

Grupo de trabajo 6

Selección de prótesis

Coordinador:

Claudio Díaz Ledezma

Directores:

Javad Parvizi (US), Yixin Zhou (Internacional)

Delegados:

Valentín Antoci, Paul Ducheyne, Andrew Freiberg, Gustavo García Rangel, Seung Beom Han, Noreen Hickok, Carlos Higuera, Constantinos Ketonis, Feza Korkusuz, Jacek Kruczynski, Francisco Macule, Jacek Markuszewski, Oliver Marín Peña, Dinesh Nathwani, Phillip Noble, Kevin Ong, Nelson Ono, Mohammad Sadegh Parvizi, Zachary Post, Salvador Rivero Boschert, Thomas Schaer, Irving Shapiro

Pregunta 1: ¿Influye el tipo de prótesis en la incidencia de infección en el sitio quirúrgico (ISQx) o en la infección en la articulación periprotésica (IAP)?

Consenso: El tipo de prótesis (cementada o no cementada) o con recubrimiento de hidroxipatita no influye en la incidencia de ISQx o IAP.

Votación de los delegados: De acuerdo, 92%, en desacuerdo, 4%. Abstenciones, 4%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Con base en la literatura disponible, no existen diferencias en la incidencia de ISQx o IAP, debido al uso de cemento (sin antibióticos), comparados con los componentes artroplásticos no cementados. Algunos datos de registros sustentan el hallazgo de que el riesgo de revisión en artroplastía total de cadera (ATC) debida a una infección es igual en una artroplastía no cementada que en una artroplastía cementada medicada con antibióticos y que además es mayor en las artroplastías cementadas sin antibióticos.

ATC cementada versus no cementada: A pesar de que varios ensayos controlados aleatorizado (ECA) y que las revisiones sistemáticas comparan la supervivencia de componentes cementados versus los componentes no cementados en la ATC encontramos^{1,2} que ninguno de ellos presenta a la IAP como objetivo primario del reporte.

Al excluir del análisis las configuraciones híbridas, el Registro Sueco de Artroplastías de Cadera (RSAC) mostró que en los 145,339 pacientes que se sometieron a 170,413 ATC, entre los años 1992 y 2007, el índice de infección pro-

funda fue del 0.5%. La indicación principal para la ATC fue la osteoartritis (OA) primaria, la cual representó el 24% de los casos de las fracturas, artropatías inflamatorias y otros padecimientos.

Las ATC no cementadas no representan un mayor riesgo de revisión por infección comparadas con las ATC cementadas (riesgo relativo [RR] = 0.9 con un intervalo de confianza [IC] de 0.6-1.3). A pesar de que no se presentó un análisis que comparara el cemento con antibiótico versus el cemento solo, los autores mencionan que en el RSAC en más del 90% de los casos se usó cemento con antibiótico. Los autores concluyeron que «parece que el riesgo de revisión debido a infección debe ser igual, si comparamos la fijación no cementada con la cementada, con la condición de que el cemento tenga algún antibiótico».³

Los datos de Registro Noruego de Artroplastías mostraron que en 97,344 artroplastías totales de cadera (ATC) primarias, que fueron realizadas en 79,820 pacientes, durante el período comprendido entre 1987 a 2007, la sobrevivencia a cinco años fue de 99.4%, cuando se consideró como objetivo la revisión debida a infección profunda.⁴ El RR de la primera revisión debida a la infección fue menor en el grupo de pacientes que recibieron una prótesis cementada con antibiótico. Cuando se compararon las prótesis no cementadas contra las cementadas con antibiótico, la fijación no cementada presentó un mayor riesgo de revisión por infección (RR: 1.14, CI: 1.0-1.8, p = 0.03). El uso de cemento sin antibiótico también presentó un mayor RR cuando se comparó contra las prótesis cementadas con antibiótico (RR: 1.9, CI: 1.5-2.3, p < 0.001).

El mayor riesgo de IAP que presentan los implantes cementados sin antibiótico fue descrito en un estudio previo del mismo registro, el cual fue encabezado por Engesaeter y colaboradores.⁵ En este estudio se encontró que el riesgo de revisión debida a la infección fue el mismo en las artroplastías

no cementadas que en las cementadas con antibióticos, pero fue mayor para las artroplastías con cemento sin antibiótico.

En un estudio prospectivo de tres registros noruegos de salud que comprendieron el período de 2005 a 2009,⁶ se evaluó la tasa de ISQx y las revisiones por infecciones en ATC. El índice de ISQx fue de 3% (167/5,540) pero no hubieron influencias en cuanto al tipo de fijación empleada (cementada, no cementada o híbrida). El índice de revisión debido a la infección fue del 0.8% (236/31,086); hubieron influencias relacionadas con el tipo de fijación usada, ya que al comparar las caderas cementadas contra las no cementadas, estas últimas presentaron un mayor riesgo ajustado de revisión debido a infección (RR: 1.5, CI: 1.0-2.2, $p = 0.03$). La tasa de revisión que presentan las fijaciones híbridas debido a las infecciones no difirió cuando se comparó con las fijaciones cementadas (RR: 1.1. IC: 1.6-01.7, $p = 0.7$).

En un estudio realizado por la Asociación Nórdica de Registros de Artroplastia (Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia) se demostró que el uso de cemento sin antibiótico y las configuraciones híbridas son factores de riesgo para infecciones.⁷

En artroplastia y fracturas de cadera: En una revisión hecha por Cochrane en 2010, se compararon las hemiartroplastías cementadas y las no cementadas en adultos con fracturas de fémur proximal. Con relación al índice de infección superficial de la herida, la revisión no encontró diferencias (prueba de efecto general: $Z = 0.16$, $p = 0.88$) y con respecto a las infecciones profundas, tampoco se encontraron diferencias (prueba de efecto general: $Z = 0.46$, $p = 0.64$).⁸

En un ECA de publicación reciente que comparó 80 hemiartroplastías cementadas y 80 hemiartroplastías no cementadas, en pacientes adultos mayores con fracturas desplazadas del cuello del fémur se encontró que el índice de infecciones fue similar en ambos grupos. En el grupo cementado fue del 5% (IC: 2.0-12.2) y en el grupo no cementado fue del 6.3% (IC: 2.7-13.8).⁹ Desafortunadamente, los autores no aclararon si se usó o no cemento con antibiótico.

