

RESEÑA SOBRE CONCEPTOS ACTUALES

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN PERIPROTÉSICA

POR THOMAS W. BAUER, MD, PhD, JAVAD PARVIZI, MD, NAOMI KOBAYASHI, MD, PhD Y VIKTOR KREBS, MD

Investigación realizada en los Departamentos de Patología y Cirugía Ortopédica, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

- Las infecciones periprotésicas son raras, pero hay evidencias que sugieren que quizá se subestime su frecuencia.
- Ninguna prueba aislada de laboratorio tiene sensibilidad ni especificidad perfectas para diagnosticar una infección. La mayoría de las pruebas tienen una mayor especificidad cuando se las practica en pacientes con sospecha clínica de infección que cuando se las utiliza como pruebas de detección.
- Los resultados de las pruebas de detección que pueden sugerir la posibilidad de infección son elevación de la eritrosedimentación y/o el nivel sérico de proteína C reactiva más de tres meses después de una artroplastia. La mayoría de las pruebas serológicas son difíciles de interpretar cuando el paciente presenta una artropatía inflamatoria subyacente.
- Los cultivos de líquido articular aspirado pueden ser especialmente útiles en pacientes que presentan síntomas sugestivos de infección, pero lo mejor es interpretar sus resultados dos semanas después de haber suspendido la administración de antibióticos. Los recuentos celulares en líquido articular también pueden ser útiles, pero las coloraciones de Gram del líquido articular tienen sensibilidad y especificidad escasas.
- Todavía no se han estandarizado los criterios para diagnosticar una infección sobre la base de cortes congelados de membranas del implante, pero muchos laboratorios han observado que más de cinco neutrófilos por campo de alta resolución en cinco o más campos (excluida la fibrina superficial) son sugestivos de infección.
- La mayoría de las reacciones en cadena de la polimerasa que detectan el gen bacteriano universal ARNr 16S tiene el problema de los resultados falso-positivos, pero la combinación de una reacción en cadena de la polimerasa universal con un secuenciamiento bacteriano ulterior puede ayudar a mejorar la especificidad. Las reacciones en cadena de la polimerasa pueden detectar bacterias necróticas, de manera que aún resta por determinar la importancia clínica de los resultados positivos de este análisis en ausencia de otros signos de infección.

Ha habido importantes avances en la artroplastia total en términos de diseño y fijación del implante y control de la infección periprotésica. La administración profiláctica de antibióticos, los sistemas de extractor corporal (body exhaust systems), el flujo laminar y otras precauciones han ayudado a reducir la prevalencia de infecciones periprotésicas clínicamente reconocidas, de casi un 10% en los primeros años en que se comenzó a practicar la artroplastia¹ a <1% en algunas series^{2,3}. Pese a esta reducción, la infección periprotésica continúa siendo una de las complicaciones más problemáticas de la artroplastia, y está asociada a enormes costos fisiológicos, psicológicos y económicos. Más aún, varias observaciones recientes han sugerido, aunque no probado, que algunos fracasos de artroplastia interpretados como debidos al aflojamiento aséptico podrían haberse debido, de hecho, a reacciones inflamatorias contra bacterias o productos bacterianos. Estas observaciones incluyen (1) el hallazgo de que el cemento óseo con antibióticos protege contra el así llamado aflojamiento aséptico^{4,5}, (2)

evidencia de bacterias en una proporción sorprendentemente alta de implantes que fueron revisados debido a un aflojamiento aséptico^{6,7}, (3) casos ocasionales en los que las membranas del implante mostraron una inflamación aguda pero con cultivos intraoperatorios negativos^{8,9} y (4) datos emergentes que sugieren que la endotoxina bacteriana y moléculas relacionadas pueden participar en la resorción ósea inducida por partículas¹⁰⁻¹⁴.

El propósito de este artículo es repasar nuestro conocimiento actual sobre las infecciones periprotésicas, poniendo el acento en la eficacia de diversas pruebas para ayudar con el diagnóstico.

Definición de infección

Una cuestión fundamental para determinar la prevalencia de una enfermedad es definir los criterios para diagnosticarla con certeza. En la actualidad, la forma más frecuente de diagnosticar una infección periprotésica es a través del aislamiento de uno o más microorganismos en tejido o líquido periprotésico mediante técnicas microbiológicas convencionales de cultivo, y los resultados del cultivo microbiológico suelen ser considerados el patrón de comparación para otras pruebas diagnósticas. Sin embargo, no siempre se aíslan microorganismos de zonas que finalmente prueban estar infectadas y, a veces, los cultivos positivos de especímenes de tejido periprotésico no representan infecciones clínicamente importantes¹⁵ (Tabla I), porque éstos pueden contaminarse cuando se obtiene el tejido, durante el transporte o en el laboratorio. Además del cultivo microbiológico de tejido o líquido, se utilizan otras pruebas para ayudar a diagnosticar una infección periprotésica. De todos modos, todas las pruebas diagnósticas tienen sus limitaciones y, por lo general, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de los resultados positivos y negativos de las pruebas se suelen calcular respecto de un patrón de referencia existente ("patrón oro") (Fig. 1)¹⁶⁻¹⁸. Dadas las limitaciones antes mencionadas de las pruebas diagnósticas, los clínicos a menudo recurren a una combinación de pruebas para confirmar o descartar el diagnóstico de una infección periprotésica. Elaborar una definición de infección suficientemente robusta para que sirva de patrón de referencia aún es un desafío que influye sobre nuestra percepción del valor de cualquier prueba diagnóstica que se compare con ese patrón de referencia. La prevalencia de una infección en un grupo de pacientes también incide en el valor predictivo de los resultados positivos y negativos de una prueba. Muchos investigadores, al reconocer las limitaciones de utilizar un patrón de referencia con fines comparativos, han intentado evaluar la eficacia de diversas pruebas para diagnosticar una infección periprotésica, tal como se discute a continuación.

Clasificación de infección periprotésica

Las infecciones en los sitios de artroplastias totales a veces se clasifican en función del mecanismo presunto y el momento de la infección. Se considera que las así llamadas infecciones posoperatorias agudas se deben a microorganismos que acceden a la articulación durante la operación, o poco después de ésta, desde la piel suprayacente o el drenaje de una herida. Por lo general, las infecciones de este tipo se tornan sintomáticas a los pocos días o semanas después de la artroplastia. Las así llamadas infecciones crónicas tardías pueden obedecer a microorganismos introducidos durante la operación a través del aire, el instrumental quirúrgico o el propio implante. El período de retraso es el tiempo necesario para que los microorganismos proliferen y provoquen síntomas que lleven a reconocer la infección. Las infecciones hematógenas son el resultado de la siembra de un sitio de artroplastia con microorganismos transportados por el torrente sanguíneo desde un lugar diferente (por ejemplo, una infección urinaria o una úlcera cutánea o mucosa). La diferenciación de estos tipos de infección puede ser difícil y algo arbitraria. Si bien las primeras revisiones sugerían que la mayoría de las infecciones relacionadas con artroplastia se debían a la contaminación de la herida¹⁹, estudios más recientes han sugerido que las infecciones tardías son mucho más comunes. Por ejemplo, en una revisión retrospectiva de más de 6.000 reemplazos totales de rodilla, Peersman y otros³ comunicaron una tasa global de infección profunda del 0,39%, después de artroplastias primarias, y del 0,97%, después de cirugías de revisión. Un tercio de las infecciones profundas sobrevino dentro de los primeros tres meses de posoperatorio, y los casos restantes fueron considerados infecciones tardías. Schmalzried y otros²⁰, en un estudio de más de 3.000 artroplastias totales de cadera realizadas en un período de dieciséis años, observaron que la incidencia de infecciones hematógenas relacionadas con la artroplastia aumentó durante el período de seguimiento del grupo. Este cambio de infecciones agudas a crónicas presumiblemente refleja modificaciones de la práctica quirúrgica durante las últimas décadas, como la administración profiláctica de antibióticos, el uso de cemento impregnado de antibiótico y las modificaciones del ambiente del quirófano^{2,21-23}.

