

# Proteína C-reactiva sinovial para la detección intraoperatoria de infección persistente en reimplantes de cadera

Francisco Nally, Martin Buttaró, Agustín Molina Romoli, Fernando Comba, Gerardo Zanotti, Francisco Piccaluga

Centro de Cadera, Instituto de Ortopedia y Traumatología "Carlos E. Ottolenghi"  
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Gerardo Zanotti

gerardo.zanotti@hospitalitaliano.org.ar

## RESUMEN

Definir la persistencia de infección en reimplantes es de vital importancia dada la morbilidad agregada y los costos asociados a complicaciones sépticas postoperatorias. La congelación intraoperatoria es ampliamente utilizada en la actualidad aun siendo discutida su especificidad y sensibilidad.

Este estudio dosó proteína C reactiva ultrasensible en líquido sinovial (PCRS) en 31 pacientes en el momento del reimplante, tomando como positivos valores superiores a 9.5 mg/dl. 16 pacientes fueron de sexo masculino y 15 de sexo femenino con un promedio de edad de 62 años (24 a 81).

El dosaje de PCRS es un método preciso y económico que sumada a la evaluación sérica preoperatoria aumenta la detección de infección persistente.

**Tipo de estudio:** Diagnóstico

**Nivel de evidencia:** II

**Palabras clave:** Infección de Prótesis de Cadera, Infección Periprotésica, Proteína C-reactiva, PCR Sinovial

## ABSTRACT

*Defining the persistence of infection in reimplantation is vital given the added morbidity and costs associated with postoperative septic complications. Intraoperative freezing is widely used today despite having its specificity and sensitivity discussed.*

*This study collected samples of C-Reactive Protein in synovial fluid (CRPS) in 31 patients at the time of reimplantation, taking values above 9.5 mg / dl as positive results. Sixteen patients were male and 15 female with an average age of 62 years (24-81). The dosage of CRPS is an accurate and economical method that combined with preoperative serum assessment increases the detection of persistent infection.*

**Type of study:** Diagnosis

**Level of evidence:** II

**Keywords:** Hip Prosthesis Infection, Periprosthetic Infection, C-reactive Protein, Sinovial CRP

## INTRODUCCIÓN

La detección de infección persistente resulta crucial a la hora de reimplantar una artroplastia total de cadera (ATC) en pacientes con una infección previa. Los signos clásicos de infección como eritema, fiebre o secreción a menudo no están presentes ya que pueden estar enmascarados por el tratamiento antibiótico reciente. Los estudios radiológicos pueden ser no concluyentes para la detección de infección, al igual que los métodos de medicina nuclear.<sup>1</sup> Las pruebas de laboratorio, tales como recuento leucocitario, velocidad de eritrosedimenta-

ción globular o determinación de proteína C-reactiva sérica, no son específicas de una ATC infectada,<sup>2,6,19</sup> y existen otras entidades clínicas que pueden producir alteraciones de las mismas<sup>5,9,11</sup> o mantenerse alteradas durante varias semanas luego del primer tiempo quirúrgico. La punción y aspiración articular se asocia a un alto índice de falsos negativos debido a la liberación de antibióticos a partir del espaciador de cemento, por lo que no es un método diagnóstico absolutamente fiable.<sup>2</sup> Si bien los cortes histológicos por congelación son de gran utilidad en el diagnóstico intraoperatorio de infección en cirugía de revisión, su utilidad en los reim-

plantes en segundo tiempo ha sido cuestionada por varios autores. Este estudio se asocia a los bajos porcentajes de sensibilidad y especificidad y valores predictivos en comparación con el primer tiempo quirúrgico debido a la cirugía reciente.<sup>11</sup>

Recientemente ha sido publicada la utilidad de la proteína C-reactiva sinovial (PCRS) en cirugía de revisión de cadera y rodilla en 55 pacientes con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95%.<sup>12</sup> Sin embargo, no existen estudios que comparan la utilidad de la PCRS con la anatomía patológica o cultivo en reimplantes.

El objetivo de este trabajo fue determinar la utilidad de la PCRS intraoperatoria en el diagnóstico de infección persistente en el momento del reimplante protésico en pacientes con diagnóstico de infección previa tratados en 2 tiempos, su comparación con la anatomía patológica y el cultivo diferido. Como objetivo secundario se planteó la utilidad clínica a 2 años de seguimiento de ese método diagnóstico intraoperatorio.

#### Material y métodos

Entre diciembre de 2011 y diciembre de 2014 se realizó un estudio prospectivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de infección periprotésica de cadera de acuerdo a los criterios descritos por la Musculoskeletal Infection Society<sup>14</sup> que fueron sometidos a cirugía de reimplante protésico en un segundo tiempo tras completar el tratamiento antibiótico endovenoso y local con espaciador de cemento con antibiótico. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital. Fueron excluidos de este estudio aquellos pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, 4 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea, 1 con esclerosis múltiple, 1 con enfermedad de Paget y 2 con HIV ya que altos niveles de Proteína C Reactiva sinovial han sido descritos en la literatura en este tipo de patologías.<sup>4,9</sup> Además se excluyeron 15 casos de revisión en un tiempo y 2 casos tratados con antibióticos inmediatamente hasta la cirugía de revisión.