La artroplastia por osteonecrosis: En una serie reciente de casos tratados por un solo cirujano no se detectaron diferencias en el índice de infecciones entre los vástagos cementados y no cementados que se usaron para el tratamiento de coxartrosis avanzada, la cual es secundaria a osteonecrosis de la cabeza femoral. Es importante señalar que los vástagos cementados se usaron como parte de una artroplastia híbrida.¹⁰

La artroplastia de revisión: En cuanto a las artroplastías de revisión, un estudio del registro sueco comparó la supervivencia entre los vástagos no cementados y los vástagos cementados. No se observó ninguna diferencia en el índice de falla debida a la infección.¹¹

Artroplastia total de rodilla (ATR) cementada versus no cementada: A pesar de que se encontraron diversos ECA y revisiones sistemáticas que comparan la supervivencia de los componentes cementados versus los no cementados en la ATR, ninguno presentó las IAP como objetivo primario.

Una revisión reciente del grupo de Cochrane que comparó el desempeño de los componentes cementados con los no cementados en la ATR no se incluyó como resultado relevante en una comparación formal relacionada con ISQx/IAP.¹²

Un RTC de publicación reciente evaluó el desempeño de las rodillas cementadas y no cementadas en el mismo paciente (ATR bilateral en 50 pacientes). No se encontró alguna diferencia en términos del índice de infección.¹³

Un ECA comparó en un análisis de supervivencia de 10 años el desempeño de la ATR cementadas (277 reemplazos) versus los implantes condilares no cementados fijos a presión (224 reemplazos). Mediante la infección se revisó el mayor número de implantes cementados (cinco cementados y uno sin cemento). Al considerar la revisión por infección como objetivo, los índices de supervivencia a 10 años fueron del 98.1% (95%, IC 94.1-99.4) en el grupo cementado y 99.5% (95% IC 95.3-99.9) en el grupo no cementado. La diferencia no fue estadísticamente significativa (tasa de riesgo [Hazard ratio] 4.31, 95% CI 0.50-37.14, $p = 0.18$).¹⁴ El análisis a 15 años mostró que en el grupo cementado, siete pacientes (2.5%) se revisaron por infección, mientras que en el grupo no cementado se revisaron cuatro pacientes (1.8%). Lo anterior no muestra una diferencia significativa.¹⁵

Papel de la hidroxiapatita (HA): En una revisión de Cochrane se estudiaron las hemiartroplastías sin recubrimiento versus las hemiartroplastías recubiertas con HA colocadas en adultos con fracturas en el fémur proximal. No se encontraron diferencias en el índice de infecciones superficiales o profundas.⁸

Un ECA comparó los implantes tibiales recubiertos con HA contra ATR primarias tibiales cementadas. No se detectó una diferencia en el índice de infección (tres casos de celulitis en 41 ATR cementadas versus tres casos de celulitis en 40 ATR cubiertas con HA).¹⁶

Otro ECA comparó los componentes tibiales cubiertos con HA (29 rodillas) contra los componentes cementados (28 rodillas). Se encontraron dos infecciones en el grupo de rodillas con HA versus ninguna en el grupo cementado. No hubo diferencias estadísticas.¹⁷

Pregunta 2A: ¿El cemento impregnado con antibiótico reduce la incidencia de IAP después de las artroplastías totales articulares electivas primarias (ETE)?

Consenso: Sí. El cemento impregnado con antibiótico (PMM-ABT) reduce la incidencia de IAP después de una ATE y debe usarse en pacientes con alto riesgo de IAP.

Votación de los delegados: De acuerdo, 90%; en desacuerdo, 9%; Abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Pregunta 2B: ¿El cemento impregnado con antibiótico reduce la incidencia de IAP después de una artroplastia de revisión electiva?

Consenso: Sí. El antibiótico debe añadirse al cemento en todos los pacientes sometidos a fijación cementada o híbrida como parte de una artroplastia de revisión.

Votación de delegados: De acuerdo, 88%, en desacuerdo, 9%; abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Hay evidencias que muestran que al agregar antibiótico al cemento acrílico se reduce la incidencia de IAP y la falla de las prótesis después de una artroplastía electiva.¹⁸⁻²¹ Algunos estudios han demostrado que agregar antibiótico en polvo en el cemento –en particular durante la artroplastía de revisión– disminuye drásticamente la incidencia de falla tardía debida a la infección,^{21,22} de tal forma que consideramos que está justificado que se agreguen antibióticos (tipo y dosis a discreción del cirujano) al cemento durante las artroplastías de revisión, en particular en revisiones infectadas.

No se ha definido con claridad el uso del cemento con antibióticos (ABT-PMM) en las artroplastías primarias. Los temas de preocupación aún sin resolver y que están relacionados con el uso rutinario de ABT-PMM en las artroplastías primarias son: a) el tipo y dosis del antibiótico, b) los costos, c) la posible aparición de microorganismos resistentes, d) la debilidad mecánica del cemento con el posible aumento en la su falla y e) su correcta indicación.

