

Artículo original

Aplicación profiláctica de sulfato de calcio medicado en prótesis total de cadera no cementada

Vélez-de Lachica JC,* Santos-Briones JI,** Inzunza-Sánchez JM***

Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM, Estado de México.

RESUMEN. El incremento en la cirugía de artroplastía total de cadera es motivado por muchos factores, como el aumento en la expectativa de vida, mejoría continua en la técnica quirúrgica e innovaciones en el diseño y los materiales de los implantes que, sumados, han convertido a este procedimiento en una solución efectiva a la degeneración articular, con excelentes resultados. Sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos, la infección periprotésica se ha mantenido como una de las complicaciones más devastadoras. Este estudio evalúa la aplicación profiláctica de perlas de sulfato de calcio medicadas en el canal femoral y superficie acetabular para prevenir infecciones periprotésicas en pacientes que fueron sometidos a una artroplastía total de cadera primaria no cementada contra un grupo control mediante la medición de reactantes de fase aguda y cultivo de líquido sinovial. Se sometieron al estudio 146 individuos: 67 a quienes se les aplicaron perlas de sulfato de calcio medicado y 79 a quienes se les aplicó antibiótico profiláctico intravenoso de Septiembre de 2013 a Agosto de 2016. Como método diagnóstico de infección periprotésica temprana se evaluaron la proteína C reactiva asociada a velocidad de sedimentación globular aumentada, una fístula que comunicara con la prótesis, cultivo positivo de dos o más sitios periprotésicos de líquido sinovial o tejido. Los resultados clínicos demostraron que hubo una disminución en los valores de los reac-

ABSTRACT. The increase in total hip arthroplasty occurs by many factors, such as increasing life expectancy, improving surgical technique as well as innovating the design and implant material. However, despite technological advances, peri-prosthetic infection has remained one of the most devastating complications. This study evaluates the prophylactic application of calcium sulfate pearls medicated in the femoral canal and acetabular surface to prevent peri-prosthetic infections in patients who underwent total uncemented primary hip arthroplasty against a control group by measuring acute phase reactants. 146 patients, 67 were applied calcium sulfate pearls medicated and 79 prophylactic antibiotic intravenous in the period from 2013 to 2016. To perform the diagnosis of peri-prosthetic infection was assessed PCR associated with VSG, communication between fistula and prostheses and positive culture in 2 or more different sites. There was a decrease in the values of acute-phase reactants in patients who were given calcium sulfate pearls. 14 patients presented infection in the control group and 3 in the study group. The prophylactic use of calcium sulphate pearls within the medullary canal and acetabular surface is an option for the prophylaxis of peri-prosthetic infections, however the study deserves follow-up with more patients.

Nivel de evidencia: IV

www.medigraphic.org.mx

* Profesor titular del curso de Cirugía articular, Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM, Estado de México. Especialista en Ortopedia y Traumatología. Subespecialidad: Cirugía Articular.

** Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología. Subespecialidad: Cirugía Articular.

*** Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología. Médico Residente en Cirugía Articular. ISSEMyM Tlalnepantla.

Dirección para correspondencia:

Dr. Julio Carlos Vélez-de Lachica
ISSEMyM Tlalnepantla

Avenida Ferrocarriles Núm. 88, Col. Los Reyes Ixtacala, Tlalnepantla de Baz, Estado de México.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

tantes de fase aguda en los sujetos a quienes se les aplicaron las perlas de sulfato de calcio medicado. Se encontró que 14 personas presentaron infección en el grupo con profilaxis parenteral, comparado con tres del grupo con profilaxis local con perlas de sulfato de calcio medicado; ambos grupos con ceftriaxona. Se consideró que el uso profiláctico de perlas de sulfato de calcio dentro de canal medular y la superficie acetabular es una buena opción para prevenir infecciones periprotésicas en quienes han sido sometidos a una artroplastía total de cadera primaria no cementada; sin embargo el estudio amerita seguimiento con más pacientes para tener significancia estadística.

Palabras clave: Prótesis de cadera, infección, perlas, antibiótico, prevención.

Key words: Hip prosthesis, infection, pearls, antibiotic, prevention.

