

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**COMPARACIÓN DE TIEMPOS DE IDENTIFICACIÓN DE PATÓGENOS DE
MUESTRAS SONICADAS EN INFECCIONES OSTEOARTICULARES ENTRE
CULTIVOS SÓLIDOS Y BOTELLAS DE HEMOCULTIVO**

Por

DR. RODOLFO AMADOR SALAZAR YBARRA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA**

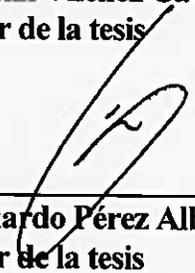
SEPTIEMBRE DE 2024

**COMPARACIÓN DE TIEMPOS DE IDENTIFICACIÓN DE
PATÓGENOS DE MUESTRAS SONICADAS EN INFECCIONES
OSTEOARTICULARES ENTRE CULTIVOS SÓLIDOS Y BOTELLAS DE
HEMOCULTIVO**

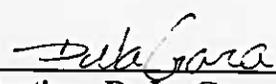
Aprobación de la tesis:



Dr. med. José Félix Vilchez Cavazos
Director de la tesis



Dr. med. Eduardo Pérez Alba
Director de la tesis



Dr. med. Santiago De La Garza Castro
Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Carlos Alberto Acosta Olivo
Coordinador de Investigación



Dr. med. Víctor Manuel Peña Martínez
Profesor Titular del Programa



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
INTRODUCCIÓN	7
Infecciones peri-implante	7
Diagnóstico	9
Sonicación	10
Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry, (MALFI-TOF MS)	10
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
Diseño del estudio	14
Características de la población	14
Consideraciones éticas	14
Tamaño de la muestra	15
Recolección de muestras para estudio	16
Procesamiento de las muestras	16
Variables de estudio	17
Análisis estadístico	18
RESULTADOS	19
Población y muestras de estudio	19
Microorganismos identificados	19
Susceptibilidad a antibióticos	22
DISCUSIÓN	24
Población y muestras de estudio	24
Microorganismos identificados	24
Susceptibilidad a antibióticos	27

CONCLUSIONES	29
TABLAS	30
FIGURAS	40
BIBLIOGRAFÍA	44

El presente proyecto se llevó a cabo en el Servicio de Ortopedia y Traumatología en colaboración con el Servicio de Infectología, del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección de Dr. med. José Félix Vílchez Cavazos y Dr. med. Eduardo Pérez Alba.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han sido parte fundamental en el desarrollo y culminación de este proceso.

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres, Sra. Ana Ybarra y Sr. Rodolfo Salazar, por su constante apoyo, amor incondicional y sacrificios realizados para brindarme la oportunidad de alcanzar mis metas académicas. Su aliento y guía han sido fundamentales en cada paso de este camino.

A mis queridos hermanos, Eduardo y Hanny Salazar, les agradezco por su apoyo incondicional, estando siempre en los momentos más difíciles.

A mi querida novia, Alondra Martínez, por su comprensión, paciencia y motivación inquebrantable. Su apoyo emocional y su presencia constante han sido un pilar fundamental durante este proceso, brindándome el equilibrio necesario para enfrentar los desafíos con determinación.

A mis respetados maestros de la residencia médica y, en particular, al Jefe del Servicio de Ortopedia y Traumatología, Dr. Víctor Peña, les estoy profundamente agradecido por compartir su conocimiento, experiencia y pasión por esta bonita profesión. Su mentoría y enseñanzas han sido una invaluable contribución a mi formación profesional.

Agradezco también a mis distinguidos asesores de tesis, Dr. Félix Vélchez y Dr. Eduardo Pérez, por su orientación, su sabiduría académica y su inquebrantable compromiso. Su guía y sus consejos han sido fundamentales en la realización de este trabajo.

Quiero expresar mi gratitud hacia mis compañeros de generación Adrián Torres, Roger Erosa, Héctor Zertuche, David Peña, Roberto Salazar y Gregorio Villarreal, cuya amistad, compañerismo y colaboración han enriquecido mi experiencia profesional de manera

inigualable. Juntos hemos compartido desafíos, celebrado logros y forjado vínculos que perdurarán más allá de esta etapa académica.

Finalmente, quiero agradecer a todas aquellas personas que, de una u otra manera, contribuyeron en este proceso y que han dejado una huella imborrable en mi camino hacia la culminación de este proyecto. Les agradezco de todo corazón por su apoyo, aliento y presencia a lo largo de este camino. Este logro no habría sido posible sin ustedes.

¡Gracias a todos por formar parte de este importante logro en mi vida!

INTRODUCCIÓN

Infecciones peri-implante

El uso de implantes o dispositivos ortopédicos quirúrgicos ha ido en aumento para la reducción de fracturas, artrodesis y artroplastias. La implementación de antibiótico profiláctico, mejores técnicas quirúrgicas y salas de quirófano con flujo laminar ha disminuido la incidencia de infecciones. No obstante, debido al aumento en su uso, el número de infecciones asociadas a implantes continúa siendo sustancial (1).

Una infección de implante ortopédico o peri-implante se define como aquella causada por microorganismos que crecen en biopelículas (o *biofilms*, por su término en inglés) y se adhieren a la superficie del implante ortopédico, también llamado material de osteosíntesis, en una matriz extracelular altamente hidratada. Los microorganismos dentro de las biopelículas forman comunidades complejas y altamente organizadas (1).

La infección asociada a implantes ortopédicos es la principal complicación relacionada a estos dispositivos; se estima que se presenta entre 0 y 5% en reemplazos articulares. Su frecuencia, a pesar de ser relativamente baja, puede llegar a tener consecuencias devastadoras. La mayoría de las veces requiere el retiro del material y su sustitución, en algunas ocasiones presentando el paciente una nueva recidiva infecciosa (2).

Este tipo de infecciones involucra interacciones complejas entre el patógeno, el biomaterial y la respuesta inmune del huésped a ambos. El biomaterial desencadena una respuesta local que incluye inflamación aguda y crónica, reacción a cuerpo extraño, formación de tejido de granulación y encapsulación fibrosa. Esto genera un nicho de supresión inmune, la cual predispone a la colonización e infección del implante (3).

La adhesión bacteriana a la superficie del implante consta de dos etapas. En la primera etapa se forman adhesiones primarias inespecíficas que son reversibles. En la segunda etapa se forman adhesiones que son irreversibles, que involucran interacciones basadas en lectinas y adhesinas.

En las infecciones asociadas a implantes, la mayoría de los microorganismos no se encuentran dispersos, sino que forman una biopelícula, en la que los agregados de bacterias se adhieren a la superficie del biomaterial y se rodean en una matriz extracelular

de sustancias poliméricas. Esta biopelícula es considerada el elemento principal de la patogénesis del implante infectado (4). Dentro de la biopelícula, los organismos patógenos se protegen no solo de la respuesta inmune del huésped, sino también de antibióticos, los cuales tienen capacidad limitada para penetrar la biopelícula (5). Además, en su forma metabólica inactiva los microorganismos son hasta mil veces más resistentes a antibióticos que en su estado planctónico (1).

Las infecciones asociadas a implantes se pueden clasificar de acuerdo con el tiempo de presentación. Aquellas que se desarrollan dentro de los primeros 3 meses posteriores al procedimiento se consideran tempranas o agudas. Si se presentan entre los 3 y 24 meses son subagudas; y aquellas que tienen su presentación después de los 24 meses se clasifican como tardías (3).

Los microorganismos más comúnmente aislados incluyen Gram positivos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativos y *Enterococcus*. Los organismos Gram negativos, como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* son menos comunes alrededor del mundo.

Las infecciones tempranas son causadas usualmente por microorganismos de alta virulencia, como *S. aureus*, y por contaminación del sitio quirúrgico; mientras que las infecciones subagudas se generan comúnmente por microorganismos de baja virulencia, como estafilococos coagulasa negativos. En cambio, las infecciones hematógenas tardías usualmente se asocian a bacterias que causan infecciones del respiratorias, de la piel, dentales o del tracto urinario (6).

Esta afectación continúa como un problema prioritario en el área de Traumatología y Ortopedia debido a que estas condiciones llegan a requerir revisión quirúrgica y predisponen una estancia prolongada para los pacientes. El tratamiento con desbridamiento, conservando el implante quirúrgico, brinda una tasa aceptable de cura sólo en las infecciones agudas de origen hematógeno (3).

Diagnóstico

Por mucho tiempo, la microbiología clínica ha utilizado métodos efectivos para el diagnóstico de patógenos; sin embargo, son procesos prolongados que dificultan un manejo temprano del paciente (7).

El diagnóstico de las infecciones peri-implante, incluyendo la identificación de los agentes infecciosos y sus susceptibilidades antimicrobianas, puede ser problemático y en muchas ocasiones puede ser difícil de tratar debido a la resistencia antibiótica (3).

Un tratamiento adecuado y oportuno es crucial para la reducción de la mortalidad y la morbilidad (8).

Existen diferentes métodos para la identificación de microorganismos y la determinación de sus susceptibilidades. El método clásico, y considerado estándar de oro, es el crecimiento en placas de cultivo (utilizando medios de cultivo sólidos); sin embargo, requiere un tiempo prolongado. Desde el momento en que se tiene la colonia en una placa, la identificación del microorganismo puede demorar hasta 48 horas (9).