Tipo y dosis de antibióticos: Es difícil determinar a partir de la literatura cuáles antibióticos y en qué dosis deben agregarse al cemento, además de si existe una diferencia entre los diversos tipos de cemento relacionados con su capacidad para prevenir infecciones. Lo que se sabe es que hay una clara diferencia a partir de su capacidad de elución, la cual se ve afectada por el tipo de antibiótico, las dosis y el tipo de PMM. Los cementos con elevada viscosidad que contienen copolímeros de MA-MMA, como el Cobalt™ G-HV, Palacos R+G, Refobacin y SmartSet GHV han mostrado que cuentan con mejores perfiles de elución para los antibióticos, en comparación con otras fórmulas de PMM.²³⁻²⁸

Por el momento se desconoce si el uso de productos de cemento impregnados con antibióticos durante una artroplastía primaria electiva se justifica desde el punto de vista del costo-efectividad.²⁹ Uno de los motivos de ello es la falta de información concluyente relacionada con los aspectos económicos de esta práctica, los cuales a su vez, se han relacionado con la incapacidad para determinar el costo exacto del tratamiento de las IAP. La información disponible en cuanto a los costos para el tratamiento de IAP son sólo estimaciones y varían en gran escala; sin embargo, un factor bien conocido es que el costo del tratamiento de las IAP causadas por organismos metilcilino resistentes son muy superiores.³⁰ De este modo, en las áreas geográficas del mundo en donde la incidencia de IAP por *Staphylococcus aureus* metilcilino resistentes es elevada, puede justificarse el costo del uso rutinario de cementos impregnados con antibióticos. Debido al costo,²⁹ creemos que el uso rutinario de ABT-PMM durante artroplastía primaria electiva debe limitarse para los pacientes con alto riesgo de IAP (como son los pacientes diabéticos o con padecimientos inmunosupresores).

La preocupación que persiste es si la mezcla manual de antibiótico con el cemento (a dosis bajas) puede ocasionar

una significativa reducción en las propiedades mecánicas del cemento y propiciar la falla subsecuente de la prótesis.^{31,32} Con base en lo anterior, recomendamos que debe usarse un ABT-PMM premezclado en fábrica (si el costo se justifica) o si se considera hacer una mezcla manual con el cemento, la dosis de antibiótico que se agregue debe ser de alrededor de 1 a 1.5 g por cada 40 g de cemento.

Pueden mezclarse diferentes antibióticos con el PMM, como son: gentamicina, tobramicina, cefuroxima,¹⁸ vancomicina, piperacilina con tazobactam³³ y clindamicina.³⁴ Otros antibióticos pueden agregarse potencialmente al PMM e incluyen la cefazolina, ciprofloxacino, gatifloxacina, levofloxacina, linezolida y rifampicina.³⁵ Una publicación reciente de Han y colaboradores³⁶ mostró que la polimerización del cemento óseo se retrasó una media de 122.5 minutos cuando se agregó rifampicina a la matriz; los autores concluyeron que la rifampicina no es conveniente para mezclarla con el cemento óseo.

Un modelo animal comparó diferentes combinaciones: cefazolina (Ancef®; 4.5 g con 40 g de PMM), ciprofloxacino (Cipro® 6 g con 40 g de PMM), clindamicina (Cleocin® 6 g con 40 g de PMM), ticarcilina (Ticar®, 12 g en 40 g de PMM), tobramicina (Nebcin® 9.8 g con 40 g de PMM) y vancomicina (Vancocin® 4 g en 40 g de PMM).³⁷ La clindamicina la vancomicina y la tobramicina demostraron la mejor elución dentro del hueso y del tejido de granulación. Además, el *Australian Orthopaedic Association's National Joint Replacement Registry* ha mostrado que las ATC realizadas con cemento con ABT presentaron un menor índice de fallas por razones asépticas y secundarias a infección.³⁸

Pregunta 3: ¿Influye el tipo de par de rodamiento articular de la ATC en la incidencia de ISQx/IAP?

Consenso: Los datos observacionales sugieren que el par metal-metal puede asociarse con un mayor riesgo de IAP.

Votación de los delegados: De acuerdo, 78%; en desacuerdo, 15%; Abstenciones, 7%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Diferentes estudios evaluaron el desempeño de distintas superficies de rodamiento articular en ATC. Milošev y colaboradores³⁹ compararon la sobrevivencia a 10 años de las prótesis de cadera con el uso de rodamientos convencionales y con polietileno, metal-metal o cerámica-cerámica; ellos no encontraron diferencias en el índice de IAP. Nicolaou y asociados⁴⁰ compararon en un ECA los rodamientos de cobalto-cromo sobre polietileno de ultra alto peso molecular y cobalto-cromo sobre polietileno con elevados enlaces cruzados y cerámica-cerámica; una vez más, no encontraron diferencias en términos de IAP. Con datos de Medicare, Bozic y colaboradores⁴¹ encontraron que los rodamientos metal-metal se asociaban con un mayor riesgo de IAP (índice de riesgo: 3.03; CI: 1.02-9.09) cuando se compararon contra cerámica-cerámica (0.59% versus 0.32%, respectivamente). En un estudio más reciente realizado por el mismo grupo⁴² se confirmó dicha observación, después de hacer el ajuste por factores del paciente

y el hospital. Los rodamientos de metal-metal se asociaron con un mayor riesgo de IAP ($p = 0.001$) que los de metal-polietileno y mayor riesgo de IAP ($p = 0.014$) que los de cerámica-cerámica.

Pregunta 4: ¿Influye el tamaño de la prótesis (volumen del material extraño) en la incidencia de ISQx después de una ATE?

Consenso: Sí. La incidencia de infección es mayor después del uso de megaprótesis.

Votación de los delegados: De acuerdo, 85%; en desacuerdo, 11%; abstenciones, 4%. (Consenso fuerte.)

Justificación: A pesar de que se sabe que la incidencia de infección después del uso de megaprótesis que se emplean para la reconstrucción –tanto en padecimientos neoplásicos como en los no neoplásicos– es mayor que en la artroplastía de rutina,⁴³ no existen claras evidencias de que esté relacionada con el tamaño o el volumen de las prótesis usadas. Los pacientes que reciben megaprótesis están en un mayor riesgo de infección debido a la mayor extensión en la disección de los tejidos blandos, mayor cantidad de pérdida sanguínea y la subsiguiente necesidad de transfusiones; en algunos pacientes influyen los diagnósticos subyacentes de cáncer, el estado de inmunocompromiso, la edad avanzada (en pacientes con alteraciones no neoplásicas) y las malas condiciones locales de los tejidos blandos.⁴⁴ No existen estudios enfocados que hayan evaluado la influencia del tamaño y volumen de la prótesis en la incidencia de IAP.

