

Infecção de prótese articular da anca e joelho

Filipa de Freitas, Manuel Virgolino, Carlos Ribeiro

Serviço de Ortopedia e Traumatologia. Hospital Sant'Iago Outão. Setúbal. Portugal.

Filipa de Freitas

Manuel Virgolino

Internos do Internato Complementar de Ortopedia

Carlos Ribeiro

Assistente Hospitalar de Ortopedia

Serviço de Ortopedia e Traumatologia

Hospital Sant'Iago Outão. Setúbal

Submetido em: 31 dezembro 2012

Revisto em: 21 janeiro 2013

Aceite em: 1 abril 2013

Publicação eletrónica em: 28 junho 2013

Tipo de Estudo: Terapêutico

Nível de Evidência: IV

Declaração de conflito de interesses:

Nada a declarar.

Correspondência:

Filipa de Freitas

Travessa da Guia, nº2, 1º

7800 333 Beja

Portugal

fifreitas@gmail.com

RESUMO

A infecção de prótese articular é um dos maiores desafios para os Ortopedistas.

A abordagem das infeções associadas com as próteses articulares não está protocolada devido às variadas apresentações clínicas e à escassez de ensaios clínicos randomizados.

O sucesso do tratamento consiste, não só, na erradicação da infeção, mas também na recuperação do arco de movimento, que é importante para a satisfação do doente.

Palavras chave:

Infeção prótese articular (IPA), antibioterapia, reimplantação 2 tempos

ABSTRACT

Periprosthetic joint infection is one of the most formidable challenges for arthroplasty surgeons.

The management of infection associated with prosthetic joints is poorly standardized because of the varied clinical presentation and the lack of data from randomized, controlled trials.

Successful treatment of prosthetic joint infection consists, not only, of eliminating the infection but also of restoring patient mobility, which is important for patient satisfaction.

Key words:

Prosthetic joint infection (PJI), antimicrobial, 2-stage exchange strategy

INTRODUÇÃO

A substituição articular da anca ou joelho é um dos procedimentos cirúrgicos com mais sucesso na melhoria da qualidade de vida dos doentes^[1]. No entanto, a infecção de prótese articular (IPA) é um dos maiores desafios para os ortopedistas^[2, 3]. É uma situação adversa que afeta o doente, a equipa cirúrgica e consome recursos ao hospital^[4, 5]. A infecção é uma complicação devastadora e uma das principais causas de morbilidade após artroplastia total, com uma taxa de mortalidade variando entre os 2,7% e 18%^[6]. A taxa média de IPA com dois anos após a artroplastia total anca ou joelho é entre 0,25% e 2,0%^[6]. Portanto, o diagnóstico preciso de infecção é importante com doentes com dor e descelamento da prótese^[7]. O aumento da mortalidade relacionada com o a infecção, aumenta diretamente os custos associados com os cuidados médicos^[8]. Múltiplos fatores de risco para infecção de artroplastia total, incluindo variações demográficas, comorbilidades, variáveis operatórias e pós-operatórias, foram identificadas^[9]. O *Staphylococcus aureus* é o responsável pela maioria das infeções^[3, 10, 11]. As IPA são especialmente difíceis de tratar quando causadas por *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistentes^[3].

Numerosas estratégias são aplicadas de modo a reduzir a taxa de infecção após artroplastias totais da anca ou joelho. As estratégias podem ser divididas em: pré-operatórias, intraoperatórias e pós-operatórias^[6].

Estabelecer o diagnóstico definitivo de IPA previamente à intervenção cirúrgica é difícil, sobretudo porque sinais e sintomas de infecção como febre, calafrios e leucocitose não estão, muitas vezes, presentes nestes doentes^[12].

O método de tratamento ideal para IPA após artroplastia total da anca ou joelho permanece controverso. Os métodos de tratamento incluem antibioterapia prolongada, desbridamento cirúrgico com retenção de prótese, artroplastia de resecção definitiva, artrodese, e reimplantação em um ou dois tempos^[13].

O doente como hospedeiro é um importante fator de risco de infecção, e muitos, se não a maioria,

estão em condições de saúde subótimas. Otimizar a condição médica dos doentes antes da cirurgia e diminuir fatores de risco modificáveis de infecção, demonstraram reduzir o risco de infecção^[9].