También se cuenta con medio de cultivo líquido en botella, usualmente hemocultivos. Éste es más rápido que el cultivo en placa y posee alta sensibilidad; no obstante, es más costoso. Ransom y colaboradores evaluaron el tiempo óptimo de crecimiento de cultivos en botes. Determinaron que el tiempo promedio para la positividad de un cultivo es de 21.1 horas. Observaron que después de 24 horas, un 76.74% de los cultivos fueron positivos, incrementando a 93.56% en las primeras 48 horas. Los microorganismos estudiados fueron *Staphylococcus aureus* (promedio 18.4 h), *Escherichia coli* (promedio 12.3 h), *Pseudomonas aeruginosa* (promedio 22.2 h) y *Candida spp* (promedio 48.9 h) (10). Además, se trata de un método útil para la determinación de susceptibilidades bacterianas. Una vez que un cultivo en botella resulta positivo, se realiza un nuevo cultivo y se incuba usualmente por un periodo de 24 horas. Akgun y colaboradores lograron reducir el tiempo de identificación del microorganismo y sus susceptibilidades a un periodo de 12 horas desde el momento de obtener un hemocultivo positivo (8).

Sonicación

La sonicación de implantes ortopédicos es la mejor opción para detectar los microorganismos adheridos a los implantes. Este proceso consiste en someter los implantes a una frecuencia ultrasónica mientras se encuentran en una solución con el fin de separar las bacterias adheridas a la superficie del dispositivo ortopédico (11). Una vez libres en la solución, se puede tomar una muestra para realizar el cultivo.

Se trata de una técnica de gran valor utilizada para el diagnóstico de infecciones peri-implante, pues causa una disrupción de la biopelícula, sin afectar la viabilidad microbiana (12). Este proceso permite liberar las bacterias de su biopelícula y de este modo volverlas accesibles para análisis de cultivo (13).

En 2007, Trampuz y colaboradores demostraron que el cultivo de muestras de implantes sonicados posee una mayor sensibilidad (78.5%) comparado con el cultivo convencional utilizando tejido peri-implante (60.8%) (14). Se han documentado otros reportes que respaldan que el uso de la sonicación aumenta la sensibilidad de los cultivos (5). Además, el proceso de sonicación disminuye el tiempo de crecimiento requerido y aumenta el número de unidades formadoras de colonias (UFC).

Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry, (MALFI-TOF MS)

Los avances tecnológicos han permitido implementar nuevas herramientas para la identificación de microorganismos. Una de ellas es espectrometría de masas de la desorción/ionización con láser asistida por matriz acoplada a un analizador de tiempo de vuelo (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry, MALFI-TOF MS*, por sus siglas en inglés). Esta herramienta posee la capacidad de detectar una proporción masa/carga (m/z) de un bioanalito, generando un patrón en cuestión de minutos. Se ha utilizado para analizar perfiles de proteínas bacterianas de extractos de células. Este proceso genera una patrón de espectro de masa único del microorganismo, permitiendo distinguir entre género, especies e incluso entre diferentes cepas (15).

Con esta técnica se ha reportado una identificación precisa, confiable y rápida de los microorganismos. Este método, además de brindar buenos resultados, disminuye el tiempo de estudio para identificación del microorganismo implicado y es económicamente accesible, reportándose un costo de 0.7 dólares por muestra (16).

Generalmente, MALDI-TOF se aplica a colonias bacterianas cultivadas en agar. No obstante, se ha documentado su uso directamente en hemocultivos positivos (17), reduciendo el tiempo de identificación de 32 horas a 6.5 horas (18).

Se ha reportado también el uso de MALDI-TOF para el diagnóstico de osteomielitis, tomando como muestra cultivos bacterianos (19,20).

Además, existe evidencia de que no solo puede ser aplicado para detectar patógenos en cultivos microbianos. Segawa y colaboradores evidenciaron su utilidad en muestras de líquido cefalorraquídeo (21); y Kim y colaboradores demostraron que puede aplicarse en muestras de orina con alta precisión (22).

En 2017, Oviaño y colaboradores combinaron el uso de sonicación con la espectrometría de masas. Utilizaron MALDI-TOF para la identificación de microorganismos directamente de cultivos en medio líquido. Para la optimización de la extracción de la muestra implementaron la sonicación a 200 W durante 5 minutos. En sus resultados reportaron una identificación del 100% de los microorganismos, además de realizar el proceso en 15 minutos (23).

Sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado el análisis de muestras de líquido obtenido de la sonicación de implantes ortopédicos y de tejido óseo mediante MALDI-TOF.

El propósito del presente estudio es combinar las herramientas de sonicación y MALDI-TOF MS para comparar los tiempos de identificación de los microorganismos asociados a la infección peri-implante inoculados en medios sólidos y líquidos y determinar sus susceptibilidades.

HIPÓTESIS

Hipótesis principal

El análisis mediante MALDI-TOF MS de botellas de hemocultivo inoculadas con líquido sonificado de implantes ortopédicos y hueso permitirá identificar de forma más temprana los microorganismos responsables de la infección peri-implante en comparación a los resultados en medios sólidos.

Hipótesis nula

El análisis mediante MALDI-TOF MS de botellas de hemocultivo inoculadas con líquido sonificado de implantes ortopédicos y hueso no permitirá identificar de forma más temprana los microorganismos responsables de la infección peri-implante en comparación a los resultados en medios sólidos.

Hipótesis alterna

El análisis mediante MALDI-TOF MS de líquido de sonicación de implantes ortopédicos y hueso permitirá identificar de forma temprana los microorganismos responsables de la infección peri-implante en algunas de las muestras.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar el tiempo de identificación por MALDI-TOF de los microorganismos causantes de infecciones osteoarticulares de especímenes sometidos a sonicación comparando inoculación en botellas de hemocultivos contra agares sólidos.

Objetivos secundarios

Determinar los microorganismos más comúnmente involucrados a las infecciones peri-implante, su prevalencia y sus espectros de resistencia antimicrobiana.

Comparar el tiempo de determinación de susceptibilidades antimicrobianas de los microorganismos aislados en medio sólido contra inoculación en botellas de hemocultivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, experimental, transversal.

Características de la población

La población de estudio fue de pacientes ingresados en el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, que cumplieron con los criterios diagnósticos, orientados por estudios de imagen y laboratorio, de infección asociada a implantes ortopédicos. Se explicó a los pacientes sobre la investigación, ventajas y riesgos, y se les solicitó consentimiento informado verbal para la obtención de la muestra.

Como criterios de inclusión para la toma de muestras se consideraron pacientes de cualquier género, edad de 18 años o más, con datos clínicos o radiográficos de infección de implantes ortopédicos (fiebre, fístula, supuración de herida, signos de aflojamiento en estudios de imagen).

Como criterios de exclusión se consideraron contaminación de la muestra y muestras entregadas en el laboratorio 12 o más horas tras a obtención.

Posterior a una explicación sobre el protocolo, se solicitó el consentimiento informado verbal al paciente. Una vez accediendo a ser reclutado como sujeto de investigación, se recopiló y registró la información acerca de la salud y resultados necesaria para el proyecto.

Consideraciones éticas

Se explicó a cada paciente sobre el protocolo, los motivos por los que se realizó y las ventajas y riesgos. Se solicitó su consentimiento informado verbal. Una vez accediendo a ser reclutado como sujeto de investigación, se recopiló y registró la información acerca de la salud y resultados necesaria para el proyecto. Esta información no incluyó el nombre completo del sujeto de investigación ni domicilio. Toda la información recopilada durante

la investigación fue almacenada en carpetas especiales resguardadas a las cuales solo tuvieron acceso los coordinadores e investigadores de este estudio. Todo esto con la finalidad garantizar la integridad científica de la investigación.

Tamaño de la muestra

Utilizando una fórmula para comparación de medias con una confianza del 95% y una potencia del 90% esperando encontrar una reducción de tiempo de identificación del cultivo de 1.3 días según lo demostrado por Janz y colaboradores (24) se requirió un mínimo de 35 muestras a las cuales se les realizó cultivo por medio de hemocultivo en botella versus cultivo en medio sólido en agar.

Las desviaciones estándar faltantes en el trabajo de Janz y colaboradores (24) se calcularon por la regla de oro (rule of thumb), dividiendo el rango esperado entre el número de desviaciones estándar (± 2) considerando incluir el 95% de los datos. Se utilizó el tiempo mínimo esperado de 1 día y el tiempo máximo esperado de 7 días, por lo cual se calculó $6/4$ obteniendo 1.5 días de desviación estándar hipotética para los grupos a comparar.

$$x = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Valor K = 13

$$\sigma_1 = 1.5$$

$$\sigma_2 = 1.5$$

$$\mu_1 = 2.9$$

$$\mu_2 = 4.2$$

$$x = \frac{\text{Rango máximo}}{4} - \frac{\text{Rango mínimo}}{4}$$

Recolección de muestras para estudio

Durante el procedimiento quirúrgico y bajo técnica estéril se recolectaron implantes y muestras de tejido óseo infectados de acuerdo con el protocolo quirúrgico y se colocaron en un recipiente estéril. Una vez obtenidas las muestras, se registró la fecha y hora de la toma y fueron almacenadas a temperatura ambiente. Posteriormente, en una hielera especial para manejo de muestras fueron transportadas al Laboratorio de Infectología de nuestro hospital para su procesamiento.

Para su estudio, las muestras fueron clasificadas como especímenes en:

- 1) Alambre
- 2) Alambre y tornillos
- 3) Clavo
- 4) Espaciador
- 5) Hueso
- 6) Placa
- 7) Placa y tornillos
- 8) Prótesis
- 9) Tornillos.