Introducción

Epidemiología de las infecciones periprotésicas

Las cirugías de recambio articular son procedimientos quirúrgicos que tienen un alto índice de satisfacción en relación con su costo y han permitido una mejor calidad de vida a millones de pacientes que sufrían de artrosis.^{1,2,3,4} La innovación y mejoría continua de los implantes y las técnicas quirúrgicas han logrado disminuir las complicaciones que se presentan en estos procedimientos; sin embargo, la presencia de infección no se ha reducido, sino por el contrario, en algunos casos ha aumentado.⁵ La infección periprotésica es una complicación rara pero devastadora que está asociada a un aumento en el tiempo de estancia hospitalaria, incremento de los costos de atención y mayor morbimortalidad.⁴

Registros sobre la incidencia de infecciones periprotésicas

La siguiente información con respecto a la incidencia de las infecciones periprotésicas proviene de los registros de salud de la NIS y NCHS. Según la primera, para el 2008 se analizaron datos desde 1990 hasta 2004 y se encontró que se han realizado más artroplastías totales de rodilla que artroplastías totales de cadera. Se halló que se llevaron a cabo 5,838 artroplastías de revisión de rodilla debido a infecciones y 3,352 artroplastías de revisión de cadera; existió una incidencia de infección de 1.04%. Este análisis de información excluyó las artroplastías infectadas a las que se les realizó revisión en dos tiempos, lo que supone un déficit importante en la incidencia real en artroplastías de revisión por infección. Por tanto, en el año 2012 se analizaron nuevamente los datos, anexando procedimientos de dos tiempos de revisión de artroplastía por infección, lo que arrojó lo siguiente: para artroplastías totales de rodilla de revisión, se

pasó de 5,838 procedimientos a 10,677, y para artroplastías totales de cadera de revisión, de 3,352 a 5,933; esto concluyó en una incidencia de infecciones periprotésicas de 2.32% para procedimientos de rodilla y de 2.21% para procedimientos de cadera.⁶

La infección periprotésica puede desarrollarse en varios momentos del curso de vida del implante; típicamente, el tiempo en el que se hace el diagnóstico oscila de dos semanas del postoperatorio a tres años. El entendimiento sobre en qué período de la vida del implante se desarrollan con más frecuencia las infecciones periprotésicas es crucial para tomar medidas preventivas. En un estudio realizado por Pulido y asociados, se reportó que 27% de las infecciones periprotésicas ocurren en los primeros 30 días del postoperatorio y las 65% restantes ocurren dentro del primer año postoperatorio. En este mismo trabajo, se mencionó que el tiempo promedio para realizar el diagnóstico fue de 1.2 años. En otra investigación realizada por Malinzak, 83.7% de las infecciones periprotésicas fueron diagnosticadas a dos años del procedimiento quirúrgico, con un tiempo promedio de infección de 9.6 meses. Según el registro de artroplastías hechas en Finlandia, que es de los pocos países del mundo que cuentan con un registro especializado solamente en procedimientos de recambio articular en el mundo, se reportó que de 1997 a 2004, 68% de las infecciones periprotésicas fueron diagnosticadas dentro del primer año del postoperatorio.⁷

Según información del NIS, de 2005 a 2006 la infección fue la tercera causa para cirugías de revisión en artroplastías de cadera (constituyó 14.8% de las causas para una revisión); de igual manera, la infección fue la causa principal para realizar artrotomía y retiro del implante, tanto para cadera (en 74.3%) como para rodilla (en 79.1%).⁴ Cuando el análisis de la información se ha enfocado en las causas para aflojamiento del componente acetabular en artroplas-

tías totales de cadera, la NIS ha reportado que la infección correspondió con 21% de los aflojamientos, sólo superada por los «aflojamientos asépticos», en 35%. Recientemente, algunos expertos en el área de recambio articular sugieren que los índices de infección están siendo enmascarados por supuestos aflojamientos asépticos, que son en realidad infecciones subclínicas; «aflojamientos sépticos» fueron sospechados cuando a los implantes removidos por supuestos aflojamientos asépticos se les encontraron bacterias mediante estudios de reacción en cadena de polimerasa. Otra causa para la falta de detección de un aflojamiento séptico es la administración de antibióticos previa al retiro del implante. Con el advenimiento de nuevas técnicas para la detección de infecciones periprotésicas, la infección podría convertirse en la primera causa de cirugías de revisión en recambios articulares.⁴

