

# INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES

Dra Thery Álvarez

Dra Andrea Artegoytia

Tutora: Asist. Dra Karina Tenaglia

Cátedra de Enfermedades Infecciosas

Agosto 2020



# Infecciones de prótesis articulares (IPA)

1. Importancia del Tema
2. Epidemiología.
3. Definiciones.
4. Diagnóstico, rendimiento de los estudios.
5. Tratamiento y pronóstico.
6. Profilaxis.



# Importancia del Tema

- Incremento exponencial en el número de artroplastias debido al desarrollo tecnológico, envejecimiento progresivo de la población y prolongación de la vida de enfermos con comorbilidades
- La infección es la principal complicación
- Riesgo a repetidas intervenciones, incremento de estancia hospitalaria y antibioticoterapia prolongada
- Generan un alto impacto para el paciente y una carga asistencial y económica para el sistema sanitario
- El coste adicional de una artroplastia infectada se ha cuantificado hasta más de 10 veces por encima de su coste basal



# Epidemiología

- Se ha informado que la infección de prótesis articular se produce en alrededor de 0,5-2,2% en artroplastia primaria
- La incidencia es mayor en cirugía de revisión.
- Incidencia de infección 3% cadera y 4% rodilla
- En 2030 a nivel mundial se prevé un aumento de prótesis de cadera de 2-3 veces y de rodilla de 7-8 veces.
- A nivel Nacional en 2019 se realizaron 2.905 prótesis de cadera y 2.514 de rodilla

Yoon B-H, et al. J Arthroplasty 2015

Lenguerrand E et al. BMJ Open 2017

F. Jaen et al. Rev esp cir ortop traumatol 2012

<http://www.fnr.gub.uy/estadisticas/actosmedicos2019>



# Definición

- Es diagnóstico la presencia de 1 criterio mayor o una puntuación >6 por la acumulación de criterios menores

Criterios mayores				Estado
2 cultivos positivos a un mismo microorganismo				
Fístula que comunique con la articulación o visualización de la prótesis				
Criterios menores	Evolución aguda	Evolución crónica	Puntuación	Infectado  >6 Infectado  3 a 5 no concluyente  <3 no infectado
PCR mg/L o D-dímeros mcg/L	100 desconocido	10 860	2	
VES mm/h		30	1	
Leucocitos *	10.000 cél/ml	3000 cél/ml	3	
Esterasas leucocitarias *	++	++	3	
Alfa-defensinas*	1	1	3	
PMN *	90%	70%	2	
1 cultivo positivo			2	
Histología positiva			3	
Purulencia intraoperatoria			3	

\*Determinaciones en líquido articular. VES: velocidad de eritrosedimentación. PCR: proteína C reactiva. PMN: polimorfonucleares.



# Clasificación Temporal

## Aguda

- 3 primeras semanas o primer mes del implante

35%

## Tardía

- >3 primeras semanas posteriores al implante

50%

## Hematógena

- Infección de inicio brusco y con no más de 3 semanas de evolución. Foco de origen a distancia

10%

## Cultivos intraoperatorios positivos

- Recambio protésico coordinado como aséptico.
- 2 o más cultivos positivos a 1 mismo microorganismo (MO)

5%



# Etiopatogenia

Inoculación directa

Más frecuente

Vía hematogena

- La colonización del material protésico requiere un bajo inóculo bacteriano (<100 UFC/g).
- La infección suele producirse en el quirófano o en el postoperatorio inmediato.
- Los microorganismos se adhieren a la prótesis organizándose en capas rodeados de la matriz extracelular glicoproteica formando el biofilm.



## Patogenia: Biocapas bacterianas

- Impermeabilidad a los antimicrobianos
- Alteración del crecimiento y multiplicación bacteriana ("fase estacionaria")
- Inactivación de los antibióticos en el microambiente
- Transferencia de información genética mediante plásmidos entre diferentes bacterias



# Etiología

- 75% Cocos Gram positivos (CGP):  
*Staphylococcus epidermidis* 35%, *S. aureus* 25%,  
*Streptococcus* y *E. faecalis* 10%
- 10% Bacilos Gram Negativos (BGN):  
*P. aeruginosa* y *enterobacterias*
- 5% Anaerobios: *Propionibacterium acnes*
- 10% sin aislamiento
- Etiología local: CGP 56%, BGN en aumento 44% 2 de cada 10 pacientes desarrollo una infección a MO con perfil de resistencia



