

Artículo de revisión

## ¿Qué hay de nuevo para el diagnóstico de infecciones periprotésicas después del Consenso de Filadelfia?

Gómez-García F,\* Espinoza-Mendoza RL\*\*

Hospital Ángeles Mocel

**RESUMEN.** Actualmente contamos con diversos métodos de laboratorio para el diagnóstico de las infecciones periprotésicas, algunos ampliamente probados y otros en estudio. Han aparecido nuevos biomarcadores después del Consenso de Filadelfia, por tal motivo, nos planteamos hacer una revisión acerca de qué hay de nuevo para su diagnóstico después del Consenso y cuáles podrían ser los más útiles para el trabajo clínico diario. **Material y métodos:** Se revisaron artículos publicados entre 2013-2017 en cinco revistas de alto impacto. Las variables fueron: tipo de biomarcador, cifras de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, área bajo la curva, razón de momios diagnósticos y cocientes de probabilidad positivos y negativos. Se calificó nivel de evidencia. **Resultados:** Los resultados se agruparon en tablas. Se encontraron 54 artículos, de los cuales 31 no se ajustaban a los criterios de inclusión y fueron excluidos; sólo se incluyeron 23. Se encontraron 19 biomarcadores, cinco de los cuales no habían sido reportados hasta antes de 2013: La  $\alpha$  defensina sinovial 1, la  $\beta$  defensina humana 3, el lactato sinovial y los receptores tipo Toll 1 y Toll 6. **Conclusión:** Los biomarcadores que ofrecen mayor utilidad clínica para el diagnóstico de IAP son: la proteína C reactiva, la esterasa leucocitaria, la interleucina-6, la interleucina-1 $\beta$ , la  $\alpha$ -defensina y la interleucina-17. Detectamos cinco nuevos marca-

**ABSTRACT.** We now have a great variety of laboratory diagnostic tools, for the detection of PJI, some of them widely used and others under study. After the Philadelphia Consensus, they have emerged some new biomarkers. Because of that, we consider useful to review which new biomarkers we have for the diagnosis of PJI after the Consensus and which of them could be more useful in daily clinic work. **Material and methods:** We searched for articles published from 2013 to 2017 in 5 high impact journals. The analyzed variables were: biomarker type, cutoff value, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, area under the curve, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio. We value their evidence level. **Results:** Results were grouped in tables. They were found 54 articles, 31 of them didn't meet the inclusion criteria so they were excluded; 23 studies were included in the revision. We found a total of 19 biomarkers studies, 5 of them weren't reported before 2013: Sinovial  $\alpha$  defensin 1, human  $\beta$  defensin-3, sinovial lactate and Toll-like receptors 1 and 6. **Conclusion:** Of all the markers reviewed for the diagnosis of PJI, C reactive protein, esterase test strip, interleukin-6, interleukin-1  $\beta$ ,  $\alpha$  defensin and interleukin-17 show the highest diagnostic utility. We found 5 new markers. The articles studies show high heterogeneity in their

\* Profesor titular de la Especialidad de Ortopedia y Traumatología. Facultad Nacional de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México. Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Director del Centro de Cirugía de Cadera en el Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

\*\* Staff Médico del Centro de Cirugía de Cadera en el Hospital Ángeles Mocel. Ciudad de México.

Profesor invitado de la Especialidad de Ortopedia y Traumatología. Facultad Nacional de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Dirección para correspondencia:

Dr. Felipe Gómez-García  
Gob. Ignacio Esteva Núm. 107-003,  
Col. San Miguel Chapultepec,  
Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11850, Ciudad de México.  
E-mail: sla@prodigy.net.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.mediographic.com/actaortopedia>

**dores. Los estudios analizados muestran heterogeneidad en sensibilidad, especificidad y en sus cifras de corte. En la mayoría no usan aplicaciones estadísticas avanzadas que los harían más confiables.**

**Palabras clave:** Infección periprotésica, laboratorio, biomarcadores, diagnóstico, artroplastía total, cadera, rodilla, hombro.

**reported sensitivity, specificity and cutoff values. In most of them were not used advanced statistical tools which could make them more reliable.**

**Key words:** Infection, laboratory, biomarkers, diagnosis, joint replacement, hip, knee, shoulder.

## Introducción

Las infecciones articulares periprotésicas (IAP) representan una de las complicaciones más devastadoras de toda la cirugía ortopédica. Se estima que la falla por infección en rodilla tiene una incidencia de 2 a 4%<sup>1,2</sup> y en cadera entre 1 y 2%.<sup>3,4</sup> No obstante los datos anteriores, debemos reconocer que en Latinoamérica desconocemos la incidencia real de las IAP ya que es muy escasa la información de la cual disponemos, pero estamos seguros que este problema está siendo subestimado. Para exemplificar lo anterior, baste mencionar que la única comunicación sobre la frecuencia de IAP publicada en México es en la que se siguieron, durante un año, a 226 pacientes en un hospital de alta especialidad en ortopedia, en la cual se encontró que 19 (8.4%) de 226 casos, presentaron un proceso infeccioso periprotésico, en su mayoría colonizados por *Staphylococcus aureus*.<sup>5</sup>