As comorbilidades mais frequentemente associadas a aumento de risco de IPA são: doença reumatológica, obesidade, coagulopatia e anemia pré-operatória^[14].

Doentes com artrite reumatoide (AR) têm duas a três vezes o risco aumentado de adquirirem infecção pós-operatória na ferida cirúrgica do que os doentes com osteoartrose^[9]. As razões pelas quais estes doentes têm risco aumentado de infecção pode dever-se ao tratamento a que estão submetidos: anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), corticoides, imunossuppressores e outros medicamentos antirreumáticos.

Apesar de os AINE's não levarem diretamente ao aumento das necessidades transfusionais nem da morbimortalidade, eles podem aumentar a hemorragia intra e pós-operatórias. Assim, a indometacina e o ibuprofeno devem ser parados 2 dias antes da cirurgia, o naproxeno 3 dias antes e a aspirina 7 dias antes da cirurgia^[15, 16]. A obesidade, definida com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kgs/m², é um fator de risco conhecido para complicações pós-operatórias, sobretudo, para infecção da ferida operatória^[3, 9, 14]. O estado nutricional dos doentes obesos e de todos aqueles em que se suspeita de má nutrição, deve ser avaliado recorrendo aos níveis de albumina e transferrina no soro, bem como à contagem total de linfócitos. Se o estado nutricional é mau (níveis de transferrina < 200 mg/dl, albumina $< 3,5$ g/dl e ou contagem total de linfócitos < 1500 cel/mm³) os doentes devem de ser referenciados aos cuidados primários, de modo a melhorarem o seu estado nutricional antes da cirurgia^[3, 9]. A profilaxia antibiótica, por vezes, não é ajustada ao peso, e muitos doentes têm níveis séricos de antibiótico inadequados^[9].

Apesar do IMC aumentado estar associado com piores scores pré e pós operatórios, as melhorias sentidas pelos doentes foram semelhantes, independentemente do IMC. Assim, os doentes obesos não devem ser excluídos dos benefícios das

artroplastias^[17].

A anemia está, muitas vezes, associada a má nutrição. Os doentes com anemia pré-operatória, que se submeteram a artroplastias totais, tiveram maior necessidade de suporte transfusional, o qual está associado a um aumento do risco de infecção pós-operatória^[9, 14].

Um estudo demonstrou que doentes que recebem transfusões pós-operatórias têm 2,1 vezes mais hipóteses de desenvolverem IPA em comparação com doentes que não recebem transfusões^[18]. Assim, a transfusão só deve ser efetuada quando o doente tem sintomas (aumento da frequência cardíaca (F.C.) hipotensão, dispneia) ou níveis de hemoglobina <8g/dl ou quando a transfusão está medicamente indicada^[6]. Alterações na coagulação estão associadas com aumento do risco de formação de hematoma pós-operatório, o qual é um fator de risco de infecção de prótese articular^[12, 19].

Um dos mais comuns micro- encontrados nas infeções operatórias é o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)^[8, 10]. Existe uma forte associação entre os portadores de *S. aureus* e a infecção da ferida operatória por esse micro-. Os portadores têm 2 a 9 vezes mais hipóteses de adquirirem infecção pós-operatória por *S. aureus* do que os não portadores^[9]. A percentagem de IPA causada por *S. aureus* metilicilino resistentes (MRSA) aumentou de 27% em 1999 para 62% em 2006^[20].

A identificação de portadores de MRSA pode ser efetuada rapidamente pelo teste de triagem baseado na reação em cadeia da polimerase (PCR).

A mupirocina intranasal é o método de erradicação de *S. aureus* intranasal. Estes doentes devem receber tratamento adicional com desinfeção da pele com gluconato de clorohexidina^[6].

Ultimamente, o programa de identificação e tratamento dos portadores de *S. aureus* está associado a uma diminuição de 59% na taxa de infecção operatória^[8]. A replicação e aderência do *S. aureus* aos implantes ortopédicos é efetuada pela criação de modelo de biofilme, usando discos de titânio^[21]. Estes micro- podem sobreviver na superfície dos implantes, mesmo em casos considerados assépticos^[22]. Também

os espaçadores podem atuar como biomaterial de superfície, onde os micro- aderem e crescem^[23].