Procesamiento de las muestras

El procesamiento de muestras se realizó por parte del Servicio de Infectología de nuestro Hospital. Siguiendo lineamientos de seguridad de laboratorio, en una campana de bioseguridad se removió la tapa del contenedor estéril con el material de osteosíntesis o hueso explantado y se añadieron 400 mL de solución Hartmann estéril. En caso de tratarse de muestras pequeñas se colocó la muestra en un tubo estéril de 10mL y se cubrió la muestra con 10 mL de caldo soya tripticasa. Se colocó nuevamente la tapa del contenedor y se procesó con vórtex por 30 segundos, para luego sonicar por 5 min y nuevamente dar vórtex por 30 segundos. Utilizando técnica estéril, se tomó una alícuota de 50 mL del líquido sonicado en un tubo de centrífuga de 50 mL. En caso de muestras pequeñas se centrifugaron los 10 mL completos. Esto se realizó utilizando una fuerza centrífuga relativa de 3,000 por 15 min. Se removieron 49.5 mL dejando 0.5 mL de sobrenadante.

Se colocó una gota del sobrenadante en una laminilla para realizar tinción de Gram y se colocó 0.1 mL en medios de cultivo. Las muestras fueron manejadas y posteriormente desechadas siguiendo los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002. No se almacenaron muestras para un estudio posterior.

Los cultivos tratados por sonicación se realizaron en agar Sangre, Chocolate, MacConkey y azida, y se incubaron a 37°C por 18–24 h. Posteriormente, las colonias con morfología diferente fueron identificadas por medio de espectrometría de masas MALDI (desorción/ionización mediante láser asistida por matriz), acoplada a un analizador TOF (tiempo de vuelo) (Bruker Daltonics, Bremen, Alemania).

Se realizaron pruebas de susceptibilidad empleando el sistema VITEK® 2 compact (BioMérieux) y los criterios de interpretación del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) del año 2022. Un microorganismo se define como resistente cuando el valor de la concentración mínima inhibitoria es superior a la concentración lograda en dosis terapéuticas o en situaciones en las que hay mecanismos de resistencia especiales (la bacteria es portadora de genes que codifican resistencia al antibiótico).

Los antibióticos utilizados en las pruebas de susceptibilidad fueron: Amikacina, Ampicilina, Ampicilina_Sulbactam, Aztreonam, Cefepime, Cefotaxima, Cefazolina, Cefoxitina, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Clindamicina, Colistina, Daptomicina, Doxicilina, Ertapenem, Estreptomicina de alto nivel, Eritromicina, Gentamicina, Gentamicina de alto nivel, Imipenem, Levofloxacino, Linezolid, Meropenem, Moxifloxacino, Oxacilina, Penicilina, Piperacilina/tazobactam, Tetraciclina, Tigeciclina, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Tobramicina, Vancomicina, BLEE, CarbaNP. En la **Figura 1** se muestra un flujograma del diseño experimental.

Variables de estudio

Se analizaron datos demográficos de la población, tales como edad y género. Se evaluó el tiempo de identificación de microorganismos comparando cultivo en placa y cultivo en botella y se determinó su sensibilidad y especificidad. Además, se analizaron las frecuencias, los tiempos de crecimiento y la susceptibilidad a antibióticos de los microorganismos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado en el programa computacional SPSS (Versión 23) para Mac OS (SPSS, Chicago, IL). Las variables cuantitativas fueron analizadas mediante pruebas de correlación paramétrica (t de Student de dos colas) para determinar la significancia de las diferencias, considerando significativo un valor de p inferior a 0.05. En caso de variables cualitativas se realizaron pruebas para datos no paramétricos (prueba de Chi-cuadrada y prueba de Mann-Whitney), considerando como significativo un valor de p inferior a 0.05.

RESULTADOS

Población y muestras de estudio

Se reclutó un total de 57 pacientes, siendo 38 masculinos (66.66%) y 19 femeninos (33.33%). La edad promedio de los pacientes masculinos fue de 39.32 +/- 15.02 años y de los pacientes femeninos de 62.10 +/- 13.77 años, teniendo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Esto se muestra en la **Tabla 1**.

Se obtuvo un total de 243 especímenes. Los especímenes analizados fueron: 1) Alambre, 2) Alambre y tornillos, 3) Clavo, 4) Espaciador, 5) Hueso, 6) Placa, 7) Placa y tornillos, 8) Prótesis y 9) Tornillos. Los tipos de especímenes más comunes fueron los tornillos con un 40.7%, seguido de los especímenes de hueso con un 23.9% y en tercer lugar las placas con 14.4%. La distribución completa de frecuencias se muestra en la **Tabla 2** y **Figura 2**. De esos especímenes se realizaron cultivos microbiológicos siguiendo el proceso descrito en la metodología, obteniendo 197 muestras positivas y 46 negativas. De las muestras positivas, 90 fueron cultivos en placa y 107 en botellas de hemocultivo. De los 90 cultivos positivos en placa se eliminaron 16 debido a que no se realizó un cultivo simultáneo en botellas por falta de frascos de hemocultivo o que fueron transportadas en condiciones inadecuadas. Se cotejaron las muestras positivas en placa y en hemocultivo para realizar un proceso de pareado, obteniendo un total de 118 muestras (59 de cada tipo de cultivo) para posteriormente realizar un análisis estadístico (**Figura 3**).

Microorganismos identificados

Se observó que, de las 118 muestras positivas, el microorganismo predominante fue *Staphylococcus aureus* con un 47.46% (n=56), seguido por *Staphylococcus epidermidis* y el complejo *Enterobacter cloacae*, ambos con 9.32% (n=11). En tercer puesto se encontró *Klebsiella pneumoniae* con 5.93% (n=7). En la **Tabla 3** se muestran todos los microorganismos identificados y una representación gráfica en la **Figura 4**. Para fines estadísticos posteriores se agruparon *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus pseudointermedius* como

Staphylococcus aureus; mientras que *Citrobacter freundii*, Complejo *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumonia* se agruparon como bacilos gram negativos.

Discrepancias en microorganismos identificados

Se observó que 37 muestras pareadas presentaron discrepancias en los microorganismos detectados, ya sea por el crecimiento de diferentes microorganismos o porque en algún tipo de cultivo se detectó uno o más microorganismos adicionales. En estas muestras pareadas, se reportaron 49 microorganismos en los cultivos en botella, mientras que los cultivos en placa detectaron 16 microorganismos, dando un total de 65 microorganismos (**Tabla 4**).

Del total de las 37 muestras hubo 27 casos en los que sólo el cultivo en botella presentó crecimiento bacteriano. No se presentaron casos en los que sólo hubiera crecimiento bacteriano en placa.

Por otro lado, 10 muestras resultaron positivas en ambos tipos de cultivo y presentaron discrepancias en los microorganismos detectados. De éstas, 6 muestras de cultivo en botella tuvieron el crecimiento de uno o más microorganismos adicionales comparado con su contraparte en placa, mientras que 3 muestras de cultivo en placa presentaron el crecimiento de microorganismo adicional comparado con el cultivo en botella. Se observó un caso particular que presentó un microorganismo en común en el cultivo de botella y placa, presentando además cada uno el crecimiento de un microorganismo adicional diferente comparado con su contraparte.

Se encontró que el cultivo en botellas logró una mayor cantidad de microorganismos aislados en comparación con los cultivos convencionales en placa, evidenciando un crecimiento de 49 microorganismos en botella comparado con 16 detectados en placa. De esos cultivos, se presentaron 11 casos en que los microorganismos fueron comunes para ambos tipos de cultivos pareados, mientras que hubo 38 casos en los que los microorganismos crecieron solo en botella y 5 en los que crecieron únicamente en placa. Esto se ejemplifica en un diagrama de Venn en la **Figura 5** y se desglosa la información en la **Tabla 5**.

De los microorganismos que sólo crecieron en botella, los más comunes fueron *Staphylococcus epidermidis* con 7 aislamientos, *Staphylococcus aureus* (5 aislamientos) y *Enterococcus faecalis* (3 aislamientos).

En los casos en los que sólo se aislaron microorganismos adicionales en botella, se encontraron Complejo *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Herbaspirillum aquaticum*, *Peribacillus muralis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus pseudointermedius* (perteneciente al grupo *Staphylococcus* no aureus), todos con un aislamiento.

En los aislamientos en los que se obtuvo algún microorganismo extra en placa, se observaron *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, y *Pseudomonas putida*, en todos los casos con un aislamiento único.

En el caso del cultivo que, además de presentar un microorganismo en común en el cultivo de botella y placa, evidenció un crecimiento adicional en cada tipo de cultivo; se observó aislamiento exclusivo de *Klebsiella pneumoniae* en botella y Complejo *Acinetobacter baumannii* en placa.

No se presentó ningún caso en el que sólo existiera aislamiento únicamente en placa y cultivo negativo en botella.

Tiempos de identificación

Se analizaron los tiempos de identificación global de microorganismos, así como por grupos comparando tiempos de identificación específicos para cultivos en botella y en placa. Esto se muestra en la **Tabla 6**.

En tiempos globales de identificación, se identificaron en las primeras 24 horas los bacilos gram negativos (17.4 horas), *Acinetobacter spp* (17.37 horas), *Enterococcus faecalis* (21.62 horas), *Pseudomonas spp* (13.98 horas) y *Peribacillus muralis* (17.88 horas)

En un período de 24 a 48 horas se identificaron *Micrococcus luteus* (48 horas), *Ralstonia pickettii* (30.52 horas) y *Staphylococcus aureus* (24.98 horas).

De 24 a 48 horas se identificaron *Staphylococcus aureus*, que tardó poco más de un día (24.98 horas), mientras que *Staphylococcus no aureus* tardó más tiempo en tener cultivo positivo (36.85 horas).

Los microorganismos con identificación más rápida fueron Bacilos gram negativos y Complejo *Acinetobacter baumannii*.

De los tres microorganismos más frecuentemente identificados (Bacilos gram negativos, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus no aureus*), sólo los bacilos gram negativos pudieron ser identificados en las primeras 24 horas en tiempo global.

En el análisis por grupos, se observó que muchos microorganismos pudieron ser identificados en las primeras 24 horas, mientras que el cultivo en medio sólido sólo permitió la identificación de dos microorganismos en el primer día.