Pruebas para diagnosticar una infección relacionada a la artroplastia

Factores clínicos

Las maneras más importantes de reconocer una posible infección periprotésica son una historia clínica y un examen físico detallados. Corresponde analizar minuciosamente el tipo y la duración de los síntomas, los detalles de la evolución posoperatoria, la presencia de comorbilidades y los tipos de tratamiento administrados. Una infección periprotésica puede ser diagnosticada con razonable certeza sobre la base de los antecedentes y la presentación clínica cuando hay signos clásicos de infección, tales como dolor articular severo, fiebre, escalofríos o drenaje por una fistula periarticular. En estos casos, las

pruebas de laboratorio son utilizados simplemente para confirmar el diagnóstico de infección periprotésica. Sin embargo, la mayoría de las veces la infección periprotésica tiene una presentación inócua y puede ser difícil diagnosticarla sólo a través de los antecedentes y hallazgos físicos. Muchos de los síntomas y los signos de infección se superponen con los de otros cuadros clínicos como hematoma intraarticular, inestabilidad y aflojamiento aséptico. Es en estas circunstancias cuando otras modalidades diagnósticas tienen un papel crucial para confirmar o descartar un diagnóstico de infección periprotésica.

Estudios radiográficos

Después del examen físico, la evaluación de un paciente con una prótesis articular floja o dolorosa comienza con estudios radiográficos. Las radiografías simples pueden mostrar unas pocas alteraciones inespecíficas sugestivas de infección. Por ejemplo, una reacción perióstica, focos dispersos de osteólisis o resorción ósea generalizada en ausencia de desgaste del implante (Fig. 2-A). Pero, en general, la mayoría de los pacientes con infección periprotésica, sobre todo aquellos con una presentación aguda, no presentan evidencias radiográficas que sugieran una infección, o pueden presentar signos indistinguibles de los observados en el caso de un aflojamiento aséptico²⁴. La principal función de la evaluación radiográfica convencional en estos pacientes es la de descartar otros cuadros, tales como desgaste y osteólisis o fracturas.

Estudios con radionúclidos

En la actualidad, los estudios con radionúclidos tienen su papel en la evaluación de muchos pacientes con dolor en el sitio de una artroplastia (Fig. 2-B). En un estudio de setenta y dos reemplazos articulares totales, Levitsky y otros comunicaron que la gammagrafía ósea tuvo una sensibilidad del 33%, una especificidad del 86%, un valor predictivo positivo del 30% y un valor predictivo negativo del 88%²⁵. Aunque los resultados falso-positivos determinan una baja sensibilidad, el valor predictivo relativamente alto de los resultados negativos hace que la gammagrafía ósea convencional sea útil como prueba de detección inicial²⁶. La combinación de gammagrafías óseas utilizando tecnecio-99m con una revisión de radiografías convencionales puede aumentar ligeramente la sensibilidad respecto de la simple revisión radiográfica para diagnosticar una infección o aflojamiento²⁷. Los radioisótopos dirigidos a leucocitos, que siempre están presentes durante una infección, pueden ser útiles en algunos casos²⁸. Una gammagrafía con indio-111, un isótopo que marca leucocitos o inmunoglobulinas, es más sensible que una gammagrafía de rutina con tecnecio-99m²⁹. Si bien una comunicación sugirió que la gammagrafía con indio-111 tiene una mayor especificidad que el estudio por imágenes con 18F-FDG (fluorodesoxiglucosa)³⁰, otros estudios han mostrado que la sensibilidad y la especificidad de las gammagrafías con indio-111 son relativamente bajas para diagnosticar infecciones en los sitios de artroplastias^{31,32}. Por ejemplo, Scher y otros comunicaron que los estudios de leucocitos marcados con indio-111 tuvieron una sensibilidad de solo el 77%, una especificidad del 86%, un valor predictivo positivo del 54% y un valor predictivo negativo del 95% cuando se los utilizó para el diagnóstico de 143 pacientes, con una tasa de infección del 17%, que fueron sometidos a una cirugía debida a un implante articular doloroso³¹. La especificidad de estudios por imágenes de médula ósea con azufre coloidal marcado con tecnecio-99m y de estudios de leucocitos marcados con indio-111 combinados puede ser mejor que la de cada prueba por separado³³. La gammagrafía con tecnecio se practica primero para mostrar todas las zonas de alta actividad metabólica. El indio-111, como tiene por blanco a los leucocitos, se acumulará en regiones de inflamación. La combinación de los resultados de estos dos estudios ayuda a diferenciar una infección verdadera de zonas no inflamadas de alta actividad metabólica, como fracturas o regiones de remodelado.

El galio-67 se une en suero a moléculas transportadoras de hierro, tales como la transferrina. Es transportado a los tejidos en función de la vascularidad, la inflamación y otros factores. Las gammagrafías realizadas solo con galio-67 tienen una baja sensibilidad para diagnosticar una infección^{27,34}. La demostración de patrones congruentes por estudios con galio-67 y tecnecio-99 suele reflejar cambios asépticos alrededor de los implantes, pero se puede observar falta de congruencia (i.e., estudios positivos con distribuciones espaciales diferentes) cuando hay una infección³⁵.

Se ha comunicado que la gammagrafía con IgG (inmunoglobulina G) policlonal marcada con tecnecio-99m tiene una alta sensibilidad para detectar infecciones alrededor de prótesis de cadera y rodilla, pero al igual que muchos tipos de estudios tiene una baja especificidad³⁶. Algunos centros han evaluado el papel de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) en el diagnóstico de infecciones en sitios de artroplastia. Las células inflamatorias metabolizan predominantemente glucosa y su captación aumenta cuando estas células son estimuladas. Los neutrófilos y macrófagos activados expresan altas concentraciones de transportadores de glucosa, que facilitan el desplazamiento de FDG (así como de glucosa) a través de la membrana celular. La desoxiglucosa es fosforilada a desoxiglucosa-6-fosfato, que no es un sustrato de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, de manera que queda atrapada en el tejido por un período suficientemente prolongado para permitir la realización de PET. Así, la FDG refleja la utilización de glucosa y puede indicar zonas de inflamación. Se ha mostrado que los estudios por imágenes combinados con FDG-PET tienen sensibilidad y especificidad variables para diagnosticar una infección periprotésica^{30, 37}. Por ejemplo, un estudio demostró una sensibilidad del 91% y especificidad del 72%, aproximadamente, para diagnosticar infecciones alrededor de prótesis de rodilla, y una sensibilidad del 90% y especificidad del 89%, para diagnosticar infecciones alrededor de prótesis de cadera³⁷. Si bien la FDG-PET puede tener una mayor especificidad que las gammagrafías óseas de leucocitos marcados, puede haber resultados falso-positivos como

consecuencia de la captación de FDG en la inflamación inducida por partículas alrededor de implantes con aflojamiento aséptico³⁸.

Pruebas serológicas

La determinación de eritrosedimentación por el método de Westergren, la velocidad a la que sedimentan los glóbulos rojos de sangre entera, y el nivel de proteína C reactiva, una proteína producida en el hígado, son pruebas serológicas que pueden tener una participación importante en el plan de estudios diagnósticos en pacientes con una presunta infección periprotésica. Habitualmente, la eritrosedimentación y el nivel de proteína C reactiva aumentan con rapidez después de una artroplastia y alcanzan niveles pico varios días después de la operación, la proteína C reactiva un poco antes que la eritrosedimentación^{7,39-41}. En ausencia de una artropatía inflamatoria o infección, el nivel sérico de proteína C reactiva se suele normalizar aproximadamente a las tres semanas de la artroplastia⁴⁰, aunque los valores pueden tardar más en normalizarse después de una artroplastia de rodilla que después de una de cadera³⁹. La eritrosedimentación desciende más lentamente que el nivel de proteína C reactiva, puede mostrar cierta variación diurna y puede permanecer algo elevada durante las seis semanas posteriores a la artroplastia⁴⁰. Los aumentos de la eritrosedimentación y, sobre todo, del nivel de proteína C reactiva después de tres meses sugieren la posibilidad de una infección⁴²⁻⁴⁶, pero estos niveles deben ser interpretados junto con otros hallazgos. Por ejemplo, ambos están elevados en pacientes con una enfermedad inflamatoria sin infección articular, y estas pruebas se pueden utilizar para el seguimiento de diversos cuadros como artropatías inflamatorias⁴⁷. Los niveles de proteína C reactiva y la eritrosedimentación pueden estar ligeramente elevados en pacientes con osificación heterotópica⁴⁸, son menos predictivos de infecciones en pacientes con artropatías inflamatorias subyacentes, pueden estar aumentados en pacientes con otras complicaciones posoperatorias como bronconeumonía⁴⁹ y, a veces, pueden no estar elevados en presencia de una infección periprotésica. Las determinaciones de la eritrosedimentación, en particular, pueden tener una alta frecuencia de resultados falso-positivos⁵⁰. En uno de los relativamente pocos estudios que han brindado información suficiente para calcular sensibilidad y especificidad, Spanghel y otros⁴⁵ evaluaron prospectivamente varias pruebas diagnósticas diferentes practicadas en una serie de 202 revisiones de artroplastias de cadera. Excluidas las artropatías inflamatorias, se observó que la eritrosedimentación tenía una sensibilidad del 82% y una especificidad del 85%. El valor predictivo de una prueba negativa era sólo del 58%, mientras que el de un resultado positivo era del 95%. Se comunicó que el nivel de proteína C reactiva era un mejor indicador de infección que la eritrosedimentación, y que tenía una sensibilidad del 86%, una especificidad del 92%, y valores predictivos para pruebas negativas y positivas del 74% y el 99%, respectivamente. Ni la eritrosedimentación ni el nivel de proteína C reactiva son diagnósticos de infección, pero los valores que aumentan (o no descienden) tres meses después de una artroplastia deben plantear la sospecha de una infección e instar a solicitar otros estudios diagnósticos.

Otra prueba serológica que ha resultado promisorio para diagnosticar una infección es la determinación del nivel sérico de interleucina-6 (IL-6), un factor producido por monocitos y macrófagos. Un estudio reciente observó que el nivel sérico de IL-6 estaba elevado en forma consistente (>10 pg/ml [>10 ng/l]) en casos de infección periprotésica, y que tenía un valor predictivo más alto que el de la mayoría de los otros marcadores serológicos⁵¹. Una posible ventaja de dosar el nivel de IL-6 es que éste se normaliza rápidamente (dentro de las cuarenta y ocho horas) después de la operación y no es probable que aumente en caso de aflojamiento aséptico. Sin embargo, su nivel puede estar aumentado en pacientes con una artropatía inflamatoria subyacente.

Cultivo de líquido articular aspirado

Una de las pruebas más importantes para evaluar una posible infección periprotésica es el cultivo del líquido aspirado de la articulación. Entre otros factores, la prevalencia de infecciones en el grupo de pacientes evaluados influye en nuestra percepción del valor predictivo de esta prueba, así como del de la mayoría de las pruebas de laboratorio. Esto es ilustrado por dos estudios de Barrack y otros^{52,53}. En 1993, Barrack y Harris comunicaron una serie de 270 pacientes consecutivos sometidos a una aspiración y cultivo poco antes de la revisión de artroplastia total de cadera, aun cuando las manifestaciones clínicas no sugirieran necesariamente una infección⁵². Fueron evaluados los resultados de 291 aspiraciones exitosas en 260 pacientes. Seis caderas (2%) estaban infectadas. Los cultivos de los aspirados arrojaron seis resultados positivos verdaderos, cuatro resultados falso-negativos y treinta y tres resultados falso-positivos. La alta frecuencia de resultados falso-positivos determinó una sensibilidad de sólo 60% y un valor predictivo positivo de sólo 15%, lo que dio la impresión de que el cultivo de líquido aspirado es una prueba relativamente deficiente, por lo menos cuando se la practica en una serie consecutiva de pacientes en quienes no se habían investigado manifestaciones sugestivas de infección. En cambio, en un estudio ulterior, Barrack y otros cultivaron líquido aspirado de sesenta y nueve pacientes con un reemplazo total de rodilla sintomático⁵³. Finalmente, se diagnosticó infección en veinte de las rodillas, mientras que se consideró que cuarenta y nueve no estaban infectadas. Algunos pacientes fueron sometidos a múltiples aspiraciones, pero la serie inicial de cultivos arrojó once resultados positivos verdaderos, cuarenta y siete resultados negativos verdaderos, dos resultados falso-positivos y nueve resultados falso-negativos, con valores de sensibilidad y especificidad del 55% y 96%, respectivamente. En esta serie de artroplastias de rodilla, el valor predictivo de un resultado positivo fue del 85%, considerablemente mejor que el valor predictivo del 15% de un resultado

positivo en el estudio de artroplastias de cadera de 1993.

Hay varias razones posibles para la diferencia entre los valores predictivos observada en los estudios anteriores^{52,53}. Una es que un estudio fue sobre caderas y el otro sobre rodillas. Los resultados falso-positivos pueden ser más comunes en líquidos aspirados de caderas que en los aspirados de rodillas. Por otra parte, la prevalencia de infección en el segundo estudio (29%) fue mucho más alta que en el primero (2%), presumiblemente porque en el primer estudio se realizó la prueba a todos los pacientes sometidos a artroplastia de revisión, mientras que en el segundo se limitó a pacientes con reemplazos de rodilla "sintomáticos". La ecuación de Bayes para calcular el valor predictivo positivo⁵⁴ (véase Apéndice) ilustra el importante efecto de la prevalencia sobre los cálculos de valor predictivo. Incluir la prevalencia en el cálculo da un valor predictivo positivo de sólo el 15% en el estudio de aspiración de líquido de cadera de 1993, pero un valor del 72% en el estudio de aspiraciones de rodilla de 1997. Estos cálculos muestran que el valor predictivo de un resultado positivo de un cultivo de líquido articular es más alto si el estudio no se utiliza como prueba de detección de infección, sino como prueba confirmatoria para pacientes en quienes las manifestaciones clínicas (o los resultados de pruebas de laboratorio previas) ya han planteado la sospecha de infección.

Spanghel y otros⁴⁵ describieron hallazgos muy similares; estos autores también recomendaron el cultivo de líquido aspirado cuando una prueba de detección previa, como la determinación de la eritrosedimentación o el nivel de proteína C reactiva, es positiva. La sensibilidad de los cultivos de líquido aspirado aumenta si se repite la prueba en pacientes con un resultado negativo en un cultivo previo, pero para quienes existe una firme sospecha clínica de infección periprotésica⁵³. La sensibilidad disminuye mucho cuando se realiza la prueba a pacientes que reciben tratamiento antibiótico⁵³. Para minimizar la influencia de los antibióticos, lo mejor es practicar la aspiración articular por lo menos dos semanas después de haber administrado la última dosis de antibióticos. Si bien la aspiración de la rodilla se puede efectuar sin control fluoroscópico, no se puede aspirar con exactitud la articulación de la cadera sin utilizar la fluoroscopia. La confirmación radiográfica de la posición apropiada de la aguja es esencial para aspirar la articulación de la cadera y, a veces, también para aspirar la rodilla.

Coloración de Gram del líquido articular aspirado

Se puede practicar coloración de Gram del líquido articular aspirado antes de la operación o durante ésta, pero esta prueba suele tener sensibilidad y especificidad relativamente bajas^{8,55-57}.

Recuentos leucocitarios en líquido articular

En ausencia de un implante articular, la determinación de la concentración de leucocitos y la proporción de neutrófilos en líquido sinovial son pruebas importantes para ayudar a diferenciar entre la osteoartritis, una infección y artropatías inflamatorias no infecciosas⁵⁸. Varios estudios han indicado que los recuentos celulares del líquido aspirado alrededor de prótesis articulares totales también pueden aportar información útil, aunque la literatura es algo difícil de interpretar, en parte porque los autores han empleado distintas unidades de volumen para expresar los valores (Tabla II). Por ejemplo, un estudio prospectivo de Spanghel y otros incluyó recuentos celulares entre otras pruebas para diagnosticar infecciones en los sitios de artroplastia total de cadera⁴⁵. El uso de 50×10^9 células/l (50.000 células/ μ l) como punto límite para el diagnóstico de infección determinó una sensibilidad de sólo 36%, según se comunicó debido a los frecuentes resultados falso-negativos, y el uso de 80% de neutrófilos como umbral dio por resultado un valor predictivo positivo de sólo el 52%, por la alta frecuencia de resultados falso-positivos⁴⁵. Kersey y otros analizaron prospectivamente el recuento y la fórmula leucocitarios del líquido de setenta y nueve rodillas (setenta y cuatro pacientes) antes de artroplastias de revisión practicadas por fracaso aséptico⁵⁹. Se excluyó a los pacientes que se consideraba infectados. El recuento leucocitario medio en líquido articular fue de 782/ml ($<1/\mu$ l), con una fórmula leucocitaria media de 13% de neutrófilos, pero ocho rodillas no infectadas mostraron un recuento leucocitario $>2.000/\text{ml}$ ($2/\mu$ l). Cuatro de esas rodillas presentaban artritis reumatoidea y tres de las rodillas con artritis reumatoidea tenían $>50\%$ de neutrófilos. Los autores concluyeron que los recuentos leucocitarios y las fórmulas leucocitarias del líquido sinovial de sitios no infectados de reemplazos totales de rodilla son similares a los recuentos en líquido de rodillas sin un implante, y señalaron que <2.000 leucocitos/ml y $<50\%$ de neutrófilos sugieren ausencia de infección⁵⁹. Sin embargo, corresponde destacar que Kersey y otros no incluyeron en su serie a pacientes con infección y se reconoce que otros cuadros, como las artropatías por cristales, pueden estar asociadas a una alta concentración de neutrófilos en el líquido articular.

En 2003, Mason y otros revisaron retrospectivamente los datos de 440 revisiones de artroplastias totales de rodilla e identificaron ochenta y seis pacientes que habían presentado manifestaciones clínicas sospechosas de infección y, por lo tanto, habían sido sometidos a aspiraciones de líquido articular⁶⁰. El recuento leucocitario medio de las cincuenta rodillas que estaban infectadas fue de $645 \pm 878/\text{ml}$ (alrededor de $6/\mu$ l), mientras que el recuento medio de las treinta y seis rodillas infectadas fue de $25.951/\text{ml}$ ($260/\mu$ l). Se observó una media de $72,8\% \pm 28,6\%$ de neutrófilos en las rodillas infectadas y de $27\% \pm 24\%$ en las no infectadas. Los autores sugirieron que los criterios óptimos para diagnosticar una infección eran un recuento leucocitario $>2.500/\text{ml}$ y $>60\%$ de neutrófilos⁶⁰. Trampuz y otros⁶¹ evaluaron prospectivamente muestras de líquido sinovial de noventa y nueve pacientes con fracaso aséptico de prótesis totales de rodilla y de treinta y cuatro pacientes con infección en el sitio de una artroplastia total de rodilla. Los autores estimaron mediante curvas de eficacia diagnóstica que un

recuento leucocitario en líquido sinovial de $1,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ o una fórmula leucocitaria con $>65\%$ de neutrófilos era el límite óptimo para el diagnóstico de una infección⁶¹. Como muestra la Tabla II, la disparidad en las concentraciones de células comunicadas sugiere que algunos autores quizá no hayan informado las unidades de volumen correctas. Dejando de lado la falta de uniformidad en las unidades, aun así hay discrepancias respecto del nivel de recuento celular en líquido de un sitio de prótesis articular que puede ser considerado anormal. Desde un punto de vista práctico, consideramos sugestivo de infección periprotésica un recuento leucocitario $>500/\mu\text{l}$.

Eficacia del análisis de cortes congelados para el diagnóstico

En ocasiones, se sospecha una infección periprotésica pero no se la puede confirmar por aspiración de la articulación o no se puede aislar el microorganismo. Sería útil que los cirujanos dispusieran de pruebas que se pudiesen realizar durante la cirugía de revisión. La prueba intraoperatoria más utilizada para detectar una infección es la interpretación de cortes congelados de tejido obtenido de la cápsula articular o de la membrana periprotésica. A veces, estos especímenes muestran una marcada inflamación aguda y son esencialmente diagnósticos de una infección en progreso (Fig. 3). Otras veces, básicamente no hay inflamación, una observación que sugiere la ausencia de infección. Sin embargo, las membranas del implante algunas veces tienen una baja concentración de neutrófilos (Figs. 4-A y 4-B) o contienen linfocitos y células plasmáticas sin neutrófilos. No es clara la importancia de esta inflamación límite, y muchos investigadores han intentado establecer criterios histológicos que diagnostiquen una infección (Tabla III). Como se comentará más adelante, estos autores han aplicado diferentes criterios para el diagnóstico histológico de una infección, han empleado distintos parámetros de referencia con los que comparar los resultados histológicos y han arribado a diferentes conclusiones, sobre todo con respecto a la importancia de los linfocitos y las células plasmáticas. Algunos autores han investigado prospectivamente pacientes consecutivos (utilizando, por ende, los cortes congelados como una prueba de detección), mientras que otros han evaluado cortes congelados sólo cuando se sospechaba infección en el momento de la operación (empleando, por ende, los cortes congelados como prueba confirmatoria). Al igual que en los cultivos de líquido aspirado antes descritos, es probable que la especificidad y el valor predictivo de los resultados positivos sean menores cuando se analizan los cortes congelados de todos los pacientes sometidos a una artroplastia de revisión que cuando se analizan sólo los de aquellos con sospecha clínica de infección en el momento de la cirugía.

El estudio de Charosky y otros (1973)⁶² fue quizás el primero sobre el uso de cortes congelados para diagnosticar una infección en el sitio de una artroplastia. Estos autores comunicaron los resultados del análisis de cortes congelados de membranas del implante obtenidas de veinte pacientes: diez con cultivos intraoperatorios positivos para microorganismos y diez con cultivos negativos. De los diez con cultivos positivos, cinco presentaban inflamación aguda “2+ o mayor” (sin otra definición) y los otros cinco tenían inflamación crónica “2+ o mayor”. Los autores concluyeron que las alteraciones inflamatorias agudas o la “inflamación crónica severa” eran evidencia presuntiva de infección.

Otro estudio pionero y probablemente el más (y mal) frecuentemente citado sobre este tema fue el de Mirra y otros, publicado en formas ligeramente diferentes en 1976⁶³ y 1982⁶⁴. En la primera publicación⁶³, los autores observaron que, de más de 550 artroplastias totales practicadas entre 1970 y 1974 en un solo centro, un número no especificado correspondía a artroplastias de revisión. Revisaron retrospectivamente los hallazgos histológicos en las membranas que rodeaban veinticuatro prótesis de cadera y diez prótesis de rodilla que habían fracasado, e intentaron correlacionar esos hallazgos con el presunto mecanismo de fracaso. No había un único patrón de referencia para diagnosticar una infección; en cambio, los diagnósticos de aflojamiento séptico y aseptico parecen haberse basado en una combinación de signos radiográficos y resultados de los cultivos. Los autores no describieron los criterios aplicados para seleccionar los treinta y cuatro casos para revisión. El grado de inflamación se cuantificó como el número promedio de células en cinco campos microscópicos diferentes obtenidos de zonas de máxima inflamación. Interesa destacar que el campo microscópico de alta resolución empleado en el estudio era un aumento neto de 500×. Aunque también hay lentes de 60×, la mayoría de los microscopios utilizados hoy en día tienen un objetivo de 40× y un ocular de 10×, lo que da un aumento final de 400×, es decir un 20% más bajo que el aumento utilizado en el estudio de Mirra y otros. En la publicación original de Mirra y otros⁶³, la inflamación aguda se clasificó en ausente, 1+ (de una a cinco células por campo de alta resolución), 2+ (de seis a cuarenta y nueve células por campo de alta resolución) y 3+ (cincuenta o más células por campo de alta resolución). Los linfocitos y las células plasmáticas fueron cuantificados de manera similar. Los quince pacientes con cultivos positivos presentaban inflamación aguda 2+ o 3+, aunque uno de ellos no mostraba evidencia clínica de infección profunda. No había neutrófilos (por lo menos, no en el nivel 2+) en los casos con cultivos negativos. Los autores señalaron que se pueden observar hasta diez neutrófilos por campo de alta resolución en pacientes con artritis reumatoidea, pero aparentemente los cortes congelados permitieron diagnosticar dos infecciones en pacientes con artritis reumatoidea coexistente.

En 1982, Mirra y otros⁶⁴ ampliaron su serie original e incorporaron los resultados de biopsias de 1970 a 1978, incluidas las efectuadas durante cincuenta y cuatro revisiones de cirugías de cadera, treinta y nueve revisiones de cirugías de rodilla y una revisión de un implante de siliconas en un dedo del pie. Se estudiaron noventa y cuatro casos, incluidos los treinta y cuatro previamente comunicados⁶³. De esas noventa y cuatro biopsias, veintidós mostraron zonas de inflamación aguda con

más de cinco neutrófilos por campo de alta resolución en cinco campos. Veintiuna de las articulaciones con un resultado positivo de biopsia tenían un cultivo positivo y una tenía cultivo negativo pero se consideraba infectada en función de los hallazgos clínicos. Cinco articulaciones tenían cultivos intraoperatorios positivos (con crecimiento de *Corynebacterium*, en cuatro, y de *Micrococcus*, en uno) pero sin inflamación aguda sustancial, y se consideró que los microorganismos eran contaminantes o habían provocado una infección “de baja virulencia”. Las dos publicaciones de Mirra y otros son el origen del criterio habitualmente citado de cinco neutrófilos por campo de alta resolución. Corresponde destacar que los artículos originales comunican cinco neutrófilos en cada uno de los cinco campos microscópicos de la zona de máxima celularidad, excluida la fibrina superficial, en un paciente que no sufría de artritis reumatoidea. Hasta donde sabemos, no se ha mencionado antes la influencia de la variabilidad del aumento (500× usado por Mirra y otros y 400× utilizado más comúnmente).

Otros autores han intentado validar criterios histológicos para el diagnóstico de una infección. Por ejemplo, Fehring y McAlister⁶⁵ llevaron a cabo un estudio de 107 revisiones articulares totales consecutivas en las que se efectuó, en todos los casos, análisis de cortes congelados de tejidos obtenidos de múltiples sitios quirúrgicos. Se realizaron cultivos intraoperatorios en todos los pacientes y se evaluaron, en cada caso, no menos de dos bloques tisulares que representaban cuatro localizaciones. Desafortunadamente, los resultados del análisis de cortes congelados se vieron algo comprometidos por la decisión de los autores de excluir a diez pacientes, en parte porque sus casos eran difíciles de clasificar en función del grado de inflamación. Los autores no intentaron determinar la concentración de células inflamatorias, predictiva de infección. En su lugar, los casos se interpretaron como positivos si había “evidencia de inflamación aguda caracterizada por la presencia de leucocitos polimorfonucleares”. Los autores destacaron la importancia de una interpretación histológica global en lugar de basarse sólo en un recuento de la concentración de neutrófilos. Fehring y McAlister, utilizando los resultados de los cultivos intraoperatorios como patrón de referencia, calcularon la sensibilidad y la especificidad de la interpretación de los cortes congelados, así como las de un diagnóstico histológico global basado en el análisis de cortes congelados y permanentes. De noventa y siete casos que fueron mantenidos en el estudio, hallaron que once estaban infectados y ochenta y seis no. Hubo nueve cortes congelados falso-positivos y nueve falso-negativos, lo que determinó una especificidad del 89,5% y una sensibilidad de sólo el 18,2%. Sobre la base del análisis histológico completo, hubo doce resultados falso-positivos y dos falso-negativos, lo que arrojó una sensibilidad del 82% y una especificidad del 86%. Interesa destacar que, finalmente, en seis pacientes con cultivos intraoperatorios negativos hubo un alto índice de sospecha clínica: dos presentaban drenaje por fistulas, uno tenía un cultivo positivo de líquido obtenido por aspiración articular y tres habían sido sometidos a artroplastias de resección previas debido a infecciones. Así, este estudio puede ser interpretado como una indicación de la sensibilidad relativamente escasa del análisis de cortes congelados, sobre todo si se consideran los diez casos excluidos. Por otra parte, también ilustra el problema de utilizar cultivos intraoperatorios como patrón de referencia en lugar del diagnóstico clínico final basado en una combinación de pruebas.

Lonner y otros⁶⁶ realizaron un estudio prospectivo similar al publicado por Fehring y McAlister⁶⁵. Se obtuvieron cortes congelados de no menos de dos zonas en 175 pacientes consecutivos sometidos a artroplastia de revisión. Se investigaron los cinco campos con mayor celularidad y se consideró que había una infección si se observaba un promedio de cinco o más leucocitos polimorfonucleares en por lo menos cinco campos de alta resolución. Asimismo, los autores registraron los casos con diez o más leucocitos polimorfonucleares por campo de alta resolución. Se interpretó que un promedio de cuatro leucocitos polimorfonucleares o menos por campo de alta resolución indicaba ausencia de infección. Diecinueve pacientes tenían cultivos intraoperatorios positivos. Utilizando como patrón de referencia los resultados de los cultivos, hubo tres interpretaciones histológicas falso-negativas y siete falso-positivas (sensibilidad del 84% y especificidad del 96%). De los siete pacientes con un resultado falso-positivo, cinco presentaban de cinco a nueve leucocitos polimorfonucleares por campo de alta resolución. Si los autores hubiesen tomado como límite diez células por campo de alta resolución, sólo hubiese habido dos interpretaciones histológicas falso-positivas (especificidad, 98%). Cabe destacar que los médicos tratantes consideraron que siete de los cultivos intraoperatorios positivos probablemente se debían a contaminantes. Todos los pacientes con esos cultivos tenían hallazgos histológicos negativos y todos fueron tratados como si no presentasen infección. Después de un seguimiento de veinte meses, en promedio, no había aparecido ningún signo de infección en estos siete pacientes, un hallazgo que ilustra el problema de emplear los resultados de los cultivos intraoperatorios como patrón de referencia.

En 1995, Athanasou y otros⁶⁷ comunicaron un estudio prospectivo en el que obtuvieron cortes congelados de varios sitios diferentes durante 106 revisiones de artroplastias de cadera y rodilla, efectuadas entre 1991 y 1993, y compararon los resultados con los de los cultivos intraoperatorios. Los autores cuantificaron las células inflamatorias estableciendo cuatro categorías (ausentes, una, de una a cinco y más de cinco células por campo) evaluando diez campos de alta resolución con inflamación máxima. Cabe observar que se incluyeron linfocitos y células plasmáticas junto a los neutrófilos, pero se excluyeron los neutrófilos atrapados en la fibrina adherida a la superficie de la membrana. Los cultivos intraoperatorios fueron considerados positivos si desarrollaban microorganismos en la siembra directa o si se aislaba una cepa similar con medio de enriquecimiento en más de un cultivo. Fueron considerados hallazgos negativos los aislamientos únicos de sólo un cultivo. Sobre la base de los resultados de los cultivos, se determinó que veinticuatro sitios de artroplastia estaban infectados y

ochenta y cuatro no. En comparación con los resultados de estos cultivos, el análisis de cortes congelados dio dos resultados falso-negativos y tres falso-positivos: una sensibilidad del 90%, una especificidad del 96%, y valores predictivos positivo y negativo del 88% y el 98%, respectivamente. Los autores observaron que había linfocitos ocasionales en los treinta y seis casos no infectados. A menudo, estas células eran perivasculares y no se las consideró sospechosas de infección. Además, tres pacientes con artritis reumatoidea subyacente presentaban abundantes linfocitos y células plasmáticas, y cinco pacientes con aflojamiento aséptico y numerosas partículas metálicas también tenían un número moderado de linfocitos. Si bien se reconoció que estos pacientes probablemente no presentaban una infección, los autores observaron que: “en ausencia de enfermedad reumatoidea, las células plasmáticas eran un buen marcador de infección y se las detectó en ocho de los casos infectados”. De los dos pacientes considerados como resultado “falso-positivo” del corte congelado sobre la base de un cultivo intraoperatorio negativo, uno presentó aflojamiento dieciocho meses más tarde y se detectó una infección en la segunda artroplastia de revisión. El segundo paciente también tuvo una evolución clínica sugestiva de infección, lo que vuelve a destacar la limitación de utilizar los resultados de los cultivos intraoperatorios como patrón de referencia.

En 2000, Pandey y otros⁶⁸ comunicaron un estudio que parece haberse superpuesto, en parte, con el estudio de Athanasou y otros⁶⁷. Pandey y otros revisaron retrospectivamente los resultados del análisis histológico y los cultivos intraoperatorios de especímenes de 617 artroplastias de revisión practicadas entre 1992 y 1996 en varios hospitales afiliados al Servicio de Intervención e Investigación en Infección Esquelética de Oxford (Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service). Si bien hubo una superposición entre los autores de los dos estudios^{67,68}, se aplicaron criterios diferentes para el diagnóstico histológico de una infección. Se investigaron por lo menos diez campos de alta resolución y se calculó una puntuación promedio para las diversas células inflamatorias⁶⁸. Se consideró que una célula inflamatoria por campo de alta resolución en no menos de diez campos era compatible con una infección. En el caso de los cultivos intraoperatorios, se consideró diagnóstico de infección el aislamiento del mismo microorganismo en tres o más especímenes de cultivo. Si desarrollaban diferentes cepas en distintos caldos y no había desarrollo en la siembra directa, se consideraba que los microorganismos eran contaminantes. No se adjudicaba importancia a un aislamiento único. De los 617 sitios de artroplastias de revisión, se sospechaba por la clínica que 526 eran asepticos y que noventa y uno estaban infectados. Se comprobó infección en ochenta y uno según los criterios microbiológicos mencionados antes. En quinientos veintiún casos no hubo desarrollo en el cultivo y los hallazgos histológicos fueron negativos, dado que sólo había linfocitos dispersos (hallazgos histológicos negativos verdaderos). En setenta y nueve casos, tanto los cultivos como el análisis histológico mostraron características de infección (hallazgos histológicos positivos verdaderos). Dos casos presentaban “proliferación significativa de microorganismos” en el cultivo, aunque junto a hallazgos histológicos negativos (hallazgos histológicos falso-negativos), y diez casos mostraron cultivos negativos junto a una inflamación aguda en la membrana periimplante. Siete de los diez pacientes habían recibido antibióticos preoperatorios y los diez fueron tratados clínicamente como si presentaran una infección. Por último, cinco casos mostraban inflamación tisular pero cultivos negativos. Dos de estos pacientes tenían artritis reumatoidea y presentaron un aflojamiento en el término de dos años.

Como se comentó antes y en otros estudios resumidos en la Tabla III^{57,69,70}, todavía no hay criterios uniformes para interpretar los preparados microscópicos de cortes congelados. Considerar que un bajo número de neutrófilos (por ejemplo, una célula por campo de alta resolución⁶⁸), o incluso linfocitos o células plasmáticas⁶⁷, son diagnósticos de infección determinará una sensibilidad máxima, pero se asociará con diagnósticos falso-positivos y, por ende, con una menor especificidad. La aplicación de criterios más rigurosos (por ejemplo, diez leucocitos polimorfonucleares por campo de alta resolución en no menos de diez campos de alta resolución⁶⁶) mejorará la especificidad a expensas de la sensibilidad (Tabla III). Los criterios numéricos se complican aun más por las diferencias de tamaño del campo visual de diferentes microscopios. Si bien la mayoría de los autores han empleado oculares de 10× y objetivos de 40× (lo que determina un aumento nominal neto de 400×), otras diferencias de las configuraciones del microscopio y la cámara pueden modificar hasta el doble el campo visual. Por lo tanto, se debe reconocer que el número de células inflamatorias por campo de alta resolución es sólo una aproximación.

Teniendo en cuenta en parte los estudios comentados antes, actualmente interpretamos que un corte congelado es sugestivo de infección si contiene por lo menos cinco neutrófilos en tres campos microscópicos de alta resolución a 400× localizados por debajo de la superficie de la membrana (Fig. 2-A a 4-B). En el contexto clínico apropiado, una cantidad aun menor de neutrófilos debe plantear la sospecha de infección. No se considera que los neutrófilos atrapados en la fibrina superficial (Fig. 5) o adheridos a las células endoteliales (marginados) sean diagnósticos de infección, pero los neutrófilos localizados en el tejido fibroso entre los capilares que componen el tejido de granulación pueden ser predictivos de infección. Los cortes congelados de tejido de un paciente con una artropatía inflamatoria subyacente, tal como la artritis reumatoidea, son especialmente difíciles de interpretar porque, en estos casos, la inflamación aguda incluye a las membranas periimplante aun en la ausencia de una infección. Se han observado linfocitos y células plasmáticas en especímenes de biopsia de pacientes tratados con antibióticos por infección, pero actualmente se considera que estas células son inespecíficas y, por lo general, no predicen una infección activa. La inflamación no se distribuye uniformemente alrededor de la prótesis, de manera que el análisis de cortes congelados de especímenes de biopsia tomados de diferentes lugares aumenta la sensibilidad respecto de la

de un análisis de un solo espécimen de biopsia. También es importante que el tejido remitido para análisis de cortes congelados represente adecuadamente la membrana fibrosa y no contenga sólo fibrina superficial. Si bien continuamos aplicando los mismos criterios histológicos para diagnosticar una infección activa en la segunda etapa de una artroplastia de revisión de dos etapas efectuada debido a una infección, es preciso estudiar mejor (como se comenta más adelante) el valor predictivo de estas observaciones en este contexto clínico (después de la administración de antibióticos locales y sistémicos). La comunicación y la retroalimentación entre el cirujano y el patólogo son cruciales para ayudar a ambos médicos a determinar la importancia clínica de la inflamación en cada caso particular.

Cultivos microbiológicos de tejido

Como se mencionó antes, los resultados del cultivo de tejido y/o de líquido obtenidos durante la artroplastia de revisión suelen ser considerados el patrón de referencia para determinar la presencia o ausencia de una infección periprotésica. Si bien la utilidad clínica del cultivo intraoperatorio es evidente, la prueba puede, sin embargo, dar resultados falso-negativos y falso-positivos cuando se la considera en el contexto de un seguimiento prolongado (Tabla I). Por ejemplo, un estudio comunicó que el 30% de 142 caderas sometidas a artroplastia de revisión presentó al menos un cultivo intraoperatorio positivo, aunque sólo en un caso sobrevino más tarde una infección clínicamente importante, lo que sugiere una alta frecuencia de cultivos falso-positivos probablemente causados por contaminación de las muestras tisulares¹⁵. Otros autores han descrito casos en los que, pese a la inflamación aguda de la membrana periprotésica y una evolución clínica posoperatoria compatible con infección, los cultivos intraoperatorios fueron negativos (Tabla I). Algunos de los pacientes con cultivos negativos pueden haber recibido antibióticos perioperatorios. En un estudio prospectivo sobre artroplastia de revisión en 297 pacientes con un total de cuarenta y una infecciones, Atkins y otros observaron que los cultivos eran positivos sólo en el 65% del total de muestras obtenidas de las articulaciones infectadas⁵⁵. Estos autores recomendaron obtener de cada paciente de cinco a seis especímenes para cultivo, y sugirieron que el límite para un diagnóstico definitivo de infección fuese el desarrollo del mismo microorganismo en el cultivo de tres o más especímenes. Por lo general, se recomienda que los cirujanos tomen precauciones especiales para minimizar la contaminación tisular, como obtener múltiples muestras de tejidos profundos, utilizar instrumentos limpios para tomar las muestras, colocar el tejido en el frasco de cultivo sin permitir el contacto con el campo operatorio ni con los guantes y enviarlo al laboratorio para procesamiento lo más rápidamente posible. Levine y Evans recomendaron inyectar directamente el líquido en frascos de hemocultivo en lugar de utilizar muestras de hisopos, para mejorar el rendimiento del cultivo⁷¹. Existe la probabilidad de cultivos falso-negativos cuando el paciente recibió antibióticos pre o intraoperatorios, cuando el microorganismo causante no puede ser aislado mediante protocolos de laboratorio de rutina o cuando las muestras de tejido remitidas están extensamente cauterizadas. Para minimizar la incidencia de cultivos falso-negativos, se deben obtener muestras representativas por disección cortante, se debe suspender la administración de antibióticos por lo menos dos semanas antes de la cirugía y no se deben administrar antibióticos intraoperatorios hasta obtener las muestras de tejido. La comunicación entre el microbiólogo y el cirujano ortopédico es crucial para el aislamiento de microorganismos raros y difíciles de aislar. La sonicación puede ayudar a identificar microorganismos que se adhieren a implantes o que se localizan dentro de biopelículas^{6,7,72-74}.

Diagnóstico de infección en el momento del reimplante

Como se señaló antes, nuestro conocimiento de la sensibilidad y la especificidad de diversas observaciones y pruebas de laboratorio para diagnosticar una infección periprotésica se ha basado, en su mayor parte, en la evaluación de pacientes sometidos a una artroplastia primaria de cadera o rodilla. Los criterios para diagnosticar una infección persistente en el momento del reimplante en una artroplastia de revisión de dos etapas están aun peor definidos⁷⁵. Las alteraciones inflamatorias asociadas a una artroplastia de resección reducen la especificidad de los estudios radiográficos, incluidos los estudios de leucocitos marcados con indio-111³¹. En una revisión de los resultados de cultivos de líquido aspirado durante treinta y cuatro artroplastias de rodilla realizadas en sitios de infección previa, Lonner y otros hallaron una alta tasa de hallazgos falso-negativos⁷⁶. Los autores destacaron la importancia de diferir la aspiración hasta por lo menos dos semanas después de finalizar la antibioticoterapia. Mont y otros observaron que la tasa de infección persistente era más baja cuando los resultados de los cultivos de líquido aspirado cuatro semanas después de completar un curso de antibióticos de seis semanas influían en la decisión sobre el momento del reimplante, que cuando el reimplante se efectuaba sin aspiración ni cultivo⁷⁷. Hasta donde sabemos, sólo un estudio aislado⁷⁸ ha evaluado la utilización de cortes congelados para diagnosticar una infección persistente en el momento del reimplante. Della Valle y otros, usando cultivos intraoperatorios como patrón de referencia y el criterio morfológico de diez neutrófilos o más en cinco campos de alta resolución, reconocieron sólo una de cuatro infecciones persistentes en una serie de sesenta y cuatro casos (sensibilidad, 25%)⁷⁸. Si bien la especificidad fue del 95%, la sensibilidad de la interpretación de cortes congelados en este contexto clínico parece ser menor que en el contexto de una artroplastia primaria. Sería esperable que reducir el número de células inflamatorias necesario para diagnosticar una infección aumentase la sensibilidad, pero podría disminuir la especificidad. Se requieren más estudios para ayudar a esclarecer cuáles son las pruebas más efectivas para diagnosticar una infección en este contexto.

Endotoxina

El lipopolisacárido es un componente de la pared celular de las bacterias gram-negativas. Puede ser liberado durante episodios de infección, es pirógeno y, cuando su concentración es suficientemente alta, puede inducir la liberación de interleucinas, factor de necrosis tumoral y otras citocinas de monocitos y macrófagos. Aunque el término “endotoxina” hace referencia estrictamente al lipopolisacárido de los microorganismos gram-negativos, moléculas similares⁷⁹ también pueden estar asociadas a microorganismos gram-positivos. Por lo general, la endotoxina es neutralizada antes de causar síntomas sistémicos, pero cada vez hay más evidencia de que puede adherirse a biomateriales ortopédicos, incluidas partículas de desgaste, y puede aumentar la reacción inflamatoria contra partículas que se suele asociar con el aflojamiento aséptico¹⁰⁻¹⁴. Por lo tanto, la contaminación de implantes o de instrumentos con endotoxina bacteriana podría provocar una reacción inflamatoria similar a la observada alrededor de implantes infectados. Se debe estudiar mejor la posible importancia clínica de la endotoxina en las infecciones periprotésicas y en casos de aflojamiento “aséptico”.

Técnicas moleculares

Gracias a los avances de la biología molecular, se están desarrollando varias técnicas sofisticadas para el diagnóstico de las infecciones periprotésicas. Una de estas técnicas es la aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa para detectar evidencias de la presencia de organismos^{72,80-83}. Esta técnica se basa en el empleo de cebadores bidireccionales diseñados para unirse a secuencias específicas del ADN blanco. El blanco génico más común para identificación bacteriana es el ARNr 16S, que está conservado en casi todas las especies de bacterias. Por ejemplo, Tunney y otros⁷² utilizaron la reacción en cadena de la polimerasa para investigar evidencias de bacterias en líquidos obtenidos por sonicación de 120 implantes de cadera recuperados en la artroplastia de revisión. Primero, se colocaron los implantes en un baño de agua y, después, se los expuso a ultrasonido para romper cualquier biopelícula y desalojar microorganismos. Utilizando cebadores para el gen de ARNr 16S, se interpretó como positivo el 72% de los casos. El principal problema de esta técnica está relacionado con la prevalencia aparentemente alta de resultados falso-positivos, que tiene varias causas posibles⁸⁴⁻⁸⁶. Primero, la reacción en cadena de la polimerasa detecta ADN bacteriano de microorganismos tanto viables como necróticos, de manera que vestigios de sólo unas pocas bacterias necróticas desalojadas por sonicación de la superficie de un implante pueden dar un resultado positivo. Segundo, uno de los reactivos empleados en la reacción en cadena de la polimerasa (Taq polimerasa) deriva de tecnología recombinante que implica la utilización de microorganismos *Escherichia coli*. Trazas del ADN de *Escherichia coli* que contaminen el reactivo Taq polimerasa también pueden dar resultados falso-positivos en la reacción en cadena de la polimerasa. Por último, la amplia sensibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa dirigida contra ARNr 16S detecta inclusive vestigios de contaminación por microorganismos clínicamente irrelevantes, producida después de obtener el espécimen. Una manera de mejorar la especificidad de las reacciones en cadena de la polimerasa consiste en emplear cebadores y sondas dirigidos contra un microorganismo o grupo de microorganismos específicos, que tienen la máxima probabilidad de participar en infecciones ortopédicas clínicamente importantes. Por ejemplo, Sakai y otros⁸⁷ desarrollaron una reacción en cadena de la polimerasa para estafilococos, en la que el análisis de la curva de fusión posamplificación permite distinguir *Staphylococcus aureus* de estafilococos coagulasa-negativos. Kobayashi y otros⁸⁸ emplearon una combinación de una reacción en cadena de la polimerasa universal modificada junto con tecnología de secuenciamiento para identificar bacterias sobre la base de secuencias de ADN que determinan una tinción gram-positiva o gram-negativa. De esta forma, las combinaciones de análisis por reacción en cadena de la polimerasa específicos pueden resultar finalmente más útiles que los análisis bacterianos de amplio espectro, así llamados “universales”.

Otras técnicas nuevas que pueden tener cabida para diagnosticar una infección son la aplicación de tecnologías de micromatrices o microarreglos (microarray)⁸⁹ y proteómica. La tecnología de micromatrices o microarreglos permite aislar y evaluar numerosos genes de ARNm con una sola prueba. La proteómica permite el aislamiento y la evaluación simultáneos de numerosas proteínas. La premisa de estas técnicas es identificar genes o proteínas específicos de ciertos microorganismos. El desafío para todas estas nuevas pruebas moleculares será distinguir las infecciones clínicamente importantes de trazas de bacterias necróticas o contaminantes, y aportar esa información con la rapidez suficiente para que resulte de ayuda práctica para orientar el tratamiento del paciente.

Revisión

El diagnóstico de infección periprotésica sigue siendo un problema complejo, pues no hay ninguna modalidad diagnóstica única con sensibilidad y especificidad absolutas. A menudo, el diagnóstico exacto exige una combinación de pruebas y una firme sospecha clínica. Las pruebas serológicas (recuento leucocitario, eritrosedimentación y nivel de proteína C reactiva) representan la investigación de primera línea y, por lo general, tienen una buena sensibilidad pero menor especificidad. Se puede recurrir a estudios por imágenes, como gammagrafía de leucocitos marcados, para avalar mejor un diagnóstico de infección cuando los hallazgos serológicos son anormales o en casos equívocos. La aspiración de la articulación tiene una alta especificidad y es especialmente útil para diagnosticar presuntas infecciones de rodilla. Corresponde realizar cultivos intraoperatorios en todos los pacientes con sospecha de infección periprotésica. Se debe tener un extremo cuidado para evitar

la contaminación de estas muestras. Los análisis de cortes congelados intraoperatorios tienen limitaciones, relacionadas en su mayor parte con la experiencia del patólogo que interpreta los cortes y los métodos de obtención de las muestras aplicados por el cirujano. En instituciones con recursos de patología adecuados, la interpretación de cortes congelados puede ser muy útil en la artroplastia de revisión, así como en el momento del reimplante en una revisión de dos etapas de una artroplastia complicada por infección. La estrecha comunicación entre cirujano y patólogo, junto con el seguimiento de los casos límite, ayuda al equipo médico a establecer sus propios umbrales de decisión. Los cultivos intraoperatorios, aunque son considerados el patrón de referencia, pueden ser negativos en algunos casos de infección periprotésica clínicamente probada y, en ocasiones, se debe aplicar el criterio clínico para superar los hallazgos negativos o equívocos de las modalidades diagnósticas. En el futuro, los nuevos métodos moleculares de diagnóstico ayudarán a diagnosticar infecciones.

Apéndice

Se puede consultar un “calculador de valor predictivo” en nuestro sitio web: jbjs.org (ir al artículo y hacer clic en “Material suplementario”).

Thomas W. Bauer, MD, PhD

Naomi Kobayashi, MD, PhD

Departments of Pathology and Orthopaedic Surgery, The Cleveland Clinic Foundation, L25, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195. Dirección de correo electrónico de T.W. Bauer: osteoclast@aol.com

Javad Parvizi, MD

The Rothman Institute, 925 Chestnut Street, 5th Floor, Philadelphia, PA 19107

Viktor Krebs, MD

Department of Orthopaedic Surgery, The Cleveland Clinic Foundation, A41, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195

Para apoyar su investigación o preparar este manuscrito, uno o más de los autores recibieron subsidios o fondos externos de Stryker. Además, uno o más de los autores recibieron pagos u otros beneficios, o un compromiso o acuerdo para brindar beneficios de este tipo de una entidad comercial (Stryker). Ninguna entidad comercial pagó ni dirigió, ni acordó pagar ni dirigir ningún beneficio a ningún fondo de investigación, fundación, institución educacional, ni otra organización de caridad o sin fines de lucro a la que los autores estén afiliados o asociados.

doi:10.2106/JBJS.E.01149

Referencias

1. Charnley J, Eftekhari N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *Br J Surg*. 1969;56:641-9.
2. Fitzgerald RH Jr. Total hip arthroplasty sepsis. Prevention and diagnosis. *Orthop Clin North Am*. 1992;23:259-64.
3. 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.
4. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylactics in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79:590-5.
5. Havelin LI, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB. The effect of the type of cement on early revision of Charnley total hip prostheses. A review of eight thousand five hundred and seventy-nine primary arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77:1543-50.
6. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Anderson N, Davis RI, Gorman SP, Nixon JR. Detection of prosthetic joint biofilm infection using immunological and molecular techniques. *Methods Enzymol*. 1999;310:566-76.
7. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, Hanna D, Ramage G. Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80:568-72.

8. Chimento GF, Finger S, Barrack RL. Gram stain detection of infection during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78:838-9.
9. Fehring TK, Cohen B. Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1996;11:543-7.
10. Akisue T, Bauer T, Farver CF, Mochida Y. The effect of particle wear debris on NF κ B activation and pro-inflammatory cytokine release in differentiated THP-1 cells. *J Biomed Mater Res.* 2002;59:507-15.
11. Bi Y, Collier T, Goldberg V, Anderson J, Greenfield E. Adherent endotoxin mediates biological responses of titanium particles without stimulating their phagocytosis. *J Orthop Res.* 2002;20:696-703.
12. Bi Y, Seabold JM, Kaar SG, Ragab AA, Goldberg VM, Anderson JM, Greenfield EM. Adherent endotoxin on orthopedic wear particles stimulates cytokine production and osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res.* 2001;16:2082-91.
13. Greenfield EM, Bi Y, Ragab AA, Goldberg VM, Nalepka JL, Seabold JM. Does endotoxin contribute to aseptic loosening of orthopedic implants? *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005;72:179-85.
14. Ragab AA, Van De Motter R, Lavish SA, Goldberg VM, Ninomiya JT, Carlin CR, Greenfield EM. Measurement and removal of adherent endotoxin from titanium particles and implant surfaces. *J Orthop Res.* 1999;17:803-9.
15. 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;10:420-6.
16. Bhandari M, Montori VM, Swiontkowski MF, Guyatt GH. User's guide to the surgical literature: how to use an article about a diagnostic test. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85:1133-40.
17. Galen RS. Predictive value and efficiency of laboratory testing. *Pediatr Clin North Am.* 1980;27:861-9.
18. Galen RS, Gambino SR. Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses. New York: Wiley; 1975.
19. Nelson JP. Deep infection following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:1042-4.
20. Schmalzried TP, Amstutz HC, Au MK, Dorey FJ. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;280:200-7.
21. Hanssen AD, Osmon DR. The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;369:124-38.
22. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:910-22.
23. Hanssen AD, Osmon DR, Nelson CL. Prevention of deep periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:458-71.
24. Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163:377-80.
25. Levitsky KA, Hozack WJ, Balderston RA, Rothman RH, Gluckman SJ, Maslack MM, Booth RE Jr. Evaluation of the painful prosthetic joint. Relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration. *J Arthroplasty.* 1991;6:237-44.
26. Stumpe KD, Notzli HP, Zanetti M, Kamel EM, Hany TF, Gorres GW, von Schulthess GK, Hodler J. PDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Radiology.* 2004;231:333-41.
27. Aliabadi P, Tumei SS, Weissman BN, McNeil BJ. Cemented total hip prosthesis: radiographic and scintigraphic evaluation. *Radiology.* 1989;173:203-6.
28. Magnuson JE, Brown ML, Hauser MF, Berquist TH, Fitzgerald RH Jr, Klee GG. In-111-labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities. *Radiology.* 1988;168:235-9.
29. Nijhof MW, Fleer A, Hardus K, Vogely HC, Schouls LM, Verbout AJ, Dhert WJ. Tobramycin-containing bone cement and systemic cefazolin in a one-stage revision. Treatment of infection in a rabbit model. *J Biomed Mater Res.* 2001;58:747-53.
30. Love C, Marwin SE, Tomas MB, Krauss ES, Tronco GG, Bhargava KK, Nichols KJ, Palestro CJ. Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection of 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging. *J Nucl Med.* 2004;45:1864-71.
31. Scher DM, Pak K, Lonner JH, Fenkel JE, Zuckerman JD, Di Cesare PE. The predictive value of indium-111 leukocyte scans in the diagnosis of infected total hip, knee, or resection arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2000;15:295-300.
32. Teller RE, Christie MJ, Martin W, Nance EP, Haas DW. Sequential indium-labeled leukocyte and bone scans to diagnose prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;373:241-7.
33. Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, Goldsmith SJ. Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology.* 1991;179:645-8.
34. Kraemer WJ, Saplys R, