

Grupo de trabajo 11

Tratamiento con antibióticos y tiempo adecuado para realizar una artroplastía de recambio

Coordinador:
Camilo Restrepo

Directores:
Steven Schmitt (EUA), David Backstein (Internacional)

Delegados:
Bryan T Alexander, Maja Babic, Barry D Brause, John L Esterhai, Robert P Good,
Peter H Jørgensen, Paul Lee, Camelia Marculescu, Claudio Mella, Carsten Perka,
Aidin Eslam Pour, Harry E Rubash, Tomoyuki Saito, Rolando Suárez, Robert Townsend,
I Remzi Tözün, Michel PJ Van den Bekerom

Pregunta 1: ¿Se puede utilizar antibioticoterapia por vía oral en lugar de intravenosa para el tratamiento inicial de una infección articular periprotésica (IAP) inmediatamente después de retirar el implante?

Consenso: Existen evidencias para apoyar la antibioticoterapia oral como una opción en el tratamiento de la IAP por su alta biodisponibilidad y porque puede atacar específicamente al agente patógeno.

Voto de los delegados: de acuerdo, 79%; en desacuerdo, 11%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: La IAP tradicionalmente ha sido tratada con antibióticos por vía intravenosa (IV) con la finalidad de obtener la mínima concentración inhibitoria en el menor tiempo posible. Una vez que este objetivo se ha logrado y hay evidencia clínica de mejoría, algunos tratamientos con antibióticos intravenosos pueden cambiarse a orales. Hay muy poca literatura sobre el uso de antibióticos orales (combinados o simples) para el tratamiento de una IAP sin una indicación inicial de terapia IV.¹⁻⁵ La mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en casos en los que se mantuvo la prótesis. Hay un estudio en el que no se utilizó ningún tratamiento oral o IV prolongado después del desbridamiento y sólo se aplicó un espaciador con cemento impregnado y antibiótico, lo que condujo a un porcentaje de erradicación de 87%.⁶ No hay datos en la literatura que apoyen de manera concluyente el uso de antibióticos orales (combinados o simples) antes de una reimplantación. Las directrices recientemente publicadas por la *Infectious Diseases Society*

of America (IDSA)⁷ sugieren que un tratamiento oral con antibióticos de alta biodisponibilidad específicos para el agente patógeno (por ejemplo, linezolid o fluoroquinolonas) puede ser una alternativa en el tratamiento inicial de ciertos casos de IAP. Algunos de los cuestionamientos que se formulan para establecer la antibioticoterapia oral como rutina en los pacientes con IAP son, en gran medida, la falta de cumplimiento del paciente para administrarla y la necesidad de utilizar el medicamento a largo plazo sin la posibilidad de monitorear su eficacia y toxicidad.

Pregunta 2: ¿Es apropiada la terapia de antibióticos orales después de haber iniciado un tratamiento IV?

Consenso: Hay evidencia de que la antibioticoterapia oral es una opción adecuada para el tratamiento de una IAP después de haber iniciado un tratamiento IV, por su especificidad y alta biodisponibilidad.

Voto de los delegados: de acuerdo, 98%; en desacuerdo, 1%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Se prefiere un tratamiento antibiótico por vía intravenosa para obtener una concentración ideal plasmática en el menor tiempo posible y cambiarlo a oral lo más pronto posible, con el fin de reducir la carga financiera al paciente o quien esté soportando los gastos, disminuir los riesgos que implica el acceso por vía IV y aumentar la posibilidad de establecer un tratamiento en casa. La mayoría de los estudios utilizan un protocolo de antibióticos por vía intravenosa durante cuatro a seis semanas, seguido de un régimen oral por dos a cuatro semanas, aunque algunos otros refieren sólo un régimen IV. Un estudio reciente reporta un esquema de antibióticos IV durante sólo 14 días, seguido de un régimen oral durante seis a ocho semanas, sin recidiva.¹¹ Nosotros apoyamos el uso de antibióticos orales después de un tratamiento IV.