Las infecciones periprotésicas son, en sí mismas, un problema importante tanto para el paciente como para el médico que las atiende, pero son también una causa predisponente que aumenta los índices de reinfección en las cirugías de revisión articular. Según un estudio de la Clínica Mayo, se revisaron 368 individuos que fueron llevados a una cirugía de revisión articular debido a infección periprotésica en cirugía de rodilla. El estudio se llevó a cabo con información de 1998 a 2006 y concluyó que 15.8% de los sujetos desarrollaron nuevamente infección. El tiempo medio para reinfección fue de 3.6 años y el único factor de riesgo asociado a reinfección fue la presencia de linfedema.⁴

Impacto económico de las infecciones periprotésicas

El impacto económico para las infecciones periprotésicas ha crecido exponencialmente debido a las opciones que se tienen de tratamiento y al creciente número de razones para realizar una cirugía de revisión. Siguiendo con las estadísticas obtenidas del NIS, el costo estimado en gastos hospitalarios para el tratamiento de las infecciones periprotésicas creció de 320 millones de dólares en 2001 a 607 millones de dólares en 2010. Según estas mismas estadísticas, se esperaba un gasto aproximado de un billón de dólares para 2013 y de 1.6 billones de dólares para 2020.⁵

Factores de riesgo y prevención de las infecciones periprotésicas

Los factores de riesgo para las infecciones periprotésicas se dividen en aquellos relacionados con la persona, los vinculados con el procedimiento quirúrgico, aquellos del medio ambiente y los emergentes microorganismos resistentes a múltiples drogas.⁸ Las estrategias de prevención deben atender estos factores de riesgo en el preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio.^{9,10,11}

En artroplastias primarias, las especies de estafilococos y estreptococos son las que infectan con mayor frecuencia. Por tal motivo, se requiere profilaxis con un antibiótico de vida media larga, con penetración a tejidos y efectividad

contra este tipo de bacterias. Las cefalosporinas de primera y segunda generación resultan el antibiótico de elección. La vancomicina, ya sea sola o en combinación con una cefalosporina de primera generación, también es el antibiótico de elección cuando se considera un paciente colonizado con bacterias meticilino-resistentes.

Las cefalosporinas de primera o segunda generación son las de elección como tratamiento profiláctico en procedimientos de recambio articular; éstas son la cefalotina y cefuroxima, respectivamente; la dosis indicada de cefazolina es un gramo de dos horas a 30 minutos antes de la cirugía, y de cefuroxima, 1.5 gramos de dos horas a 30 minutos antes; para la vancomicina, la dosis es 15 mg/kg y se vuelve a dosificar cada seis a 12 horas. La clindamicina está estandarizada a 600 mg por dosis y dosificada cada tres a seis horas. La duración de la administración de antibióticos profilácticos debe ser confinada a 24 horas. No hay diferencia significativa en prevención de infecciones cuando se comparan antibióticos administrados por 24 horas contra los administrados por tres a 14 días. Además, minimizar el uso de antibiótico postoperatorio reduce los costos y otorga el mismo beneficio.¹²

Una de las opciones más actuales e innovadoras en el depósito local de antibiótico es mediante el transporte e impregnación graduada de antibiótico con perlas de sulfato de calcio medicado; la utilidad de estas perlas es que permiten el depósito de antibiótico de manera local, con concentraciones mínimas inhibitorias satisfactorias para contrarrestar y prevenir infecciones, así como evitar la proliferación bacteriana y *biofilm* en el sitio de aplicación. Más aún, nos permiten elegir antibióticos selectivos y combinados contra patógenos que infectan con más frecuencia a los individuos sometidos a procedimientos de recambio articular.¹³

Se ha demostrado que el uso de sulfato de calcio medicado puede prevenir la formación de *biofilm*.¹⁸

Diagnóstico de las infecciones periprotésicas

En el 2011, la *Musculoskeletal Infection Society* (MSIS) publicó y propuso una definición sobre lo que se requiere para hacer el diagnóstico de una infección periprotésica.¹⁵ Ésta existe cuando:

1. Hay una fistula que comunica con el implante, o
2. Se aísla un patógeno del cultivo de al menos dos tejidos separados o muestras de fluido obtenidas de la articulación afectada, o
3. Se presentan cuatro de los siguientes criterios:
 - a) elevación de los niveles serológicos de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR),
 - b) elevación de la cuenta de leucocitos del líquido sinovial,
 - c) elevación del porcentaje de neutrófilos en el líquido sinovial (PMN%),
 - d) aislamiento de un microorganismo en algún cultivo de fluido o tejido periprotésico,

- e) presencia de cinco o más neutrófilos en un análisis histológico de tejido periprotésico a una magnificación de 9,400x.