Pregunta 5: ¿Hay diferencias entre los diversos tipos de cemento con relación a la incidencia de ISQx/IAP después de una ATE?

Consenso: No existe una clara diferencia en la incidencia de ISQx/IAP después de las artroplastías articulares cuando se usan diferentes fórmulas de cemento óseo.

Votación de los delegados: De acuerdo, 92%; en desacuerdo, 3%; abstenciones, 5%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Aunque existen algunos estudios *in vitro* que comparan los perfiles de elución de diferentes marcas comerciales de PMM,^{24,28,45} no encontramos estudios clínicos que sustenten que el uso de una u otra fórmula de PMM es superior en términos de incidencia de IAP.

Pregunta 6: ¿Hay diferencias entre los diversos tipos de cemento en relación con la elución del antibiótico?

Consenso: Existe una clara diferencia en las características de elución de los antibióticos en el cemento, los cuales están determinados por el tipo de cemento y el tipo y dosis del antibiótico.

Votación de los delegados: De acuerdo, 96%; en desacuerdo, 0%; abstenciones, 4%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Existen diversos estudios que han evaluado la elución de los antibióticos a partir del cemento óseo.

La mayoría de los estudios son *in vitro* y no incluyen escenarios clínicos. Los cementos con mayor viscosidad contienen copolímeros de MA-MMA, como Cobalt G-HV, Palacos R+G, Refobacin y SmartSet GHV han mostrado que cuentan con una mayor liberación de antibióticos en comparación con otras fórmulas de PMMA.^{23-28,45}

Meyer y colaboradores compararon la elución del antibiótico en las marcas Cemex Genta (1.0 g de gentamicina), Cobalt G-HV (0.5 g de gentamicina), Palacos R+G (0.5 g de gentamicina), Simplex P (1.0 g de tobramicina), Smart Set GMV (1.0 g de gentamicina) y VersaBond AB (1.0 g de gentamicina). En condiciones de mezcla al vacío y en condiciones atmosféricas, las marcas Cobalt G-HV y Palacos R+G produjeron una similar actividad antimicrobiana acumulada en cinco días. Estos dos cementos produjeron una actividad antimicrobiana acumulada estadísticamente superior a todos los cementos probados cuando fueron mezclados al vacío y a todos los cementos, exceptuando a Cemex Genta cuando están mezclados bajo condiciones atmosféricas, a pesar de contener solamente la mitad de la dosis antibiótica contenida en otros cementos.²⁵

Squire y asociados compararon la eficacia antibiótica de Cemex Genta (1.0 g de gentamicina), Cobalt G-HV (0.5 g de gentamicina), Palacos R+G (0.5 g de gentamicina), Simplex P (1.0 g de tobramicina), SmartSet GMV (1.0 g de gentamicina), SmartSet GHV (1.0 g de gentamicina) y VersaBond AB (1.0 g de gentamicina). Por lo general, los cementos con viscosidad baja y media mostraron la mayor eficacia antimicrobiana después de un día; no obstante, en los días dos al siete, los cementos con mayor viscosidad demostraron mayor inhibición en el crecimiento bacteriano. En ninguno de los períodos de observación se percibieron diferencias significativas entre Palacos R+G, Cobalt G-HV y SmartSet GHV. Una vez más en este estudio, el desempeño de Palacos R+G y Cobalt G-HV se alcanzó con sólo la mitad de la dosis de antibióticos usada en las fórmulas de los otros cementos.²⁷

Los dos estudios antes mencionados^{25,27} sugieren que la elución del antibiótico y la actividad de las fórmulas de los cementos óseos Palacos y Cobalt HV son muy similares (sin diferencias significativas en cualquiera de las comparaciones hechas en los dos estudios) y que sus características de elución, por lo general, son superiores a la de otros cementos óseos.

Dall y colaboradores compararon la elución de la gentamicina de Palacos R+G con Refobacin Bone Cement R²³ y no percibieron diferencias estadísticamente significativas en la elución de gentamicina a la hora ni a las 72 horas. Neut y colaboradores también compararon la liberación de gentamicina y la eficacia antibacteriana de Palacos R+G con Refobacin Bone Cement R²⁶ y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre Refobacin Bone Cement R y Palacos R+G en la liberación de gentamicina o en la eficacia antimicrobiana de la elución de gentamicina.

No se han esclarecido por completo los mecanismos específicos que rigen la elución del antibiótico del cemento,

aunque se sabe que hay variaciones en las características hidrofílicas de los diferentes tipos de polímeros acrílicos, pues los copolímeros de MMA-MA son más hidrofílicos que el PMM puro, y el PMM es más hidrofílico que los copolímeros de MMA-estireno.⁴⁶ Los cementos formados con polímeros más hidrofílicos intercambiarán agua con el ambiente con mayor rapidez y liberarán a los antibióticos solubles en agua con mayor libertad. La viscosidad del cemento y la morfología resultante de la masa del cemento (como son las características de porosidad) también pueden influir en la elución del antibiótico.²⁵

Pregunta 7: ¿Hay alguna diferencia en la incidencia de ISQx/IAP con el uso de diferentes prótesis no cementadas?

Consenso: La incidencia de ISQx/IAP puede ser menor con el uso de implantes de metal poroso (tantalio) en las artroplastías de revisión en comparación con el titanio.

Votación de los delegados: De acuerdo, 44%; en desacuerdo, 33%; abstenciones, 23%. (Consenso fuerte.)

Justificación: No existe estudio alguno que demuestre con certidumbre que pudiera haber una diferencia clara en la incidencia de ISQx/IAP después de un ATE primaria con el uso de diferentes componentes sin cementar. En la literatura⁴⁷⁻⁵¹ hay evidencias adicionales que señalan que la incidencia de infección es menor con el uso de prótesis de tantalio (Tokarskiet y colaboradores, publicación pendiente). Lo anterior resultó particularmente cierto cuando se usaron componentes de tantalio en las revisiones realizadas para el tratamiento de la infección. De tal forma que la incidencia de recurrencias o reinfección después de cirugía de reimplantación por IAP fue mucho menor en pacientes que recibieron tantalio, en comparación con los que recibieron titanio.