Pregunta 3: ¿Cuál es la duración ideal del tratamiento antimicrobiano después de la extracción del implante infectado?

Consenso: No hay evidencias concluyentes sobre la duración ideal del tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, recomendamos una terapia de dos a seis semanas.

Voto de los delegados: de acuerdo, 93%; en desacuerdo, 5%; abstenciones, 2%. (Consenso fuerte.)

Justificación: No se conoce la duración ideal del tratamiento antibiótico (IV solo o IV y oral combinados). La disminución en el tiempo del uso de antibióticos reduce el costo y el desarrollo de las resistencias, así como las complicaciones inherentes a una terapia simple o combinada.⁸⁻¹⁶ En la mayor parte de la literatura se recomienda la terapia antimicrobiana con una duración entre 6 y 12 semanas. En un estudio prospectivo no aleatorizado, Bernard y colaboradores¹⁷ llegaron a la conclusión de que seis semanas de tratamiento (con una semana de régimen IV) son suficientes para controlar la infección, pero este estudio incluye grupos de pacientes tratados con lavado y desbridamiento (L + D) en un tiempo con cambio de prótesis y en dos tiempos para el cambio de la artroplastía. Otros investigadores han sugerido una terapia parenteral más corta; Stockley y su grupo⁶ utilizaron un tratamiento IV durante dos semanas, sin vía oral después del desbridamiento y con colocación de un espaciador de cemento impregnado con antibiótico, con lo que reportan una tasa de erradicación de 87%.

Pregunta 4: ¿Cómo debería determinarse la duración del tratamiento antibiótico? (marcadores inflamatorios, signos clínicos, etc.)

Consensus: No hay evidencias concluyentes acerca de cómo determinar la duración de la terapia antibiótica. Puede emplearse una combinación de signos y síntomas clínicos con la titulación de marcadores bioquímicos. Necesitamos un marcador que determine el momento ideal para realizar el reimplante.

Voto de los delegados: de acuerdo, 96%; en desacuerdo, 3%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Se ha utilizado la mejoría de los signos clínicos como un indicador del control de la infección bajo la administración de terapia antimicrobiana. Desafortunadamente, durante el tratamiento con antibióticos, la mejoría de los signos clínicos por sí misma no permite predecir de manera confiable la erradicación de la infección o determinar la duración de la terapia antibiótica. Por tal motivo, la disminución progresiva en los valores de los marcadores inflamatorios —como son la tasa de velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva— ha sido empleada en conjunto con la mejoría de los signos clínicos para determinar el momento ideal para concluir la terapia con antibióticos y hacer el reimplante.¹⁸⁻²³ Además, no se ha podido determinar ningún valor ideal de corte para que mediante estos marcadores inflamatorios se pueda predecir el momento ideal

para interrumpir el tratamiento con antibióticos o para la reimplantación,^{19,24} por lo que son necesarios otros estudios a gran escala para validar y determinar los parámetros de nuevos marcadores inflamatorios como la procalcitonina,²⁵ la esterasa leucocitaria,²⁶⁻²⁸ la interleucina-6 y otros.²⁹

Pregunta 5: ¿Debe haber un período de descanso para los antibióticos antes de la reimplantación?

Consensus: No hay evidencia concluyente que apoye la necesidad de un período de descanso entre la interrupción del tratamiento con antibióticos y la cirugía de reimplantación como un medio para asegurar que la infección se ha erradicado.

Voto de los delegados: de acuerdo, 74%; en desacuerdo, 22%; abstenciones, 4%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Aunque Bejon y asociados³⁰ no encontraron evidencias para apoyar la utilidad clínica de un período sin antibióticos, lo hicieron a través de un análisis retrospectivo publicado antes de que la nueva definición de IAP por el grupo de trabajo de la *Musculoskeletal Infection Society* estuviera disponible.³¹⁻³³ En la práctica, la mejoría de los signos clínicos con frecuencia es utilizada como un indicador del control de la infección y de la eficacia de la terapia antimicrobiana. Sin embargo, esta mejoría puede persistir sólo mientras la terapia antimicrobiana está siendo aplicada y es deseable identificar si persiste la infección antes de colocar el nuevo implante. Por esta razón, algunos médicos consideran que un período de descanso en el uso de antibióticos abre la oportunidad para observar, sobre la marcha, si la estabilidad o mejoría clínica es un indicador de que la infección se ha erradicado, mientras que un deterioro indicaría recurrencia. No hay evidencia concluyente que apoye el tiempo ideal que debe durar este período de descanso.

Pregunta 6: ¿El uso conjunto de la rifampicina con una terapia antimicrobiana IV, seguido del retiro del implante infectado conduce a una más rápida y definitiva erradicación de una infección por estafilococos, particularmente del *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (EARM)?

Consensus: No hay evidencia que apoye que el uso conjunto de rifampicina con una terapia antimicrobiana IV sea un tratamiento previo al retiro del implante más adecuado que el empleo de agentes solos.

Voto de los delegados: de acuerdo, 77%; en desacuerdo, 18%; abstenciones, 5%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Hay suficientes evidencias para apoyar el uso de rifampicina en combinación con otros antibióticos para el tratamiento de la IAP, especialmente cuando se conserva el implante.^{1,34,35} En cambio, cuando el implante infectado ha sido retirado, la evidencia que apoya su uso es menos convincente. La rifampicina no se usa como monoterapia debido a que tiene un límite muy bajo para que los gérmenes desarrollen resistencia.³⁶ Existen limitantes

para el uso rutinario de este medicamento, ya que tiene una alta interacción con otros medicamentos y muchos efectos adversos, entre los que se cuentan: la tinción de las secreciones corporales de color naranja, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad y otros menos comunes.³⁷ Es un inductor importante de las enzimas hepáticas y, por lo tanto, incrementa el metabolismo de muchos otros medicamentos, tales como antibióticos y fungicidas, anticoagulantes (incluyendo la warfarina y los inhibidores orales directos de la trombina) e inmunosupresores.³⁸

Pregunta 7: ¿Cuál es el momento óptimo para iniciar un tratamiento con rifampicina?

Consenso: No hay evidencias concluyentes acerca del mejor momento para iniciar el tratamiento con rifampicina. Sin embargo, antes de iniciar la administración de este medicamento, debe haberse establecido perfectamente bien la administración de un esquema antimicrobiano por vía oral. Los efectos colaterales y las interacciones con otros medicamentos deben ser contemplados desde el inicio y hasta el final de la terapia.

Voto de los delegados: de acuerdo, 83%; en desacuerdo, 11%; abstenciones, 6%. (Consenso fuerte.)

Justificación: No hay estudios que aborden el momento ideal de iniciar la terapia con rifampicina. En algunos casos en que la bacteriemia está presente, se ha desarrollado una rápida resistencia a la rifampicina;³⁹ debido a este potencial para desarrollar resistencia, parece prudente detener la aplicación de rifampicina hasta que la bacteriemia se haya eliminado y/o hasta que la terapia antimicrobiana haya alcanzado concentraciones adecuadas en los tejidos. Un estudio, a través de un análisis sin varianzas, sugiere que la presencia de un absceso o un drenaje prolongado de la herida puede incrementar el riesgo de que se desarrolle una resistencia a la rifampicina,⁴⁰ pero esta asociación no ha sido confirmada en análisis multivariados. Como la rifampicina es un inductor importante de las enzimas hepáticas, es importante considerar su interacción con otros medicamentos desde el inicio y hasta el final de la terapia.