Exámenes de laboratorio en el diagnóstico de una infección periprotésica

Los exámenes de laboratorio —incluyendo los reactantes de fase aguda, como lo es la VSG, y PCR— son excelentes herramientas para hacer el diagnóstico de infección periprotésica. Estas pruebas son baratas, parcialmente inocuas y tienen una sensibilidad elevada para el diagnóstico de infección.^{15,16}

La combinación de resultados alterados para velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva es excelente para sospechar y confirmar diagnóstico de infección periprotésica. Cuando se tienen estos datos, el médico debe considerar otras condiciones que pudieran alterar los resultados de estos reactantes, como pueden ser la artritis reumatoide, cáncer, arteritis temporal, fibromialgia, enfermedad coronaria, lupus o gota, entre otras.^{15,16} En adición a una alteración en la VSG y PCR, los leucocitos también son de importancia para el diagnóstico de infección; éstos pueden ser tomados de sangre periférica, y con resultados alterados se sospecha altamente de infección. Sin embargo, los leucocitos encontrados en el líquido sinovial son el estudio con más certeza diagnóstica para infección periprotésica. Un resultado de 12,800 células por microlitro tiene una sensibilidad de 89% y una especificidad de 100%, con valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 88%. Los valores de PCR considerados como de certeza diagnóstica para una infección periprotésica son de 93 miligramos por litro, cuentan con una sensibilidad de 88%, una especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 83%. Finalmente, los valores para la VSG considerados diagnósticos para una infección periprotésica son de 44 milímetros por hora, con una sensibilidad de 92%, una especificidad de 53%, valores predictivos positivos de 76% y valores predictivos negativos de 80%.¹⁶

Según la AAOS, cuando se cuenta con una VSG y una PCR alteradas, el paso siguiente tiene que ser la aspiración del líquido sinovial de la articulación; cuando se obtiene éste para ser procesado en el laboratorio, el sujeto tiene que estar desprovisto de antibiótico por al menos dos semanas.¹⁷

El objetivo de nuestro estudio fue comparar la utilidad de la aplicación de antibiótico local a nivel del canal femoral y la superficie acetabular durante la aplicación de una prótesis de cadera no cementada con recubrimiento mediante perlas de sulfato medicado contra personas sometidas a prótesis de cadera tratadas con antibiótico profiláctico intravenoso.

Material y métodos

Se sometió el protocolo de investigación al Comité de Ética e Investigación del hospital sede del estudio, donde fue aprobado para su aplicación. Se incluyeron todos los

pacientes programados para reemplazo articular total de cadera entre Septiembre de 2013 y Agosto de 2016; fueron seleccionados de forma no probabilística por conveniencia. Se formó un grupo control y un grupo de estudio. A todos los individuos se les sometió a valoración preoperatoria en la que se incluyó riesgo quirúrgico, así como estudios convencionales de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea y tiempos de coagulación. Se tomaron como valores preoperatorios reactantes de fase aguda, incluyendo proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular. Fueron parte del estudio 165 sujetos, de los cuales se excluyeron 19 por ser alérgicos a algún tipo de penicilina o haber presentado una infección no asociada al evento quirúrgico durante el primer mes postoperatorio.

Grupo control

Setenta y nueve pacientes se sometieron al tratamiento quirúrgico que consistió en reemplazo articular total de cadera mediante prótesis no cementada (SUMMIT, TRI-LOCK, ACCOLADE II, VERILAST). Se administró profilaxis antibiótica convencional (1.5 g de cefuroxima 30 minutos antes de iniciar la cirugía y 24 horas después del evento quirúrgico). No se volvió a dar antibiótico profiláctico ni terapéutico al mes de evolución.