Dados epidemiológicos recentes sugerem que entre 4 a 27% das IPA são polimicrobianas^[24]. O estudo que analisou 5277 casos verificou que o tempo prolongado de cirurgia está associado com aumento da incidência de infecção. O plano pré-operatório pode diminuir o tempo gasto para decidir durante a cirurgia e pode antecipar a necessidade de material adicional^[25]. Todos os passos que minimizem atrasos na cirurgia devem ser investigados. Também se deve ter particular cuidado na introdução de medidas que prolongem a duração da artroplastia^[25]. A profilaxia antibiótica reduz o risco de infecção nas cirurgias de substituição articular^[3, 25]. A cefazolina e a cefuroxima são os antibióticos de escolha devido às suas excelentes capacidades em vivo contra *Staphylococcus* e *Streptococcus*, longas semi vidas, e boas penetrações nos tecidos^[6]. A American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) publicou guidelines para os antibióticos mais apropriados. A cefazolina e a cefuroxima são as preferidas, com a clindamicina ou a vancomicina a serem recomendadas para os doentes com alergia aos beta-lactâmicos. A vancomicina também deve ser usada nos doentes portadores de MRSA e em doentes operados em instituições onde a prevalência de MRSA nos doentes ortopédicos é > 25%^[3].

A dose recomendada de cefazolina baseia-se na massa corporal do doente, sendo de 1 g para doentes com < 80 Kg e 2,0g para doentes > 80Kg. A dose recomendada de clindamicina é 600 a 900 mg. Para cirurgias demoradas recomenda-se a readministração de cefazolina a cada 2 a 5 horas; e cada 3 a 6 horas para a clindamicina^[11].

A AAOS e a SCIP recomendam a administração de antibioterapia profilática uma hora antes da incisão cirúrgica^[11]. Quando se usa garrote na raiz do membro, toda a dose de antibiótico deve estar administrada antes da insuflação do mesmo^[11]. A administração de antibióticos profiláticos não deve ultrapassar as 24h do pós-operatório, independentemente do uso de cateteres ou drenos^[11]. Os aminoglicosídeos são outra classe de antibióticos que foram usados na profilaxia,

atualmente são mais usados localmente do que por via parentérica.

O uso de cimento impregnado de antibiótico foi criado como um método para reduzir a necessidade de cirurgias de revisão após artroplastia total da anca, em estudos realizados na Suíça e na Noruega, quando usado em conjunto com profilaxia antibiótica endovenosa^[26].

O cimento impregnado de antibiótico, quando usado nas artroplastias totais da anca, parece ter uma boa relação custo-benefício, se os doentes forem jovens e o custo do mesmo for relativamente baixo^[26].

DIAGNÓSTICO

A diferenciação entre infeção e descelamento mecânico asséptico (a causa mais comum de falha de prótese) é especialmente importante devido aos diferentes tipos de tratamento necessários, para cada uma delas^[7]. O diagnóstico de infeção através da história clínica, exame físico, meios complementares de diagnóstico e complexos algoritmos, permanece um desafio^[7].

Não existe um teste suficientemente específico e sensível que possa ser usado sozinho como método para confirmar ou descartar IPA^[27]. O diagnóstico pré-operatório de infeção de prótese articular, nos doentes com artroplastia total da anca ou joelho depende, em parte, do uso de marcadores sistémicos de inflamação^[12]. A velocidade de sedimentação dos eritrócitos (VS) e o leucograma têm demonstrado sensibilidade e especificidade relativamente baixas como marcadores de infeção.

A interleucina-6 está associada com altas taxas de acuidade diagnóstica como marcador de infeção periprotésica, seguida da proteína C reativa (PCR), VS e leucograma^[12]. A contagem de leucócitos (27 800 cel/microl) e o diferencial de neutrofilia (89%) no líquido sinovial, têm demonstrado ter altas taxas de sensibilidade e especificidade no diagnóstico de IPA^[27, 21].

A leucocitose esterase é uma enzima secretada pelos neutrófilos, quando estes são recrutados para o local de infeção. Uma fita teste colorimétrica é

usada, desde 1980, para detetar infeções do trato urinário. A alteração da cor da fita está dependente da reação química com a leucocitose esterase ativa^[27]. A sensibilidade e a especificidade da fita teste para a leucocitose esterase no diagnóstico de IPA foram altas, aproximando-se e, nalguns casos, excedendo os testes standard, como a contagem de leucócitos e diferencial de neutrófilos no líquido sinovial^[27]. Este teste tem as vantagens de dar o resultado em tempo real, ser barato e ter a capacidade de confirmar ou descartar a infeção, podendo alterar a conduta do cirurgião intraoperatoriamente^[27].

