

## Grupo de trabajo 14

## Tratamiento antibiótico oral

Coordinador:

Patrick O'Toole

Directores:

Osmon Douglas (US), Alex Soriano (Internacional)

Delegados:

Jan-Erik Berdal, Mathias Bostrum, Rafael Franco-Cendejas, De Young Huang, Charles Nelson, F Nishisaka, Brian Roslund Cassandra, D Salgado, Robert Sawyer, John Segreti, Eric Senneville, Xian Long Zhang

## Introducción

Este panel ha revisado la indicación y duración de los antibióticos orales para la infección articular periprotésica (IAP) en las siguientes situaciones:

- 1) En la IAP (aguda, temprana o tardía) tratada con desbridamiento sin retiro del implante y con recambio de los componentes modulares, siempre y cuando los componentes se puedan retirar de forma segura. En general, estas infecciones no requieren tratamiento antibiótico supresor (TAS), entendida como el empleo de antibióticos orales para el tratamiento de la recidiva de los síntomas y/o falla de la función en pacientes portadores de material protésico.
- 2) Las indicaciones para el uso de TAS incluyen:
  - a) A los pacientes que rechazan el tratamiento quirúrgico.
  - b) A los pacientes que no pueden tratarse quirúrgicamente debido a un alto riesgo por comorbilidades.
  - c) A los pacientes tratados con cirugía inadecuada, tales como: 1) desbridamiento sin la extracción del implante en IAP crónica o, 2) desbridamiento sin la extracción del implante en la etapa aguda (temprana o tardía), pero sin recambio de los componentes protésicos.
  - d) A los pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico adecuado durante la IAP aguda, pero reciben tratamiento antibiótico incorrecto en las siguientes situaciones:
    - d. 1) No recibieron rifampicina en una infección por *Staphylococcus sp.*
    - d. 2) En una IAP ocasionada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).
    - d. 3) No recibieron una fluoroquinolona en infecciones ocasionadas por Gram negativos.

- d. 4) En las infecciones por hongos.
- e) En pacientes en quienes se sospecha que la infección no se ha erradicado según los datos clínicos, de laboratorio o de imagen.

**Pregunta 1:** ¿Cuáles son los antibióticos o combinaciones adecuadas de los mismos, para suministrar oralmente después de un tratamiento quirúrgico para una IAP (aguda temprana o tardía) en la que se ha conservado el implante?

**Consenso:** Siempre que sea posible, se deben prescribir tratamientos que contengan rifampicina en infecciones ocasionadas por Gram positivos y las fluoroquinolonas en infecciones por Gram negativos. No hay consenso en relación con cuándo se debe iniciar la rifampicina.

**Votos de los delegados:** de acuerdo, 87%; en desacuerdo, 7%; abstenciones, 6%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** En una IAP aguda, el desbridamiento y la retención del implante se asocian con una amplia variación en cuanto a sus tasas de éxito. Una vez que se ha tomado la decisión de cambiar a tratamientos orales, se deben utilizar combinaciones de antibióticos. Las razones de esta variabilidad son: 1) las características de los pacientes, 2) la técnica quirúrgica, incluyendo el recambio del componente modular de polietileno y 3) el tipo de antibiótico o combinaciones de antibióticos administrados, sobre todo durante el primer mes después del desbridamiento.<sup>1,2</sup> Con el uso de rifampicina durante los primeros días de tratamiento intravenoso existe la preocupación de reducir el riesgo de seleccionar patógenos resistentes.<sup>54</sup> Las infecciones por *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos, en su mayor parte se tratan mejor con terapias combinadas.