El uso de botellas de hemocultivo disminuyó el tiempo de identificación de microorganismos. Se calculó un promedio de 13.21 +/- 16.29 horas para el grupo de cultivo en botellas, mientras que para el grupo de cultivo en placa fue de 35.39 +/- 15.67 horas. Esto implica una diferencia de aproximadamente 20 horas en tiempo de identificación. Utilizando la prueba t de Student se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p = .000$). No fue posible calcular la sensibilidad por falta de muestras control para verificar valores predictivos y positivos.

En el caso de bacilos gram negativos la reducción fue de más de un día (34 horas en placa y 7 horas en botella), misma situación que *Staphylococcus no aureus* (54 horas en placa y 19 horas en botella). En el caso de *Staphylococcus aureus* la reducción fue de más de medio día (32 horas en placa y 15 horas en botella).

Ningún microorganismo fue identificado más rápidamente en placa que en botella de hemocultivo.

Susceptibilidad a antibióticos

La susceptibilidad global a los antibióticos se evaluó, encontrándose un 69.45% de susceptibilidad, mientras que 5.79% de los antibióticos evaluados presentó acción intermedia y 24.76% presentaba resistencia antibiótica.

El análisis de susceptibilidades para cada antibiótico se muestra en la **Tabla 7**, complementándose con la **Figura 6**.

Se observó que 4 antibióticos que fueron 100% efectivos ante los microorganismos. Estos fueron Daptomicina, Linezolid, Tetraciclina y Vancomicina. En segundo lugar, se encontró Amikacina, pues un 95% de los microorganismos fueron sensibles al mismo. En tercer puesto se documentó Levofloxacino y Moxifloxacino, ambos mostrando un 93.75% de los microorganismos con sensibilidad.

Sin embargo, se observó que todos los microorganismos presentaron una resistencia de 100% ante Aztreonam, Cefazolina y Gentamicina de alto nivel, seguida de Ceftriaxona con un 81.82% de resistencia; continuando con Ampicilina/Sulbactam y Cefotaxima, ambas con 75%.

Los antibióticos que presentaron resistencia intermedia fueron Colistina y Tigeciclina, ambas con el 100% de los microorganismos. Seguida de los carbapenémicos (Imipenem: 21.43%, Ertapenem: 15.38% y Meropenem: 12%).

En cuanto a la relación de los microorganismos y sus susceptibilidades a antibióticos, los tres microorganismos que presentaron mayor porcentaje de cultivos con susceptibilidad antibiótica fueron *Staphylococcus aureus* con 90.71%, seguido del grupo de *Staphylococcus* no aureus con 87.50% y en tercera posición *Pseudomonas aeruginosa* con 82.50% (**Tabla 8 y Figura 7**).

Por otro lado, se encontró que el microorganismo con mayor resistencia antibiótica fue el complejo *Acinetobacter spp.* con 86.84% de cultivos, seguido de los Bacilos Gram negativos, con 46.67% de cultivos resistentes. En tercer puesto se ubicó *Enterococcus faecalis*, con un 27.78% con resistencia (**Tabla 8 y Figura 7**).

En la **Tabla 9** se muestra la susceptibilidad antibiótica específica de los microorganismos en relación con cada antibiótico.

DISCUSIÓN

La infección peri-implante es una de las complicaciones más graves en el campo de la ortopedia (25). Puede ocasionar fallo de implante, con una necesidad de intervención quirúrgica para retiro del material. En los casos más drásticos puede derivar en una amputación o defunción (26).

Se ha reportado que la incidencia de este tipo de infecciones varía de un 0.5 a 4% (27). Además, los casos de fracturas expuestas pueden desarrollar infecciones postoperatorias hasta en un 44% (28).

Esto tiene gran impacto en la salud de los pacientes, pues requieren en algunos casos el retiro y reemplazo de material.

Población y muestras de estudio

En cuanto al análisis demográfico en nuestro estudio, el sexo masculino resultó ser el grupo de pacientes más comúnmente afectado con un 66.67%. En un estudio publicado en 2021 en Colombia se determinaron los factores de riesgo asociados a las infecciones peri-implante. Se observó que el sexo masculino fue el más frecuente en su estudio con un 69.1% (29), siendo similar a nuestra estadística. Esto se pudiera explicar pues el sexo masculino es el más comúnmente implicado en lesiones traumáticas (30).

Asimismo, se sabe que los eventos traumáticos son más frecuentes en pacientes masculinos jóvenes que en su contraparte femenina (31).

Microorganismos identificados

En nuestro estudio se realizaron cultivos microbiológicos de muestras sonicadas, método que se ha reportado mejora el diagnóstico de infección peri-implante (14,32).

El microorganismo más frecuentemente aislado se trató de *Staphylococcus aureus* con un 47.46%. Se reconoce que esta especie es la más frecuentemente identificada en infecciones asociadas a implantes ortopédicos (33), reportándose en un 20 a 30% de los casos (34). Nuestro estudio reportó una mayor prevalencia.

El segundo microorganismo más frecuente fue *Staphylococcus epidermidis* (9.32%), seguido del complejo *Enterobacter cloacae* (9.32%).

Se ha reportado que *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* son los agentes más frecuentemente identificados en las infecciones periprotésicas, representando aproximadamente el 65% de las mismas (35), tanto en las infecciones tempranas como en las tardías. Las cifras encontradas en nuestro trabajo son similares.

Asimismo, en un estudio multicéntrico de varios hospitales en México, se encontró *Enterobacter cloacae* entre los principales Gram negativos aislados (36).

Discrepancias en microorganismos identificados

Se observó que el cultivo en botellas logró una mayor cantidad de microorganismos aislados en comparación con los cultivos convencionales en placa. Esto se explica por la mayor sensibilidad y especificidad de los cultivos en botella (37).

Se evidenció un crecimiento de 49 microorganismos en botella comparado con 16 detectados en placa. De estos cultivos, se presentaron 11 casos en que los microorganismos fueron comunes para ambos tipos de cultivos pareados, mientras que hubo 38 casos en los que los microorganismos crecieron solo en botella y 5 en los que se aislaron únicamente en placa.

Esto nos indica que los cultivos en botella tienen mayor sensibilidad que los cultivos convencionales en placa (49 microorganismos en botella versus 16 microorganismos en placa). En una publicación previa se reporta una sensibilidad de los hemocultivos de un 83-87% y de cultivos en placa de 39-57% (37).

Los microorganismos más frecuentemente encontrados en los aislamientos exclusivos en botella fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*. Esto tiene sentido considerando que son de los microorganismos más frecuentemente identificados en infecciones asociadas a implantes.

En los casos en los que se aislaron microorganismos adicionales en botella, se encontraron Complejo *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Herbaspirillum aquaticum*, *Peribacillus muralis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus pseudointermedius* (perteneciente al grupo *Staphylococcus* no aureus), todos con un aislamiento.

En los aislamientos adicionales en placa, se observaron todos con un solo aislamiento: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, y *Pseudomonas putida*.

En el caso del cultivo que presentó un crecimiento adicional en cada tipo de cultivo, se observó aislamiento adicional de *Klebsiella pneumoniae* en botella y Complejo *Acinetobacter baumannii* en placa, ambos con un aislamiento.

Tiempos de identificación

La identificación temprana del microorganismo responsable de la infección es crucial para un tratamiento oportuno (39).

Oviaño y colaboradores documentaron una alta sensibilidad y especificidad para identificar microorganismos utilizando botellas de hemocultivo y MALDI-TOF, reportando sensibilidades y especificidades de hasta 97% y 98%, respectivamente (23). Sin embargo, no mencionan tiempos de identificación. Nuestro trabajo aporta información útil al reportar los tiempos de identificación.

El uso de botellas de hemocultivo para la identificación de microorganismos resultó tener ventaja en comparación con el cultivo convencional, con una diferencia de 20 horas. Los microorganismos más comunes *Staphylococcus aureus*, acilos gram negativos y *Staphylococcus no aureus* pudieron ser identificados en las primeras 24 horas.

El hemocultivo es un método útil de crecimiento de microorganismos; sin embargo, para una adecuada identificación es necesario apoyarse con otros métodos (38). A pesar de representar una ventaja significativa en tiempo, no se puede prescindir del cultivo convencional en placa.

La rápida identificación del microorganismo impacta en la instauración de una antibioticoterapia empírica, que varía en función de las cepas propias de cada hospital (40). Al contar con las susceptibilidades más comunes se podría instaurar una terapia antibiótica oportuna.

Susceptibilidad a antibióticos

En los últimos años, el manejo de las infecciones asociadas a implantes se ha convertido en un reto debido a la resistencia bacteriana (33).

Existen pocos estudios recientes que evalúen la susceptibilidad a antibióticos en la población mexicana.

En nuestro estudio, los microorganismos encontrados con mayor resistencia fueron el complejo *Acinetobacter*, los bacilos Gram negativos y *Enterococcus faecalis*.

Se ha reportado que *Acinetobacter* presenta altas tasas de resistencia a múltiples fármacos, entre ellos cefepime, ciprofloxacino, meropenem y trimetoprim/sulfametoxazol (41). En nuestro estudio, ningún antibiótico resultó ser completamente efectivo contra *Acinetobacter*, presentando solamente la tigeciclina y colistin acción intermedia.

Encontramos que los bacilos gram negativos presentaron resistencia a un 46.67% de los antibióticos evaluados. Ninguno resultó sensible a Aztreonam, Cefazolina o Trimetoprim/Sulfametoxazol. No obstante, todos los cultivos de este grupo de microorganismos presentaron susceptibilidad a Amikacina y Piperacilina/Tazobactam.

En un estudio multicéntrico en hospitales mexicanos que fue publicado en 2019, se encontraron altas tasas de resistencia a los primeros tres antibióticos, pero con valores menores a los obtenidos en nuestra estadística. Además se han reportado bajas tasas de resistencia a Amikacina y Piperacilina/Tazobactam (41), mayores que las obtenidas en nuestro estudio.

En nuestros resultados observamos susceptibilidad de todos los microorganismos en el caso de Daptomicina, Linezolid, Tetraciclina y Vancomicina.

Se ha reportado una resistencia de 4.3% de *E. faecalis* y 0% de *S. aureus* ante vancomicina (41). En el mismo estudio se evidenció una resistencia a linezolid de *E. faecalis* de 7.3% y 0.7 % de *S. aureus*. Se observó resistencia a tetraciclina de 80.9% en caso de *E. faecalis* y de 4.8% en caso de *S. aureus*. No se utilizó daptomicina en dicho proyecto.

Además, no se encontraron estudios en población mexicana que valoren la efectividad de la daptomicina en infecciones asociadas a implantes. Sin embargo, se ha reportado en otros estudios que tiene buena biodisponibilidad y concentración ósea (42). No obstante, tiene limitaciones contra el biofilm producido por *S. aureus* y *S. epidermidis* (43).

En nuestro proyecto, ningún microorganismo presentó resistencia a los cuatro antibióticos mencionados. Sin embargo, los estudios citados tuvieron una muestra más amplia. No podemos descartar que exista algún microorganismo con resistencia a alguno de los antibióticos mencionados. En base a esto, podríamos inferir que sería una población pequeña de patógenos la que contaría con esta característica.

Es importante tomar en cuenta que de los microorganismos más comúnmente identificados –*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (perteneciente a *Staphylococcus* no aureus y bacilos gram negativos–,

S. aureus y *S. no aureus* mostraron un alto porcentaje de susceptibilidad antibiótica. Por otra parte, el tercer grupo más frecuente de microorganismos, los bacilos gram negativos, presentó un alto porcentaje de resistencia. Esto deberá ser considerado al momento de iniciar una antibioticoterapia empírica.

CONCLUSIONES

Las infecciones asociadas a implantes representan una importante causa de morbilidad en cirugías ortopédicas, principalmente afectando a la población masculina.

Con el presente estudio se determinaron los organismos más frecuentes y las susceptibilidades a antibióticos en nuestro hospital, siendo el más frecuente *S. aureus*.

Se demostró que la combinación de los métodos de sonicación, MALDI-TOF y el crecimiento de microorganismos en botellas de hemocultivo es una herramienta de identificación viable al ser económicamente accesible y presentar mayor tasa de crecimiento positivo que el cultivo convencional en placa, además de requerir un menor tiempo para lograr la identificación del patógeno.

Los resultados del espectro de acción antibiótica evidencian los microorganismos más frecuentes en la patología de en un hospital de tercer nivel.

Gracias al resultado del espectro de susceptibilidades obtenido en el presente proyecto, una vez obtenida la identificación del microorganismo, se podría comenzar una terapia empírica hasta obtener las susceptibilidades definitivas con método convencional (44).

La implementación de este método podría beneficiar la evolución clínica de los pacientes al iniciar de forma oportuna la antibioticoterapia adecuada contra infecciones asociadas a implantes ortopédicos.

Existen escasas publicaciones que documenten los microorganismos asociados a dispositivos ortopédicos en México. Hasta la fecha, no existen publicaciones que comparen tiempos de identificación. La información obtenida en esta investigación podría contribuir en futuras investigaciones en el área de infecciones en Ortopedia en nuestro país.

TABLAS

Tabla 1. Información demográfica de la población de estudio.

	n	Edad promedio (años)	Desviación estándar (años)	Porcentaje (%)
Masculino	38	39.32	15.03	66.67
Femenino	19	62.11	13.77	33.33
Total	57	47.05	18.35	100

Tabla 2. Especímenes estudiados.

Especímen	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Alambre	10	4.1
Alambre y tornillos	2	.8
Clavo	7	2.9
Espaciador	1	.4
Hueso	58	23.9
Placa	35	14.4
Placa y tornillos	11	4.5
Protesis	20	8.2
Tornillos	99	40.7
Total	243	100.0

Tabla 3. Microorganismos identificados y sus frecuencias.

Microorganismo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1.69
<i>Complejo Acinetobacter baumannii</i>	4	3.39
<i>Complejo Enterobacter cloacae</i>	11	9.32
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	4.24
<i>Escherichia coli</i>	4	3.39
<i>Herbaspirillum aquaticum</i>	1	0.85
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	5.93
<i>Micrococcus luteus</i>	1	0.85
<i>Peribacillus muralis</i>	1	0.85
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4.24
<i>Pseudomonas putida</i>	2	1.69
<i>Ralstonia pickettii</i>	3	2.54
<i>Staphylococcus aureus</i>	56	47.46
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	9.32
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5	4.24
Total	118	100

Tabla 4. Se muestran los microorganismos identificados en los cultivos discrepantes.

Microorganismo	Botella (n)	Placa (n)
<i>Bacillus sonorensis</i>	1	0
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1
Complejo <i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2
Complejo <i>Enterobacter cloacae</i>	2	2
<i>Corynebacterium afermentans</i>	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	0
<i>Escherichia coli</i>	0	1
<i>Herbaspirillum aquaticum</i>	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0
<i>Kocuria rizophilia</i>	1	0
<i>Lysinibacillus boronitolerans</i>	1	0
<i>Micrococcus luteus</i>	1	1
<i>Niallia circulans</i>	1	0
<i>Paenibacillus provencensis</i>	1	0
<i>Peribacillus muralis</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1
<i>Pseudomonas putida</i>	0	1
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	2	0
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0
<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>	2	0
<i>Streptococcus oralis</i>	1	0
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	0
Total	49	16

Tabla 5. Microorganismos identificados y tipos de discrepancia.

Microorganismo discrepante	Sólo botella	Adicional en botella	Adicional en placa	Adicional en ambos
<i>Bacillus sonorensis</i>	1	0	0	
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0	0	
Complejo <i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1	0	1
Complejo <i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	
<i>Corynebacterium afermentans</i>	1	0	0	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1	0	
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1	
<i>Herbaspirillum aquaticum</i>	0	1	0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	0	1
<i>Kocuria rizophilia</i>	1	0	0	
<i>Lysinibacillus boronitolerans</i>	1	0	0	
<i>Micrococcus luteus</i>	1	0	1	
NA	0	0	0	
<i>Niallia circulans</i>	1	0	0	
<i>Paenibacillus provencensis</i>	1	0	0	
<i>Peribacillus muralis</i>	0	1	0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	0	
<i>Pseudomonas putida</i>	0	0	1	
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	2	0	0	
<i>Ralstonia pickettii</i>	0	0	0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	0	0	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	0	0	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0	0	
<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>	1	1	0	
<i>Streptococcus oralis</i>	1	0	0	
<i>Streptococcus salivarius</i>	0	0	0	
Total	31	6	4	2

Tabla 6. Tiempos de identificación de microorganismos. Se clasifican en botella, placa o global.

Microorganismo	Botella			Placa			Global		
	Promedio (horas)	N	Desviación estándar	Promedio (horas)	N	Desviación estándar	Promedio (horas)	N	Desviación estándar
Bacilos gram negativos	7.05	15	2.72	34.67	9	17.44	17.40	24	17.23
Complejo <i>Acinetobacter baumannii</i>	10.73	2	4.24	24.00	2	0.00	17.37	4	8.04
<i>Enterococcus faecalis</i>	6.06	2	1.85	32.00	3	13.86	21.62	5	17.28
<i>Herbaspirillum aquaticum</i>	49.08	1	.	-	-	-	49.08	1	.
<i>Micrococcus luteus</i>	-	-	-	48.00	1	.	48.00	1	.
<i>Peribacillus muralis</i>	17.88	1	.	-	-	-	17.88	1	.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7.31	3	3.82	24.00	2	0.00	13.98	5	9.53
<i>Pseudomonas putida</i>	3.64	2	0.12	-	-	-	3.64	2	0.12
<i>Ralstonia pickettii</i>	19.57	1	.	36.00	2	16.97	30.52	3	15.30
<i>Staphylococcus aureus</i>	15.28	24	23.10	32.25	32	14.44	24.98	56	20.31
<i>Staphylococcus no aureus</i>	19.69	8	5.32	54.00	8	11.11	36.85	16	19.61
Total	13.21	59	16.29	35.39	59	15.67	24.30	118	19.42

Tabla 7. Espectro de acción global de los antibióticos evaluados, expresado en porcentajes.

Antibiótico	Resistente	Intermedio	Sensible
Amikacina	5.00	0.00	95.00
Ampicilina	50.00	0.00	50.00
Ampicilina/Sulbactam	75.00	0.00	25.00
Aztreonam	100.00	0.00	0.00
BLEE	12.5	0	87.5
CarbaNP	50	0	50
Cefazolina	100.00	0.00	0.00
Cefepime	60.00	0.00	40.00
Cefotaxima	75.00	0.00	25.00
Cefoxitina	50.00	0.00	50.00
Ceftazidima	67.86	10.71	21.43
Ceftriaxona	81.82	0.00	18.18
Ciprofloxacino	25.45	9.09	65.45
Clindamicina	37.50	0.00	62.50
Colistina	0.00	100.00	0.00
Daptomicina	0.00	0.00	100.00
Doxicilina	15.00	0.00	85.00
Eritromicina	21.88	0.00	78.13
Ertapenem	7.69	15.38	76.92
Estreptomina de alto nivel	66.67	0.00	33.33
Gentamicina	22.64	1.89	75.47
Gentamicina de alto nivel	100.00	0.00	0.00
Imipenem	21.43	21.43	57.14
Levofloxacina	6.25	0.00	93.75
Linezolid	0.00	0.00	100.00
Meropenem	20.00	12.00	68.00
Moxifloxacino	6.25	0.00	93.75
Oxacilina	37.50	0.00	62.50
Piperacilina/Tazobactam	54.55	0.00	45.45
Tetraciclina	0.00	0.00	100.00
Tigeciclina	0.00	100.00	0.00
Tobramicina	45.45	0.00	54.55
Trimetoprim/Sulfametoxazol	24.07	0.00	75.93
Vancomicina	0.00	0.00	100.00

Tabla 8. Susceptibilidad antibiótica de los microorganismos.

	Bacilos gram negativos	Complejo Acinetobacter	Staphylococcus aureus	Staphylococcus no aureus	Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus faecalis	Total
Resistente	91 (46.67%)	33 (86.84%)	28 (8.97%)	13 (12.50%)	3 (7.50%)	5 (27.78%)	173 (24.47%)
Intermedio	26 (13.33%)	5 (13.16%)	1 (0.32%)	0 (0.00%)	4 (10.00%)	0 (0.00%)	36 (5.09%)
Sensible	78 (40.00%)	0 (0.00%)	283 (90.71%)	91 (87.50%)	33 (82.50%)	13 (72.22%)	498 (70.44%)
Total	195 (100%)	38 (100%)	312 (100%)	104 (100%)	40 (100%)	18 (100%)	707 (100%)

Tabla 9. Se muestra en extenso la susceptibilidad antibiótica específica de los microorganismos en relación con cada antibiótico.

Antibiótico	Susceptibilidad	Bacilos gram negativos	Complejo Acinetobacter	Acinetobacter	Staphylococcus aureus	Staphylococcus no aureus	Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus faecalis	Total
Amikacina	Resistente	0					0		0
	Intermedio	0					0		0
	Sensible	15					4		19
Ampicilina	Resistente	3						0	3
	Intermedio	0						0	0
	Sensible	0						3	3
Ampicilina/Sulbactam	Resistente	3	3						6
	Intermedio	0	0						0
	Sensible	2	0						2
Aztreonam	Resistente	4							4
	Intermedio	0							0
	Sensible	0							0
Cefepime	Resistente	10	3				0		13
	Intermedio	0	0				0		0
	Sensible	5	0				4		9
Cefotaxima	Resistente	3							3
	Intermedio	0							0
	Sensible	1							1
Cefazolina	Resistente	5							5
	Intermedio	0							0
	Sensible	0							0
Cefoxitina	Resistente	1							1
	Intermedio	0							0
	Sensible	1							1
Ceftazidima	Resistente	15	3				1		19
	Intermedio	0	0				0		0
	Sensible	3	0				3		6
Ceftriaxona	Resistente	15	3						18
	Intermedio	0	0						0
	Sensible	4	0						4
Ciprofloxacino	Resistente	8	3		3	0	0		14
	Intermedio	3	0		0	0	0		3
	Sensible	2	0		21	8	4		35
Clindamicina	Resistente				7	5			12
	Intermedio				0	0			0

	Sensible				17	3			20
Colistina	Resistente	0	0				0		0
	Intermedio	15	3				4		22
	Sensible	0	0				0		0
Daptomicina	Resistente				0	0		0	0
	Intermedio				0	0		0	0
	Sensible				24	8		3	35
Doxicilina	Resistente	3	3		0	0			6
	Intermedio	0	0		0	0			0
	Sensible	2	0		24	8			34
Ertapenem	Resistente	1							1
	Intermedio	2							2
	Sensible	10							10
Estreptomici na de alto nivel	Resistente							2	2
	Intermedio							0	0
	Sensible							1	1
Eritromicina	Resistente				7	0			7
	Intermedio				0	0			0
	Sensible				17	8			25
Gentamicina	Resistente	6	3		3	0	0		12
	Intermedio	0	0		1	0	0		1
	Sensible	8	0		20	8	4		40
Gentamicina de alto nivel	Resistente							3	3
	Intermedio							0	0
	Sensible							0	0
Imipenem	Resistente	0	3				0		3
	Intermedio	3	0				0		3
	Sensible	2	0				4		6
Levofloxacin o	Resistente				2	0			2
	Intermedio				0	0			0
	Sensible				22	8			30
Linezolid	Resistente				0	0		0	0
	Intermedio				0	0		0	0
	Sensible				24	8		3	35
Meropenem	Resistente	0	3				0		3
	Intermedio	3	0				0		3
	Sensible	12	0				4		16
Moxifloxacin o	Resistente				2	0			2

	Intermedio				0	0			0
	Sensible				22	8			30
Oxacilina	Resistente				4	8			12
	Intermedio				0	0			0
	Sensible				20	0			20
Piperacilina/t azobactam	Resistente	0	3				1		4
	Intermedio	0	0				0		0
	Sensible	2	0				3		5
Tetraciclina	Resistente				0	0			0
	Intermedio				0	0			0
	Sensible				24	8			32
Tigeciclina	Resistente		0						0
	Intermedio		2						2
	Sensible		0						0
Trimetoprim/ sulfametoxazol	Resistente	10	3		0	0			13
	Intermedio	0	0		0	0			0
	Sensible	8	0		24	8			40
Tobramicina	Resistente	4					1		5
	Intermedio	0					0		0
	Sensible	1					3		4
Vancomicina	Resistente							0	0
	Intermedio							0	0
	Sensible				24	8		3	35
BLEE Crosstabulation	Negativo	1							1
	Positivo	7							7
CarbaNP	Negativo	3							3
	OXA-48	3							3

FIGURAS

Figura 1. Diseño experimental.

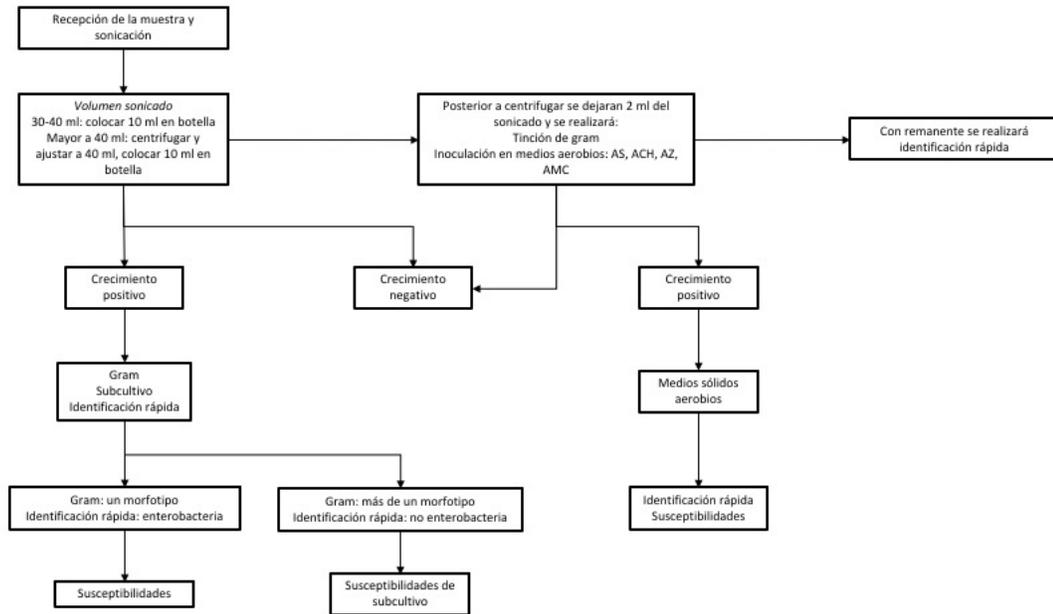


Figura 2. Distribución de especímenes totales iniciales.

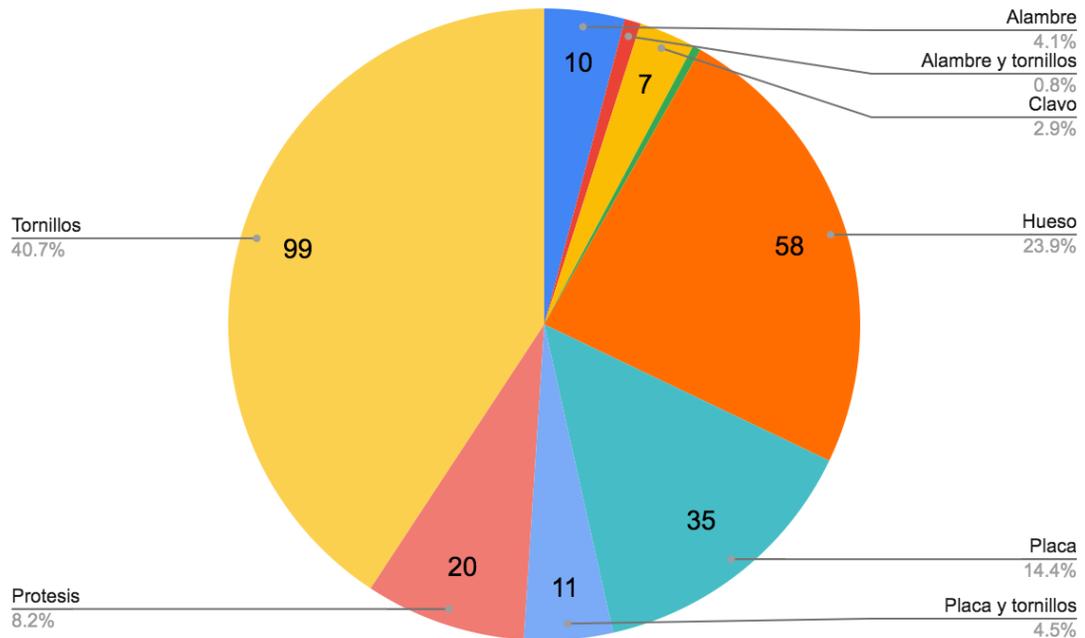


Figura 3. Diagrama de flujo ejemplificando la selección de muestras.