Las IAPs representan múltiples dificultades para su diagnóstico y tratamiento; en no pocos casos es difícil establecer si el paciente está o no infectado, como sucede, por ejemplo, en infecciones causadas por gérmenes de baja virulencia; o bien para la toma de decisión de cuándo es el momento apropiado para reprotesar a un paciente durante un proceso de revisión en dos tiempos.<sup>6</sup>

En el pasado Consenso Internacional de Infecciones Periprotésicas (CIIAP) efectuado en 2013 en la ciudad de Filadelfia, se lograron significativos avances en su definición.<sup>7</sup> Sin embargo, las pruebas diagnósticas usualmente utilizadas por lo general tienen una sensibilidad y especificidad menor a 90%, con el inconveniente que deben excluirse los pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas y a los que reciben antibióticos. Los antes mencionados representan entre 10-30% de la población de riesgo. También hay que mencionar que 11.6% de las fracturas periprotésicas pueden cursar con una IAP concomitante. Sabemos que el trauma agudo eleva los niveles séricos y sinoviales de los marcadores comúnmente utilizados y enmascara una IAP.<sup>8,9</sup> Por otra parte, los estudios histopatológicos también pueden ser causa de falsos positivos para IAP en presencia de lesiones agudas.<sup>10</sup> Hay otras causas que pueden hacer confuso este diagnóstico como sucede en presencia de purulencia aséptica, en las reacciones adversas a metales,<sup>11,12</sup> o cuando se presentan IAPs en regiones distintas a la cadera y rodilla, por ejemplo en el hombro.<sup>13,14,15</sup>

Por los motivos anteriormente expuestos, se ha continuado la búsqueda de otras herramientas que permitan disponer de mayor confiabilidad diagnóstica, sobre todo en las pruebas de laboratorio.

Existen aproximadamente 46 proteínas inflamatorias y una buena cantidad de péptidos antimicrobianos que pueden emplearse como biomarcadores de IAP, especialmente los sinoviales (*Tabla 1*).<sup>16</sup>

Sabemos que algunos de los biomarcadores más estudiados son la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 8 (IL-8), la proteína C reactiva (PCR), la macroglobulina a-2 y el factor de crecimiento vascular endotelial; y que algunos péptidos antimicrobianos y/o citoquinas también pueden emplearse: α defensina-1, β-defensina humana-2 (HBD-2), β-defensina humana-3 (HBD-3) y catelicidina LL-37 (LL-37).<sup>16,17,18,19</sup>

Actualmente contamos con diversos métodos diagnósticos de laboratorio, algunos ampliamente probados y otros en proceso de estudio que fueron discutidos en el Consenso de Filadelfia. Sin embargo, han aparecido nuevos biomarcadores, por lo cual nos planteamos como objetivo hacer una revisión acerca de qué hay de nuevo en el diagnóstico de IAP después del CIIAP,<sup>7</sup> y cuáles podrían ser los más útiles para el trabajo clínico diario.

## Material y métodos

Se revisaron los artículos publicados entre 2013-2017 en las siguientes revistas: *Journal of Arthroplasty*, *Journal of Bone and Joint Surgery*, *Bone and Joint Journal*, *Journal of AAOS* y *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: *Infected joint arthroplasty*, *periprosthetic joint infection*, *prosthetic joint infection*, *deep infection*, *infection total hip replacement*, *infection total knee replacement*, *infection revision arthroplasty*, *diagnosis*. Como criterios de elegibilidad se incluyeron: artículos de texto completo que ofrecieran las siguientes variables; cifras de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, área bajo la curva, razón de momios diagnósticos y cocientes de probabilidad positivos y negativos. Para evaluar el rigor científico de los artículos seleccionados, los autores trabajaron de manera independiente para calificar el nivel de evidencia según los criterios del Centro para Medicina Basada en Evidencias, Oxford, Reino Unido.<sup>20</sup>

Con la finalidad de facilitar el análisis de los hallazgos, éstos se agruparon en tablas en las que se muestran los resultados de las variables de cada biomarcador. En esas tablas también se puede identificar el autor de cada artículo y se hacen sueltos comentarios/observaciones de algunos de los estudios revisados.

## Resultados

En el lapso consultado (2013-2017) se encontraron 54 artículos de los cuales 31 no se ajustaban a los criterios de

inclusión por lo que fueron excluidos, de tal manera se incluyeron 23 estudios para esta revisión (*Figura 1*).