Para conocer mejor los resultados del tratamiento con antibióticos, es necesario analizarlos de acuerdo al microorganismo aislado. En una revisión de la literatura, los estafilococos fueron los principales patógenos en 17 artí-

culos que involucraron a 525 casos con IAP tratados con desbridamiento y retención del implante. Estos estudios mostraron una tasa de éxito de 14 a 83%, con una media de 48%,<sup>3</sup> pero sólo se obtuvo 32% de buenos resultados en pacientes con artritis reumatoide.<sup>4</sup> Una revisión más reciente que incluyó desbridamiento, antibióticos y la retención del implante describe una tasa de éxito inferior a 50%.<sup>5</sup> Es importante mencionar que la mayoría de los artículos incluidos en estas revisiones no utilizaron rifampicina como parte del tratamiento antibiótico. En contraste, la vancomicina intravenosa o los  $\beta$ -lactámicos fueron los antibióticos más comúnmente usados durante las primeras cuatro semanas. Los resultados *in vitro* y los modelos experimentales de infecciones relacionadas con cuerpos extraños han demostrado la importancia de la combinación de antibióticos, preferentemente con rifampicina y la pobre actividad de los mismos contra los *biofilms* bacterianos.<sup>6-11</sup> Zimmerli y cols. realizaron un estudio doble ciego donde encontraron que las infecciones agudas de implantes ortopédicos colonizadas por estafilococos tratadas con desbridamiento abierto, sin retiro del implante, seguida del suministro de una combinación de ciprofloxacino (750 mg/12 h) y rifampicina (450 mg/12 h) durante tres meses (para el tratamiento de infecciones en prótesis de cadera y de implantes ortopédicos) o durante seis meses (para infecciones de prótesis de rodilla) fueron más eficaces que la monoterapia con ciprofloxacino solo (tasas de curación de 100 y de 53% respectivamente, p < 0.05 después de 35 meses de seguimiento). Desde 2005 hasta el momento, se han publicado series de casos en las que se han utilizado combinaciones de diversos antibióticos con rifampicina y se respalda la eficacia de esta estrategia, especialmente cuando las IAPs se deben a estafilococos susceptibles a meticilina (incluyendo *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos) y a fluoroquinolonas. Cuando la terapia oral se realizó con rifampicina más fluoroquinolonas,<sup>2,12-21</sup> las tasas de éxito fueron mayores a 70%. Las dosis de rifampicina variaron de 300 mg/8 h, 450 mg/12 h, 600 mg/24 h o 10 mg/kg/12 h. La rifampicina es un antibiótico dependiente de concentración y el mejor parámetro farmacodinámico relacionado con su actividad es la Cmáx (concentración máxima)/MIC (concentración mínima inhibitoria). La administración de rifampicina en una dosis de 600 mg es más fácil y mejor tolerada, pero podría dar lugar a una mayor Cmáx/MIC, en comparación con la posología de cada 12 horas. Además, la rifampicina se añadió para destruir los *biofilms*. El tiempo de duplicación del *biofilm* de las bacterias es significativamente más largo que en la contraparte planctónica;<sup>22</sup> por lo tanto, parece razonable la administración de rifampicina una vez al día como se hace para las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*. El ciprofloxacino y el levofloxacino son las fluoroquinolonas más utilizadas. La experiencia con ciprofloxacino es mayor; sin embargo, el levofloxacino tiene una biodisponibilidad oral más alta y de mayor acción contra estafilococos. El moxifloxacino es más activo que el levofloxacino contra estafilococos, pero la rifampicina reduce la concentración

sérica de moxifloxacino.<sup>23</sup> La rifampicina también reduce la concentración sérica de clindamicina, clotrimoxazol<sup>24,25</sup> y linezolid;<sup>26</sup> por lo tanto, es necesario un seguimiento estrecho cuando se utilizan estas combinaciones.

La experiencia clínica en IAP producida por cepas resistentes a la meticilina es escasa, pero la información disponible sugiere buenos resultados contra estafilococos resistentes a la meticilina (SARM) cuando se utilizan combinaciones con rifampicina.<sup>27</sup> Por otro lado, la experiencia con SARM, donde la mayoría de estos pacientes fueron tratados con vancomicina intravenosa, mostraron una mayor tasa de fracaso,<sup>14,28-30</sup> sin embargo, se cuenta con cierta experiencia clínica con el uso de linezolid con o sin rifampicina en pacientes con IAP aguda ocasionada por SARM, que además fueron tratados con desbridamiento y retención del implante. La tasa media de éxito es de alrededor de 60%.<sup>31-36</sup> La toxicidad asociada con linezolid limita su administración en períodos mayores a 4-6 semanas, por lo que si se usa en mayores períodos se tienen que monitorear los niveles séricos.<sup>37</sup> La combinación de rifampicina con ácido fusídico o cotrimoxazol obtuvo una tasa de éxito de 67%,<sup>38</sup> o de 60%,<sup>39</sup> respectivamente. De hecho, los últimos resultados *in vitro* muestran que las combinaciones de antibióticos orales como linezolid, ácido fusídico, rifampicina o minociclina tienen buena actividad contra las *biofilms* de *S. aureus*, empero, se necesita mayor experiencia clínica.

Las IAP ocasionadas por estreptococos sensibles a la penicilina, tratados con penicilina o ampicilina por vía intravenosa han sido asociadas con un alto índice de éxito.<sup>41</sup> En este artículo, sólo dos de cada 19 pacientes fallaron, ambos tenían IAP debido a estreptococos del grupo B (n = 7, con tasa de fracaso de 28.5%). Por el contrario, un reciente estudio de revisión retrospectiva analizó a 31 IAPs infectadas con estreptococos tratadas con DAIR, que describe una tasa de fracaso de 67%, similar al resto de los casos de IAP, donde la tasa de fracaso fue de 71%.<sup>42</sup> Sin embargo, no se proporcionaron detalles acerca de la terapia con antibióticos. Los resultados clínicos sobre IAP debidas a enterococos se limitan a un artículo que describe una tasa de éxito de 80% usando el desbridamiento con retención del implante junto con ampicilina intravenosa con o sin gentamicina.<sup>43</sup> La tasa de éxito fue similar en los grupos con combinaciones y en los grupos con monoterapia, pero la nefrotoxicidad fue significativamente mayor entre los que recibieron aminoglucósidos. La experiencia con antibióticos orales es escasa en IAP por estreptococos y enterococos, pero es razonable utilizar un  $\beta$ -lactámico con alta biodisponibilidad oral (amoxicilina para enterococos). Desde que se conoce que la rifampicina actúa contra estreptococos, se recomienda la adición de ésta. De hecho, estudios *in vitro* recientes mostraron que linezolid o ciprofloxacino combinados con rifampicina tienen mejor acción contra los *biofilms* de enterococos que la combinación de ampicilina sola o ampicilina más rifampicina.<sup>44</sup> Por lo tanto, estas combinaciones son posibles alternativas.

Las evidencias de IAP debidas a microorganismos Gram negativos son escasas, pero la información disponible sugiere que al incluir una fluoroquinolona (por vía oral o intravenosa), la tasa de éxito es mayor a 80%.<sup>45,46</sup>

En general, la terapia supresora con antibióticos (TSA) sola, no es un tratamiento muy exitoso para las IAPs. Como resumen, la prescripción del tratamiento antibiótico después de un desbridamiento se relaciona con sus resultados para frenar la infección. Los resultados clínicos de estudios observacionales sugieren que los esquemas de tratamiento que utilizaron rifampicina contra IAP por Gram positivos y las fluoroquinolonas contra IAP por Gram negativos se asocian con tasas de éxito aceptables. Los resultados clínicos son escasos con otros esquemas antimicrobianos cuando hay bacterias resistentes y cuando el paciente es alérgico o presenta efectos adversos. Algunos de los resultados con linezolid,<sup>18,32-35</sup> clotrimoxazol<sup>39</sup> y moxifloxacino,<sup>47</sup> utilizados como monoterapia contra PJI por estafilococos han mostrado resultados relativamente buenos. En algunas ocasiones, el uso de rifampicina no es factible, debido, por ejemplo, a sus interacciones con otros medicamentos.

### Pregunta 2: ¿Cuánto tiempo debe durar el tratamiento con antibióticos en una IAP aguda tratada con desbridamiento y retención del implante?

**Consenso:** La duración del tratamiento intravenoso y oral es una interrogante que continúa sin resolverse y no existe ningún ensayo clínico que compare diversas duraciones de tratamiento con antibióticos.

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

**Justificación:** La experiencia clínica en osteomielitis que incluye las infecciones en implantes ortopédicos, ha demostrado que la terapia oral o el cambio temprano a esta terapia es tan eficaz como la terapia intravenosa.<sup>48-50</sup> La mayoría de los autores consideran entre dos y seis semanas de tratamiento intravenoso, seguido de tres meses de antibióticos orales en la artroplastía total de cadera o de seis meses en la artroplastía total de rodilla.<sup>26,51,52</sup> Considerando la alta biodisponibilidad (> 90%) de antibióticos orales como la rifampicina, fluoroquinolonas, clotrimoxazol, tetraciclinas, ácido fusídico, clindamicina o linezolid y la pobre actividad contra los *biofilms* bacterianos de los antibióticos intravenosos más comúnmente utilizados como son los β-lactámicos o los glicopéptidos;<sup>8,53</sup> es razonable recomendar un período limitado de administración intravenosa sólo de los primeros cinco a 10 días, con el fin de reducir la inoculación bacteriana en el tejido periprotésico. Es recomendable un cambio temprano a terapia oral con antibióticos de alta biodisponibilidad. Este esquema permite un rápido egreso hospitalario y evita los problemas asociados con los catéteres endovenosos. La duración total de 3 ó 6 meses del tratamiento antibiótico se basa en experiencias clínicas.<sup>14,17-19</sup> Otra serie reporta una duración media con terapia oral de 1.5 años.<sup>14</sup> En ambos casos, la tasa de éxito fue mayor a 70%. Otros autores utilizan pe-

ríodos de tiempo notablemente más cortos (en general ≤ 3 meses), lo cual también ha mostrado tasas de éxito mayores a 70%.<sup>3,22,54</sup> Estos resultados sugieren que más de tres meses de tratamiento no mejoran la resolución de PJI aguda cuando también se ha hecho un desbridamiento y se ha retenido el implante. En un estudio clínico aleatorizado, reciente (este reporte se presentó en la *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, en Denver 2013, por Lora-Tamayo), efectuado en pacientes con IAP aguda temprana por estafilococos que recibieron seis semanas (n = 22) o 12 semanas (n = 17) de levofloxacino más rifampicina, no se observó ninguna diferencia en la tasa de fracaso después de un año de seguimiento. La proteína C-reactiva (PCR) no es un predictor exacto del resultado de los pacientes después de un desbridamiento.<sup>55</sup> Por lo tanto, la exploración física y los síntomas son la guía en cuanto a la duración del tratamiento antibiótico. De acuerdo con la literatura, cuando un esquema de antibióticos en el primer mes de desbridamiento incluye rifampicina contra una infección por Gram positivos<sup>13-22</sup> o una fluoroquinolona contra Gram negativos,<sup>45,46</sup> los buenos resultados se asocian con una duración de tres meses.<sup>22,46,54</sup> Algunos resultados preliminares sugieren que una duración más corta podría ser adecuada. Sin embargo, se necesita más información para confirmar lo anterior.

### Pregunta 3: ¿Cuál es el papel de la combinación de antibióticos para tratar IAP sin una intervención quirúrgica adecuada?

**Consenso:** No se recomienda sólo la administración de antibióticos y desbridamiento abierto, sin necesidad de retirar el implante en las IAPs crónicas.

**Votos de los delegados:** de acuerdo, 84%; en desacuerdo, 14%; abstenciones, 2%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** la terapia supresora con antibióticos (TSA) se define como el empleo de antibióticos orales para el tratamiento de la recidiva de los síntomas y/o falla de la función en pacientes portadores de material protésico.

El tratamiento sólo con antibióticos como monoterapia en IAP se asocia con un alto índice de fracaso.<sup>56</sup> La tasa de fracaso es mayor cuando la IAP cumple con todos los criterios que la califican como infección crónica; incluso cuando los pacientes se someten a desbridamiento sin retiro del implante.<sup>13,57</sup> Sin embargo, debe considerarse que no hay otras alternativas para este tipo de conducta cuando los pacientes:

- Rechazan el tratamiento quirúrgico.
- No pueden ser operados debido a un alto riesgo quirúrgico asociado con comorbilidades.
- Han sido tratados con cirugía inadecuada, como por ejemplo:
  - Desbridamiento sin retiro del implante en IAP crónica tardía.
  - Desbridamiento sin retiro del implante en IAP aguda (temprana o tardía), pero sin recambio de los componentes.

- d) Cuando son portadores de una infección que no ha sido erradicada de acuerdo con los resultados clínicos, de laboratorio o de imagen.
- e) El paciente es funcional, pero el retiro del implante puede representar de forma secundaria un aumento en la discapacidad.

En estos casos es altamente recomendable identificar los microorganismos antes de iniciar algún esquema de antibióticos. Si se toma en cuenta la baja probabilidad de erradicar la infección y la limitada experiencia clínica existente, los autores recomiendan adoptar las siguientes etapas de tratamiento antibiótico: 1) inducción a la remisión y 2) la supresión a largo plazo.

La principal recomendación es iniciar con un antibiótico oral potente o con una combinación de antibióticos endovenosos; los ejemplos para lo anterior se enumeran en la *tabla 1* e incluyen a la rifampicina para los casos con infección por Gram positivos o la fluoroquinolona para los casos infectados por Gram negativos. La primera fase del tratamiento antibiótico se debe mantener al menos tres meses o hasta que los signos clínicos de la infección desaparezcan y los parámetros sistémicos inflamatorios se normalicen (por ejemplo: proteína C-reactiva o la velocidad de sedimentación de globular). Despues de este período, se debe iniciar una monoterapia de supresión oral a largo plazo con antibióticos que

tengan un buen perfil de seguridad y alta biodisponibilidad oral.

#### Pregunta 4: ¿Cuánto tiempo se debe administrar la terapia de supresión?

**Consenso:** No se cuenta con un consenso sobre el tiempo que los pacientes deben recibir tratamiento antibiótico supresor, pero existe consenso en que el tratamiento debe ser individualizado.

**Voto de los delegados:** de acuerdo, 94%; en desacuerdo, 4%; abstenciones, 2%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** Idealmente, la terapia supresiva se debe administrar para el resto de la vida del paciente. No hay experiencia clínica sobre las consecuencias de interrumpir la TAS, ni sobre el riesgo de recaída o diseminación de la infección con sepsis secundaria. Sin embargo, la experiencia en osteomielitis crónica sugiere que estas infecciones son, en general, localizadas.

Cuando se compararon diversos estudios, la duración media de la etapa supresiva con antibióticos por vía oral fue de aproximadamente 23 meses. Existen algunos estudios publicados que utilizan un rango de supresión oral de cuatro a 100 meses en pacientes con IAP crónica,<sup>58-61</sup> que presentan tasas de éxito > 60% después de períodos prolongados de seguimiento; sin embargo, otros autores no observaron resultados similares y reportaron una tasa alta

**Tabla 1. Principales antibióticos orales para el tratamiento de infecciones protésicas.**

Antibiotico	BD (%)	Dosis	Efectos adversos
Penicillina V	60	0.5-1 g/6-8 horas	
Amoxicillina	80	1 g/8 horas	
Amoxicillina-clavulanato	75 *	875-125 mg/8 horas	
Cloxacillina	50-70	0.5-1 g/4-6 horas	
Cefalexina	> 90	0.5-1 g/6-8 horas	
Cefadroxilo	> 90	0.5-1 g/8-12 horas	
Ciprofloxacino	75	500-750 mg/12 horas	Toxicidad hepática. Tendinitis aquilea/ruptura del tendón de Aquiles, neuropatía irreversible. Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>
Levofloxacino	> 95	500-750 mg/24 horas	
Clindamicina	90	300 mg/8 horas	Molestias gastrointestinales. Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>
Rifampicina***	90 **	10-20 mg/kg/24-12 horas	Toxicidad hepática. Rash cutáneo. Molestias gastrointestinales
Doxiciclina	95	100 mg/12 horas	Hiperpigmentación cutánea. Toxicidad hepática
Minociclina	95	100 mg/12 horas	Alteraciones hematológicas (leucopenia, anemia). Rash cutáneo. Evitar el uso de cumarínicos
Clotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)	90/90	160/800 mg/8-12 horas	Alteraciones hematológicas. (Trombocitopenia, anemia). Evitar el uso con antidepresivos tricíclicos
Linezolid	100	600 mg/12 horas	Toxicidad hepática
Ácido fusídico****	90	0.5-1 g/8-12 horas	Toxicidad hepática
Fluconazol	> 90	400 mg/24 horas	Toxicidad hepática. Inhibición de la enzima CYP3A4

BD = biodisponibilidad. \* Referente al clavulanato. \*\* Cuando se toma en ayuno. \*\*\* Siempre utilizar como terapia combinada. \*\*\*\* No disponible en EUA.

de eventos adversos asociados con el tratamiento crónico con antibióticos.

**Pregunta 5: ¿Qué antibióticos podrían ser útiles para el tratamiento supresivo con base en el tipo de microorganismo?**

**Consenso:** No existe consenso sobre cuáles son los antibióticos apropiados para la terapia oral supresiva. El antibiótico debe elegirse de acuerdo con el patrón de susceptibilidad del microorganismo aislado, preferiblemente a partir de muestras por aspiración de la articulación o del desbridamiento quirúrgico. Se proporciona la lista de antibióticos potenciales y sus dosis.

**Voto de los delegados:** de acuerdo, 97%; en desacuerdo, 3%; abstenciones, 0%. (Consenso fuerte.)

**Bibliografía**

1. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, et al: A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2012; 56(2): 182-194.
2. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP: Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; (404): 125-131.
3. 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.
4. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW: Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2005; 19(4): 885-914.
5. Berbari EF, Osmon DR, Duffy MC, et al: Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(2): 216-223.
6. Fehring TK, Odum SM, Berend KR, et al: Failure of irrigation and debridement for early postoperative periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 471(1): 250-257.
7. Baldoni D, Haschke M, Rajacic Z, Zimmerli W, Trampuz A: Linezolid alone or combined with rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in experimental foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(3): 1142-1148.
8. Cieri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A: The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(6): 1771-1776.
9. Garrigos C, Murillo O, Euba G, et al: Efficacy of usual and high doses of daptomycin in combination with rifampin versus alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(12): 5251-5256.
10. Monzon M, Oteiza C, Leiva J, Lamata M, Amorena B: Biofilm testing of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates: low performance of vancomycin in relation to other antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002; 44(4): 319-324.
11. Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh A, Massias L, Cremieux AC: Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(10): 4589-4593.
12. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z: Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 33(5): 959-967.
13. Barberan J, Aguilar L, Carroquino G, et al: Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med.* 2006; 119(11): 993 e997-910.
14. Byren I, Bejon P, Atkins BL, et al: One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63(6): 1264-1271.
15. Cobo J, Miguel LG, Euba G, et al: Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(11): 1632-1637.
16. El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, et al: Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(8): 961-967.
17. Giulieri SG, Gruber P, Ochsner PE, Zimmerli W: Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection.* 2004; 32(4): 222-228.
18. Laffer RR, Gruber P, Ochsner PE, Zimmerli W: Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(5): 433-439.
19. Senneville E, Joulie D, Legout L, et al: Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(4): 334-340.
20. Soriano A, Garcia S, Bori G, et al: Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(9): 930-933.
21. Soriano A, Garcia S, Ortega M, et al: Treatment of acute infection of total or partial hip arthroplasty with debridement and oral chemotherapy. *MedClin (Barc).* 2003; 121(3): 81-85.
22. Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, et al: Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(3): 439-444.
23. Anderl JN, Zahller J, Roe F, Stewart PS: Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(4): 1251-1256.
24. Nijland HM, Ruslami R, Suroto AJ, et al: Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(8): 1001-1007.
25. Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD, Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N: Continuous clindamycin infusion, an innovative approach to treating bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(1): 88-92.
26. Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, et al: Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and *in vitro* approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51(2): 229-236.
27. Tornero E, Garcia-Oltra E, Garcia-Ramiro S, et al: Prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Int J Artif Organs.* 2012; 35(10): 884-892.
28. Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, et al: The fate of acute methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty.* 2009; 24(6 Suppl): 101-104.
29. Ferry T, Uckay I, Vaudaux P, et al: Risk factors for treatment failure in orthopedic device-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(2): 171-180.
30. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE: Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 461: 48-53.
31. Bassetti M, Vitale F, Melica G, et al: Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(3): 387-390.
32. Gomez J, Canovas E, Banos 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.
33. Rao N, Hamilton CW: Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59(2): 173-179.

34. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER: Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; (427): 67-71.
35. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM: Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(9): 1137-1144.
36. Soriano A, Gomez J, Gomez L, et al: Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(5): 353-356.
37. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, et al: Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(11): 4605-4610.
38. Peel TN, Busing 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.* 2012; 57(1): 350-355.
39. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, et al: Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(12): 3086-3091.
40. Wu WS, Chen CC, Chuang YC, et al: Efficacy of combination oral antimicrobial agents against biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013; 46(2): 89-95.
41. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, Hanssen AD, Keating MR: Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(7): 845-849.
42. Odum SM, Fehring TK, Lombardi AV, et al: Irrigation and debridement for periprosthetic infections: does the organism matter? *J Arthroplasty.* 2011; 26(6 Suppl): 114-118.
43. El Helou OC, Berbari EF, Marculescu CE, et al: Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy? *Clin Infect Dis.* 2008; 47(7): 903-909.
44. Holmberg A, Morgelin M, Rasmussen M: Effectiveness of ciprofloxacin or linezolid in combination with rifampicin against *Enterococcus faecalis* in biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(2): 433-439.
45. Aboltins CA, Dowsey MM, Busing KL, et al: Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(6): 862-867.
46. Martinez-Pastor JC, Munoz-Mahamud E, Vilchez F, et al: Outcome of acute prosthetic joint infections due to Gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(11): 4772-4777.
47. 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.
48. Daver NG, Shelburne SA, Atmar RL, et al: Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect.* 2007; 54(6): 539-544.
49. Euba G, Murillo O, Fernandez-Sabe N, et al: Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(6): 2672-2676.
50. Karamanis EM, Matthaiou DK, Moraitsi LI, Falagas ME: Fluoroquinolones versus beta-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008; 33(10): E297-304.
51. 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.
52. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE: Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004; 351(16): 1645-1654.
53. Edmiston CE Jr, Goheen MP, Seabrook GR, et al: Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg.* 2006; 192(3): 344-354.
54. 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.
55. Bejon P, Byren I, Atkins BL, et al: Serial measurement of the C-reactive protein is a poor predictor of treatment outcome in prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(7): 1590-1593.
56. Bengtson S, Knutson K: The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop Scand.* 1991; 62(4): 301-311.
57. Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J: Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(11): 3043-3048.
58. Lentino JR: Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(9): 1157-1161.
59. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al: Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(4): 471-478.
60. Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL: Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2003(414): 55-60.
61. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM: Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis.* 1998; 27(4): 711-713.