Se realizó el dosaje de PCRS en 31 pacientes tomando muestras de líquido sinovial que fueron recolectadas bajo condiciones asépticas antes de la apertura capsular con un Avocath 14 por cuatro cirujanos de cadera. Dieciséis pacientes corresponden al sexo masculino y 15 al sexo femenino con un promedio de edad de 62 años (rango: 24-81). El diagnóstico inicial fue artrosis primaria en 14 casos, fractura de cadera en 13 casos, osteonecrosis de la cabeza femoral en 2 casos y displasia del desarrollo en otros dos.

El diagnóstico de infección persistente se basó en las guías de la Musculoskeletal Infection Society (MSIS),<sup>14</sup> considerando 2 cultivos positivos con el mismo organismo o fístula activa como criterios mayores o 3 de los

criterios menores: aumento de PCR y eritrosedimentación séricas, aumento de glóbulos blancos en sangre, aumento de PMN en líquido sinovial, resultado anatomopatológico de infección activa o un cultivo aislado.<sup>14</sup>

El protocolo de tratamiento en 2 tiempos consistió en el retiro del implante, desbridamiento del tejido desvitalizado y colocación de un espaciador de cemento con gentamicina con el agregado de 2 gramos de vancomicina por dosis de cemento utilizada. El tiempo de utilización del espaciador fue de 24 semanas en promedio (rango: 6-72). En el postoperatorio inmediato los pacientes recibieron antibióticoterapia endovenosa orientada al patógeno hallado en el primer tiempo quirúrgico y una vez determinado el patógeno, se rotó el antibiótico a aquel definido por el antibiograma de los cultivos directos del segundo tiempo quirúrgico durante un promedio de 6 semanas. Los gérmenes aislados en los cultivos iniciales fueron en 7 casos *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, 4 casos de *Staphylococcus epidermidis*, en 4 casos *Enterobacter* spp, 2 casos de *Escherichia coli*, 1 caso de *Klebsiella* spp, 1 caso de *Streptococcus viridans*, 6 casos con cultivos postoperatorios negativos y 6 casos con cultivo polimicrobiano. El tratamiento antibiótico endovenoso se definió en cuanto a la sensibilidad del antibiograma y la tolerancia clínica al antibiótico. Luego de las 6 a 10 semanas de antibióticoterapia y con parámetros de laboratorio normales, se programó el reimplante protésico en un segundo tiempo (Tabla 1).

La determinación de PCRS sinovial de alta sensibilidad se realizó con instrumentos LX20-Beckman Coulter (Beckman Coulter®, Brea, CA, USA) por turbidimetría con reactivo PCRH Beckman Coulter (Beckman Coulter®, Brea, CA, USA). El Reactivo PCRH se basa en una metodología cinética de alta sensibilidad de inmunoensayo con partículas en el infrarrojo próximo. Las partículas recubiertas con anticuerpo anti-PCR se ligan a la PCR de la muestra del paciente, formando agregados insolubles que causan turbidez. La sensibilidad analítica se define como la menor concentración medible que se puede distinguir de cero con un grado de confianza del 95%, la cual para la determinación de PCR sérico es 0.02 mg/dL (0.2 mg/L). Se tomó como valor de corte al utilizado en la literatura de 9,5 mg/dl.<sup>5, 12</sup> El costo de la PCRS tiene un promedio de \$285 (19 dólares americanos) y se encuentra disponible en aproximadamente 20 minutos en nuestro hospital.

Al menos dos muestras fueron enviadas para anatomía patológica diferida. Estas muestras fueron obtenidas de la pseudocápsula, del tejido que forma la interfase hueso-cemento y de las áreas más sospechosas de estar infectadas, según criterio del cirujano. De las