# Etiología

- *IPP-IHA*: Predominan en general *S. aureus* y BGN
- *ICT-CIOP*: predominan microorganismos poco virulentos *S. coagulasa negativos* y anaerobios (*P. acnes*)

Microorganismos	IPP	IHA	ICT	CIOP	Global (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM, SARM)	+++	+++	+	-	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (SCN)	+	-	+++	+++	35
<i>Streptococcus / Enterococcus</i> spp.	+	++	+	-	10-15
Enterobacterias/ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	++	+	+	-	10-15
Anaerobios ( <i>Propionibacterium acnes</i> )	-	-	+	+	> 5
Infección polimicrobiana	++	-	±	-	> 10
Cultivo negativo	-	-	+	-	10-15

Basada en las referencias bibliográficas <sup>1-3,5-7,17-20</sup>, según la experiencia de los autores.

CIOP: cultivos intraoperativos positivos; IHA: infección hematogénea aguda; ICT: infección crónica tardía; IPP: infección posquirúrgica precoz; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SCN: *Staphylococcus coagulasa negativos*.



# Factores de Riesgo

## Asociado a cirugía:

- Artroplastia simultánea bilateral
- Tiempo prolongado de cirugía (>2.5h)
- Infección superficial de la herida quirúrgica
- Clasificación operatoria NNIS >2
- Artroplastia previa de la articulación



# Factores de Riesgo

## Asociado al paciente:

- Infecciones previas
- Obesidad
- Tabaquismo
- DM
- Infección urinaria concomitante
- Artritis reumatoidea
- Neoplasias
- Uso de corticoides



# Diagnóstico



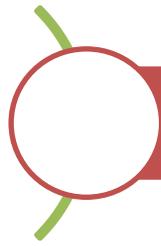
# Diagnóstico

- Es diagnóstico la presencia de 1 criterio mayor o una puntuación >6 por la acumulación de criterios menores

Criterios mayores				Estado
2 cultivos positivos a un mismo microorganismo				
Fístula que comunique con la articulación o visualización de la prótesis				
Criterios menores	Evolución aguda	Evolución crónica	Puntuación	Infectado  >6 Infectado  3 a 5 no concluyente  <3 no infectado
PCR mg/L o D-dímeros mcg/L	100 desconocido	10 860	2	
VES mm/h		30	1	
Leucocitos *	10.000 cél/ml	3000 cél/ml	3	
Esterasas leucocitarias *	++	++	3	
Alfa-defensinas*	1	1	3	
PMN *	90%	70%	2	
1 cultivo positivo			2	
Histología positiva			3	
Purulencia intraoperatoria			3	

\*Determinaciones en líquido articular. VES: velocidad de eritrosedimentación. PCR: proteína C reactiva. PMN: polimorfonucleares.





# Criterios Clínicos

IPP



Signos inflamatorios locales, celulitis, secreción purulenta HQ +/- dolor, fiebre.  
Diagnostico diferencial: superf/profunda

ICT



Síntoma principal Dolor tipo mecánico o inflamatorio.  
Fístula cutánea  
Diagnostico diferencial: Aflojamiento aséptico

IHA



Presentación precoz o tardía  
Aparición brusca del dolor, inflamación a nivel de implante +/- fiebre

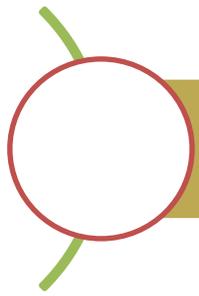
CIOP



Asintomático o dolor , aflojamiento de prótesis.  
Sospecha aflojamiento aséptico

IPP (infección protésica precoz ) ICT (Infección crónica tardía) IHA (infección hematogena aguda) CIOP ( cultivo intraoperatorio positivo)



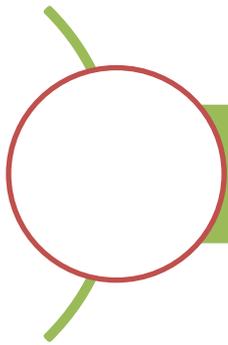


# Microbiología

- **Muestras preoperatorias**: Artrocentesis
- **Muestras intraoperatorias**: Líquido articular, biopsia articular, material peri protésico, muestras de cavidades endomedular y cotiloidea si retiro de prótesis
  - Biopsia articular: 4-6 muestras S: 65-94%
  - Líquido articular: Gram S: 25% y Cultivo S: 45-86% E: 88-97%
  - Fistula: no se toman muestras dado bajo rendimiento y baja correlación con microorganismo causal
  - Sonicación aumenta el rendimiento diagnóstico de un 60% a 78%
  - Suspensión de ATB 2 semanas previas a extracción de muestras (si paciente estable) mejora el rendimiento diagnóstico

Criterio diagnóstico mayor : 2 cultivos positivos a un mismo microorganismo  
Criterio menor: 1 cultivo positivo

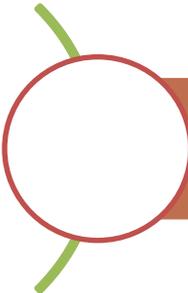




# Histopatología

- El hallazgo de más de 5 leucocitos polimorfonucleares por campo en la muestra histológica tiene sensibilidad 67–80%
- No es útil en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas
- Depende de la experiencia del patólogo

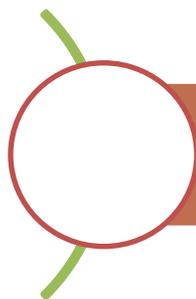




# Marcadores Inflamatorios

- **Muestras en suero:** Velocidad de eritrosedimentación (VES)  
Proteína C Reactiva (PCR).
- **Muestras líquido articular:** Leucocitos, esterasas leucocitarias,  
interleuquina 6, alfa-defensinas.
- PCR y VES:  
En IPP bajo rendimiento dado que se mantienen elevadas en  
posoperatorio inmediato ( 3 sem PCR, 6 sem VES)  
En ICT mejor rendimiento (en ausencia de enfermedad inflamatoria o  
infección concomitante) con S Y E entre ambas mayor al 90%, con  
VPN del 99%.  
Uso en el seguimiento y respuesta al tratamiento.





# Marcadores Inflamatorios

- Leucocitos:

Articulación de rodilla y cadera recuento celular 10.000cel/ml en agudo y 3.000 en crónico cel/ml planteo de infección con S 84% y E 93%

Utilidad pasados los primeros 6 meses post-implante

- Interleuquina 6:

Ventaja: Normaliza sus valores a las 48 horas de la cirugía, no se altera en el aflojamiento aséptico. Valores > 10 ng/l tiene un alto VPP.

- Estearasa leucocitaria:

Técnica sencilla y barata, un resultado de ++ tiene una S 80% y E 100%

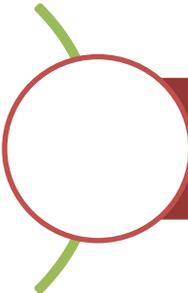
Técnico dependiente. Falsos positivos en presencia de sangre

- Alfa defensinas:

S 97-100% E95-100%. Diferencia metalosis de infección con E 100%

Aún no disponible en nuestro medio.





# Estudios de imágenes

- Radiografía simple: Solicitar siempre. En los primeros 6 meses persistencia de alteraciones post cirugía. Elementos sugestivos de ICT: radioluminiscencia de la interfase, osteólisis periprotésica
- PET–fluorodesoxiglucosa: En IPA no tiene buenos resultados para diferenciar del aflojamiento aséptico, donde también está presente la inflamación.
- Gammagrafía ósea con leucocitos marcados con  $^{111}\text{In}$  conjuntamente con gammagrafía con  $^{99}\text{Tc}$  con sulfuro coloidal BMS logra una S de 80% con E 94%
- La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) no son útiles para excluir la infección protésica