Los motivos científicos para dicha observación pueden estar relacionados con el mayor potencial de osteointegración del tantalio en comparación con los implantes de titanio. La «carrera hacia la superficie» puede lograrse antes y de mejor forma cuando se usan materiales porosos durante cirugías reconstructivas difíciles, en particular en las realizadas por infección. Un factor adicional que se ha propuesto como posible factor protector contra IAP con el uso de tantalio puede relacionarse con la estructura en tres dimensiones y el tamaño del poro de las prótesis de tantalio, mismos que inhiben el crecimiento bacteriano y la formación de un *biofilm*.

Pregunta 8: ¿Hay motivos para el uso de antibióticos en polvo en la herida (como vancomicina) durante una ATE?

Consenso: No. No existe literatura que sugiera que el uso de vancomicina en polvo vertida en la herida o colocada en los alrededores del implante reduzca la incidencia de IAP. Pocos estudios han demostrado que el uso de vancomi-

cina en polvo reduce la incidencia de ISQx después de procedimientos que no sean artroplastías. Es necesario realizar estudios al respecto.

Votación de los delegados: De acuerdo, 91%; en desacuerdo, 5%; Abstenciones, 4%. (Consenso fuerte.)

Justificación: No existen estudios que hayan evaluado motivos para agregar vancomicina en polvo a la incisión durante una ATE. Existen varios estudios que demostraron una menor incidencia de ISQx después de procedimientos en la columna cuando se colocó vancomicina en polvo en la incisión.^{50,52,53} Una clara necesidad de realizar estudios controlados aleatorizados prospectivos para evaluar este tema.

Pregunta 9: ¿Hay alguna diferencia en la incidencia de ISQx/IAP con el uso de aumentos metálicos en comparación con aloinjertos óseos en las reconstrucciones de las deficiencias óseas en el sitio infectado?

Consenso: No existe diferencia en la incidencia de ISQx/IAP después del uso de aumentos metálicos o aloinjertos óseos para la reconstrucción de los defectos óseos.

Votación de los delegados: De acuerdo, 80%; en desacuerdo, 7%; abstenciones, 13%. (Consenso fuerte.)

Justificación: En la literatura ortopédica no existen estudios que hayan evaluado este tema en particular. Aunque el médico pueda sentirse tentado a asumir que el uso de aloinjertos óseos –en especial cuando se combinan con antibióticos– puede generar una menor incidencia de infección, no existe evidencia clara para dicha suposición. Consideramos que la incidencia de infección después de revisiones complejas con pérdida extensa de hueso que necesite el uso de aumentos metálicos o aloinjertos óseos es naturalmente mayor que la que ocurre en artroplastías primarias o de revisión simple; sin embargo, el incremento observado en dichos pacientes no puede atribuirse al uso de aumentos o injertos óseos.

Pregunta 10: ¿Existe un motivo para modificar la superficie de la prótesis que pueda minimizar las IAP?

Consenso: Existe una verdadera necesidad para realizar modificaciones en la superficie de implantes que puedan ayudar a reducir la colonización bacteriana y la subsiguiente ISQx/IAP.

Votación de los delegados: De acuerdo, 76%; en desacuerdo, 15%; abstenciones, 9%. (Consenso fuerte.)

Justificación: La modificación en la superficie de la prótesis para reducir la colonización bacteriana y la subsiguiente infección parece promisorio en el campo de las ATE. Por el momento, se han usado diversas modificaciones en la superficie. Se ha recurrido a antibióticos,⁵⁴⁻⁵⁷ plata,^{58,59} cobre^{60,61} y otros elementos^{62,63} que han tenido éxito en modelos preclínicos. La experiencia con el uso de cobre en un espaciador en un escenario clínico parece ser favorable.⁶⁴ Es necesario realizar más investigaciones para llegar a conclusiones sólidas relacionadas con la pertinen-

cia, bio-seguridad y costo-efectividad de dichas tecnologías. En estudios clínicos emergentes, el uso de implantes cubiertos con plata o yodo sobre el titanio que se usaron durante la reconstrucción articular en pacientes inmunocomprometidos ha llevado a una significativa reducción en la incidencia de ISQx/IAP (remítase a la pregunta 18 del Grupo de trabajo 8).

Pregunta 11: ¿Hay algún desarrollo novedoso para la prevención de ISQx / IAP?

Consenso: La comunidad ortopédica necesita explorar el potencial de las modificaciones en la superficie de las prótesis en un esfuerzo para reducir la incidencia de ISQ/IAP.

Votación de los delegados: De acuerdo, 84%; en desacuerdo, 10%; abstenciones, 6%. (Consenso fuerte.)

Justificación: La IAP ha surgido como uno de los temas más importantes en el campo de las ATE y seguirá en aumento en las próximas décadas. El uso de índices de riesgo desarrollados para estratificar y optimizar médicamente a los pacientes, la modificación de los implantes para incorporarles propiedades antimicrobianas y anti-*biofilms*, el desarrollo de vacunas clínicamente aplicables y enzimas que inhiban los *biofilms* guiarán los esfuerzos actuales para la prevenir las IAP. El éxito de las futuras estrategias de tratamiento debe unirse al refinamiento de las indicaciones y de las técnicas de los actuales procedimientos quirúrgicos, así como también en el uso racional de tecnologías que alteren al *biofilm* y el uso de la terapia fotodinámica. Por último, el campo metabolómico, aunque sigue estando relativamente en etapas muy iniciales, es probable que contenga la clave para un diagnóstico y un enfoque novedosos de tratamiento contra las infecciones y que permita una comprensión más profunda de la fisiopatología de las IAP en el cuerpo humano.⁶⁵