TABLA 1A. EPIDEMIOLOGÍA Y DATOS EVALUADOS

#	EDAD	DIAG. INICIAL	GERMEN INICIAL	SOBRE-INFECCIÓN	SEMANAS ESPACIADOR	REEMPLANTE	PCRS	CUL-TIVO	ANA-TOMÍA	ANTIBIÓTICO DURANTE ESPACIADOR/POSTOPERATORIO	INFECCIÓN FU
1	57	NOA	E. CLOACAE	SI (PROTEUS SPP)	10	FCD+CMT	4.3	-	-	VANCOMICINA + CIPROFLOXACINA / ERTAPENEM	-
2	55	NOA	POLIMICROBIANO	SI (PSEUDOMONA SPP)	41	FD+CMT	3.4	-	-	ERTAPENEM - LINEZOLID / AMOXICILINA	+
3	61	D	SAMR	SI (PROTEUS SPP)	20	FD+CMT	4.5	-	-	VANCOMICINA / MINOCICLINA	+
4	67	OA	ENTEROCOCO FAECALIS SPP	NO	20	FD+CMT	2.8	-	-	TEICOPLANINA / AMOXICILINA	-
5	69	D	STREPTOCOCO VIRIDANS	SI (PROTEUS SPP)	29	TCC+IG	7.1	-	-	VANCOMICINA + CIPROFLOXACINA / TRIMETROPRIMA + CIPROFLOXACINA	-
6	48	F	POLIMICROBIANO	NO	32	FDC+CC	5.3	-	-	CEFTAZIDIME + VANCOMICINA / VANCOMICINA + CIPROFLOXACINA	-
7	70	OA	POLIMICROBIANO	NO	10	TCC+IG	6.4	-	-	CVANCOMICINA - CIPROFLOXACINA / SIN ANTIBIÓTICO	-
8	40	FC	POLIMICROBIANO	SI	19	TCC+CC	12.5	-	+	LINEZOLID + ERTAPENEM / LINEZOLID + ERTAPENEM	+
9	75	F	STAPHILO EPIDERMIS SPP	NO	17	FDC+CMT	22.7	-	-	CEFAZOLINA + RIFAMPICINA / SIN ANTIBIÓTICO	+
10	75	OA	NEGATIVO	NO	35	TCC+CMT	3.8	-	-	VANCOMICINA + CIPROFLOXACINA / TRIMETROPRIMA SULFAMETOXASOL	-
11	74	F	SCN	NO	12.5	TCC+IG	9.5	-	-	VANCOMICINA + RIFAMPICINA / TRIMETROPRIMA SULFAMETOXASOL	+
12	71	OA	NO	NO	17	FD+CMT	0.3	+	+	VANCOMICINA + CIPROFLOXACINA / MINOCICLINA + TEICOPLANINA	-
13	72	F	ENTEROCOCO FAECALIS SPP	NO	16	FDC+CMT	4.3	-	-	VANCOMICINA + CIPROFLOXACINA / AMOXICILINA + CIPROFLOXACINA	-
14	81	OA	ESCHERICHIA COLI SPP	NO	14	TCC+IG	1.9	-	-	CEFTRIAXONA / SIN ANTIBIÓTICO	-
15	26	F	KLEBSIELLA	SI	32	FD+CMT	128	+	+	MEROPENEM / ERTAPENEM	+
16	69	OA	NO	NO	6	FD+CMT	9.7	-	+	VANCOMICINA - CIPROFLOXACINA / SIN ANTIBIÓTICO	-
17	64	OA	SAMR	NO	13	FD+CMT	1.7	-	-	TRIMETROPRIMA SULFAMETOXASOL / CEFTRIAXONA	-
18	75	F	SCN	NO	12	FD+CMT	1.1	-	-	CEFTAZIDIME + RIFAMPICINA / CEFADROXILO	-
19	24	F	SAMR	NO	9	FD+CMT	0.6	-	-	CEFTAZIDIMA + MINOCICLINA / CEFAZOLINA + MINOCICLINA	-
20	53	F	POLIMICROBIANO	NO	12	AP+CC	8.6	-	-	VANCOMICINA + MINOCICLINA / SIN ANTIBIÓTICO	-

NOA: necrosis ósea avascular, D: displasia, F: fractura, OA: osteoartritis, SAMR: Staphylococcus aureus metilino resistente, SCN: Staphylococcus coagulasa negativo, FD: fijación distal, FDC: fijación distal cementada, CMT: copa metal trabecular, CC: copa cementada, IG: impaction grafting, TCC: tallo corto cementado, AP: aloprótesis, CNC: copa no cementada