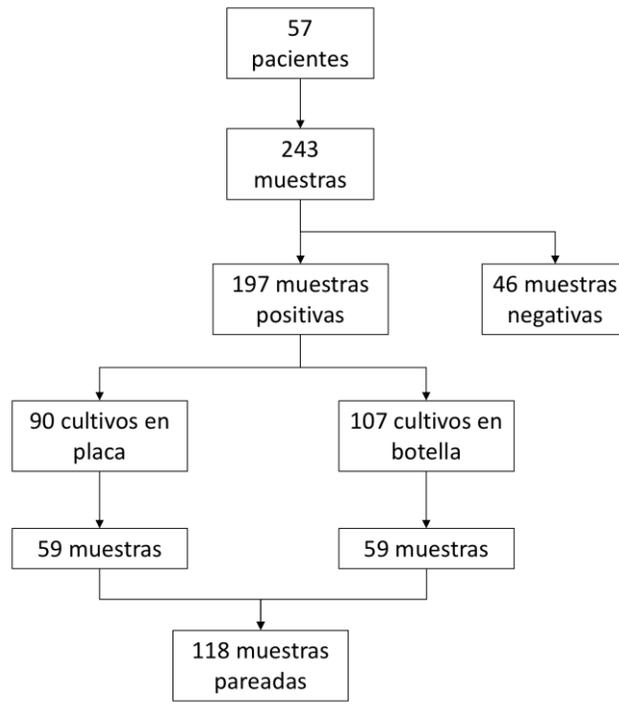


Figura 4. Frecuencia de los microorganismos identificados.

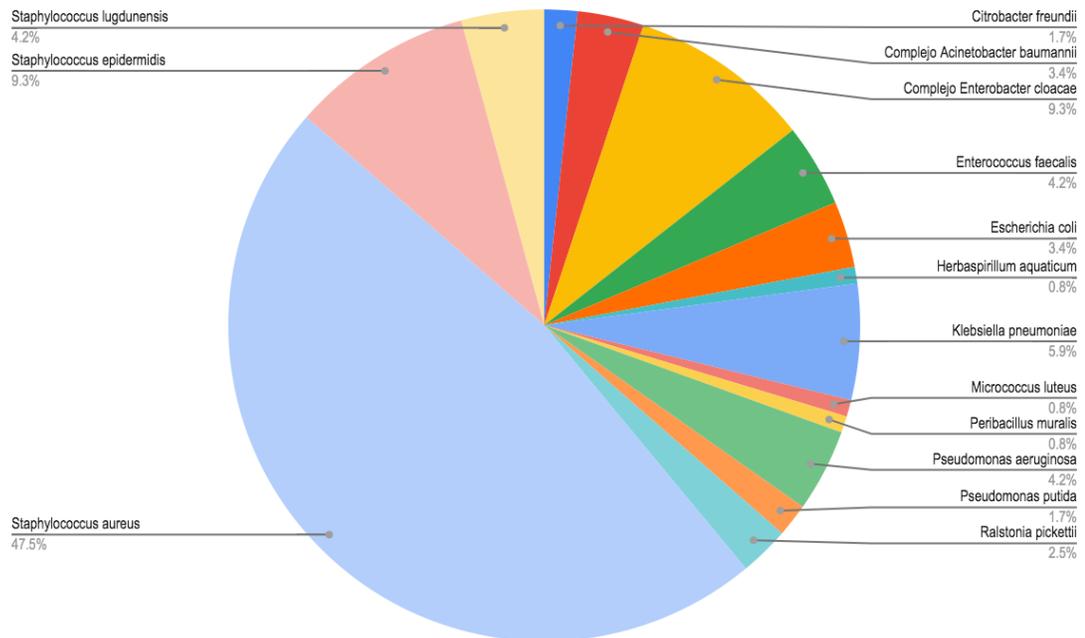


Figura 5. Discrepancia en microorganismos detectados.

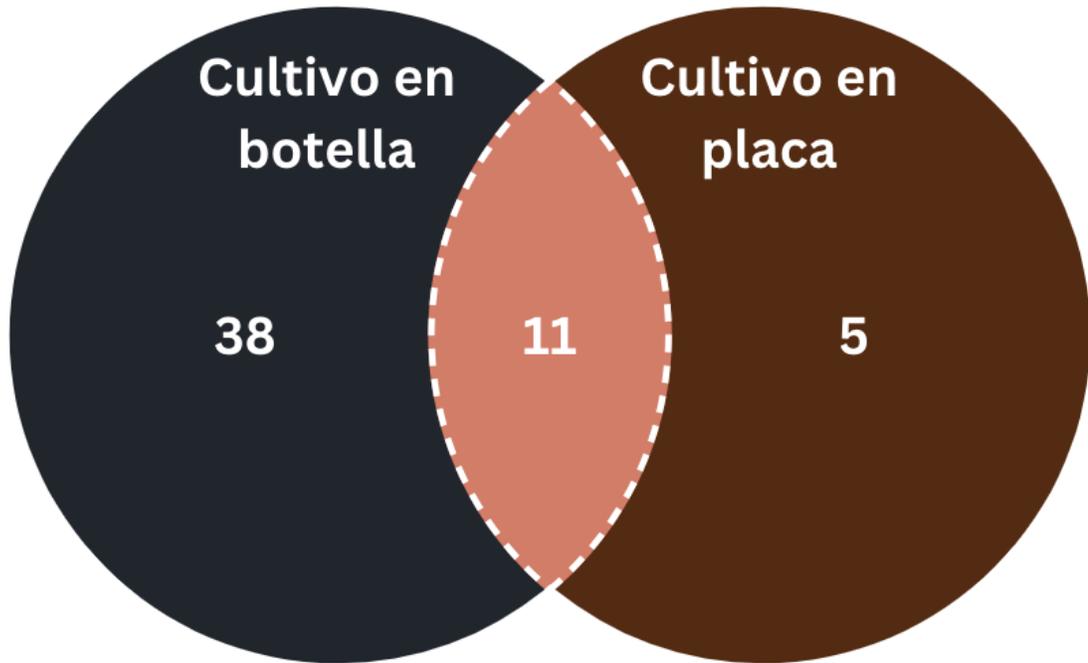


Figura 6. Sensibilidad bacteriana global a antibióticos

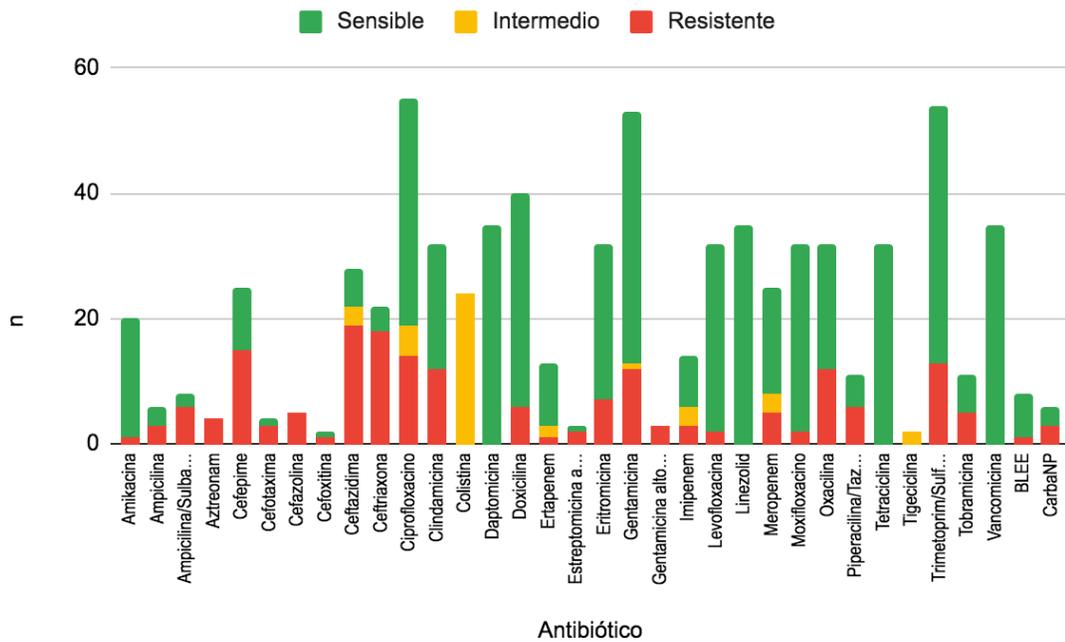
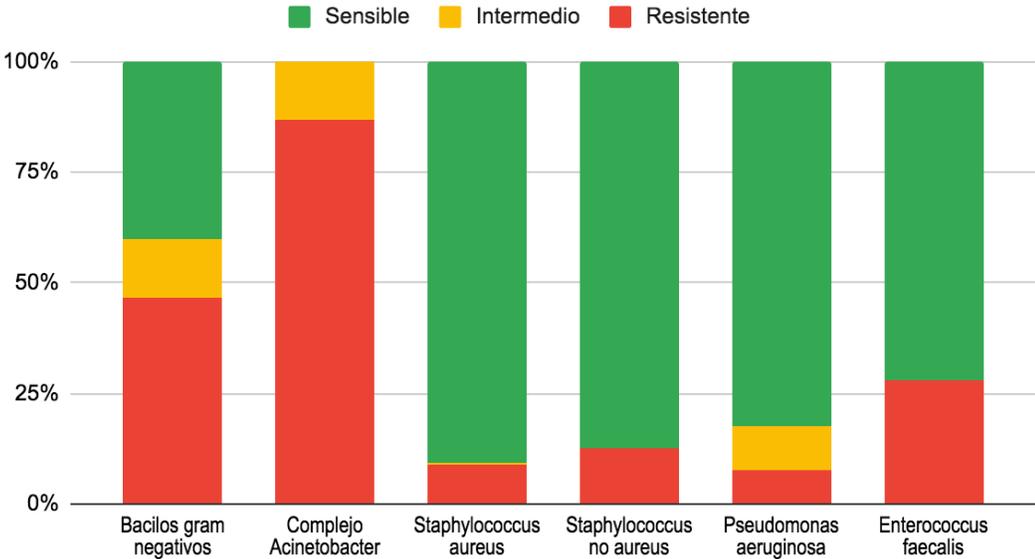