Nuevos métodos para la detección y prevención de infecciones en el *biofilm* ortopédico: La limitada efectividad de los antimicrobianos convencionales contra las infecciones en dispositivos ortopédicos, en especial contra el *biofilm*, requieren nuevas estrategias para: 1) neutralizar el *biofilm* en implantes, 2) mejores opciones de tratamiento para los implantes infectados, y 3) brindar protección a los implantes contra colonizaciones bacterianas antes de que ocurran y se presente la consiguiente formación de *biofilms*. Ehrlich y colaboradores argumentan que la detección de infecciones donde participan *biofilms*, tiene un impacto negativo ya que éstos no se cultivan ni crecen bajo los actuales protocolos de cultivos.⁶⁶ Lo anterior dificulta la toma de decisiones clínicas por la falta de identificación de un patógeno causal que ayude en la selección de un tratamiento antimicrobiano eficaz.⁶⁷ El grupo de trabajo 7 aborda el tema de mejoras en el diagnóstico y la detección de *biofilms*. Ehrlich y colaboradores comentan algunos enfoques técnicos novedosos para el control de infecciones ortopédicas por *biofilms*. Menciona los bio-sensores basados en sistemas micro-electromecánicos que monitoreen la dinámica bac-

teriana del *biofilm* con el objetivo de liberar una carga útil de fármacos que erradiquen con eficiencia tanto al *biofilm* como a la bacteria causante del problema.⁶⁶ Mientras que avanza el proceso de desarrollo y validación de implantes con «monitores inteligentes», los cuales están en la última fase de implementación, se avanza en otras estrategias enfocadas en modificar la superficie del implante mediante rigurosas pruebas preclínicas que se encuentran en espera del inicio de ensayos clínicos en humanos. Dichas tecnologías se han basado por mucho tiempo en la liberación programada de cargas útiles de antimicrobianos que alcancen elevadas concentraciones en el tejido local a partir de la cubierta de los implantes, como podrían ser: un hidrogel, un sol-gel u otro medio que utilice metodologías en cubiertas delgadas.⁶⁸ Con frecuencia, la variable cinética de liberación asociada con las tecnologías de elución del fármaco aumentan las preocupaciones relacionadas con la resistencia bacteriana. Esta es un área que sigue llamando la atención desde la perspectiva clínica y regulatoria.

Otras estrategias que actúan en la superficie protésica para obtener una topografía mortal que aniquila las bacterias en contacto con ella son los enlaces covalentes con péptidos antimicrobianos o la unión con moléculas depositadas en la superficie del sustrato.^{56,69} A pesar de que dichas cubiertas unidas por enlaces covalentes pretenden conferir protección a largo plazo al implante no se ha establecido la longevidad de esas cubiertas bactericidas más allá que las que prueban su eficacia a corto plazo en escenarios *in vivo*.

El campo del biomimetismo gana con rapidez el interés de muchas disciplinas de ingeniería y ciencias de materiales. Estas estructuras poseen características dimensionales que varían de macroescalas a nanoescalas y que son sumamente comunes en la naturaleza, además de brindar fascinantes áreas de interés. En la batalla contra la colonización bacteriana de los implantes, dichos campos permiten emular a la biología o a la naturaleza para desarrollar nanomateriales, nanodispositivos y procesos que pueden proveer las topografías de superficie deseadas. La creciente literatura informa acerca de un gran número de objetos que incluyen a animales acuáticos, insectos, plantas y bacterias, los cuales poseen propiedades en sus superficies que son de interés comercial.⁷⁰ Aunque existen muchas tecnologías encaminadas a la eliminación del *biofilm* en las infecciones asociadas con el implante, siguen habiendo muchos retos. Éstos, junto con la crucial senda de traslación, incluyen un desarrollo exitoso para transferir los procesos de laboratorio a la producción en masa (como la síntesis de superficies) que permiten lograr costos de producción razonables; el diseño de estudios preclínicos *in vivo* que aborden las medidas regulatorias de seguridad y eficacia (como los efectos locales y sistémicos de la exposición crónica a los antimicrobianos y su eficacia en el contexto de exposición polimicrobiana, etc.).

En la medida en que aumente nuestra comprensión acerca de la fisiología del *biofilm*, de la modulación de la inmunidad y las interacciones sistémicas y locales con el huésped, crecerá nuestro repertorio de estrategias anti-*biofilms*.

Con esfuerzos de colaboración interdisciplinaria, entre profesionales clínicos, académicos e industriales, surgirán nuevos y efectivos inventos. Una piedra angular en la ecuación del éxito en el control de las infecciones peri protésicas es el diálogo educativo constructivo con diversos órganos regulatorios; dicho esfuerzo es primordial para sustentar un cambio exitoso en el desarrollo de nuevas tecnologías.