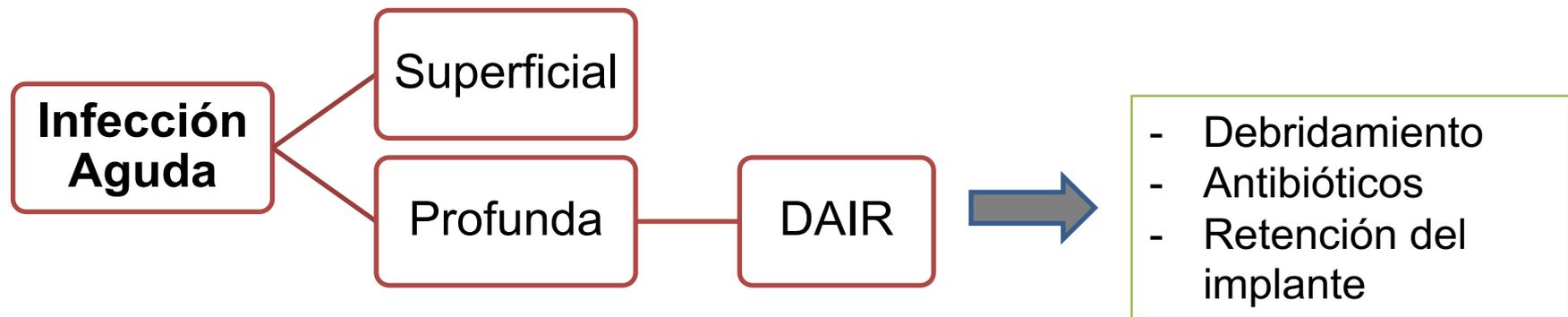
# Tratamiento

- La mayoría es médico-quirúrgico
- Equipo multidisciplinario (traumatólogo, microbiólogo, cirujano reparadora e infectólogo)
- Objetivo: erradicar la infección, aliviar el dolor, restablecer la función de la articulación
- El tratamiento está determinado por la clasificación temporal
  - Aguda / Hematógena
  - Crónica
  - CIOP

El tratamiento empírico previo a cirugía no está indicado  
(en paciente estable)



# Tratamiento en infección aguda



Médico-Quirúrgico. Duración 6-12 sem

Las medidas terapéuticas deben tomarse de forma precoz y agresiva

## DAIR

- **Requisito:** Implante estables y evolución menor a 4 semanas
- **Contraindicación:** Infección crónica ya que la madurez del biofilm imposibilita la curación

# Tratamiento en infección aguda

## Factores de buen pronóstico de IPA con DAIR:

- Recambio de componentes modulares durante desbridamiento
- Procedimiento 1º sem o tan pronto inicio síntomas
- Asociar Rifampicina al plan ATB, en *S.aureus*. Si es SAMS + Quinolona
- Fluoroquinolona si BGN susceptible

## Factores de mal pronóstico de IPA con DAIR:

- Factores del huésped: AR, edad, SM, IRC, EPOC, cirrosis
- Prótesis por fractura, cementada y recambio protésico
- Clínica: ↑PCR, inóculo bacteriano y bacteriemia
- MO: *S. aureus* y *Enterococcus sp.*



# Tratamiento en infección hematológica

DAIR

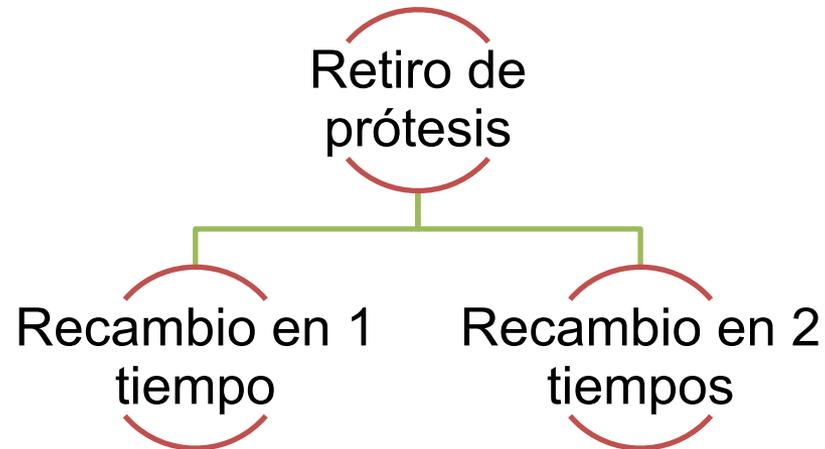


- Debridamiento
- Antibióticos
- Retención del implante

- Tratamiento es medico-quirúrgico
- Antimicrobiano por un mínimo de 6 semanas

# Tratamiento en infección crónica

- Es médico – quirúrgico
- Es indispensable para la curación el retiro de la prótesis



- Tasa de éxito similar en erradicación de infección y satisfacción de paciente similares 75-95% vs 89%

# Tratamiento en infección crónica



- Fase séptica: Retiro del implante y desbridamiento exhaustivo de tejidos
- Fase aséptica: Implante de nueva prótesis

- **Ventajas:** ↓ número de procedimientos quirúrgicos, ↓ estancia hospitalaria con rehabilitación precoz
- **Requisitos:** MO identificado, terapia ATB oral disponible, estabilidad del implante, no debe existir fístula
- **Contraindicaciones:** Paciente séptico, IS, MR, cultivos negativos, mala cobertura de tejidos, presencia de fístula.

