríguez J P, Navarro R, López I, Ojeda I, Bolaños M. Efecto de la vigilancia sobre la tasa de infección de la herida quirúrgica en prótesis de cadera y rodilla. Canarias Médica y Quirúrgica. Enero-Abril 2007; 62-68.

125- Doyon F, Evrard J, Mazas F. Evaluation des essais thérapeutiques publiés sur l'antibiorophylaxie en chirurgie orthopédique. Revue de Chirurgie Orthopédique. 1989; 75: 72-76.

126- Protocols de profilaxis quirúrgica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. 2000.

127- Ficha técnica Cefonicid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es).

128- Burke A Cunha. Single-dose therapy with cefonicid: a review of its clinical and economic benefits. *Advances in therapy*. September- October 1985. Vol 2. Nº 5: 177-191.

129- Dudley M N, Quintiliani R, Nightingale C H. Review of cefonicid, a long-acting cephalosporin. *Clinical Pharmacy*. 1984; 3(1):23-32.

130- Trang J M, Monson T P, Ackerman B H, Underwood F L, Manning J T, Kearns G L. Effect of age and renal function on cefonicid pharmacokinetics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1989; 142-146.

131- Lentnek A L, Evrard H M, Wikler M A, Sohn C A. Clinical efficacy of cefonicid in the treatment of staphylococcal infections. *Clinical Therapeutics*. 1985; Vol 7, Nº 6: 725-732.

132- Nogarin L, Molinaroli F, Braagantini A, Magnan B. Terapia con cefonicid di osteomieliti e artriti settiche. *Farmaci & terapia*. Agosto 1987; Vol IV. Supl 4: 29-31.

133- Mehta R J, Newman D J, Bowie B A, Nash C H, Actor P. Cefonicid: A stable  $\beta$ -lactamase inhibitor. *The Journal of Antibiotics*. 1981; Vol XXXIV, Nº 2: 202-205.

134- Meehan J, Jamili A A, Nguyen H. Profilaxis antibiótica en la artroplastia de cadera y de rodilla. *The Journal of Bone and Joint Surgery Am*. 2009;2480-2490.

135- Bergamini T M, Polk H C. The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1989; 23: 301-313.

- 136- Cunha B A, Gossling H R, Pasternak H S, Nightingale C H, Quintiliani R. Penetration of cephalosporins into bone. *Infection*. 1984; Vol 12, N° 2: 80-84.
- 137- Neu H C, Ellner P D. The inhibitory quotient. *Bull N Y Acad Med*. June 1983; Vol 59, N° 5: 430-442.
- 138- Ellner P D, Neu H C. The inhibitory quotient. A method for interpreting minimum inhibitory concentration data. *JAMA*. October 1981; Vol 246, N° 14: 1575-1578.
- 139- Anrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother*. July 2001; 48 Suppl 1: 5-16.
- 140- Yamada K, Matsumoto K, Tokimura F, Okazaki H, Tanaka S. Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis?. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3486-3494.
- 141- Actor P, Uri J V, Zajac I, Guarini J R, Phillips L, Pitkin D H, Berges D A, unn G L, Hoover J R E, Weisbach J A. SK&F 75073, new parenteral broad-spectrum cephalosporin with high and prolonged serum levels. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. May 1978; Vol 13, N° 5: 784-790.
- 142- Actor P. In vitro experience with cefonicid. *Reviews of infectious diseases*. November-Desember 1984; Vol 6, supl 4: 783-790.
- 143- Barry A L, Jones R N, Thornsberry. Evaluation of the cefonicid disk test criteria, including disk quality control guidelines. *Clin Microbiol*. February 1983; 17 (2): 232-239.
- 144- Klenerman L. The tourniquet in orthopaedic surgery. In: Harris NH, ed. *Postgraduate textbook of clinical orthopaedics*. Bristol. 1983; 938-942.
- 145- McEwen J A. Complications of and improvements in pneumatic tourniquets used in surgery. *Med Instrum*. 1981; 15:253-7.