Pregunta 8: ¿Por cuánto tiempo se debe dar un tratamiento con antibióticos después de una artroplastía de recambio en un solo tiempo para tratar una IAP?

Consenso: No hay evidencias concluyentes sobre la duración ideal del tratamiento antimicrobiano en una artroplastía de revisión en un solo tiempo. Nosotros recomendamos la administración parenteral durante dos a seis semanas después del recambio en un solo tiempo y consideramos ampliar su suministro con terapia oral.

Voto de los delegados: de acuerdo, 87%; en desacuerdo, 10%; abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

Justificación: La artroplastía de recambio en un solo tiempo por IAP tiene la ventaja de ser un procedimiento mayor y único, con lo que se disminuye el costo y el riesgo de

complicaciones inherentes a múltiples cirugías.^{1,34,35} No hay evidencia disponible sobre la duración ideal de la terapia antimicrobiana.^{12,41,43} Bernard y colegas¹⁷ concluyeron que seis semanas de tratamiento con antibióticos (una con régimen IV) son suficientes para controlar la infección; sin embargo, este estudio incluyó L + D y artroplastías de recambio en dos tiempos. Las guías recientemente publicadas por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)⁷ recomiendan de dos a seis semanas de terapia antimicrobiana IV para el tratamiento específico combinado con rifampicina oral, seguidas de tres meses de rifampicina oral y ciprofloxacino o levofloxacino para una IAP por estafilococo tratada mediante una artroplastía de revisión en un solo tiempo. Para los microorganismos diferentes al estafilococo, las guías de la IDSA recomiendan una terapia inicial IV por cuatro a seis semanas y, aunque muchos médicos la emplean, no hay unanimidad en cuanto a una terapia antimicrobiana oral en estos casos.

Pregunta 9: ¿Hay un papel para los antibióticos locales intraarticulares en el tratamiento después de un reimplante? Si es así, ¿cuáles son las indicaciones?

Consenso: No hay evidencia concluyente para apoyar el uso de una terapia con antibióticos locales intraarticulares, por lo que se necesita producir evidencias que apoyen su uso.

Voto de los delegados: de acuerdo, 95%; en desacuerdo, 4%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Los estudios de Whiteside y colaboradores^{44,45} sugieren buenos resultados cuando se usa la terapia con antibióticos intraarticularmente. Sin embargo, estas series fueron pequeñas, retrospectivas y describen a las mismas cohortes. Además, los estudios no utilizaron análisis multivariados para aislar la terapia antimicrobiana intraarticular como un factor independiente que mejore el resultado de la intervención quirúrgica.

Pregunta 10: ¿Cuál es el tratamiento antibiótico óptimo para una IAP con cultivo negativo?

Consenso: No hay evidencia concluyente acerca del tratamiento óptimo con antibióticos para los pacientes con IAP con cultivo negativo. Nosotros recomendamos un tratamiento con antibióticos de amplio espectro que cubra microorganismos Gram negativos y Gram positivos (incluyendo SARM), así como organismos anaerobios. En los pacientes con sospecha de infección por hongos debe considerarse la cobertura contra el hongo más común.

Voto de los delegados: de acuerdo, 91%; en desacuerdo, 8%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: La incidencia de IAP con cultivo negativo varía de 3 a 35%. Publicaciones previas han demostrado un gran éxito en el control de la infección en los pacientes con IAP con cultivo negativo, lo que sugiere que la negatividad del cultivo puede no ser un predictor negativo de falla.⁴⁶ En

cuanto a la selección de antibióticos, un estudio que evaluó el control de la infección en IAP tratadas quirúrgicamente con artroplastía de recambio en dos etapas demostró que había diferencias entre los pacientes con cultivo negativo tratados con vancomicina en el postoperatorio y aquéllos en los que el cultivo fue positivo.⁴⁷ En una encuesta sobre enfermedades infecciosas, ante una lista de posibles combinaciones de antibióticos para el tratamiento de una IAP con cultivo negativo en los miembros inferiores, los médicos mostraron una preferencia por la vancomicina y ceftriaxona o fluoroquinolona.⁴⁸

Pregunta 11: ¿Es necesaria una aspiración articular antes de la reimplantación?