Grupo de estudio

Se evaluaron 67 individuos sometidos a reemplazo articular de cadera mediante prótesis total no cementada con recubrimiento (SUMMIT, TRI-LOCK, ACCOLADE II, VERILAST). Después del rimado acetabular y, en su caso, rimado femoral, y justo antes de la implantación protésica, se colocaron perlas de sulfato de calcio medicado con ceftriaxona de 5 g en polvo en todos los casos.

Preparación de las perlas de sulfato de calcio medicado

Se obtienen las perlas de sulfato de calcio a partir de un envase estéril Stimulan. Éste contiene un frasco de polvo con sulfato de calcio purificado de 10 cm³, un tubo con solución fisiológica de 8 cm³, una plantilla para colocar la pasta y que se moldee en forma de perlas de seis milímetros, y una espátula. Con técnica estéril, se abren el envase y el frasco con los 10 cm³ de polvo de sulfato de calcio purificado en un recipiente estéril, se mezcla con cinco frascos de un gramo de polvo de ceftriaxona, se aplican los 8 cm³ de solución fisiológica y se mezcla por cinco minutos; la pasta se aplica en la plantilla y se deja secar por 20 minutos. Ya secas las perlas, se extraen de la plantilla y se guardan en un recipiente estéril. Se aplican en la diáfisis femoral y superficie acetabular justo antes de colocar los componentes protésicos de forma habitual.

Se evaluaron la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular a las 72 horas y a las cuatro semanas. Se valoró clínicamente a todos los sujetos en consulta ex-

terna cada semana después de la cirugía. En los casos en los que existió elevación de proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular, se tomó muestra de líquido intraarticular y se envió a cultivar. Es importante recalcar que la elevación de sólo uno de los dos reactantes de fase aguda no constituye diagnóstico de infección; sin embargo, ante la sospecha, se sugiere el cultivo.

Se consideró que hubo infección periprotésica en las personas que tuvieron elevación de proteína C reactiva mayor a 96 y velocidad de sedimentación globular de 44; dehiscencia de herida quirúrgica, fístula o cultivo positivo del líquido intraarticular (*Figuras 1 y 2*).

Resultados

Se analizó un total de 146 pacientes, 63% (92 individuos) de sexo femenino y 37% (54 sujetos) del sexo masculino.

Se diagnosticó con infección temprana a 14 personas en el grupo control y tres en el grupo en estudio (*Tabla 1 y figura 3*).



Figura 1: Perlas de sulfato de calcio medicado al extraerse de la plantilla una vez que la pasta combinada con antibiótico terminó de fraguar.

Discusión y conclusiones

Debido al éxito que se ha obtenido en la cirugía de reemplazo articular de cadera, se ha menospreciado el aumento de las infecciones periprotésicas; sin embargo, no sólo es relevante este incremento, sino que el tipo de infecciones es cada día más agresivo, con agentes meticilino-resistentes, que a pesar de lavados, drenajes y antibioticoterapia convencional no se pueden remitir, lo que provoca largas estancias hospitalarias y aumenta el costo económico institucional y de aseguradoras, sin olvidar la morbimortalidad que

Tabla 1: Variables tomadas como método diagnóstico de infección periprotésica.

Diagnóstico	Grupo control	Grupo estudio
PCR y VSG elevadas	7	2
Fístula o dehiscencia	4	1
Cultivo positivo	3	0
Total	14	3

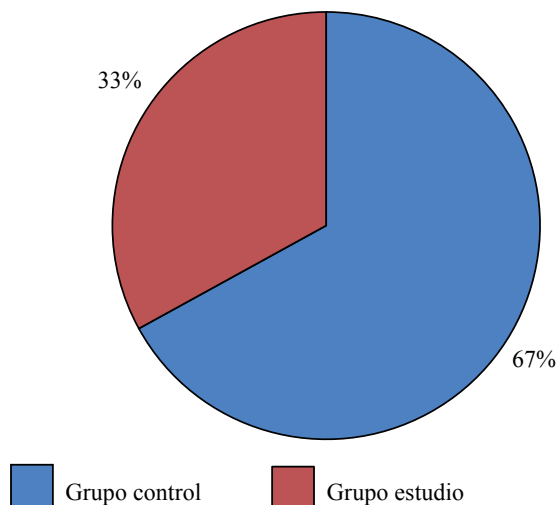


Figura 3: Representación gráfica en porcentaje de la presencia de infección a pesar del tratamiento profiláctico local contra parenteral.

