

José M^a Barbero¹
Eduardo Montero¹
Alfonso Vallés²
Miguel Ángel Plasencia²
Juan Romanyk³
Joaquín López¹

Infección de prótesis articular en el paciente con fractura de cadera. Diferencias frente a la infección de prótesis electiva

¹Servicio de Medicina Interna. Unidad de Apoyo Médico a Servicios Quirúrgicos. Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

²Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

³Servicio de Microbiología. Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

RESUMEN

Introducción. La mayoría de publicaciones sobre infecciones de prótesis articulares (IPA) hacen referencia a las indicadas de manera electiva y excluyen las prótesis de cadera que se colocan tras fractura de la misma.

Material y métodos. Estudio descriptivo de las infecciones de prótesis de cadera tras fractura diagnosticadas y tratadas en el Hospital de Alcalá de Henares (Madrid) en el periodo 2009-2014 y comparación respecto a las infecciones de prótesis electivas de cadera.

Resultados. En el periodo de estudio hubo 30 IPA tras fractura y 14 IPA electivas. La incidencia anual de infección fue del 4,7% para las prótesis colocadas tras fractura frente al 1,3% en las prótesis electivas (RR 3,8, $p=0,005$). Las IPA tras fractura afectaron a pacientes de mayor edad (82,5 años vs 71,5, $p=0,006$), con mayor comorbilidad según el índice de Charlson (5,4 vs 3,6, $p=0,003$), mayor riesgo anestésico (ASA>2 en el 70% vs 21,4%, $p=0,004$) y mayor incidencia de demencia (50% vs 0, $p=0,02$). *Staphylococcus aureus* fue el agente causal más frecuente en ambos grupos, pero hubo mayor incidencia de bacilos gramnegativos en las IPA tras fractura (43,3% vs 21,4%, p no significativa) y en general de bacterias resistentes a cefazolina (63,3% vs 28,6%, $p=0,03$). En el análisis de regresión logística, la IPA tras fractura tuvo menos probabilidad éxito del tratamiento elegido que la IPA electiva (33,3% vs 78,6%, OR 0,09, $p=0,06$).

Conclusiones. Las IPA tras fractura son más frecuentes que las IPA electivas, afectan a pacientes más ancianos, con peor estado general, son producidas por bacterias más resistentes y tienen pero evolución que las IPA electivas.

Palabras clave: Infecciones relacionadas con prótesis; fracturas de cadera; resistencia antibiótica; retención de prótesis.

Prosthetic joint infection in patients with hip fracture. Differences from infection of elective prosthesis

ABSTRACT

Introduction. Most publications about prosthetic joint infections (PJI) are referred to elective prosthesis and they exclude arthroplasties due to hip fracture.

Methods. We conducted a descriptive study about prosthetic joint infections after joint fracture in Alcalá de Henares Hospital (Madrid) between 2009 and 2014 and we compared with elective prosthetic infections in the same period.

Results. There were 30 PJI after hip fracture and 14 elective PJI. The incidence of infection was 4.7% in arthroplasties due to hip fracture from 1.3% in elective prosthesis (RR 3.8, $p=0.005$). The PJI after fracture affected older patients (82.5 years vs 71.5, $p=0.006$), with greater comorbidity (5.4 vs 3.6, $p=0.003$), higher anesthetic risk (ASA>2 70% vs 21.4%, $p=0.004$) and higher incidence of dementia (50% vs 0%, $p=0.02$). *Staphylococcus aureus* was the most common causative agent in both groups, but there was higher incidence of Gram negative-cases in PJI after fracture group (43.3% vs 21.4%, p no significance) and cefazolin-resistance (63.3% vs 28.6%, $p=0.03$). In logistic regression analysis the treatment had less chance of success in PJI after fracture than elective PJI (33.3% vs 78.6%, OR 0.09, $p=0.06$).

Conclusions. The PJI after fracture are more frequent than elective PJI, affect older patients, with poor general condition, are produced by more resistant bacteria and have worst evolution than EPJI.

Key-words: Prosthetic-related infection; hip fractures; antibiotic resistance; prosthesis retention.