Consenso: No hay evidencia concluyente para apoyar el que se tenga que hacer una aspiración antes del recambio. Sólo puede ser útil en casos seleccionados. Lo que no recomendamos es la infiltración de ningún líquido dentro de la articulación afectada y la reaspiración cuando se ha tenido un aspirado inicial seco.

Voto de los delegados: de acuerdo, 89%; en desacuerdo, 8%; abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

Justificación: En la actualidad no existe una regla que señale el momento óptimo cuando la IAP ha sido controlada o erradicada, para realizar el recambio ni cuando la IAP ha sido controlada o erradicada. La aspiración articular antes del recambio puede proporcionar información muy útil acerca del estado de la infección en la articulación. Si los parámetros del líquido sinovial son anormales (umbral a ser determinado), el cirujano tratante puede retrasar la reimplantación o someter al paciente a más tratamiento después de la reimplantación.^{19,49-51} Esta sugerencia es limitada, ya que puede haber muy poco líquido en los pacientes que tienen instalado un espaciador de cemento y su aspiración frecuentemente será nula. También cabe la posibilidad de que se obtenga líquido del espacio periarticular en lugar del intraarticular. No hay evidencia de que la infiltración de líquido o solución salina estéril en la articulación, seguida de su reaspiración aumente los agentes patógenos en cultivos ni de que el lavado de la articulación tenga algún papel en el aislamiento del microorganismo infectante. Otros parámetros para el análisis del líquido sinovial, como la cuenta diferencial de células blancas y de neutrófilos, no pueden ser llevados a cabo cuando se analiza el líquido de lavado.

Bibliografía

- Farhad R, Roger PM, Albert C, et al: Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29(2): 217-222.
- Gómez J, Canovas E, Baños V, et al: Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(9): 4308-4310.
- Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, et al: Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(1): 350-355.
- Toma MB, Smith KM, Martin CA, Rapp RP: Pharmacokinetic considerations in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Orthopedics*. 2006; 29(6): 497-501.
- Trampuz A, Zimmerli W: Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: prophylaxis and treatment. *Drugs*. 2006; 66(8): 1089-1105.
- Stockley I, Mockford BJ, Hoad-Reddick A, Norman P: The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2008; 90(2): 145-148.
- Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(1): e1-e25.
- Bertazzoni-Minelli E, Caveiari C, Benini A: Release of antibiotics from polymethylmethacrylate cement. *J Chemother*. 2002; 14(5): 492-500.
- Dubee V, Zeller V, Lhotellier L, et al: Continuous high-dose vancomycin combination therapy for methicillin-resistant staphylococcal prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(2): E98-105.
- Masri BA, Panagiotopoulos KP, Greidanus NV, Garbuz DS, Duncan CP: Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007; 22(1): 72-78.
- Darley ES, Bannister GC, Blom AW, Macgowan AP, Jacobson SK, Alfouzan W: Role of early intravenous to oral antibiotic switch therapy in the management of prosthetic hip infection treated with one- or two-stage replacement. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(10): 2405-2408.
- Esposito S, Esposito I, Leone S: Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(11): 2570-2575.
- Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, Lee MS, Shih HN, Yang WE: Two-stage revision hip arthroplasty for infection: comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A(9): 1989-1997.
- McKenna PB, O'Shea K, Masterson EL: Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 129(4): 489-494.
- Senthi S, Munro JT, Pitto RP: Infection in total hip replacement: meta-analysis. *Int Orthop*. 2011; 35(2): 253-260.
- Whittaker JP, Warren RE, Jones RS, Gregson PA: Is prolonged systemic antibiotic treatment essential in two-stage revision hip replacement for chronic Gram-positive infection? *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91(1): 44-51.
- Bernard L, Legout L, Zurcher-Pfund L, et al: Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect*. 2010; 61(2): 125-132.
- Glassman AH, Lachiewicz PF, Tanzer M, eds: Orthopaedic knowledge update 4: hip and knee reconstruction. 4th ed. American Academy of Orthopaedics; 2011.
- Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ: What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469(4): 1002-1008.
- Larsson S, Thelander U, Friberg S: C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1992; (275): 237-242.
- Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG: Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90(9): 1869-1875.
- Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ: Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty*. 2010; 25(Suppl 6): 87-91.
- Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP: 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(5): 672-683.