Bibliografía

- Corten K, Bourne RB, Charron KD, Au K, Rorabeck CH: What works best, a cemented or cementless primary total hip arthroplasty?: minimum 17-year follow up of a randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(1): 209-217.
- Morshed S, Bozic KJ, Ries MD, Malchau H, Colford JM Jr: Comparison of cemented and uncemented fixation in total hip replacement: a meta-analysis. *Acta Orthop.* 2007; 78(3): 315-326.
- Hailer NP, Garellick G, Karrholm J: Uncemented and cemented primary total hip arthroplasty in the Swedish Hip Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2010; 81(1): 34-41.
- Dale H, Hallan G, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB: Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2009; 80(6): 639-645.
- Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI: Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2006; 77(3): 351-358.
- Dale H, Skramm I, Lower HL, et al: Infection after primary hip arthroplasty: a comparison of 3 Norwegian health registers. *Acta Orthop.* 2011; 82(6): 646-654.
- Dale H, Fenstad AM, Hallan G, et al: Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2011; 83(5): 449-458.
- Parker MJ, Gurusamy KS, Azegami S: Arthroplasties (with and without bone cement) for proximal femoral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(6): CD001706.
- Taylor F, Wright M, Zhu M: Hemiarthroplasty of the hip with and without cement: a randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94(7): 577-583.
- Kim YH, Kim JS, Park JW, Joo JH: Contemporary total hip arthroplasty with and without cement in patients with osteonecrosis of the femoral head: a concise follow-up, at an average of seventeen years, of a previous report. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93(19): 1806-1810.
- Weiss RJ, Stark A, Karrholm J: A modular cementless stem vs. cemented long-stem prostheses in revision surgery of the hip: a population-based study from the Swedish Hip Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2011; 82(2): 136-142.
- Nakama GY, Peccin MS, Almeida GJ, Lira Neto Ode A, Queiroz AA, Navarro RD: Cemented, cementless or hybrid fixation options in total knee arthroplasty for osteoarthritis and other non-traumatic diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD006193.
- Park JW, Kim YH: Simultaneous cemented and cementless total knee replacement in the same patients: a prospective comparison of long-term outcomes using an identical design of NexGen prosthesis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93(11): 1479-1486.
- Khaw FM, Kirk LM, Morris RW, Gregg PJ: A randomised, controlled trial of cemented versus cementless press-fit condylar total knee replacement. Ten-year survival analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84(5): 658-666.
- Baker PN, Khaw FM, Kirk LM, Esler CN, Gregg PJ: A randomised controlled trial of cemented versus cementless press-fit condylar total knee replacement: 15-year survival analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89(12): 1608-1614.
- Beaupre LA, al-Yamani M, Huckell JR, Johnston DW: Hydroxyapatite-coated tibial implants compared with cemented tibial fixation in primary total knee arthroplasty. A randomized trial of outcomes at five years. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89(10): 2204-2211.
- Nilsson KG, Karrholm J, Carlsson L, Dalen T: Hydroxyapatite coating versus cemented fixation of the tibial component in total knee arthroplasty: prospective randomized comparison of hydroxyapatite-coated and cemented tibial components with 5-year follow-up using radiostereometry. *J Arthroplasty.* 1999; 14(1): 9-20.
- Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH: Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84-A(5): 759-762.
- Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Lo WH, Chaung TY: Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2001; 83(5): 691-695.
- Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N: Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br.* 1997; 79(4): 590-595.
- Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA: Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthop.* 2008; 79(3): 335-341.
- Chiu FY, Lin CF: Antibiotic-impregnated cement in revision total knee arthroplasty. A prospective cohort study of one hundred and eighty-three knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(3): 628-633.
- Dall GF, Simpson PM, Breusch SJ: *In vitro* comparison of Refobacin-Palacos R with Refobacin Bone Cement and Palacos R+G. *Acta Orthop.* 2007; 78(3): 404-411.
- Greene N, Holtom PD, Warren CA, et al: *In vitro* elution of tobramycin and vancomycin polymethylmethacrylate beads and spacers from Simplex and Palacos. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 1998; 27(3): 201-205.
- Meyer J, Piller G, Spiegel CA, Hetzel S, Squire M: Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93(22): 2049-2056.
- Neut D, Kluin OS, Thompson J, van der Mei HC, Busscher HJ: Gentamicin release from commercially-available gentamicin-loaded PMMA bone cements in a prosthesis-related interfacial gap model and their antibacterial efficacy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 11: 258.
- Squire MW, Ludwig BJ, Thompson JR, Jagodzinski J, Hall D, Andes D: Premixed antibiotic bone cement: an *in vitro* comparison of antimicrobial efficacy. *J Arthroplasty.* 2008; 23(6 Suppl 1): 110-114.
- Stevens CM, Tetsworth KD, Calhoun JH, Mader JT: An articulated antibiotic spacer used for infected total knee arthroplasty: a comparative *in vitro* elution study of Simplex and Palacos bone cements. *J Orthop Res.* 2005; 23(1): 27-33.
- Cummins JS, Tomek IM, Kantor SR, Furnes O, Engesaeter LB, Finlayson SR: Cost-effectiveness of antibiotic-impregnated bone cement used in primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(3): 634-641.
- Parvizi J, Pawasarat IM, Azzam KA, Joshi A, Hansen EN, Bozic KJ: Periprosthetic joint infection: the economic impact of methicillin-resistant infections. *J Arthroplasty.* 2010; 25(6 Suppl): 103-107.
- McLaren AC, Nugent M, Economopoulos K, Kaul H, Vernon BL, McLemore R: Hand-mixed and premixed antibiotic-loaded bone cement have similar homogeneity. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467(7): 1693-1698.
- Miller R, McLaren A, Leon C, McLemore R: Mixing method affects elution and strength of high-dose ALBC: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470(10): 2677-2683.
- Song EK, Seon JK, Jeong MS: Delayed-type hypersensitivity reaction to piperacillin/tazobactam in a patient with an infected total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92(11): 1596-1599.
- Fink B, Vogt S, Reinsch M, Buchner H: Sufficient release of antibiotic by a spacer 6 weeks after implantation in two-stage revision of infected hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(11): 3141-3147.
- Anguita-Alonso P, Rouse MS, Piper KE, Jacofsky DJ, Osmon DR, Patel R: Comparative study of antimicrobial release kinetics from polymethylmethacrylate. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 445: 239-244.