Correspondencia:
José M^a Barbero Allende
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (España).
Servicio de Medicina Interna.
c/ Fray Luis de León 5A, 3^oC, 28012, Madrid.
Tfno.: 64487902.
E-mail: j_m_barbero@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La infección de prótesis articular (IPA) es, probablemente, la complicación más grave de la artroplastia, pues genera reingresos hospitalarios, reintervenciones quirúrgicas, largos tratamientos antibióticos, en ocasiones la pérdida del implante y empeoramiento funcional¹. Sin embargo, muchas publicaciones excluyen a las prótesis que se implantan tras una fractura de cadera. Las series que incluyen a éstas muestran incidencias de infección más elevadas y peor evolución²⁻⁵ que las descritas en las artroplastias electivas.

El objetivo de este trabajo es describir las infecciones de las prótesis articulares que se implantan a los pacientes tras una fractura de cadera y comparar sus características y evolución respecto a las IPA de las artroplastias electivas.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo sobre infecciones de prótesis primarias de cadera en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares en el período 2009-2014. Se excluyeron las infecciones de las prótesis de revisión y las infecciones superficiales de la herida quirúrgica que no afectan a la prótesis (según criterios NNIS⁶).

Se registraron la edad, el género, la comorbilidad medida por el índice de Charlson modificado⁷, el riesgo anestésico medido por la escala ASA, la etiología, la resistencia a los antibióticos de los microorganismos responsables, la modalidad de tratamiento elegido, el éxito o fracaso de este, la curación de la IPA y la mortalidad. Se consideraron infecciones precoces las producidas en los 3 primeros meses tras la cirugía e infecciones tardías las posteriores a los 3 meses^{1,4}. Para calcular la incidencia se incluyeron las infecciones producidas durante los 12 primeros meses tras la implantación y se excluyeron los pacientes que fallecieron por otro motivo antes de dicho período.

En nuestro centro, los pacientes con fractura de cadera se intervienen entre las 24 y las 72 horas siguientes al ingreso. La profilaxis antibiótica se realiza con una dosis preoperatoria de cefazolina, tanto si es por fractura como si es electiva. Además, desde el 2011 a todos los pacientes que se someten a esta cirugía se les realiza un test de detección y erradicación del estado de portador de *Staphylococcus aureus*⁸.

Se definió la IPA con los criterios de la Sociedad de Infección Musculoesquelética⁹.

Se definió como fracaso del tratamiento elegido: la persistencia o reaparición de síntomas de infección durante el seguimiento, la muerte debida a la infección, la necesidad de tratamiento antibiótico crónico supresor no contemplado de inicio, la imposibilidad de reimplantar la prótesis en los casos que se pretendía realizar recambio en 2 tiempos o la necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos adicionales no programados inicialmente. Se definió como curación la ausencia de síntomas de infección o aflojamiento radiológico tras finalización del tratamiento y sin tratamiento crónico supresor.

Análisis estadístico. La descripción de las variables cuantitativas se realizó con la media y su intervalo de confianza (IC) 95%. Las variables categóricas las describimos con el porcentaje y su IC 95%. Las diferencias de medias las analizamos mediante *t* de Student y el análisis de las variables categóricas mediante el Riesgo Relativo (RR). El análisis multivariante del éxito o fracaso de la variable fractura/electiva lo llevamos a cabo con modelos de regresión logística. Los criterios de las variables en los modelos los fijamos en $p < 0,05$ para la inclusión y $p > 0,10$ para la exclusión. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 15.0 y el programa MedCalc.

RESULTADOS

En el período de estudio se realizaron un total de 930 artroplastias de cadera, 462 electivas y 468 tras fractura, de los cuales fallecieron en el primer año, por motivos diferentes a una IPA, 3 y 47 pacientes de cada grupo, respectivamente, que quedaron excluidos del análisis.

En los 12 primeros meses tras la cirugía se produjeron 20 IPA tras fractura y 6 IPA electivas (incidencia 4,7% vs 1,3%, RR 3,8, IC 95% 1,5 a 9,5, $p = 0,005$). Durante el período de estudio hubo un total de 44 episodios de IPA de cadera, 14 IPA electivas y 30 IPA tras fractura, de las que 24 eran prótesis parciales y 6 totales.