Num algoritmo com múltiplos passos para diagnóstico de IPA, a fita teste para a leucocitose esterase pode ser usada na fase de triagem do aspirado do joelho, antes de outros testes mais caros e demorados serem usados^[27].

A biópsia de membrana sinovial, por via artroscópica (mínimo 6 amostras)^[21] teve resultados superiores no diagnóstico IPA tardia do joelho, comparativamente com a aspiração de líquido sinovial e a PCR^[7]. Oferece ainda a oportunidade de combinar o exame histológico e o bacteriológico^[7].

Na altura da cirurgia de reimplantação, quer em um ou dois tempos, devem ser colhidas amostras de líquido sinovial, amostras de tecidos sólidos (pseudocapsula, membrana envolvente dos componentes ou espaçadores, ou tecidos suspeitos de infeção) e amostras de esfregaços da superfície das próteses^[28, 29]. A sonicação dos implantes é um novo e mais sensível método para o diagnóstico de IPA, sendo particularmente útil nos doentes que receberam antibioterapia 14 dias antes da cirurgia^[23]. Este método, ao recuperar bactérias do biofilme, permite diagnosticar infeções subclínicas, que não seriam identificadas pelos métodos tradicionais^[23]. A antibioterapia deve ser parada 4 semanas antes da aspiração/ biópsias para minimizar o risco de falsos negativos^[29, 21].

O micro- não é identificado em 2 a 36 % dos casos^[21].

Entre as modalidades imagiológicas, as radiografias não são nem sensíveis nem específicas^[30]. A radiografia constitui o primeiro exame de imagem

para avaliação de artroplastia sintomática. Permite excluir outras causas de dor e edema, como mau posicionamento, fratura periprotésica ou luxação^[21].

A radiografia não deteta a infecção precoce e a presença de linhas radiolucidas significa infecção numa fase avançada^[24]. As modalidades de imagem por corte seccional, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são limitadas pelos artefactos induzidos pelos materiais^[30]. A imagem por radionuclídeo reflete as alterações funcionais e anatómicas, não sendo afetada pela presença de próteses metálicas. Deste modo, a cintigrafia é, normalmente, a modalidade de escolha na investigação de IPA. A cintigrafia óssea (CO) é sensível para a identificação de descelamento da prótese, mas não diferencia entre descelamento séptico do asséptico. Combinando a CO e cintigrafia com gálio (CG) há uma modesta melhoria no diagnóstico em relação a CO isolada. A cintigrafia com leucócitos radiomarcados (CLR) permanece a técnica gold standart para o diagnóstico de processos mediados pelos neutrófilos.

Por outro lado, tem aumentado o papel da tomografia de emissão de positrões (PET) no diagnóstico de IPA. Mas, estas técnicas de tomografia só receberão completa aceitação quando modelos específicos de PET forem desenvolvidos com sucesso. A emergência de modalidades de imagem híbridas, que usam integração da tomografia computadorizada de emissão de fotões simples (SPECT) e a PET com a TC (SPECT/TC e PET/TC) podem também contribuir para melhor avaliação das complicações das artroplastias, especialmente quando associadas com novos radiomarcadores, como o Ga⁶⁸ e o Cu⁶⁴. Atualmente, ainda não existem marcadores específicos de infecção^[30].

CONDUTA

A infecção após artroplastia total é um problema desafiante. Os métodos de tratamento incluem antibioterapia parentérica de longa duração, desbridamento cirúrgico com retenção dos componentes da prótese, reimplantação em um ou dois

tempos, artroplastia de ressecção definitiva, artrodese e amputação transfemoral^[2, 13, 21, 24]. A artroplastia de ressecção e a amputação podem erradicar a infecção mas estão associadas a piores resultados funcionais^[31]. A amputação deve ser efetuada nos casos graves e quando todos os outros tratamentos falharem^[24]. O desbridamento radical inclui remoção de cimento, membranas, corpos estranhos, tecidos potencialmente infetados, bem como fresagem agressiva intramedular e o uso de lavagem pulsátil com solução salina^[21]. A adição de gluconato de clorhexidina na lavagem pulsátil com soro, obteve melhores resultados na redução de colónias de bactérias no biofilme^[21].