Figura 2:

- A) Colocación de las perlas de sulfato de calcio medicado con ceftriaxona en el canal medular femoral. B) Aplicación del implante femoral no cementado con recubrimiento.



representa para el paciente y el desgaste médico y de los familiares.

Es cierto que existen factores de riesgo tanto establecidos como potenciales, en los que se incluyen principalmente la obesidad, el tabaquismo, un tiempo quirúrgico prolongado, sangrado durante la cirugía, etcétera. Sin embargo, en muchos sistemas institucionales es imposible controlar estos factores predisponentes de infección y aun así se realizan procedimientos quirúrgicos.

En la actualidad existen nuevos modelos protésicos que cuentan con recubrimientos necesarios para una excelente osteointegración y estabilidad; sin embargo, por otro lado, las bacterias tienen una gran afinidad por este tipo de recubrimientos, lo que resulta en infecciones y formación de *biofilm* inaccesible para los aseos quirúrgicos, ya que se encuentran entre el hueso y el implante, dentro del canal femoral o el espacio acetabular.

Este estudio demostró que la aplicación de sulfato de calcio medicado como método profiláctico local en el espacio entre hueso e implante disminuye el riesgo de infección y formación de *biofilm* en esta zona inaccesible. Así mismo, no se encontró deterioro en los componentes protésicos, ya que las perlas se disuelven al impactarlas, por lo que no se hallaron ya rastros radiográficos después de las seis semanas.

Aunque se buscan nuevos recubrimientos en las prótesis que eviten la afinidad de formación de *biofilm*, como el hidrogel antibacterial sobre el recubrimiento protésico,¹⁸ por ahora existe la opción del uso profiláctico de perlas de sulfato de calcio medicado, principalmente en individuos que tienen factores de riesgo para infección que no se pueden controlar o cambiar antes o después de la cirugía.

Se recomienda dar continuidad a este estudio, aumentando el número de participantes y reduciendo, en lo posible, factores de riesgo que puedan condicionar un sesgo.

Bibliografía

1. Bernad PM: *Actualizaciones en artrosis*. SANED; 2007.
2. Guías de práctica clínica: *Guías de referencia rápida para el diagnóstico y tratamiento de osteoartritis de rodilla y cadera*. CENETEC; 2014.
3. Bombelli R: *Artrosis de la cadera*. Salvat Editores, SA; 1985.
4. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J: Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008; 23(7): 984-91.
5. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J: Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 61-5e1.
6. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J: Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty*. 2009; 24(6 Suppl): 105-9.
7. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J: Periprosthetic joint infection: the incidence, timing and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710-5.
8. Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR: Presence of medical comorbidities in patients with infected primary hip or knee arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 651-6.
9. Santaguida PL, Hawker GA, Hudak PL, Glazier R, Mahomed NN, Kreder HJ, et al: Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. *Can J Surg*. 2008; 51(6): 428-36.
10. Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ Jr, McGough RL 3rd, Hamilton CW: Prospective screening/decolonization for *Staphylococcus aureus* to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 1501-7.
11. Matar WY, Jafari SM, Restrepo C, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J: Preventing infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 36-46.
12. Prokuski L: Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008; 16 (5): 283-93.
13. Ambrose CG, Clyburn TA, Mika J, Gogola GR, Kaplan H, Wanger A, et al: Evaluation of antibiotic-impregnated microspheres for the prevention of implant-associated orthopaedic infections. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 128-34.
14. Howlin RP, Brayford MJ, Webb JS, Cooper JJ, Aiken SS, Stoodley P. Antibiotic-loaded synthetic calcium sulfate beads for prevention of bacterial colonization and biofilm formation in periprosthetic infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(1): 111-20.
15. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the workgroup of the musculoskeletal infection society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2992-4.
16. Yi BA P, Cross M, Moric M, Sporer S, Berger R, Della VC: Diagnosis of infection in the early post-operative period after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 424-9.
17. American Academy of Orthopaedic Surgeons: *The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS); 2010. p. 286.
18. Drago L, Boot W, Dimas K, Malizos K, Hänsch GM, Stuyck J, et al. Does implant coating with antibacterial-loaded hydrogel reduce bacterial colonization and biofilm formation *in vitro*? *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472(11): 3311-23.