TABLA 1B. EPIDEMIOLOGÍA Y DATOS EVALUADOS

#	EDAD	DIAG. INICIAL	GERMEN INICIAL	SOBRE-INFECCIÓN	SEMANAS ESPACIADOR	REEMPLANTE	PCRS	CUL-TIVO	ANA-TOMÍA	ANTIBIÓTICO DURANTE ESPACIADOR/POSTOPERATORIO	INFECCIÓN FU
21	78	F	ESCHERICHIA COLI SPP	NO	25	FD+CMT	1.1	-	-	TRIMETROPRIMA SULFAMETOXASOL + IMIPENEM / TRIMETROPRIMA SULFAMETOXASOL	-
22	72	OA	STAPHILOCOCCUS HOMINIS	NO	13	FD+CNC	3.1	-	-	RIFAMPICINA + CEFALEXINA	-
23	59	F	NO	NO	9	FD+CNC	4.2	-	-	SIN ANTIBIÓTICO	-
24	68	OA	SAMR	NO	44	FD+CNC	2.7	-	-	VANCOMICINA + TEICOPLANINA / SIN ANTIBIÓTICO	-
25	65	OA	STAPHILOEPIDERMIS SPP	NO	11	FD+CMT	2.7	-	-	VANCOMICINA + MINOCICLINA / SIN ANTIBIÓTICO	-
26	69	F	NO	NO	52	FDC+CMT	0.3	-	-	SIN ANTIBIÓTICO	-
27	77	OA	STAPHILOEPIDERMIS SPP	NO	54	FD+CNC	21.3	-	-	VANCOMICINA + RIFAMPICINA / SIN ANTIBIÓTICO	-
28	31	F	NO	NO	13	FD+CNC	7	-	-	SIN ANTIBIÓTICO / FLUCONAZOL + TRIMETROPRIMA SULFAMETOXASOL	-
29	45	OA	POLIMICROBIANO	NO	48	FDC+CC	23.1	-	-	MEROPENEM / SIN ANTIBIÓTICO	-
30	72	OA	ENTEROBACTER SPP	NO	72	FD+CMT	13.9	+	+	IMIPENEM / ERTAPENEM	-
31	61	OA	SAMR	SI (PROTEUS SPP)	40	FD+CMT	29.7	-	-	VANCOMICINA + RIFAMPICINA / TRIMETROPRIMA SULFAMETOXASOL	+

NOA: necrosis ósea avascular, D: displasia, F: fractura, OA: osteoartritis, SAMR: Staphylococcus aureus metilino resistente, SCN: Staphylococcus coagulasa negativo, FD: fijación distal, FDC: fijación distal cementada, CMT: copa metal trabecular, CC: copa cementada, IG: impaction grafting, TCC: tallo corto cementado, AP: aloprótesis, CNC: copa no cementada

mismas regiones se tomaron también las muestras para cultivo. Todos los cultivos fueron enviados para análisis bacteriológico, micológico y micobacteriológico. Todas las muestras fueron manipuladas y selladas en el campo operatorio estéril para evitar contaminaciones intraoperatorias.

La evaluación se realizó sobre todo el material extraído y enviado, efectuándose extendidos citológicos coloreados con hematoxilina-floxina y cortes histológicos seriados, de 4 micras de espesor procesados en criostato (Cryostome, Shandon® Pittsburgh) y coloreados con hematoxilina-floxina y azul de toluidina.

El material fue posteriormente fijado en formol al 10% y procesado para su inclusión en parafina en procesador automático (Citadel 2000, Shandon®). Se realizaron cortes histológicos de 6 micras en micrótomos automáticos (HM 355 Microm®). Los cortes fueron coloreados con hematoxilina-eosina y tricómico de Masson y observados con microscopio óptico a gran aumento (400x) y lente de luz polarizada (Axiostar, Zeiss® Munich).

El examen histológico fue analizado por dos observa-

dores y consistió en determinar la cantidad de células presentes por campo de gran aumento (400x). Las células analizadas fueron neutrófilos, linfocitos, plasmocitos, macrófagos, células gigantes de cuerpo extraño, material acrílico y polietileno.

Para el presente estudio se tomaron en cuenta los neutrófilos. El punto de corte se tomó en 5 polimorfonucleares, considerando a la muestra como positiva para infección con 5 o más polimorfonucleares por campo de gran aumento. De 0 a 4 polimorfonucleares se consideró a la muestra como negativa.

El análisis bacteriológico fue realizado por el servicio de bacteriología de nuestro hospital. Por lo menos dos muestras fueron remitidas. Las muestras para aerobios y anaerobios fueron colocadas en agar-chocolate y agar-sangre y distintos medios de enriquecimiento. Las muestras para aerobios fueron incubadas por 48 horas y las muestras para anaerobios durante 5 días. Los cultivos definitivos fueron reportados negativos si no mostraban crecimiento bacteriano al cabo de 2 semanas para exámenes bacteriológicos, 4 semanas para exámenes micológicas, y 8 semanas para exami-

naciones micobacteriológicas. Los cultivos fueron reportados como positivos si al menos una colonia crecía. Se definió como sobreinfección el hallazgo de un nuevo germen agregado durante el tratamiento del primer germen aislado, donde se considera que la primera infección predispuso a la sobreinfección. Se consideró como reinfección la falla en el tratamiento del germen inicialmente aislado.

Se realizó un estudio comparativo de PCR vs. Cultivo y PCR vs. anatomía patológica. El análisis estadístico expresó la sensibilidad como aquellos casos con PCR alta e infección, especificidad como aquellos casos con PCR baja sin infección, valor predictivo positivo (VPP) como la proporción de pacientes con PCR elevada e infección y el valor predictivo negativo (VPN) como la proporción de casos sin infección y valores de PCR bajos. Se expresó la habilidad del método con el área bajo la curva (ROC) con sus intervalos de confianza del 95%. El likelihood positivo y negativo se definen como la razón entre la probabilidad de tener determinado resultado del test en la población con infección protésica persistente versus tener el mismo resultado en la población sin infección protésica persistente. Un cociente de probabilidad de mayor que 1 indica el resultado de la prueba está asociado con la enfermedad. Un cociente de probabilidad de menos de 1 indica que el resultado está asociado con la ausencia de la enfermedad. También se evaluó la sensibilidad y especificidad de la anatomía patológica y de la PCR tomando como parámetro la infección clínica al seguimiento. Se realizó un análisis estadístico multivariable con el programa SPSS versión 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA). Los resultados obtenidos fueron analizados con la prueba de "T" test y de Chi-cuadrado de Pearson's, según el tipo de variable, considerando estadísticamente significativo una  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

De los 31 pacientes evaluados y seguidos por un promedio de 33 meses (rango: 19 a 48 meses), 8 pacientes evidenciaron un nuevo cuadro infeccioso en su cadera reimplantada. En 6 casos ocurrió una sobreinfección (4 casos de *Proteus* spp., uno de *Pseudomonas* spp. y uno de *Enterobacter* spp.) y en 2 casos reinfección (*Staphylococcus coagulans* negativo y *Acinetobacter* spp.). De los 8 pacientes infectados en el seguimiento, en 6 casos la PCR fue mayor a 9,5 mg/dl. Sólo 2 de ellos evidenciaron resultados de anatomía patológica compatible con infección aguda y sólo 2 pacientes presentaron cultivos intraoperatorios positivos. Entre los 6 casos con cultivos negativos y anatomía patológica negativa que resul-

taron infectados, la PCR intraoperatoria fue mayor a 9,5 mg/dl en 2 casos y menor en los otros 4 casos. Esto condiciona el valor de corte de la PCR que en algunos trabajos diferencian para infecciones agudas y crónicas, siendo más bajos para las infecciones crónicas (2,5 mg/dl).<sup>14</sup> Solo en 2 casos la PCR fue mayor a 9,5 mg/dl con cultivo y anatomía patológica negativa y al seguimiento no presentaron infección.

Al considerar al cultivo como estándar de referencia, la sensibilidad del PCR fue de 66% (IC 95% 0-100), la especificidad de 77% (IC 95% 57-100), el VPP de 25% (IC 95% 0-74) y el VPN de 95% (IC 95% 81-100). El LRP (positive likelihood ratio) fue de 2,88 (IC95% 0,99- 8,37) y el LRN (negative likelihood ratio) fue de 0,43 (IC95% 0,08- 2,17).

Al considerar a la anatomía patológica como estándar de referencia, la sensibilidad del PCR fue de 80% (IC 95% 25-100), la especificidad fue de 83% (IC 95% 64-100), el VPP fue de 50% (IC 95% 81-100) y el VPN de 95% (IC 95% 81-100). El LRP fue de 4,8 (IC95% 2,05-12,99) y el LRN fue de 0,24 (IC95% 0,04- 1,37) (figuras 1 y 2).

Al considerar la infección clínica al seguimiento, la sensibilidad de la anatomía patológica fue de 25% (IC 95% 0-68) y la especificidad de 87% (IC 95% 68-100) con un VPP de 40% (IC 95% 0-100) y un VPN de 76% (IC 95% 57-100). La sensibilidad de la PCR fue de 75% (IC 95% 32-100), la especificidad de 74% (IC 95% 52-100) el VPP fue de 50% (IC 95% 14-95) y el VPN fue de 89% (IC 95% 14-95), estos valores se comparan con los obtenidos en la literatura para la anatomía patológica y resultan más alentadores para el diagnóstico de infección persistente para la PCR.

El poder de la muestra fue del 30% pero dado a que se incluyeron todos los pacientes tratados durante dicho periodo, a pesar de un poder bajo, consideramos que tiene mucho valor en nuestro medio.

## DISCUSIÓN

La incidencia de infección persistente o sobreinfección oscila en un 30% post revisión de un aflojamiento séptico.<sup>20, 23</sup> Los marcadores inflamatorios utilizados habitualmente como ESD sérica, PCR sérica, recuento de glóbulos blancos siguen siendo de gran utilidad en el control post retiro de implante, pero no aseguran la ausencia de infección.<sup>24, 25</sup> Della Valle y col. compararon la congelación intraoperatoria vs. la anatomía patológica definitiva, donde las muestras fueron tomadas en el momento del retiro del implante. La sensibilidad fue del 25% y la especificidad del 98%, lo que interpreta a la congelación como un estudio con pobre aporte en la pesquisa de infección remanente al momento del reimplante.<sup>11</sup> Omar y col. reafirmaron la utilidad de la

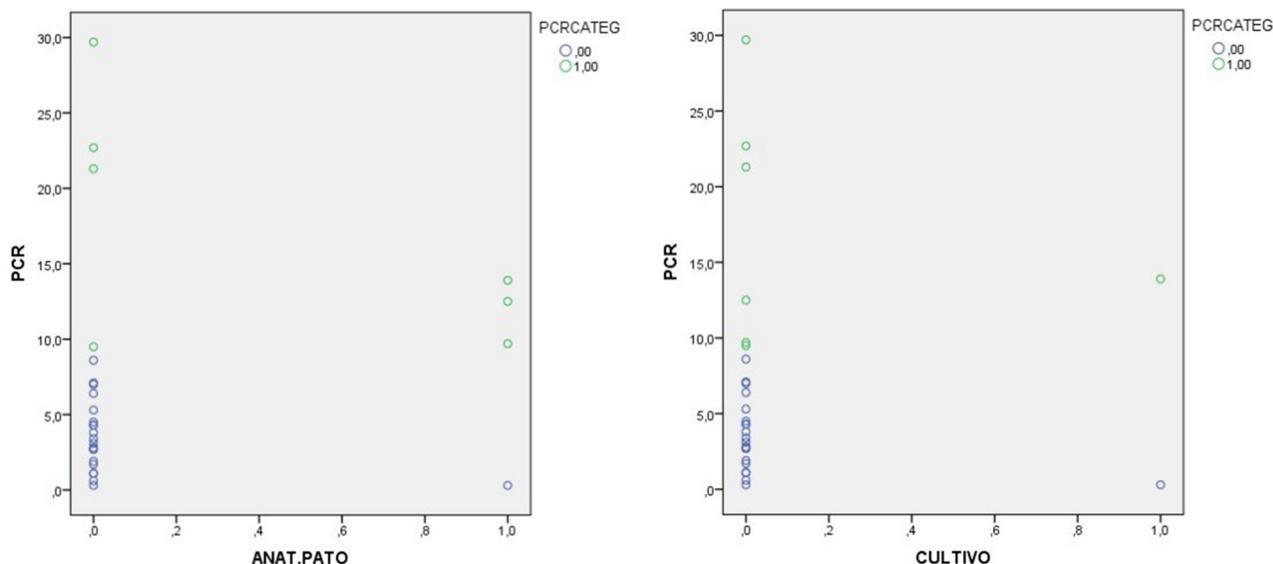


Figura 1: Valores categóricos de PCR sinovial comparado con cultivos y anatomía patológica. Área bajo la curva para PCR vs. cultivo a la izquierda y PCRS vs. anatomía patológica a la derecha. Al separarse de la línea oblicua ascendente, aumenta la sensibilidad del método y el área bajo la curva.

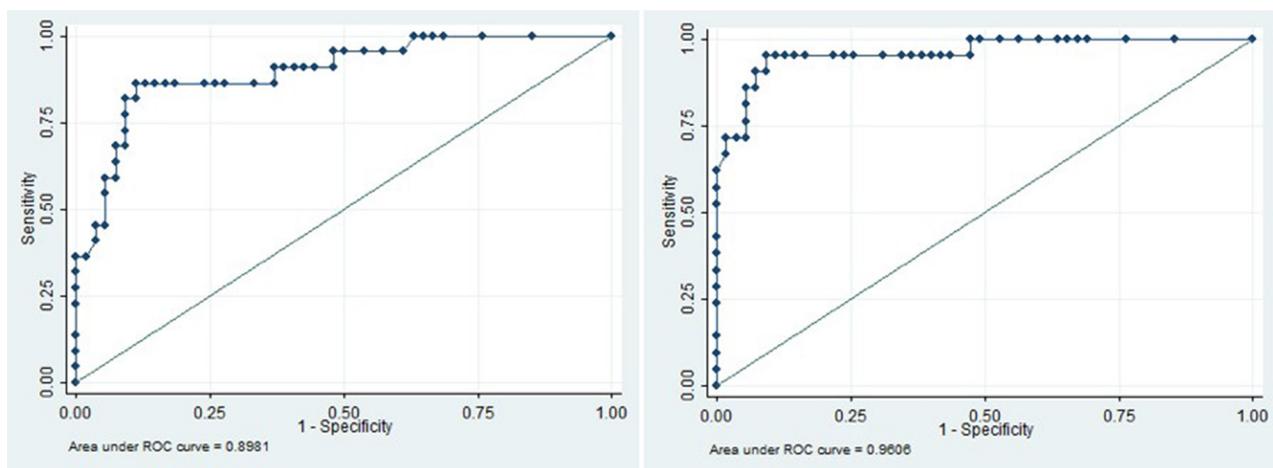


Figura 2: Área bajo la curva para PCR vs. cultivo y anatomía patológica. Gráficos que toman valores categóricos de PCRS mayor a 9,5 mg/dl y su correlación a la izquierda con los cultivos diferidos y a la derecha con la anatomía patológica. En un caso fue positivo el cultivo con PCRS menor a 9,5 mg/dl.

PCRS diferenciando de infección aguda y crónica donde el valor de corte para las infecciones crónicas fue de 2,5 mg/dl, obteniendo así en un estudio de 89 pacientes una sensibilidad de 95,5% y una especificidad de 93,3% utilizando como estándar de referencia PCR, eritrosedimentación, recuento de glóbulos blancos y PMN séricos y no el cultivo y anatomía patológica como nuestro estudio.<sup>14</sup> Por otro lado el trabajo de Parvizi, que no diferencia infecciones agudas o crónicas toma un valor de corte de 9,5 mg/dl con una sensibilidad de 85% y una especificidad del 95%.<sup>12,19</sup>

Este estudio tiene como principal limitación el número de casos aunque no encontramos estudios que comparen PCRS con anatomía patológica y cultivo en el momento del reimplante. El resultado de la anatomía patológica puede variar dependiendo de la correcta toma de muestra del cirujano en la zona de mayor

sospecha de infección y la adecuada evaluación por el anatomopatólogo al estudiar las piezas entregadas. Por otro lado, es sabido que el cultivo tiene un valor predictivo positivo bajo y puede tener falsos negativos.<sup>3</sup> El dosaje de proteína C sinovial es imperfecto, puede aumentar en respuesta a varias enfermedades con reacciones inflamatorias agudas, y puede ser inutilizable en las articulaciones “secas”. Sin embargo, todos los casos en estas series presentan líquido sinovial para dosaje de proteína C reactiva sinovial.

El meta-análisis de Tsaras y colaboradores donde quince estudios que utilizan un umbral de cinco leucocitos polimorfonucleares (PMN) por campo para definir infección en una sección congelada como positivo, tenían un odds ratio diagnóstico de 52,6 (IC del 95%, 23,7 a 116,2), y seis estudios donde el umbral diagnóstico fue de diez PMN por campo tuvo un odds ratio diag-

nóstico de 69,8 (IC del 95%, 33,6 a 145,0). Concluyeron que los cortes congelados intraoperatorios de tejidos periprotésicos eran útiles en la predicción de un diagnóstico de infección articular periprotésica cuando el cultivo era positivo pero tuvo precisión moderada para descartar este diagnóstico en ausencia de cultivo positivo.<sup>10</sup> Della Valle y colaboradores estudiaron 64 reimplantes obteniendo una sensibilidad de 25%, una especificidad de 98%, un valor predictivo positivo de 95% y un valor predictivo negativo de 95%. Concluyeron que un resultado negativo en el análisis intraoperatorio de cortes congelados tiene un alto valor predictivo con respecto a descartar la presencia de infección; sin embargo, la sensibilidad de la prueba para la detección de infección persistente es pobre.<sup>11</sup>

Realizamos nuestro estudio utilizando los mismos equipos que se utilizan para valorar la PCR sérica, lo cual es un exámen de laboratorio rápido (aproximadamente 20 minutos) y económico. Se han realizado otros estudios sobre los valores de la PCR sinovial pero focalizados a distinguir la artritis inflamatoria de la artritis no inflamatoria en la rodilla.<sup>4</sup> Zamani y col. analizaron los valores de PCR sinovial buscando diferencias entre artritis inflamatorias (artritis reumatoidea, lupus, etc.) y artritis sépticas, no observando diferencias estadísticas significativas.<sup>8</sup> Consideramos como fortaleza que las muestras fueron tomadas en su totalidad en el segundo tiempo quirúrgico, inmediatamente antes del reimplante a diferencia de otras publicaciones donde se recolectaron muestras de distintas etapas del tratamiento o a través de punciones articulares antes del retiro del implante.<sup>14, 15</sup>

El dosaje de interleukina-6 ha sido también propuesto por otros autores como potencial marcador de infección periprotésica. Sin embargo, no está actualmente disponible en nuestro medio para realizar estudios individuales, y su costo es alto.<sup>2, 16, 19</sup> Estudios recientes como el de Hoell y colaboradores definieron el valor de IL-6 sérico mayor o igual a 13 pg/ml como indicador de infección con un VPP de 91% y un VPN de 92% para una IL-6 menor o igual a 8 pg/ml.<sup>4</sup>

Existen recientes publicaciones donde se valoró la alfa-defensina junto con PCRS intraoperatoria aumentando la especificidad y sensibilidad de la infección intraoperatoria. La alfa-defensina es un péptido que cumple funciones de apoyo a la respuesta inmune innata

TABLA 2. RESUMEN DE BIBLIOGRAFÍA Y RESULTADOS

AUTOR	Nº DE CASOS	TEST	RESULTADOS
HOELL ET AL <sup>4</sup>	55	IL-6	S 67%, E 89%, VPP 91%, VPN 92%
PARVIZI ET AL <sup>5</sup>	66	PCRS	S 70%, E 100%, ABC 0,91
TSARA ET AL <sup>10</sup>	3269 META-ANÁLISIS	CI	OR 69,8 (IC 95%, 33,6 A 145,0)
DELLA VALLE ET AL <sup>11</sup>	64	CI	S 25%, E 98%, VPP 95% VPN 95%
OMAR ET AL <sup>14</sup>	64	CI	S 25%, E 93%, ABC 0,96
SHUKLA ET AL <sup>25</sup>	87	GBS	S 78%, E 96%, ABC 0,96 VPP 70% Y VPN 30%
NUESTRA SERIE	31	PCRS	S 80%, E 83%, VPP 50%, VPN 95%

CI: congelación intraoperatoria, OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confianza, S: sensibilidad, E: especificidad, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo, ABC: área bajo la curva, GBS: glóbulos blancos sinoviales.

ta del huesped a patógenos invasivos a partir de neutrófilos, interactuando con la membrana celular del patógeno, provocando la despolarización y la rápida muerte del mismo. Sin embargo, aún no contamos con estos reactivos en nuestro medio.<sup>20, 22, 25</sup>

Shukla y colaboradores evaluaron 87 casos de revisión en 2 tiempos y promueven la utilización de recuento de glóbulos blancos de líquido articular con un valor de corte de 3528 con una sensibilidad de 78% y una especificidad de 96% con un área bajo la curva de 0,9.<sup>25</sup> Con ese valor de corte, el VPP fue de 0.7 y el VPN de 0.3, siendo este último estadísticamente bajo. Nuestro estudio arrojó mejor sensibilidad pero menor especificidad, permitiéndonos tratar sin reimplante a aquellos pacientes con resultados mayores de 9.5mg/dl. (Tabla 2)

## CONCLUSIÓN

El dosaje de PCR sinovial es un método simple, eficaz y accesible para el diagnóstico de infección periprotésica persistente. Su alto VPN nos permite contar con una nueva herramienta que sumada a la evaluación sérica preoperatoria aumenta la posibilidad de detectar de manera intraoperatoria una infección en pacientes con infección previa tratados en 2 tiempos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty* 2009; 24(6 Suppl):105-9.
- Buttaro MA, Tanoira I, Comba F, Piccaluga F. Combining C-reactive protein and interleukin-6 may be useful to detect Periprosthetic Hip Infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:3263-7.
- Padgett DE, Silverman A, Sachjowicz F, Simpson RB, Roseberg AG, Galante JO. Efficacy of intraoperative cultures obtained during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1995;10:420-426.
- Hoell S, Borgers L, Gosheger G, Dieckmann R, Schilz D, Gerss J, Harges J. Interleukin-6 in two stage revision arthroplasty. *Bone*

- Joint J. 2015;97-B:71-5.
5. Parvizi J, Jacovides C, Adeli B, Jung KA, Hozack WJ, Mark B. Coventry Award: Synovial C-reactive Protein: A Prospective Evaluation of a Molecular Marker for Periprosthetic Knee Joint Infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(1):54-60.
  6. Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Jung KA. Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):3022-30.
  7. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:1409.
  8. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(9):1869-75.
  9. Zamani B, Jamali R, Ehteram H. Synovial fluid adenosine deaminase and high sensitivity C-reactive protein activity in differentiating monoarthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:183-8.
  10. Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, Montori VM, West CP, Osmon DR, Berbari EF. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 19;94(18):1700-11.
  11. Della Valle CJ, Bogner E, Desai P, Lonner JH, Adler E, Zuckerman JD, Di Cesare PE. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(5):684-9.
  12. Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein. *J Arthroplasty.* 2012;27(8 Suppl):12-6.
  13. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:2992-2994.
  14. Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, Krettek C, Mommsen P. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2015;97-B(2):173-6.
  15. Kragstjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg.* 1995;161:17-22.
  16. Ghanem E, Antoci V Jr, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis.* 2009;13(6):444-9.
  17. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(5):672-83.
  18. Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(427):94-100.
  19. Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18:771.
  20. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:2012.
  21. Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B, Jung KA. Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2011;26(6 Suppl):99-103.
  22. Mortazavi SM, Vegari D, Ho A, Zmistowsky B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: Predictors of Failure. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:3049-3054.
  23. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined Measurement of Synovial Fluid a-Defensin and C-Reactive Protein Levels: Highly Accurate for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:1439-45
  24. Cats-Baril W, Gehrke T, Huff K, Kendoff D, Maltenfort M, Parvizi J. International consensus on periprosthetic joint infection: description of the consensus process. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Dec;471(12):4065-75. Epub 2013 Oct 24.
  25. Shukla S, Ward J, Jacofsky M, Sporer S, Paprosky W, Della Valle C. Perioperative testing for persistent sepsis following resection Arthroplasty of the Hip for Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty.* 2010;25(6):S:87-92.