- 146- Oragui E, Parsons A, White T, Longo E G, Khan W S. Tourniquet use in upper limb surgery. *Hand (N Y)*. 2011 June; 6(2): 165–173.
- 147- Murphy C G, Winter D C, Bouchier-Hayes D J. Tourniquet injuries: pathogenesis and modalities for attenuation. *Acta Orthopaedica Belgica*. 2005; Vol 71: 635-645.
- 148- Klenerman L. The tourniquet in operations on the knee: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. January 1982; Vol 75: 31-32.
- 149- Klenerman L, Hulands G H. Tourniquet pressures for the lower limb. *The journal of bone and joint surgery*. February 1979; Vol 61-B, N° 1: 124.
- 150- Recommended practices for the use of the pneumatic tourniquet in the perioperative practice setting. *AORN Standards, Recommended practices and Guidelines*. 2007 Edition.
- 151- Strachan C J L. Antibiotic prophylaxis in peripheral vascular and orthopaedic prosthetic surgery. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; Vol 31, supl B: 65-78.
- 152- Dounis E, Tsourvakas S, Kalivas L, Giamaçellou H. Effect of time interval on tissue concentrations of cephalosporins after tourniquet inflation. *Acta Orthop Scand*. 1995; Vol 66(2): 158-160.
- 153- Abdel-Salam A, Eyres K S. Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery (Br)*. March 1995; Vol 77-B, N° 2: 250-253.
- 154- Wakankar H M, Nicholl J E, Koka R, D´Arcy J C. The tourniquet in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *The Journal of Bone and Joint Surgery (Br)*. January 1999; Vol 81-B. N° 1:30-33.

155- Tooru N, Hidekazu T, Junji Y, Shin'ya M, Shoichi N, Shin'ichi Y. Effect of tourniquet on risk of early infection after total knee arthroplasty. Japanese Journal of Rheumatism and Joint Surgery. 2002; Vol 21. Nº 3/4:241-244.

156- Williams D N, Gustilo R B, Beverly R, Kind A C. Bone and serum concentrations of five cephalosporin drugs. Clinical orthopaedics and related research. October 1983; Nº 179: 254-265.

157- Leigh D A. Serum and bone concentrations of cefuroxime in patients undergoing knee arthroplasty. Journal of antimicrobial chemotherapy. 1986; Vol 18: 609-611.

158- Klenerman L, Crawley J. Limb blood flow in the presence of a tourniquet. Acta Orthop Scand. 1977. Vol 48. 291-295.

159- Ziaee A S, Khatibzadeh N, Rahimnia A, Mousavi A S, Mehrvarz S. Effect of tourniquet on hemodynamic variables. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2005; 15: 270-274.

160- Fitzgerald R H, Kelly P J, Snyder R J, Washington J A. Penetration of methicillin, oxacillin, and cephalothin into bone and synovial tissues. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. November 1978. Vol 14; Nº5: 723-726.

161- Stefánsdóttir A, Robertsson O, W-Dahln A, Kierman S, Gustafson P, Lidgren L. Inadequate timing of prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. We can do better. Acta Orthopaedica. 2009; 80 (6): 633-638.

162- Scott R D, Thornhill T S. Procedimiento primario que conserva el ligamento cruzado posterior. Técnicas quirúrgicas para el sistema de rodilla P.F.C. Johnson and Johnson Orthopaedics.

163- Rahawat C S. Técnica quirúrgica para la implantación de la prótesis sin retención del ligamento cruzado posterior. Johnson and Johnson Orthopaedics.

164- Prótesis de rodilla rotacional y charnela Endo- Model. Técnica Quirúrgica. Waldermar Link.

165- Mattie H, De Marie S, Slaghuis G, Rozing P M, Van Strijen E. Diffusion of cloxacillin into synovial tissue. Br J Clin Pharmac. 1992; Vol 34: 275-277.

166- Scaglione F, Falchi M, Ferrara F, Signorelli S, Aimiri R, D'Orsi S, Pintucci G P, Frascini F. Cefonicid distribution into tonsillar tissue. Int. Journal Clin Pharm. Res. 1990; Vol 5: 265-270.

167- Nightingale C H, Quintiliani R, Dudley M N, Gough P, Hickingbotham M, Jordan N S, Rose D, Toscani M. Tissue penetration and half-life of cefonicid. Reviews of infectious diseases. November-december 1984; Vol 6 supl 4: 821-828.

168- Fourtillan J B, Leroy A, Lefebvre M A, Humbert G, Fillastre J P, Reumont G, Ramis N. Cross-over study of the pharmacokinetics of cefonicid administered intravenously or intramuscularly to healthy adult humans. European Journal of drug metabolism and pharmacokinetics. 1985; Vol 10, N°3: 225-230.

169- Fillastre J-P, Fourtillan J-B, Leroy A, Ramis N, Lefevre M-A, Reumont G, Humbert G. Pharmacokinetics of cefonicid in uraemic patients. Journal of antimicrobial chemotherapy. 1986; Vol 18: 203-211.

170- Brendel E, Zschunke M, Meineke I. High-performance liquid chromatographic determination of cefonicid in human plasma and urine. Journal of chromatography. 1985; Vol 339: 359-365.

171- Análisis instrumental. Cromatografía líquida de alta resolución. Disponible en: <http://www.itescam.edu.mx>.

172- López L B, Baroni A V, Rodríguez V G, Greco C B, Macías de Costa S, Rodríguez de Pece S, Ronayne de Ferrer P. Desarrollo y validación de un

método por HPLC para la determinación de niveles de vitamina A en leche materna. Su aplicación a una población rural de Argentina. Archivos latinoamericanos de nutrición. 2005; Vol: 55, N° 2.

173- Morales De La Cruz, C. Desarrollo y validación prospectiva de una técnica analítica por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) para el enalapril 10 mg tabletas recubiertas. Tesis para optar al título de químico farmacéutico. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. 2004.

174- Marini D. HPLC determination of cefonicid and its related compounds. Prodotto Chimico. 1987; Vol 28, N° 10: 3-6.

175- Pappas J B, Allen E M, Ross M, Banner W. HPLC micromethod for amrinone and metabolites in patients receiving concurrent cephalosporin therapy. Clinical Chemistry. 1996; 42, N° 5: 761-765.

176- Nascimento J W L, Omosako C E, Carmona M J, Auler J O, Cavani S R, Santos J. Micrométodo para quantificação de cefuroxima em plasma através da cromatografía líquida de alta eficiencia. Aplicação na profilaxia de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2003; Vol. 39, N° 3: 265-272.

177- Modamio P, Fernández C, Papiol C, Mariño E L. Validación de un método analítico de perimetrina y estudio de estabilidad. Libro de comunicaciones del VI Congreso de la sociedad española de farmacia industrial y galénica y 3ª Jornadas de tecnología farmacéutica. 2003; 315-316.

178- Patil J T, Jain R S, Sharma M R, Shah R R. Desarrollo y validación del método de cromatografía líquida de alto rendimiento para la cuantificación de oxitocina en formulación inyectable. Ars Pharm. 2005; 46 (4): 399-410.

179- Hearn G M. A guide to validation in HPLC. Perkin Elmer. 1992.

- 180- Campanero M A, Zamarreño A M, Simón M, Dios M C, Azanza J R. Simple and rapid determination of piperacillin and ceftazidime in human plasma samples by HPLC. *Chromatographia*. October 1997. Vol 46, N° 7/8: 374-380.
- 181- Barriere S L, Hatheway G J, Gambertoglio J G, Lin E T, Conte J E. Pharmacokinetics of cefonicid, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. June 1982. Vol 21. N° 6: 935-938.
- 182- Kato D, Maezawa K, Yonezawa I, Iwase Y, Ikeda H, Nozawa M, Kurosawa H. Randomized prospective study on prophylactic antibiotics in clean orthopaedic surgery in one ward for 1 year. *Journal of Orthopaedic Science*. 2006;11:20-27.
- 183- Wong W W, Maerich A B, Polli G P, Ravin L J. Stability of cefonicid soium in infusion fluids. *American Journal of Hospital Pharmacy*. Sep 1985; Vol 42:1980-1983.
- 184- Dash C H, Hughes S P F, Kennedy M R K, Want S, Darrell J H. Pharmacokinetic and clinical studies with cefuroxime sodium in total joint replacement. *Current chemotherapy and immunotherapy*. Washington DC: The American Society for Microbiology. 1982; Vol 1: 384-386.
- 185- Schurman D J, Hirshman H P, Burton D S. Cephalotin and cefamandole penetration into bone, synovial fluid, and wound drainage fluid. *The journal of bone and joint surgery*. September 1980; Vol 62-A, N° 6: 981-985.
- 186- Johnson D P. Antibiotic prophylaxis with cefuroxime in arthroplasty of the knee. *The journal of bone and joint surgery*. November 1987; Vol 69-B. N° 5: 787-789.
- 187- Ackerman B H, Trang J M, Nelson C L, Pearce C E, Manning J T, Harrison B H. Disposition of cefonicid in orthopaedic surgery patients. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. November 1988; Vol 22: 864-868.

188- Scaglione F, De Martini G, Peretto L, Ghezzi R, Baratelli M, Arcidiacono M M. Pharmacokinetic study of cefodizime and ceftriaxone in sera and bones of patients undergoing hip arthroplasty. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997; 41: 2292-2294.

189- Lovering A M, Walsh T R, Bannister G C, MacGowan A P. The penetration of ceftriaxone and cefamandole into bone, fat and haematoma and relevance of serum protein binding to their penetration into bone.

190- Dudley M N, Shyu W C, Nightingale C H, Quintiliani R. Effect of saturable serum protein binding on the pharmacokinetics of unbound cefonicid in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. Oct 1986; 30 (4): 565-569.

191- Shyu W C, Quintiliani R, Nightingale C H, Dudley M N. Effect of protein binding on drug penetration into blister. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 1988; 32 (1): 128-130.

192- Benson J M, Boudinot F D, Pennell A T, Cunningham F E, DiPiro J T. In vitro protein binding of cefonicid and cefuroxime in adult and neonatal sera. *Antimicrob Agents Chemother*. June 1993; 37 (6): 1343-1347.

193- Lou M A, Wu Y H, Jacob L S. Penetration of cefonicid into human breast milk and various body fluids and tissues. *Reviews of infectious diseases*. November-December 1984; Vol 6, suppl 4: 816-820.

194- Frascini F, Scaglione F. Distribuzione polmonare e tonsillare di ceftriaxoe e cefonicid e risultante attività battericida d'organo. *Recenti progressi in medicina*. Gennaio 1990; Vol 81. N° 1: 41-46.

195- Rodriguez C A, Smith D E. Influence of the unbound concentration of cefonicid on its renal elimination in isolated perfused rat kidneys. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. November 1991; Vol 35, N° 11: 2395-2400.

196- Garcia S, Lozano M L, Gatell J M, Soriano E, Ramon R, Garcia Sanmiguel J. Prophylaxis against infection. Single-dose cefonicid compared with multiple-dose cefamandole. The Journal of bone and joint surgery. August 1999; Vol 7-A. N° 7: 1044-1048.

197- Serrano P, Khuder SA, Fath J J. Obesity as a Risk Factor for Nosocomial Infections in Trauma Patients. Journal of the American College of Surgeons. July 2010; Vol: 211: 61-67.

198- Falagas M E, Kompoti M. Obesity and infection. Lancet Infect Dis. July 2006. Vol 6(7):438-46.

199- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations de pratique clinique, Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéo-synthèse). 2009. Disponible en: <http://www.infectiologie.com>.

200- Rodríguez-Martínez J M, Pascual A. Actividad antibacteriana en biocapas bacterianas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26:107-14.