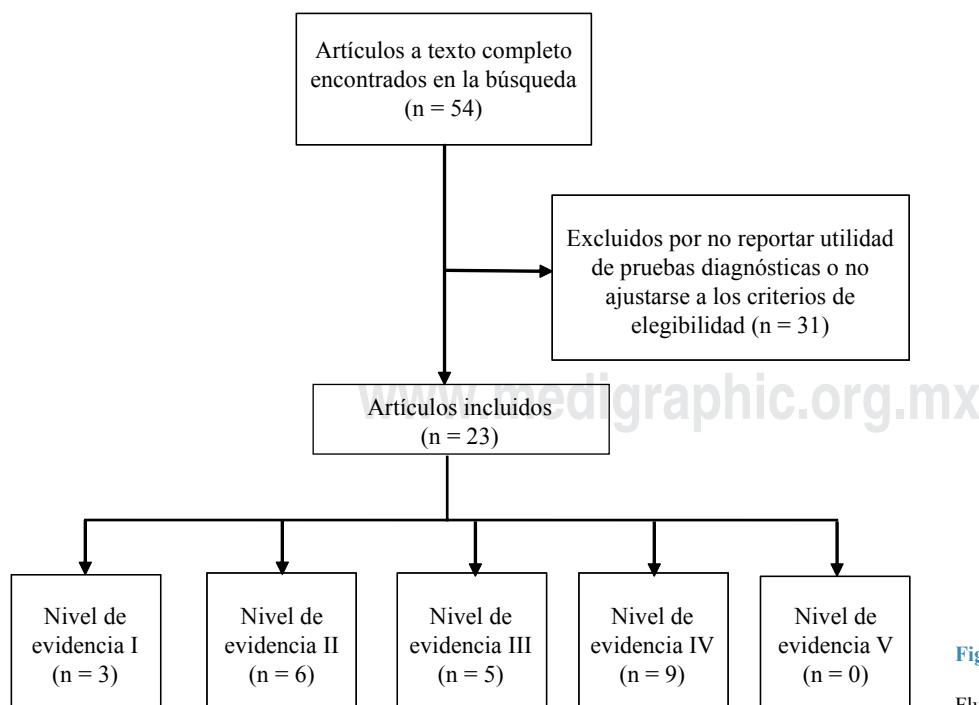
En cuanto al número de biomarcadores de IAP estudiados, se encontraron un total de 19 (*Tabla 2*), de los cuales cinco no habían sido reportados hasta antes de 2013: la  $\alpha$  defensina sinovial 1,<sup>17,18,19</sup> la  $\beta$  defensina humana 3,<sup>16</sup> el lactato sinovial<sup>21</sup> y los receptores tipo Toll 1 y Toll 6.<sup>22</sup>

A continuación mostraremos en las siguientes *tablas a* cada uno de los biomarcadores enunciados en la *Tabla 2*. Por razones de espacio editorial en formato escrito, sólo mostraremos en este texto las tablas de los marcadores que

**Tabla 1: Características diagnósticas de algunos biomarcadores sinoviales utilizados para aplicación clínica.<sup>13</sup>**

Biomarcador	SDC*	Nivel de corte	Especificidad (%)	Especificidad IC 95%	Sensibilidad %	Sensibilidad IC 95%
$\alpha$ -defensina	S/D	5.2 $\mu$ g/ml	100.0	94.6 a 100.0	100.0	88.1 a 100.0
ELA2	1.000	2.0 $\mu$ g/ml	100.0	94.6 a 100.0	100.0	88.1 a 100.0
BPI	1.000	2.2 $\mu$ g/ml	100.0	94.6 a 100.0	100.0	88.1 a 100.0
NGAL	1.000	2.2 $\mu$ g/ml	100.0	94.6 a 100.0	100.0	88.1 a 100.0
LF	1.000	7.5 $\mu$ g/ml	100.0	94.6 a 100.0	100.0	88.1 a 100.0
IL-8	0.992	6.5 ng/ml	95.4	87.1 a 99.0	100.0	87.2 a 100.0
SF CPR	0.987	12.2 mg/l	97.0	89.5 a 99.6	89.7	72.7 a 97.8
RSTN	0.983	340 ng/ml	100.0	94.6 a 100.0	96.6	82.2 a 99.1
TSP	0.974	1061 ng/ml	97.0	89.5 a 99.6	89.7	72.7 a 97.8
IL-1b	0.966	3.1 pg/ml	95.4	87.1 a 99.0	96.4	81.7 a 99.9
IL-6	0.950	2.3 ng/ml	96.9	89.3 a 99.6	88.9	70.8 a 97.7
IL-10	0.930	32.0 pg/ml	89.2	79.1 a 95.6	89.3	71.8 a 97.7
IL-1a	0.922	4.0 pg/ml	90.6	80.7 a 96.5	82.1	63.1 a 93.9
IL-17a	0.892	3.1 pg/ml	98.5	91.7 a 100	82.1	63.1 a 93.9
G-CSF	0.859	15.4 pg/ml	92.1	82.4 a 97.4	81.5	61.9 a 93.7
VEGF	0.850	2.3 ng/ml	76.9	64.8 a 86.5	75.0	55.1 a 89.3

\* Sombra debajo de la curva.



**Figura 1:**

Flujo de selección de artículos.