# Tratamiento en infección crónica

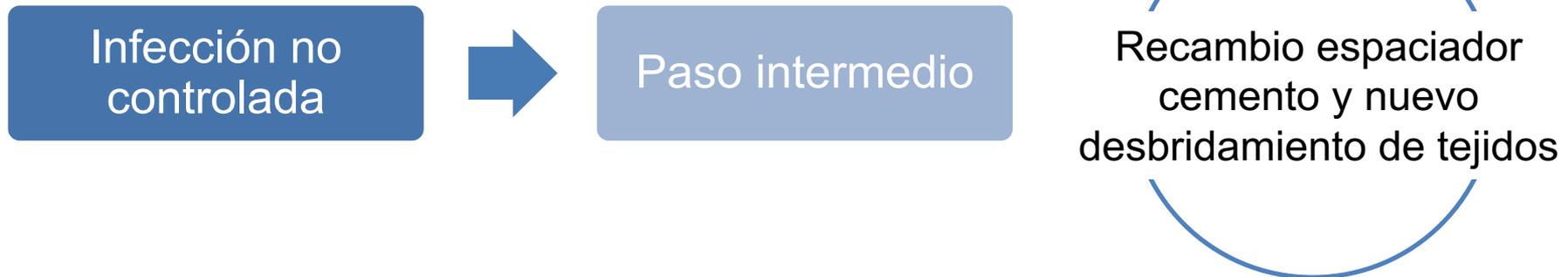
Recambio en 2 tiempos

<b>En un 1er tiempo quirúrgico:</b>	<b>En un 2do tiempo quirúrgico:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Retiro del implante infectado con desbridamiento de tejidos peri-protésico exhaustivo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Retiro de cemento (después de 3-4 sem cuerpo extraño)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Implante de espaciador cemento con ATB (hasta 4g ATB por cada 40g de cemento-libera ATB 3-4 sem)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reimplante de prótesis definitiva</li></ul>

# Tratamiento en infección crónica

Recambio en 2  
tiempos

- **Indicación:** Presencia de fístula, MO-R, escaso capital óseo, cobertura de planos insuficiente
- **Tiempo:** No está definido el momento óptimo para reimplantar la prótesis definitiva. Frecuentemente se indica 6 sem desde la cirugía y con infección controlada



- Aporta nueva dosis de ATB a nivel local retrasando el implante de la prótesis definitiva hasta la resolución del foco

# Tratamiento en CIOP

- Surge de la revisión de prótesis indicada originalmente por aflojamiento aséptico
- Requiere 2 o más cultivo positivos al mismo microorganismo
- Tratamiento médico con ATB por 6 semanas dirigido según susceptibilidad microbiológica



# Tratamiento Supresivo Crónico

- Pacientes no candidatos a cirugía
- Cuando no se espera que la cirugía mejore el estado funcional
- Paciente se niega a intervención quirúrgica

ATB alta concentración en hueso y efectos secundarios reducidos y monitoreo en tiempo de toxicidades

- La infección recurre en  $\frac{1}{3}$  de los pacientes al suspender el plan ATB



# Antimicrobianos en IPA

¿Tipo de antibiótico?

¿Qué vía es mejor?

¿Monoterapia o combinado?

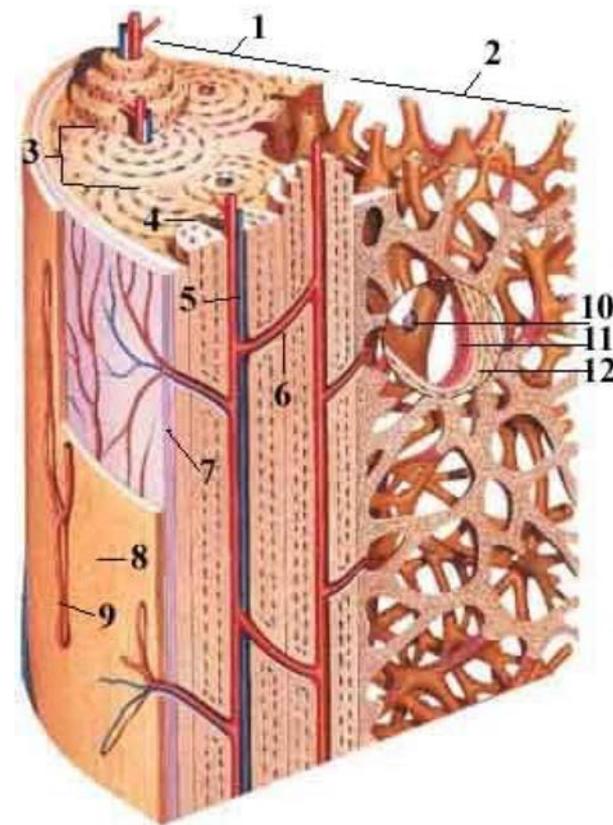
¿Duración del tratamiento?