En la tabla 1 se muestran las diferencias de las IPA tras fractura respecto a las IPA electivas.

Los pacientes con IPA tras fractura fueron de mayor edad, mayor comorbilidad medida por el índice de Charlson y mayor riesgo anestésico. Hubo también mayor incidencia de pacientes con demencia e institucionalizados en residencias socio-sanitarias. En cuanto al tipo de infección predominaron las precoces en las IPA tras fractura, siendo más frecuentes las tardías en las IPA electivas.

S. aureus fue el agente causal más frecuente en ambos grupos. La incidencia de bacilos gramnegativos fue mayor en la IPA tras fractura que en la IPA electiva, aunque no alcanzó la significación estadística.

En la IPA tras fractura hubo mayor tasa de resistencia a cefazolina globalmente entre todos los agentes etiológicos. Los de bacilos gramnegativos causantes de IPA tras fractura mostraron una susceptibilidad a cefazolina, ceftriaxona y carbapenem del 7,7%, 53,8% y 84,2%, respectivamente.

Los pacientes con IPA tras fractura tuvieron menos posibilidades de recibir tratamiento quirúrgico, tuvieron mayor tasa de fracaso en la estrategia planeada inicialmente, especialmente si el tratamiento elegido fue el desbridamiento quirúrgico con retención del implante, alcanzaron menor índice de curación y la mortalidad cruda fue mayor. En el análisis de regresión logística, el tratamiento elegido en las IPA tras fractura tuvo menor probabilidad de éxito que en la IPA electiva (RR 0,09, IC 95% 0,01 a 1,1, $p = 0,06$).

De los 16 pacientes tratados con desbridamiento quirúrgi-

Tabla 1 Diferencias entre IPA tras fractura e IPA electiva. Análisis univariante.

	IPA tras fractura n=30	IPA electiva n=14	Diferencia/ RR (IC 95%)	p
Incidencia anual (%)	4,7%	1,3%	3,4 (1,4 a 8,5)	0,009
Edad (IC 95%)	82,5 (78,4 a 86,6)	71,5 (63 a 80)	11 (3,4 a 18,6)	0,006
Mujeres (%)	22 (73,3%)	8 (57,1%)	2,1 (0,5 a 7,8)	ns
Índice de Charlson (IC 95%)	5,4 (4,5 a 6,3)	3,6 (3 a 4,3)	1,8 (0,7 a 2,9)	0,003
IRC (%)	1 (3,3%)	1 (7,1%)	0,4 (0,03 a 7,7)	ns
DM (%)	7 (23,3%)	3 (21,4%)	1,1 (0,2 a 5,2)	ns
Demencia (%)	15 (50%)	0	29 (1,6 a 530)	0,02
Institucionalizados (%)	10 (33,3%)	0	19,6 (1,1 a 366)	0,04
ASA >2 (%)	21 (70%)	3 (21,4%)	5,8 (1,1 a 31,8)	0,04
PCR inicial (IC 95%)	100,1 (68,7 a 131,4)	85 (17,4 a 152,6)	15,1 (-49,4 a 79,6)	ns
Clasificación				
Precoz (%)	21 (70%)	5 (35,7%)	4,2 (1,1 a 19,1)	0,03
Tardía (%)	9 (30%)	9 (64,3%)	0,4 (0,06 a 0,9)	
Microbiología				
<i>S. aureus</i>	11 (36,7%)	5 (35,7%)	1 (0,3 a 3,9)	ns
<i>Staphylococcus coagulasa-negativo</i>	7 (23,3%)	1 (7,1%)	3,9 (0,4 a 35,8)	ns
<i>Enterococcus</i>	3 (10%)	3 (21,4%)	0,4 (0,1 a 2,3)	ns
Otros <i>Streptococcus</i>	0	1 (7,1%)	-	ns
<i>Corynebacterium</i>	0	1 (7,1%)	-	ns
Enterobacterias	8 (26,7%)	2 (14,3%)	1,8 (0,3 a 10,2)	ns
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (6,7%)	0	-	ns
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 (10%)	1 (7,1%)	1,4 (0,1 a 15,3)	ns
Cultivos negativos	3 (10%)	3 (21,4%)	0,4 (0,1 a 2,3)	ns
<i>Staphylococcus</i> spp. resistentes a meticilina	66,7%	50%	1,6 (0,2 a 10,1)	ns
IPA por bacilos gramnegativos (%)	13 (43,3%)	3 (21,4%)	2,8 (0,6 a 12,1)	ns
IPA por bacterias resistentes a cefazolina (%)	19 (63,3%)	4 (28,6%)	4,2 (1,1 a 17,1)	0,04
Tratamiento no quirúrgico ^a (%)	7/28 (25%)	1/8 (12,5%)	0,4 (0,04 a 3,6)	ns
Éxito (%)	10 (33,3%)	11 (78,6%)	0,1 (0,03 a 0,6)	0,01
Desbridamiento con retención de implante (%)	5/16 (31,3%)	4/6 (66,7%)	0,2 (0,03 a 1,7)	ns
Curación (%)	18 (60%)	14 (100%)	0,05 (0,03 a 0,9)	0,04
Mortalidad (%)	9 (27,3%)	0	9,9 (0,6 a 147)	0,07