36. Han CD, Oh T, Cho SN, Yang JH, Park KK: Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an *in vitro* study. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471(7): 2400-2406.
37. Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT: *In vitro* and *in vivo* evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop Relat Res.* 1992(278): 244-252.
38. Australian Orthopedic Association National Joint Replacement Registry [Internet]. [accessed July 14, 2013]. Available in: <https://aoanjrj.dmac.adelaide.edu.au/en/annual-reports-2012>.
39. Milosev I, Kovac S, Trebse R, Levasic V, Pisot V: Comparison of ten-year survivorship of hip prostheses with use of conventional polyethylene, metal-on-metal, or ceramic-on-ceramic bearings. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94(19): 1756-1763.
40. Nikolaou VS, Edwards MR, Bogoch E, Schemitsch EH, Waddell JP: A prospective randomised controlled trial comparing three alternative bearing surfaces in primary total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94(4): 459-465.
41. Bozic KJ, Ong K, Lau E, et al: Risk of complication and revision total hip arthroplasty among Medicare patients with different bearing surfaces. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(9): 2357-2362.
42. Bozic KJ, Lau EC, Ong KL, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ: Comparative effectiveness of metal-on-metal and metal-on-polyethylene bearings in Medicare total hip arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 2012; 27(8 Suppl): 37-40.
43. Pilge H, Gradl G, von Eisenhart-Rothe R, Gollwitzer H: Incidence and outcome after infection of megaprotheses. *Hip Int.* 2012; 22 Suppl 8: S83-90.
44. Harges J, Gebert C, Schwappach A, et al: Characteristics and outcome of infections associated with tumor endoprostheses. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2006; 126(5): 289-296.
45. Moojen DJ, Hentenaar B, Charles Vogely H, Verbout AJ, Castelein RM, Dhert WJ: *In vitro* release of antibiotics from commercial PMMA beads and articulating hip spacers. *J Arthroplasty.* 2008; 23(8): 1152-1156.
46. Spierlings PT: Properties of bone cement: testing and performance of bone cements. In: Breusch S, Malchau H, eds. *The Well-Cemented total hip arthroplasty: theory and practice*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005: 67-78.
47. Del Gaizo DJ, Kancherla V, Sporer SM, Paprosky WG: Tantalum augments for Paprosky IIIA defects remain stable at midterm followup. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470(2): 395-401.
48. Howard JL, Kuder J, Lewallen DG, Hanssen AD: Early results of the use of tantalum femoral cones for revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93(5): 478-484.
49. Lachiewicz PF, Bolognesi MP, Henderson RA, Soileau ES, Vail TP: Can tantalum cones provide fixation in complex revision knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470(1): 199-204.
50. Sweet FA, Roh M, Sliva C: Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36(24): 2084-2088.
51. Villanueva-Martinez M, De la Torre-Escudero B, Rojo-Manaute JM, Rios-Luna A, Chana-Rodríguez F: Tantalum cones in revision total knee arthroplasty. A promising short-term result with 29 cones in 21 patients. *J Arthroplasty.* 2013; 28(6): 988-993.
52. Molinari RW, Khera OA, Molinari WJ 3rd: Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. *Eur Spine J.* 2012; 21 Suppl 4: S476-482.
53. O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, et al: Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J.* 2011; 11(7): 641-646.
54. Antoci V Jr, Adams CS, Hickok NJ, Shapiro IM, Parvizi J: Vancomycin bound to Ti rods reduces periprosthetic infection: preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 461: 88-95.
55. Parvizi J, Wickstrom E, Zeiger AR, et al: Frank Stinchfield Award. Titanium surface with biologic activity against infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2004(429): 33-38.
56. Stewart S, Barr S, Engiles J, et al: Vancomycin-modified implant surface inhibits *biofilm* formation and supports bone-healing in an infected osteotomy model in sheep: a proof-of-concept study. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94(15): 1406-1415.
57. Adams CS, Antoci V Jr, Harrison G, et al: Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on implant surfaces successfully controls osteomyelitis. *J Orthop Res.* 2009; 27(6): 701-709.
58. Fiedler J, Kolitsch A, Kleffner B, Henke D, Stenger S, Brenner RE: Copper and silver ion implantation of aluminium oxide-blasted titanium surfaces: proliferative response of osteoblasts and antibacterial effects. *Int J Artif Organs.* 2011; 34(9): 882-888.
59. Kose N, Otuzbir A, Peksen C, Kiremitci A, Dogan A: A Silver Ion-doped Calcium Phosphate-based Ceramic Nanopowder-coated Prosthesis Increased Infection Resistance. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471(8): 2532-2539.
60. Chai H, Guo L, Wang X, et al: Antibacterial effect of 317L stainless steel contained copper in prevention of implant-related infection *in vitro* and *in vivo*. *J Mater Sci Mater Med.* 2011; 22(11): 2525-2535.
61. Heidenau F, Mittelmeier W, Detsch R, et al: A novel antibacterial titanium coating: metal ion toxicity and *in vitro* surface colonization. *J Mater Sci Mater Med.* 2005; 16(10): 883-888.
62. Haenle M, Fritsche A, Zietz C, et al: An extended spectrum bactericidal titanium dioxide (TiO₂) coating for metallic implants: *in vitro* effectiveness against MRSA and mechanical properties. *J Mater Sci Mater Med.* 2011; 22(2): 381-387.
63. Schaer TP, Stewart S, Hsu BB, Klivanov AM: Hydrophobic polycationic coatings that inhibit biofilms and support bone healing during infection. *Biomaterials.* 2012; 33(5): 1245-1254.
64. Ellenrieder M, Haenle M, Lenz R, Bader R, Mittelmeier W: Titanium-copper-nitride coated spacers for two-stage revision of infected total hip endoprostheses. *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* 2011; 6(1): Doc16.
65. Hansen EN, Zmistowski B, Parvizi J: Periprosthetic joint infection: what is on the horizon? *Int J Artif Organs.* 2012; 35(10): 935-950.
66. Ehrlich GD, Stoodley P, Kathju S, et al: Engineering approaches for the detection and control of orthopaedic *biofilm* infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2005(437): 59-66.
67. Uhari M, Hietala J, Tuokko H: Risk of acute otitis media in relation to the viral etiology of infections in children. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(3): 521-524.
68. Radin S, Ducheyne P: Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on titanium alloy fracture plate material. *Biomaterials.* 2007; 28(9): 1721-1729.
69. Wong SY, Moskowitz JS, Veselinovic J, et al: Dual functional polyelectrolyte multilayer coatings for implants: permanent microbicidal base with controlled release of therapeutic agents. *J Am Chem Soc.* 2012; 132(50): 17840-17848.
70. Reddy ST, Chung KK, McDaniel CJ, Darouiche RO, Landman J, Brennan AB: Micropatterned surfaces for reducing the risk of catheter-associated urinary tract infection: an *in vitro* study on the effect of sharklet micropatterned surfaces to inhibit bacterial colonization and migration of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Endourol.* 2012; 25(9): 1547-1552.