# Estructura y composición del hueso

Hueso compacto vs hueso esponjoso:

- Fracción orgánica (30-35% de la masa ósea total):
  - Colágeno (90%)
  - Glicoproteínas y proteoglicanos
  - Líquido extracelular
  - Células óseas (osteocitos) representan el 1-2%
- Fracción inorgánica (65-70% de la masa ósea total):
  - Fosfato de calcio
  - Cristales de hidroxapatita



La infección se presenta en un medio donde predomina la materia inorgánica

# Concentración de antibiótico en hueso

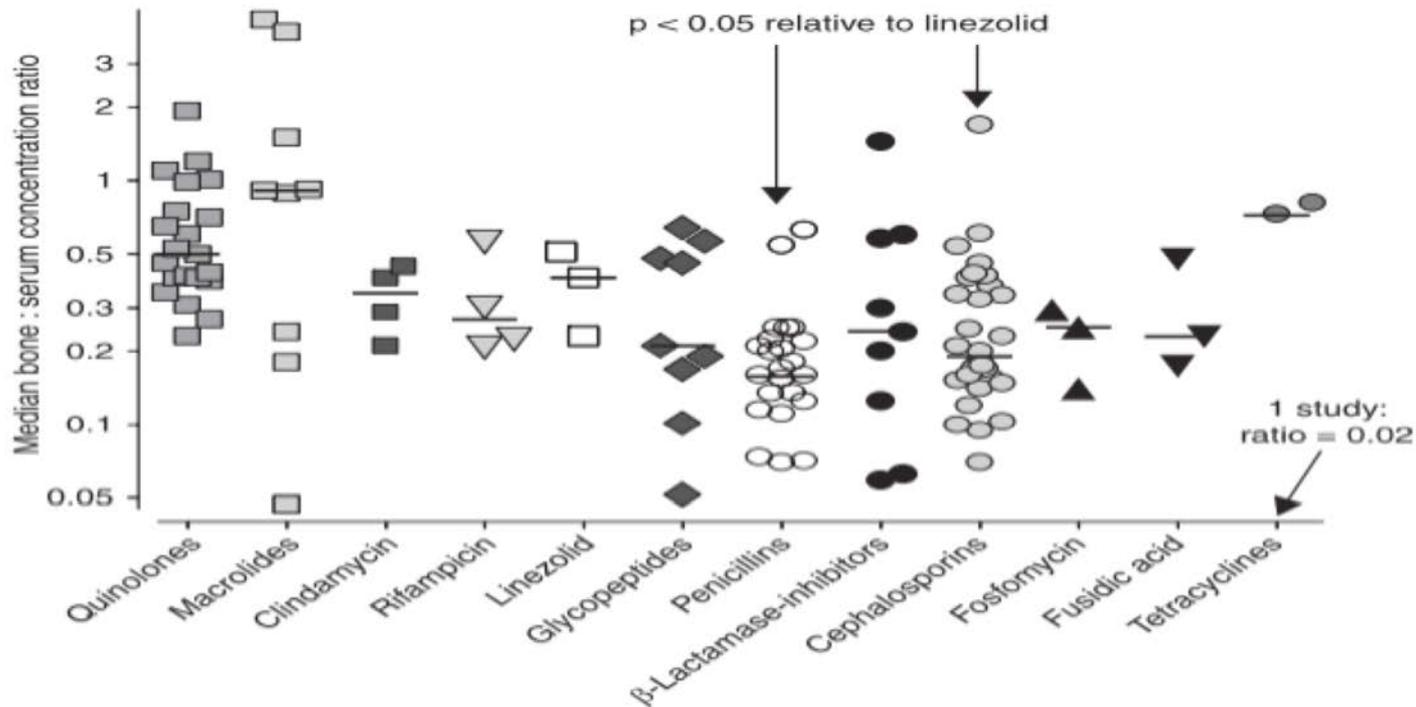


Figura: Hueso humano: concentración hueso / suero de los distintos grupos de antibacterianos (cada punto representa un estudio las líneas la medianas de grupo). Fármaco de referencia el linezolid (mediana de relación hueso / plasma 0,40). Las relaciones de concentración fueron significativamente menores para penicilinas (mediana 0,17,  $p = 0,009$ ) y cefalosporinas (mediana 0,19;  $p = 0,034$ ). No fueron significativas para quinolonas (mediana 0,50,  $p = 0,35$ ), macrólidos (mediana 0,91,  $p = 0,31$ ), clindamicina (mediana 0,35,  $p = 0,64$ ), rifampicina (mediana 0,27,  $p = 0,27$ ), glicopéptidos (mediana 0,21,  $p = 0,067$ ), b-lactamasas de inhibidores (mediana 0,24,  $p = 0,064$ ), fosfomicina (mediana de 0,25,  $p = 0,080$ ), ácido fusídico (mediana 0,23,  $p = 0,50$ ) y tetraciclinas (mediana 0,72,  $p = 0,23$ ).

# Concentración de antibiótico en hueso

Antibiótico	Relación hueso/plasma
Amoxicilina	0.17-0.31
Amoxi-clavulanico	0.01-0.09
Pipreacilina-tazobactam	0.18-0.23
Oxacilina	0.11
Ertapenem	0.13-0.19
Ceftriaxona	0.07-0.17
Cefazolina	0.17
Azitromicina	2.5-6.3
Clindamicina	0.21-0.45
Rifampicina	0.57
Tigeciclina	0.35-1.95
Levofloxacina	0.36-1
Ciprofloxacina	0.27-1.2
Vancomicina	0.27
Linezolid	0.4-0.51
Daptomicina	1.08
Teicoplanina	0.5-0.64



# Antimicrobianos en IPA

¿Tipo de antibiótico?

Objetivo clave: Actividad sobre el biofilm

- Contra bacterias planctónicas: Crecimiento rápido
  - Glucopéptidos
  - Lipopéptidos
  - Betalactámicos
- Contra bacterias sésiles: Incrustadas en biofilm
  - Fluoroquinolonas
  - Rifampicina
  - Linezolid



# Antimicrobianos en IPA

¿Qué vía es mejor?

- Luego de toma de muestras: inicio de tratamiento intravenoso (IV)
- Objetivo: lograr concentraciones adecuadas en fase inicial de la infección cuando hay carga bacteriana elevada
- Paso a la vía oral: entre 7<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> día no altera recurrencia ni mortalidad



# Antimicrobianos en IPA

¿Monoterapia o combinado?

Combinación mejor que monoterapia:

- Sinergia: Efecto en el biofilm donde co-existen bacterias planctónicas que están en crecimiento rápido y bacterias sésiles en capas internas del biofilm
- Actividad en diferentes sitios de acción
- Prevención de resistencia



# Antimicrobianos en IPA

¿Duración del tratamiento?

- Problema no resuelto
- Ausencia de ECA que respalden esta indicación
- Controversia entre distintas sociedades científicas internacionales IDSA y ICM
- En nuestro medio se acepta
  - 8-12 sem: DAIR (Aguda y hematógena)
  - 3-6 meses: Recambio 1 o 2 tiempos



# Recomendaciones para prevenir infección

## Fase Preoperatoria:

- Identificar factores de riesgo para infección de sitio quirúrgico (ISQ) potencialmente corregibles
- Detectar la presencia de infecciones ocultas
- Evaluar la colonización por *S. aureus*
- Adecuar la profilaxis ATB preoperatoria

Realizar ésta evaluación al menos 14 días antes del procedimiento



# Recomendaciones para prevenir infección

Factores de riesgo para ISQ potencialmente corregibles:

- Tabaquismo: suspender 30 días antes de la cirugía disminuye efecto vasoconstrictor local
- Índice de masa corporal: La obesidad y la desnutrición son factores de riesgo de infección
- Glicemia: Mantener una glicemia capilar  $<2\text{gr/lt}$ , Hb A1 glicosilada  $<7\%$  en el preo y post operatorio
- Inmunosupresores: Existe controversia. La OMS recomienda no suspenderlo o hacerlo manera individual, los consensos de infecciones ortopédicas sí lo recomiendan

Inmunosupresores	Suspender
Corticoides	Descenso gradual dosis
Metotrexato	1 semana
Azatioprina	1 semana
Ertacenep	1 y ½ semanas
Adalimumab	1 mes
Rituximab	2 meses
Leflunamida	6 semanas



# Recomendaciones para prevenir infección

- **Urocultivo:** solo en aquellos pacientes con antecedentes de: infecciones a repetición, síntomas de infección al momento de ser coordinado el implante, alteración anatómica de la vía urinaria, litiasis urinaria y vejiga neurogena.
- **Odontológicas:** Pacientes con factores de riesgo (ancianos sin control en los últimos 12 meses, malos hábitos higiene dentaria, tabaquismo, drogadicción, extracciones dentarias previas)
- **Búsqueda de colonización** por *Staphylococcus aureus*: 7-10 días antes del procedimiento solicitar exudado nasal.



# Recomendaciones para prevenir infección

## ➤ **Adecuar la profilaxis ATB preoperatoria:**

Cefalosporinas de 1º o 2º generación asegura la cobertura de los principales microorganismos de la piel *Staphylococcus aureus* y *ECN*, *Streptococcus sp*, una sola dosis 30 minutos antes de la apertura de la piel.

Fluorquinolonas o vancomicina 2 horas antes

Objetivo: Concentraciones adecuadas de antibiótico en los tejidos al momento de la apertura de la piel

En cirugía duración más de 2 vidas medias o pérdida >2000 ml de sangre, repique de dosis

En nuestro medio la profilaxis se suspende pasadas las primeras 24hs.



# HISTORIA CLINICA

SF, 44 años, procedente de ciudad de Minas. Autovalida

**AP:** HTA, Hipotiroidismo. Prótesis de rodilla bilateral

**AEA:** Enero de 2020 prótesis total de cadera izquierda por artrosis.

Evolución con signos fluxivos a nivel local en las primeras 3 semanas post implante.

- Requiere 3 limpiezas quirúrgicas en el Hospital de Minas.
- Cultivo mayo/20 desarrolla: Staphylococcus coagulasa negativo (ECN) Sensible a vancomicina
- Tratamiento recibido vancomicina i/v por 17 días

**EA:** Reingresa 29/06 por dolor en cadera derecha con limitación importante en la deambulaci3n.



# HISTORIA CLINICA

**Planteo Diagnostico:** Infeccion de Protesis Crónica Tardía (ICT)

Equipo Traumatologico planifica limpieza quirurgica:

- 4/06/20: procedimiento quirurgico con retiro de tallo , cotilo y cemento de canal medular. Colocación de espaciador de cemento con vancomicina.
- Cultivo intraoperatorio: desarrolla en todas las muestras *Enterococcus faecalis* sensible a Ampicilina, Ampic-sulbactam, vancomicina.
- Tratamiento: Vancomicina DC 30 mg/kg y luego 15mg/kg c/12 hs i/v  
Doxiciclina 100 mg c/ 8 hs v/o  
Rifampicina 600 mg/dia v/o

Duración: 14 dias

- Evolucion: favorable, disminución progresiva de PCR, sitio quirurgico seco



	<b>5/07/20</b>	<b>7/07/20</b>	<b>13/07/20</b>
<b>PCR</b>	21	54	24
<b>VES</b>			54
<b>GB</b>	7500	4600	6800
<b>HB</b>	9.6		
<b>UREA</b>	0.3	0.2	0.3
<b>CR</b>	0.9	0.7	0.9

- Alta a domicilio
- Plan de tratamiento : Linezolid 400 mg/8hs + Doxiciclina 100 mg c/8 hs por 2 semanas.  
Continúa con Doxiciclina 100 mg/8 hs +Amoxicilina 1 gr/8 hasta el momento actual.



# RADIOGRAFIA



Protesis de cadera previo a cirugía



Colocación de espaciador de cemento

# Aprendizajes

- Patología de baja frecuencia y de alto impacto para el paciente y el sistema sanitario
- Demanda una alta sospecha clínica para diagnóstico oportuno
- La fístula es un criterio clínico confirmatorio
- Los MO causantes en infección aguda son sobretodo de perfil hospitalario y en crónicas los de baja virulencia
- Tratamiento es médico quirúrgico generalmente con objetivo de erradicar la infección, aliviar el dolor y restablecer la función.
- En infección aguda (<4 sem) puede retenerse la prótesis. En infección crónica es indispensable el retiro de la misma
- La prevención en el preoperatorio es de fundamental importancia





**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.**