O tratamento vai depender, entre outras coisas, do tipo de infecção. Segawa sugere uma classificação clínica de IPA. As do tipo I são aquelas identificadas nos exames microbiológicos culturais de rotina, durante a artroplastia de revisão, quando não há suspeita de infecção.

No tipo II estão incluídas as infecções pós-operatórias precoces, aquelas que são diagnosticadas durante primeiro mês após a cirurgia.

As de tipo III ocorrem anos após implantação e são infecções agudas, provocadas por via hematogénea, normalmente, com foco conhecido. Finalmente, o tipo IV são infecções que aparecem após um mês ou mais e são classificadas como infecções indolentes crónicas^[3, 32].

O tratamento para as infecções de tipo I inclui desbridamento cirúrgico e mudança dos componentes, sendo comparado com a reimplantação em um tempo. O tratamento é complementado com antibioterapia parentérica durante quatro a seis semanas, à qual pode seguir-se antibioterapia oral^[3].

As infecções tipo II, devem ser tratadas com desbridamento cirúrgico e retenção dos componentes, seguido de antibioterapia parentérica durante quatro a seis semanas com possibilidade de complementar com antibioterapia oral^[3]. No caso das culturas serem positivas será necessário repetir o desbridamento. Diversos fatores devem ser considerados, tais como, o tipo de bactéria e a sua sensibilidade antibiótica, a complexidade de antecipar ressecção e reimplantação tardia e o estado geral do doente.

O tratamento das infeções de tipo III depende da duração dos sintomas até ao diagnóstico, do estado de imunidade do doente e do tipo de micro-

Finalmente, o tipo IV pode ser tratado em um ou dois tempos de reimplantação, sempre com desbridamento cirúrgico e antibioterapia parentérica durante quatro a seis semanas^[3].

A reimplantação em dois tempos é o tratamento mais eficaz no tratamento de IPA, tendo em conta a erradicação da infeção^[13, 24, 33].

Contudo, há uma morbilidade adicional após a segunda intervenção, com período de menor atividade do doente entre os procedimentos^[33]. Assim, a opção entre reimplantação em 1 ou 2 tempos deve ter em conta a esperança de vida do doente e as suas comorbilidades^[33].

Este tratamento é uma opção viável para doentes com IPA por organismos resistentes, porque apesar de 24% dos doentes terem reinfeções, 14% são por um organismo diferente^[13]. A falha no tratamento inicial da IPA aumenta a probabilidade de tratamento mais complexo (reimplantação em 2 tempos)^[5].

Está bem documentado que um dos passos cruciais no tratamento da reimplantação em dois tempos é a

implantação do espaçador de cimento, que liberta altas doses de antibiótico local^[24]. As concentrações de antibiótico permanecem altas, acima da concentração inibitória mínima, após 6 semanas^[34].

Esta propriedade do cimento impregnado com antibiótico é também de grande importância nas artroplastias de revisão. Estudos clínicos demonstraram que as taxas de IPA são mais altas nas artroplastias de revisão que nas primárias. O tratamento é também mais complicado nas artroplastias de revisão^[35]. As artroplastias de revisão são infetadas por agentes patogénicos mais virulentos e menos sensíveis aos antibióticos^[23]. Nestes casos, o cimento impregnado com vancomicina demonstrou ser eficaz na prevenção de infeção profunda, quando associado a antibioterapia intravenosa^[35].

CONCLUSÃO

A capacidade dos micro- sobreviverem e crescerem nas superfícies dos implantes por intermédio do biofilme, pode ter efeito adverso na longevidade da artroplastia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meyer J, Piller G, Spiegel C, Hetzel S, Squire M. Vacuum-Mixing Significantly Changes Antibiotic Elution Characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93:2049-56.
2. Kubista B, Hartzler R, Wood C, Osmon D, Hanssen A, Lewallen D. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Internacional Orthopaedics (SICOT).* 2012; 36: 65-71.
3. Garvin K, Konigsberg B. Infection following total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93:1167-75.
4. Lindsay W, Bigsby E, Bannister G. Prevention of infection in orthopaedic joint replacement. *J Perioper Pract.* 2011; 21(6): 206-9.
5. De Man F, Sendi P, Zimmerli W, Maurer T, Ochsner P, Ilchmann T. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. *Acta Orthopaedica* 2011; 82(1): 27-34.
6. Matar W, Jafari M, Restrepo C, Austin M, Purtill J, Parvizi J. Preventing infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92 Suppl 2:36-46.
7. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schafer P, Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90-B: 874-8.
8. Kim D, Spencer M, Davidson S, Li L, Shaw J, Gulczynski D, Hunter D, Martha J, Miley G, Parazin S. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 1820-6.
9. Lee J, Lee JH, Joung M, Moon S, Wi YM, Chung DR, Ha CW, Song JH, Peck KR. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect.* 2010; 75(4): 273-6.
10. Moucha C, Clyburn T, Evans R, Prokuski L. Modifiable risk factors for surgical site infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 398-404.
11. Meehan J, Jamali A, Nguyen H. Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 2480-90.
12. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin J, Murad M, Steckelberg J, Osmon D. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92:2102-9.
13. Mittal Y, Fehring T, Hanssen A, Marculescu C, Odum S, Osmon D. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1227-31.
14. Bozic K, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail T. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in medicare patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94:794-800.
15. Howe CR, Gardner GC, Kadel NJ. Perioperative medication management for the patient with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006; 14: 544-51.
16. Scanzello CR, Figgie MP, Nestor BJ, Goodman SM. Perioperative management of medications uses in treatment of rheumatoid arthritis. *HSS J.* 2006; 2: 141-7.
17. Baker P, Petheram T, Jameson S, Reed M, Gregg P, Deehan D. The association between body mass index and the outcomes of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1501-8.
18. 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.
19. Wang Z, Chen F, Ward M, Bhattacharyya T. Compliance with surgical care improvement project measures and hospital-associated infections following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1359-66.
20. Fulkerson E, Valle CJ, Wise B, Walsh M, Preston C, Di Cesare PE. Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 1231-7.
21. Vanhegan IS, Morgan-Jones, Barret DS, Haddad FS. Developing a strategy to treat established infection in total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94-B; 875-81.
22. Koudela K, Geigerová L, Hes O, Koudela K. Comprehensive diagnosis of infection in revision total replacements of large joints. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2010; 77(5): 425-31.
23. Sorlí L, Puig L, Torres-Claramunt R, González A, Alier A, Knobel H, Salvadó M, Horcajada JP. The relationship between microbiology results in the second of a two-stage exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94-B: 249-53.
24. Macheras GC, Kateros K, Galanakis SP, Koutsostathis SD, Kontou E, Papadakis SA. The long-term results of a two-stage protocol for revision of an infected total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93-B: 1487-92.
25. Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92-B: 1128-33.
26. Cummins J, Tomek I, Kantor S, Furnes O, Engesaeter L, Finlayson S. Cost-effectiveness of antibiotic-impregnated bone cement used in primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 634-41.

27. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic Joint infection : the utility of simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:2242-8.
28. Bori G, Soriano A, Garcia S, Mallofré C, Riba J, Mensa J. Usefulness of histological analysis for predicting the presence of microorganisms at the time of reimplantation after hip resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1232-37.
29. Bjerkan G, Witso E, Nor A, Viset T, Loseth K, Lydersen S, Persen L, Bergh K. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. *J Med Microbiol.* 20012; 61(Pt4):572-81.
30. Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39(5): 892-909.
31. Macmull S, Bartlett W, Milésimo J, Blunn RC, Pollock RC, Carrington RWJ, Skinner JA. Custom-made hinged spacers in revision knee surgery for patients with infection , bone loss and instability. *The knee.* 2010; 17: 403-6.
32. Estes C, Beauchamp C, Clarke H, Spangehl M. A two- stage retention debridement protocol for acute periprosthetic Joint infections. *Clin. Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2029-38.
33. Wolf C, Yan Gu N, Doctor J, Manner P, Leopold S. Comparison of one and two- stage revision of total hip arthroplasty complicated by infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 631-9.
34. Fink B, Reinsh M, Büchner H. Sufficient release of antibiotic by a spacer 6 weeks after implantation in two -stage revision of infected hip prostheses. *Clin. Orthop Rel Res.* 2011; 469(11): 31141-7.
35. Chiu FY, Jeff Lin CF. Antibiotic - impregnated cement in revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 628-33.