<b>Tabla 2: Biomarcadores reportados entre 2013-2017.</b>	
1. VSG	10. Tira de esterasa leucocitaria
2. PCR sanguínea	11. Cuenta de PMN en histología
3. PCR sinovial	12. % de PMN en líquido sinovial
<i>4. Alfa defensina humana 1</i>	<i>13. Lactato sinovial</i>
<i>5. Beta defensina humana 3</i>	14. Cuenta de leucos sanguíneos
6. Interleucina 4 sanguínea	15. Cuenta de leucos sinoviales
7. Interleucina 4 sinovial	16. Catelicidina 37 (LL-37)
8. Interleucina 6 sanguínea	<i>17. Receptores tipo Toll 1</i>
9. Interleucina 6 sinovial	<i>18. Receptores tipo Toll 6</i>
	19. Procalcitonina

En esta tabla se muestran los biomarcadores reportados durante el lapso de tiempo revisado. En letra **negrita** y *cursiva* se muestran los no reportados antes del CIIPP.

no se habían reportado antes del CIIPP (*Tablas 3 a 7*). Sin embargo, las tablas de todos los marcadores analizados pueden consultarse en el *Anexo 1*, publicado únicamente en formato electrónico (*Tablas 3 a 17*). Aunque el tema de esta revisión son los marcadores de laboratorio, por considerarlo de interés en el anexo se incluyeron dos tablas que describen hallazgos histológicos (*Tablas 18 y 19*).

## Discusión

En la introducción mencionamos que la frecuencia de IAP está subestimada. Pusimos como ejemplo el reporte hecho por Alegre y colaboradores<sup>5</sup> quienes reportan que, en un año, 19 de 226 ATC (8.5%) presentaron IAP. Esta cifra concuerda con las publicadas por el Registro Australiano de Artroplastías que reporta que 15.6% de 9,806 ATC primarias fueron revisadas por infección.<sup>23</sup> Asimismo, el Registro Norteamericano de Artroplastías publicó que, durante el lapso de 2012-2015, se efectuaron 17,180 revisiones de caderas primarias, de las cuales 8.4% fueron por infección;<sup>24</sup> seguimos afirmando que las IAP están subestimadas en todo el mundo.

La evolución histórica de la definición de IAP se ha basado en diversos criterios y ha pasado por varias etapas. Los cultivos únicos de bacterias se habían considerado parte sustancial del diagnóstico. Sin embargo, en general, los cultivos tienen una elevada incidencia de falsos positivos,<sup>25,26,27</sup> falsos negativos,<sup>27,28</sup> o la posibilidad de que no se pueda identificar ningún germe. Debido a lo anterior, ha sido necesario que la definición de IAP deba acompañarse de pautas adicionales como son: criterios mayores y menores de IAPP,<sup>29</sup> aspecto clínico, histometría celular, imagenología, histopatología, medición de algunos biomarcadores, etcétera.

Las dificultades que en ocasiones enfrentamos para hacer el diagnóstico se deben, en parte, a la aparición de patógenos multirresistentes, por ejemplo, el bacilo Gram negativo *Acinetobacter baumannii* que se ha incrementado dramáticamente en los ámbitos intrahospitalarios. La capacidad de este organismo para sobrevivir bajo una amplia gama de condiciones ambientales y persistir durante largos períodos

de tiempo, posiblemente sea la causa de brotes de infección y de que en muchos centros se haya convertido en un patógeno endémico.<sup>30</sup>

Otro grupo de bacterias emergentes, con el agregado de ser multirresistentes a los antibióticos, son las bacterias conocidas como «SKAPE». Este acrónimo en inglés describe a gérmenes como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Enterococcus faecium*,<sup>31</sup> que sin duda ocasionan severos problemas en la lucha contra las infecciones y, en ocasiones, son muy difíciles de detectar.

Debido a dificultades en la detección, últimamente se ha dado mucha importancia al desarrollo, mejoría y aplicación de nuevas metodologías, como son las técnicas moleculares para determinar la esterasa leucocitaria,<sup>29,32</sup> la reacción en cadena de polimerasa (PCR) auxiliada con sonicación de los implantes (sobre todo para la detección de gérmenes en cultivos negativos),<sup>33,34,35,36,37,38</sup> la alfa 2 macroglobulina, el factor de crecimiento endotelial en líquido sinovial, la identificación de péptidos antimicrobianos como la  $\alpha$  defensina, los péptidos de neutrófilos humanos,<sup>39,40</sup> y a biomarcadores como la procalcitonina, interleucina 6 (IL-6) y  $\alpha$  interferón (IFN- $\alpha$ ).<sup>41</sup>

También se han desarrollado tecnologías para resolver el problema de la no identificación de los gérmenes en medios de cultivos convencionales (Biosensor Ibis T5000).<sup>42</sup>

Con relación a la detección de IAP con biomarcadores, el desarrollo de tecnologías en este campo ha cobrado mayor atención e importancia en los últimos tiempos; sobre todo, los biomarcadores que se obtienen a partir del líquido sinovial. Hoy por hoy, prácticamente existe consenso en que los biomarcadores sinoviales son superiores a las pruebas séricas, ya que estas últimas requieren combinarse con otras herramientas para mejorar su utilidad diagnóstica.<sup>43,44,45</sup>

La bibliografía existente sobre biomarcadores sinoviales es muy extensa. Saleh y colaboradores<sup>46</sup> hicieron una búsqueda asistida por computadora en seis bases de datos (*MEDLINE*, *Embase*, *Scopus*, *Science Citation Index*, *Biosis Citation Index* y *Cochrane*) desde 1946 hasta 2015, e identificaron 2,435 artículos relacionados con este tema; desafortunadamente, la gran mayoría con sesgos y falta de información muy importantes. Concordamos con Deirmengian, quien asegura que la era de los biomarcadores ha llegado.<sup>47</sup>

En cuanto a los biomarcadores de IAP revisados en el presente estudio, se encontraron un total de 19 (*Tabla 2*), de los cuales cinco no habían sido reportados hasta antes de 2013: La  $\alpha$  defensina sinovial 1,<sup>17,18,19</sup> la  $\beta$  defensina humana 3,<sup>16</sup> el lactato sinovial<sup>21</sup> y los receptores tipo Toll 1 y Toll 6.<sup>22</sup> Debemos mencionar que, aunque no se incluyó en las tablas de esta revisión, la interleucina-17 (IL-17) es un biomarcador muy importante.<sup>47,48,16</sup> Tampoco debemos pasar por alto la reciente aparición otro biomarcador (dímero D sérico) que es una prometedora herramienta accesible y económica para el diagnóstico de IAP, ya que también puede ser útil para determinar el tiempo apropiado para un reimplante en la técnica de revisión en dos tiempos.<sup>49</sup>

Una debilidad de esta revisión es que sólo se revisaron cinco revistas que fueron a las que teníamos acceso al texto completo.

## Conclusión

De todos los marcadores revisados para el diagnóstico de IAP, los que ofrecen mayor utilidad clínica son la proteína C reactiva, la esterasa leucocitaria, la interleucina-6, la interleucina-1 $\beta$ , la  $\alpha$ -defensina y la interleucina-17. En nuestra revisión detectamos cinco nuevos biomarcadores. Los estudios analizados en esta revisión muestran heterogeneidad en su sensibilidad y especificidad y en sus cifras de corte. La mayoría no reporta aplicaciones estadísticas que serían de gran utilidad para acercarse a una mayor utilidad clínica. Nos referimos a que la mayoría no reportó valores predictivos, cocientes de probabilidad, áreas bajo de la curva y razones de momios diagnósticos. Una tarea pendiente es determinar cuáles pruebas y niveles de corte son más confiables para: ¿qué región? (hombro, cadera, rodilla), ¿qué diagnóstico? (corrosión, metal-metal, fracturas periprotésicas, etcétera), ¿qué tipo de paciente? (inflamación crónica, bajo tratamiento antibiótico, etcétera) y cuál biomarcador es el que ofrece mayor utilidad, accesibilidad y rentabilidad para la práctica clínica cotidiana.

## Bibliografía

- Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 392: 15-23.
- Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TS, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88(7): 943-8.
- Parvizi J, Ghanem E, Azzam K, Davis E, Jaber F, Hozack W. Periprosthetic infection: are current treatment strategies adequate? *Acta Orthop Belg.* 2008; 74(6): 793-800.
- Sculco TP. The economic impact of infected total joint arthroplasty. *Instr Course Lect.* 1993; 42: 349-51.
- Alegre-Rico F, Cervantes OI. Infección en la arthroplastía total de cadera primaria. *Acta Ortop Mex.* 2004; 18(6): 235-9.
- Parvizi J, Gehrke T; International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014; 29(7): 1331.
- Reunión de Consenso Internacional sobre Infecciones Articulares Periprotésicas. *Acta Ortop Mex.* 2013; 27(S1).
- Shah RP, Plummer DR, Moric M, Sporer SM, Levine BR, Della Valle CJ. Diagnosing infection in the setting of periprosthetic fractures. *J Arthroplasty.* 2016; 31(9 Suppl): 140-3.
- Chevillotte CJ, Ali MH, Trousdale RT, Larson DR, Gullerud RE, Berry DJ. Inflammatory laboratory markers in periprosthetic hip fractures. *J Arthroplasty.* 2009; 24(5): 722-27.
- Muñoz-Mahamud E, Bori G, García S, Ramírez J, Riba J, Soriano A. Usefulness of histology for predicting infection at the time of the hip revision for the treatment of Vancouver B2 periprosthetic fractures. *J Arthroplasty.* 2013; 28(8): 1247-50.
- Tischler EH, Plummer DR, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Leukocyte esterase: metal-on-metal failure and periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2016; 31(10): 2260-3.
- Alijanipour P, Adeli B, Hansen EN, Chen AF, Parvizi J. Intraoperative purulence is not reliable for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30(8): 1403-6.
- Nelson GN, Paxton ES, Narzikul A, Williams G, Lazarus MD, Abboud JA. Leukocyte esterase in the diagnosis of shoulder periprosthetic joint infection. *J Shoulder Elbow Sur.* 2015; 24(9): 1421-6.
- Villacis D, Merriman JA, Yalamanchili R, Omid R, Itamura J, Rick H, et al. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic shoulder infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96(1): 41-5.
- Frangiamore SJ, Saleh A, Kovac MF, Gross MJ, Zhang X, Bauer TW, et al. Synovial fluid interleukin-6 as a predictor of periprosthetic shoulder infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97(1): 63-70.
- Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodinger PM, Peric M, Summer B, Hapfelmeier A, et al. Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95(7): 644-51.
- Bingham J, Clarke H, Spanghehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472(12): 4006-9.
- Frangiamore SJ, Gajewski ND, Salet A, Farias-Koyac M, Barsoum WK, Higera CA.  $\alpha$ -defensin accuracy to diagnose periprosthetic joint infection-best available test? *J Arthroplasty.* 2016; 31(2): 456-60.
- Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid  $\alpha$ -defensin and c-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96(17): 1439-45.
- Centre for Evidence-Based. University of Oxford. <http://www.cebm.net>.
- Lenski M, Scherer MA. Synovial IL-6 AS inflammatory marker in periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty.* 2014; 29(6): 1105-9.
- Cipriano C, Maiti A, Hale G, Jiranek W. The host response: toll-like receptor expression in periprosthetic tissues as a biomarker for deep joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96(20): 1692-8.
- Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. Annual Report. Adelaide: AOA; 2013.
- American Joint Replacement Registry 2016 Annual Report.
- Lachiewicz PF, Rogers GD, Thomason HC. Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty: clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78(5): 749-54.
- Mirra JM, Marder RA, Amstutz HC. The pathology of failed total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1982; 170: 175-83.
- Padgett DE, Silverman A, Sachjowicz F, Simpson RB, Rosenberg AG, Galante JO. Efficacy of intraoperative cultures obtained during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1995; 10(4): 420-6.
- Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, et al. Improved detection of infection in hip replacements: a currently underestimated problem. *J Bone Joint Surg Br.* 1998; 80(4): 568-72.
- Parvizi J, Jacovides CH, Zmistowski B, Jung KA. Definition of periprosthetic joint infection is there a consensus? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(11): 3022-30.
- Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(8): 1254-63.
- Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical Relevance of the ESKAPE Pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11(3): 297-308.
- Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, et al. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2012; 27(8 Suppl): 8-11.
- Jacobides CL, Kreft R, Adeli B, Hozack B, Ehrlich, Parvizi J. Successful identification of pathogens by polymerase chain reaction (PCR)-based electron spray ionization time-of-flight mass spectrometry (ESI-TOF-MS) in culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94(24): 2247-54.
- Achermann Y, Vogt M, Leuning M, Wüst J, Trampuz A. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(4): 1208-14.
- Esteban J, Alonso-Rodríguez N, del-Prado G, Ortiz-Pérez A, Molina-Manso D, Cordero-Ampuero J, et al. PCR-hybridization after sonication improves diagnosis of implant-related infection. *Acta Orthop.* 2012; 83(3): 299-304.

36. Rak M, Barlič-Maganja D, Kavčič M, Trebše R, Cör A. Comparison of molecular and culture method in diagnosis of prosthetic joint infection. *FEMS Microbiol Lett*. 2013; 343(1): 42-8.
37. Portillo ME, Salvadó M, Sorli L, Alier A, Martínez S, Trampuz A, et al. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J Infect*. 2012; 65(6): 541-8.
38. Kobayashi N, Inaba Y, Choe H, Aoki C, Ike H, Ishida T, et al. Simultaneous intraoperative detection of methicillin-resistant *Staphylococcus* and pan-bacterial infection during revision surgery: use of simple DNA release by ultrasonication and real-time polymerase chain reaction. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91(12): 2896-902.
39. Glehr M, Friesenbicher J, Hofmann J, Bernhardt M, Avian A, Windhager R, et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471(8): 2621-8.
40. Rivas-Santiago B, Sada E, Hernández-Pando R, Tsutsumi V. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Pública Méx*. 2006; 48(1): 62-71.
41. Kaplan SS, Heine RP, Simmons RL. Defensins impair phagocytic killing by neutrophils in biomaterial-related infection. *Infect Immun*. 1999; 67(4): 1640-45.
42. Ecker DJ, Sampath R, Massire C, Blyn LB, Hall TA, Eshoo MW, Hofstadler SA. Ibis T5000: a universal biosensor approach for microbiology. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6(7): 553-58.
43. Konigsberg BS, Hartman CW, Hewlett AL, Garvin KL. Current and future trends in the diagnosis of periprosthetic hip infection. *Orthop Clin North Am*. 2014; 45(3): 287-93.
44. Chen A, Fei J, Deirmegian C. Diagnosis of periprosthetic infection: novel developments. *J Knee Surg*. 2014; 27(4): 259-65.
45. Yuan K, Chen HL, Cui ZM. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for periprosthetic joint infection: a meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014; 15(5): 548-59.
46. Saleh A, Ramanathan D, Siqueira MB, Klika AK, Barsoum WK, Rueda CA. The diagnostic utility of synovial fluid markers in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017; 25(11): 763-72.
47. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: Has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472(11): 3254-62.
48. Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A, Della VC, Jacobs JJ, Lonner J, et al. Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(8): 2017-23.
49. Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HR, Tasn LT, Parvizi J. Serum D-dimer test in promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99(17): 1419-27.
50. Xie K, Qu X, Yan M. Procalcitonin and  $\alpha$ -defensin for diagnosis of periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2017; 32(4): 1387-94.
51. Kwon YM, Antoci V Jr, Leone WA, Tsai TY, Dimitriou D, Liow MH. Utility of serum inflammatory and synovial fluid counts in the diagnosis of infection in taper corrosion of dual taper modular stems. *J Arthroplasty*. 2016; 31(9): 1997-2003.
52. Gehrke T, Aljanipour P, Parvizi J. The management of an infected total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2015; 97-B(10 Supple A): 20-9.
53. Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, et al. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2015; 97-B(2): 173-6.
54. Hoell S, Borgers L, Gosheger G, Dieckmann R, Schulz D, Gerss J, et al. Interleukin-6 in two-stage revision arthroplasty. *Bone Joint J*. 2015; 97-B(1): 71-5.
55. Tischler EH, Cavanaugh PK, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test: matched for musculoskeletal infection society criteria. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96(22): 1917-20.
56. Shafafy R, McClatchie W, Chettiar K, Gill K, Hargrove R, Sturridge S, et al. Use of leucocyte esterase reagent strips in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2015; 97-B(9): 1232-36.
57. Zhao X, Guo C, Zhao GS, Lin T, Shi ZL, Yan SG. Ten versus five polymorphonuclear leukocytes as threshold in frozen section tests for periprosthetic infection: a meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2013; 28(6): 913-7.
58. Ahmadi S, Lawrence TM, Morrey BF, Sanchez-Sotelo J. The value of intraoperative histology in predicting infection in patients undergoing revision elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95(21): 1976-9.

## ANEXO

**Tabla 3: α Defensina sinovial humana-1.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Bingham <sup>17</sup>	III	7720 ng/ml	100%	95%	No	No	No	No	No	No	Rodilla
Frangiamore <sup>18</sup>	IV	5.2 mg/l	100%	98%	96%	100%	No	No	54	0	
Deirmengian <sup>19</sup>	II	5.2 mg/l	97.3%	95.5%	No	No	No	No	No	No	
Xie <sup>50</sup>	I	5.2-7.72 µg/l	96%	95%	No	No	0.99	496	19.6	0.04	Metaanálisis
Abreviaturas: NE = Nivel de evidencia, CC = Cifra de corte, SEN = Sensibilidad, ESP = Especificidad, VPP = Valor predictivo positivo, VPN = Valor predictivo negativo ABC = Área bajo la curva, RM-Dx = Razón de momios diagnósticos, CPP = Cociente de probabilidad positivo, CPN = Cociente de probabilidad negativo. Ob = Observaciones.											

**Tabla 4: β Defensina humana-3.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Gollwitzer <sup>16</sup>	IV	195 pg/ml	60%	85%	75%	73.9%	0.745	No	No	No	PREQX
Abreviaturas: Ver Tabla 3.											

**Tabla 5: Lactato sinovial.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Lensk <sup>21</sup>	IV	8.3 mmol/l	71.4%	88.0%	No	No	0.844	No	5.95	0.33	
Abreviaturas: Ver Tabla 3.											

**Tabla 6: Receptores tipo Toll-1.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Cipriano <sup>22</sup>	III	0.0327	95.2%	100%	No	No	0.995	No	13.8	0.91	
Abreviaturas: Ver Tabla 3.											

**Tabla 7: Receptores tipo Toll-6.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Cipriano <sup>22</sup>	III	0.0215	85.7%	82.8%	No	No	0.883	No	4.98	0.83	
Abreviaturas: Ver Tabla 3.											

**Tabla 8: Velocidad de sedimentación globular sanguínea.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Shah <sup>8</sup>	III	30 mm/h	86%	40%	20%	94%	0.760	No	No	No	Fx Periprotésicas
Tischler <sup>11</sup>	IV	NO	100%	81.6%	30.7%	100%	NO	No	No	No	Metal-metal
Kwon <sup>51</sup>	IV	22 mm/h	57%	95%	No	No	No	No	No	No	Taper corrosión
Frangiamore <sup>18</sup>	IV	30 mm/h	58%	81%	No	No	No	No	3	0.5	
Villacis <sup>14</sup>	II	>30 mm/h	21%	65%	3%	54%	No	No	No	No	Hombro
Gehrke <sup>52</sup>	?	NO	75%	70%	No	No	No	No	No	No	Metaanálisis rodilla
Abreviaturas: Ver Tabla 3.											

**Tabla 9: Proteína C reactiva sanguínea.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Shah <sup>8</sup>	III	10 mg/l	71%	44%	19%	89%	0.630	No	No	No	Fx periprotésicas
Tischler <sup>11</sup>	IV	No	100%	69.4%	21.1%	100%	No	No	No	No	Metal-metal
Lenski <sup>21</sup>	IV	0.5 mg/dl	93.3%	21.4%	No	No	0.768	No	1.19	0.31	
Kwon <sup>51</sup>	IV	3.13 mg/l	29%	93%	No	No	No	No	No	No	Taper corrosión
Frangiamore <sup>18</sup>	IV	10 mg/l	83%	79%	No	No	No	No	4	0.2	
Villacis <sup>14</sup>	II	> 10 mg/l	0%	95%	0%	57%	No	No	No	No	Hombro
Omar <sup>53</sup>	II	9.5 mg/l	78.3%	86.4%	No	No	0.87	No	No	No	Evolución crónica
Gehrke <sup>52</sup>	?	No	82-88%	74-77%	No	No	No	No	No	No	Metaanálisis rodilla

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 10: Proteína C reactiva sinovial.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Omar <sup>53</sup>	II	2.5 mg/l	95.5%	93.3%	No	No	0.96)	No	No	No	Evolución crónica

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 11: Interleucina 4 sanguínea.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Gollwitzer <sup>16</sup>	IV	13.5 pg/ml	60%	90%	81.8%	75%	0.745	No	No	No	Prequirúrgica

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 12: Interleucina 4 sinovial.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Gollwitzer <sup>16</sup>	IV	7.79 pg/ml	93.3%	85%	82.4%	94.4%	0.920	No	No	No	Prequirúrgica

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 13: Interleucina 6 sanguínea.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Gollwitzer <sup>16</sup>	IV	1.89 pg/ml	46.7%	95%	87.5%	70.4%	0.687	No	No	No	Preqx
Villacis <sup>14</sup>	II	> 10 pg/ml	14%	95%	67%	61%	No	No	No	No	Hombro
Hoell <sup>54</sup>	II	≥ 13 pg/ml	66.67%	89.74%	90.91%	92.11%	0.896	No	No	No	Entre primer y segundo tiempo

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 14: Interleucina 6 sinovial.**

AUTOR	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Lenski <sup>21</sup>	IV	30,750 pg/ml	90.9%	94.7%	No	No	0.959	No	17.27	0.10	
Gollwitzer <sup>16</sup>	IV	1896.56 pg/ml	60%	94.7%	90%	75%	0.807	No	No	No	Preqx
Frangiamore <sup>15</sup>	II	446 pg/ml	86%	95%	No	No	0.892	No	17.2	0.15	Hombro

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 15: Tira de esterasa leucocitaria.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Tischler <sup>11</sup>	IV	++	80%	92.9%	50%	98.1%	No	No	No	No	Metal-metal transqx
Tischler <sup>55</sup>	IV	+/++	79.2%	80.8%	61.8%	90.1%	No	No	No	No	Pareado con msis tq
Tischler <sup>55</sup>	IV	++	66%	97.1%	89.7%	88%	No	No	No	No	Pareado con msis tq
Gehrke <sup>52</sup>	?	No	81-93%	87-100%	No	No	No	No	No	No	Metaanálisis rodilla
Shafafy <sup>56</sup>	III	125 leucocitos	81.8%	92.9%	74%	95%	0.914	No	No	No	Transqx

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 16: Catelicidina-37.**

AUTOR	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Gollwitzer <sup>16</sup>	IV	5 ng/ml	80%	85%	80%	85%	0.875	No	No	No	Preqx

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 17: Procalcitonina sanguínea.**

AUTOR	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Xie <sup>50</sup>	I	0.025-46 ng/ml	53%	92%	No	No	0.76	13	6.8	0.51	Metaanálisis

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 18: Porcentaje de polimorfonucleares en líquido sinovial.**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Shah <sup>8</sup>	III	77%	100%	63%	30%	100%	0.840	No	No	No	Fx Periprotéticas
Tischler <sup>11</sup>	IV	No	100%	69.5%	0%	100%	No	No	No	No	metal-metal
Kwon <sup>51</sup>	IV	65%	100%	70%	No	No	0.860	No	No	No	Taper corrosion
Gehrke <sup>52</sup>	?	No	84-93%	69-83%	No	No	No	No	No	No	Metaanálisis rodilla

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

**Tabla 19: Leucocitos polimorfonucleares (en corte histológico).**

Autor	NE	CC	SENS	ESP	VPP	VPN	ABC	RM-DX	CPP	CPN	Ob
Zhao <sup>57</sup>	I	≥ 5/Campo (400x)	73%	91%	No	No	No	23.46	0.57	0.35	Cambia cifra de corte
Zhao <sup>57</sup>	I	≥ 10/Campo (400x)	64%	95%	No	No	No	35.02	11.43	0.41	Cambia cifra de corte
Muñoz-M <sup>10</sup>	IV	≥ 5/Campo (400X)	100%	55.5%	33.3%	100%	No	No	No	No	
Ahmadij <sup>58</sup>	I	≥ 5/Campo (400X)	51.3%	93.1%	60.6%	90.2%	No	No	No	No	Codo

Abreviaturas: Ver Tabla 3.