Figura 7. Porcentaje de resistencia de los microorganismos más frecuentemente identificados.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cyteval C, Bourdon A. Imaging orthopedic implant infections. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2012;93(6):547–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.03.004>
2. Contreras JJ, Sepúlveda M. Bases moleculares de la infección asociada a implantes ortopédicos. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(3):309–22.
3. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: Adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2018;16(7):397–409. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0019-y>
4. Babushkina I V., Bondarenko AS, Ulyanov VY, Mamonova IA. Biofilm Formation by Gram-Negative Bacteria during Implant-Associated Infection. *Bull Exp Biol Med*. 2020;169(3):365–8.
5. Erivan R, Villatte G, Eymond G, Mulliez A, Descamps S, Boisgard S. Usefulness of sonication for diagnosing infection in explanted orthopaedic implants. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. 2018;104(4):433–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.11.021>
6. Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(4):349–56.
7. Vincent JL, Brealey D, Libert N, Abidi NE, O'Dwyer M, Zacharowski K, et al. Rapid diagnosis of infection in the critically ill, a multicenter study of molecular detection in bloodstream infections, pneumonia, and sterile site infections. *Crit Care Med*.

- 2015;43(11):2283–91.
8. Akgun S, Sayiner HS. Comparison of Rapid and Routine Methods of Identification and Antibiotic Susceptibility Testing of Microorganisms from Blood Culture Bottles. *Polish J Microbiol.* 2020;69(2):165–76.
 9. Patel R. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in clinical microbiology. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2022 May 23];57(4):564–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23595835/>
 10. Ransom EM, Alipour Z, Wallace MA, Burnham CAD. Evaluation of optimal blood culture incubation time to maximize clinically relevant results from a contemporary blood culture instrument and media system. *J Clin Microbiol.* 2021;59(3):1–11.
 11. Rodriguez-Merchan EC. The Function of Sonication in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty. *Arch Bone Jt Surg.* 2022;10(9):735–40.
 12. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, et al. Improved detection of infection in hip replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80–B(4):568–72.
 13. Bürger J, Akgün D, Strube P, Putzier M, Pumberger M. Sonication of removed implants improves microbiological diagnosis of postoperative spinal infections. *Eur Spine J* [Internet]. 2019;28(4):768–74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00586-019-05881-x>
 14. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med.* 2007;357(7):654–63.

15. Angeletti S. Matrix assisted laser desorption time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in clinical microbiology. *J Microbiol Methods* [Internet]. 2017;138:20–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2016.09.003>
16. Ge MC, Kuo AJ, Liu KL, Wen YH, Chia JH, Chang PY, et al. Routine identification of microorganisms by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: Success rate, economic analysis, and clinical outcome. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2017;50(5):662–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.06.002>
17. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One* [Internet]. 2009 Nov 25 [cited 2022 May 23];4(11):e8041. Available from: </pmc/articles/PMC2777307/>
18. Lockwood AM, Perez KK, Musick WL, Ikwuagwu JO, Attia E, Fasoranti OO, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship in two community hospitals improved process measures and antibiotic adjustment time. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(4):425–32.
19. İnal N, Karagöz A, Turhan E, Hazirolan G. First pediatric case of osteomyelitis caused by *Robinsoniella peoriensis*. *Acta Microbiol Immunol Hung* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2022 May 24];68(3):208–211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950858/>
20. Costescu Strachinaru DI, Gallez JL, Paridaens MS, Djebara S, Soete O, Soentjens P. A case of *Escherichia coli* and *Peptoniphilus* species

- mixed osteomyelitis successfully identified by MALDI TOF-MS with a review of the literature. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* [Internet]. 2022;77(1):126–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1783908>
21. Segawa S, Sawai S, Murata S, Nishimura M, Beppu M, Sogawa K, et al. Direct application of MALDI-TOF mass spectrometry to cerebrospinal fluid for rapid pathogen identification in a patient with bacterial meningitis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2014;435(May):59–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.04.024>
 22. Kim Y, Park KG, Lee K, Park YJ. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples using the Vitek MS system based on matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Ann Lab Med*. 2015;35(4):416–22.
 23. Oviaño M, Rodríguez-Sánchez B, Gómara M, Alcalá L, Zvezdanova E, Ruíz A, et al. Direct identification of clinical pathogens from liquid culture media by MALDI-TOF MS analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(6):624–9.
 24. Janz V, Trampuz A, Perka CF, Wassilew GI. Reduced culture time and improved isolation rate through culture of sonicate fluid in blood culture bottles. *Technol Heal Care*. 2017;25(4):635–40.
 25. Liu X, Jiang N, Wang T, Yu B. Serum and synovial biomarkers for the diagnosis of implant-associated infection after orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2021;44(2):E158–66.
 26. Jiranek WA, Waligora AC, Hess SR, Golladay GL. Surgical Treatment of Prosthetic Joint Infections of the Hip and Knee: Changing Paradigms? *J Arthroplasty* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Feb 18];30(6):912–8. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25922125/>

27. Stigter M, Bezemer J, De Groot K, Layrolle P. Incorporation of different antibiotics into carbonated hydroxyapatite coatings on titanium implants, release and antibiotic efficacy. *J Control Release*. 2004;99(1):127–37.
28. McMillan DJ, Lutton C, Rosenzweig N, Sriprakash KS, Goss B, Stemberger M, et al. Prevention of *Staphylococcus aureus* biofilm formation on metallic surgical implants via controlled release of gentamicin. *J Biomed Sci Eng*. 2011;04(08):535–42.
29. Erne F, Wallmeier V, Ihle C, Braun BJ, Ehnert S, Histing T, et al. The modified 5-item frailty index determines the length of hospital stay and accompanies with mortality rate in patients with bone and implant-associated infections after trauma and orthopedic surgery. *Injury* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Feb 12];54(4):1125–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36754703/>
30. Sethuraman KN, Marcolini EG, McCunn M, Hansoti B, Vaca FE, Napolitano LM. Gender-specific issues in traumatic injury and resuscitation: Consensus-based recommendations for future research. *Acad Emerg Med*. 2014;21(12):1386–94.
31. Joestl J, Lang NW, Kleiner A, Platzer P, Aldrian S. The importance of sex differences on outcome after major trauma: Clinical outcome in women versus men. *J Clin Med*. 2019;8(8).
32. Higgins E, Suh GA, Tande AJ. Enhancing Diagnostics in Orthopedic Infections. *J Clin Microbiol*. 2022;60(6):1–12.
33. Li B, Webster TJ. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *J Orthop Res*. 2018;36(1):22–32.

34. Moriarty TF, Kuehl R, Coenye T, Metsemakers WJ, Morgenstern M, Schwarz EM, et al. Orthopaedic device-related infection: Current and future interventions for improved prevention and treatment. *EFORT Open Rev.* 2016;1(4):89–99.
35. Ribeiro M, Monteiro FJ, Ferraz MP. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomatter.* 2012;2(4):176–94.
36. Miranda-Novales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal Y, Rodríguez-Álvarez M, Solórzano-Santos F, Soto-Hernández JL, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Publica Mex.* 2020;62(1):42–9.
37. Hughes HC, Newnham R, Athanasou N, Atkins BL, Bejon P, Bowler ICJW. Microbiological diagnosis of prosthetic joint infections: A prospective evaluation of four bacterial culture media in the routine laboratory. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011;17(10):1528–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03597.x>
38. Moraes GFQ, Cordeiro LV, de Andrade Júnior FP. Main laboratory methods used for the isolation and identification of *Staphylococcus* spp. *Rev Colomb Ciencias Quim.* 2021;50(1):5–28.
39. Borens O, Yusuf E, Steinrücken J, Trampuz A. Accurate and early diagnosis of orthopedic device-related infection by microbial heat production and sonication. *J Orthop Res.* 2013;31(11):1700–3.
40. Van Erp JHJ, Heineken AC, Van Wensen RJA, Van Kempen RWTM, Hendriks JGE, Wegdam-Blans M, et al. Optimization of the empirical antibiotic choice during the treatment of acute prosthetic joint infections: a retrospective analysis of 91 patients. *Acta Orthop.* 2019;90(5):455–9.

41. Garza-González E, Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, et al. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS One*. 2019;14(3):1–13.
42. Montange D, Berthier F, Leclerc G, Serre A, Jeunet L, Berard M, et al. Penetration of daptomycin into bone and synovial fluid in joint replacement. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3991–6.
43. Jahanbakhsh S, Singh NB, Yim J, Kebriaei R, Smith JR, Lev K, et al. Impact of daptomycin dose exposure alone or in combination with β -lactams or rifampin against vancomycin-resistant enterococci in an in Vitro biofilm model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5):1–12.
44. Bellova P, Knop-Hammad V, Königshausen M, Mempel E, Frieler S, Gessmann J, et al. Sonication of retrieved implants improves sensitivity in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):1–9.