IPA: infección de prótesis articular; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; ns: no significativo; IRC: insuficiencia renal crónica; DM: diabetes mellitus; ASA: Sociedad Americana de Anestesiología.

^ase excluyen de este análisis las IPA tipo IV.

co y retención de prótesis, en tan solo 5 se consiguió la curación (31,3%), 2 tuvieron que continuar con tratamiento antibiótico crónico erradicador, a 7 hubo que retirarles la prótesis (a 2 de los cuales se les pudo reimplantar otra en un segundo tiempo) y 3 fallecieron (figura 1).

En 5 pacientes se optó por recambio protésico, uno en 1 tiempo y cuatro en 2 tiempos, con éxito en todos ellos. A 9 pacientes se les trató inicialmente solo con antibioterapia, de los cuales a 1 hubo que retirarle finalmente la prótesis, otros 6

fallecieron y otros 2 continuaron tratamiento antibiótico crónico.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, las IPA tras fractura fueron más frecuentes que las IPA electivas, tuvieron mayor incidencia, afectaron a pacientes de mayor edad y complejidad y tuvieron peor evolución y mayor mortalidad.

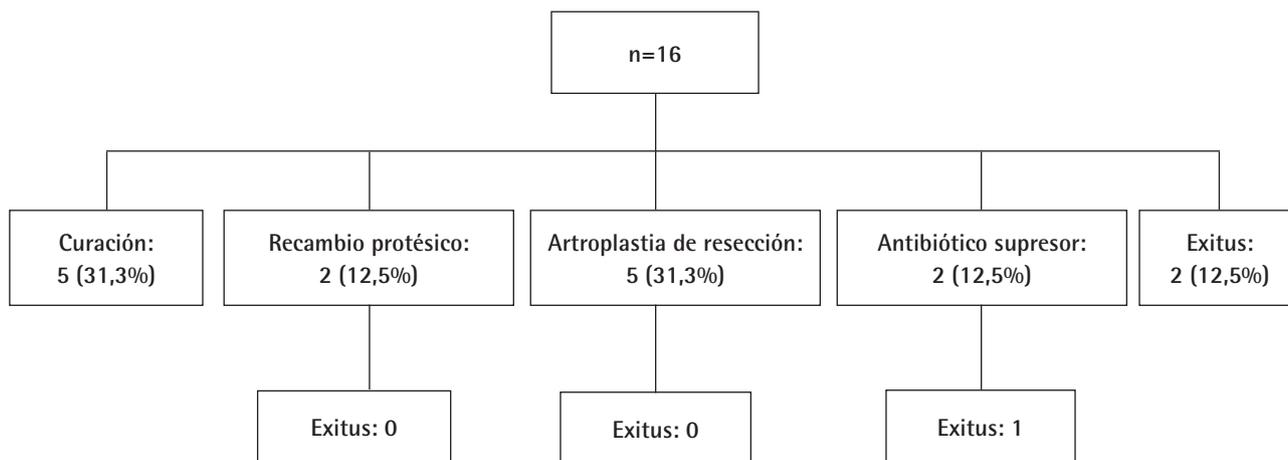


Figura 1 Evolución de los pacientes tratados con desbridamiento quirúrgico y retención del implante.