24. Ghanem E, Antoci V Jr, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J: The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(6): e444-449.
25. Pundiche M, Sarbu V, Unc OD, et al: Role of procalcitonin in monitoring the antibiotic therapy in septic surgical patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2012; 107(1): 71-78.
26. Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B, Jung KA: Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2011; 26(Suppl 6): 99-103 e101.
27. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E: Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 93(24): 2242-2248.
28. Parvizi J, Walinchus L, Adeli B: Molecular diagnostics in periprosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*. 2011; 34(9): 847-855.
29. Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A, et al: Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(8): 2017-2023.
30. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, et al: Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(3): 569-575.
31. Hozack WJ, Parvizi J: New definition for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2011; 26(8): 1135.
32. Parvizi J: New definition for periprosthetic joint infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2011; 40(12): 614-615.
33. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al: New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469(11): 2992-2994.
34. Esposito S, Leone S, Bassetti M, et al: Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection*. 2009; 37(6): 478-496.
35. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998; 279(19): 1537-1541.
36. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE: Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004; 351(16): 1645-1654.
37. San Juan R, Garcia-Reyne A, Caba P, et al: Safety and efficacy of moxifloxacin monotherapy for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(12): 5161-5166.
38. Forrest GN, Tamura K: Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(1): 14-34.
39. Lai CC, Tan CK, Lin SH, Liao CH, Huang YT, Hsueh PR: Emergence of rifampicin resistance during rifampicin-containing treatment in elderly patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(5): 1001-1003.
40. Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, et al: Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection*. 2013; 41(2): 431-437.
41. Rudelli S, Uip D, Honda E, Lima AL: One-stage revision of infected total hip arthroplasty with bone graft. *J Arthroplasty*. 2008; 23(8): 1165-1177.
42. Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F, Menschik F: One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *J Bone Joint Surg Br*. 2008; 90(12): 1580-1584.
43. Yoo JJ, Kwon YS, Koo KH, Yoon KS, Kim YM, Kim HJ: One-stage cementless revision arthroplasty for infected hip replacements. *Int Orthop*. 2009; 33(5): 1195-1201.
44. Whiteside LA, Nayfeh TA, LaZear R, Roy ME: Reinfected revised TKA resolves with an aggressive protocol and antibiotic infusion. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470(1): 236-243.
45. Whiteside LA, Peppers M, Nayfeh TA, Roy ME: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in TKA treated with revision and direct intra-articular antibiotic infusion. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469(1): 26-33.
46. Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H: Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. *J Arthroplasty*. 2013; 28(6): 899-903.
47. Huang R, Hu CC, Adeli B, Mortazavi J, Parvizi J: Culture-negative periprosthetic joint infection does not preclude infection control. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470(10): 2717-2723.
48. Marschall J, Lane MA, Beekmann SE, Polgreen PM, Babcock HM: Current management of prosthetic joint infections in adults: results of an Emerging Infections Network survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41(3): 272-277.
49. Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J: Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467(7): 1699-1705.
50. Lonner JH, Siliski JM, Della Valle C, DiCesare P, Lotke PA: Role of knee aspiration after resection of the infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2001; 30(4): 305-309.
51. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS: Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am*. 2000; 82-A(11): 1552-1557.