Conocer las características clínicas y microbiológicas de los síndromes infecciosos de cada centro hospitalario es notablemente importante, pues permite establecer medidas preventivas y terapéuticas específicas, particularmente en lo referido a la antibioterapia, tanto profiláctica como terapéutica. Sin embargo, muchos estudios sobre la IPA excluyen las cirugías no electivas, en algunos casos porque son series de centros monográficos de cirugía ortopédica, lo cual hace que en ellos no se intervienen quirúrgicamente pacientes con fractura de cadera¹⁰. En consecuencia, comunican tasas de IPA muy bajas, en ocasiones inferiores al 1%¹¹.

Las series de infecciones de prótesis de cadera demuestran incidencias más altas cuando estas se colocan tras una fractura, aunque ofrecen cifras muy variables que oscilan entre el 1 y el 9%^{2,4,5,12}, en nuestro caso del 4,7%, significativamente mayor que la de las prótesis electivas. Algunas de las publicaciones hacen referencia a infecciones de hemiarthroplastia de cadera, que se colocan casi exclusivamente debido a fractura de la misma^{4,13}, pero hay fracturas que se tratan con artroplastia total. De hecho, en nuestro estudio las prótesis totales representaron el 20% del total de IPA tras fractura.

Los pacientes con IPA tras fractura fueron de mayor edad y mayor deterioro funcional que los pacientes con IPA electiva (mayor índice de Charlson, mayor riesgo anestésico, mayor demencia, más frecuentemente institucionalizados), lo cual podría explicar su mayor incidencia. Sin embargo, el propio traumatismo ha demostrado ser un factor independiente del riesgo de infección, de tal manera que el daño tisular que genera el trauma podría favorecer la infección². De hecho, en un estudio se encontró que el hematoma intracapsular que existe en el momento de implantar la prótesis está en ocasiones contaminado y, en los casos que esto ocurre, hay mayor probabilidad de desarrollar posteriormente infección¹⁴.

La mayoría de infecciones fueron precoces. Dada la alta mortalidad de la fractura de cadera en el medio plazo¹⁵, es po-

sible que a muchos pacientes no les da tiempo a desarrollar las formas tardías y fallecen por otras causas antes de que se puedan producir.

S. aureus fue el agente causal más frecuente en ambos grupos. Hubo mayor incidencia de *Staphylococcus* spp. resistentes a metilina en la IPA tras fractura que en la IPA electiva, aunque no alcanzó la significación estadística. También hubo más casos de infección causadas por bacilos gramnegativos y, en conjunto, mayor incidencia de agentes resistentes al antibiótico utilizado en profilaxis, cefazolina. Esto podría explicarse por la mayor presencia de pacientes institucionalizados en residencias socio-sanitarias, cuyas infecciones suelen ser más resistentes que las de pacientes que no viven en ellas¹⁶. De hecho, en nuestra serie, todas las infecciones de los pacientes institucionalizados, salvo una, se produjeron por microorganismos resistentes a cefazolina.

Cefazolina se ha demostrado eficaz en la prevención de infecciones en pacientes con fractura de cadera¹⁷. Sin embargo, el creciente aumento de las infecciones por microorganismos resistentes cuestiona las pautas habituales de profilaxis antibiótica¹⁸. En los casos de IPA tras fractura con implicación de bacilos gramnegativos, en el 92% estos eran resistentes a cefazolina. Las series de IPA de hemiarthroplastias de cadera también muestran bacterias más resistentes¹². En esta circunstancia, ¿cabría plantearse una cobertura antibiótica profiláctica más amplia en estos pacientes? Esto debería ser analizado mediante estudios clínicos.

En lo que respecta al tratamiento, la IPA tras fractura fue un factor de riesgo independiente de mala evolución (en el límite de la significación estadística al ajustar por otros factores). Los pacientes con IPA tras fractura tuvieron menor probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico, pues su peor situación clínica no les hacía candidatos al mismo. Además, la opción de desbridamiento con retención de prótesis tuvo peor resultado que en la IPA electiva. Esto puede ser debido a que se

emplea en más pacientes de los que estaría indicado según los protocolos habituales¹⁹, pues posiblemente no estén en condiciones adecuadas de soportar una cirugía más agresiva como el recambio protésico o porque su mala situación funcional haga que el beneficio de este tipo de cirugías no sea superior al riesgo. La mortalidad también fue mayor, aunque este hecho podría estar sesgado porque los pacientes con fractura de cadera tienen ya de por sí una elevada mortalidad¹⁴ (10% anual en nuestra serie).

Las pautas de tratamiento empírico en la IPA no están claramente establecidas^{1,19}. La importante participación de *Staphylococcus* spp. resistentes a meticilina y bacilos gram-negativos en las IPA tras fractura de nuestro estudio sugieren considerar una antibioterapia que sea activa frente a éstos a la hora de iniciar el tratamiento hasta conocer los resultados de los cultivos.

La limitación más importante de este estudio es el bajo número de casos que limita su poder estadístico. Sin embargo, a pesar de ello sí se observan diferencias respecto a las IPA electiva. Además es de carácter unicéntrico, lo cual podría no hacer extrapolables los resultados a otros hospitales, particularmente en lo referente a la microbiología.

En conclusión, la IPA tras fractura constituye una parte importante del total de las IPA de cadera, pero tiene unas características propias diferentes de la IPA electiva, lo cual hace necesario establecer estrategias diferenciadas, tanto para su prevención como tratamiento. Tienen mayor incidencia, diferente microbiología y peor evolución que la IPA electiva. Una profilaxis antibiótica de mayor espectro (particularmente entre los pacientes institucionalizados) podría reducir la incidencia de IPA tras fractura. Además, el régimen antibiótico empírico de estas infecciones debería incluir cobertura frente a *Staphylococcus* resistentes a meticilina y bacilos gramnegativos.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009;361:787-94.
- Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(6):844-50.
- Hargrove R, Ridgeway S, Russell R, Norris M, Packham I, Levy B. Does pulse lavage reduce hip hemiarthroplasty infection rates? *J Hosp Infect* 2006;62:446-9.
- Cordero-Ampuero J, de Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(12):3268-77.
- Westberg M, Snorrason F, Frihagen F. Preoperative waiting time increased the risk of periprosthetic infection in patients with femoral neck fracture. *Acta Orthop* 2013;84(2):124-9.
- Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
- Quan H, Li B, Couris C, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676-82.
- Barbero JM, Romanyk J, Montero E, Vallés A, Melgar V, Agudo R, et al. Resultados de una intervención de descolonización de *Staphylococcus aureus* en pacientes portadores a los que se indica una prótesis articular. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(2):95-100.
- Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Valle Della 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.
- Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(8):1128-33.
- 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.
- Dale H, Skrámm I, Løwer H, Eriksen H, Espehaug B, Furnes O, et al. Infection after primary hip arthroplasty. A comparison of 3 Norwegian health registers. *Acta Orthop* 2011;82(6):646-54.
- Del Toro MD, Nieto I, Guerrero F, Corzo J, del Arco A, Palomino J, et al; PJIG-SAEI/REIPI group. Are hip hemiarthroplasty and total hip arthroplasty infections different entities? The importance of hip fractures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(8):1439-48.
- Font-Vizcarra L, Zumbado A, García S, Bosch J, Mensa J, Soriano A. Relationship between haematoma in femoral neck fractures contamination and early postoperative prosthetic joint infection. *Injury* 2011;42(2):200-3.
- Meessen JM, Pisani S, Gambino ML, Bonarrigo D, van Schoor NM, Fozzato S, et al. Assessment of mortality risk in elderly patients after proximal femoral fracture. *Orthopedics* 2014;37(2):194-200.
- Tacconelli E. New strategies to identify patients harbouring antibiotic-resistant bacteria at hospital admission. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(2):102-9.
- Buckley R, Hughes GN, Snodgrass T, Huchcroft SA. Perioperative cefazolina prophylaxis in hip fracture surgery. *Can J Surg* 1990;33(2):122-7.
- Wolf J. Antibiotic resistance threatens the efficacy of prophylaxis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(12):1368-9.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54.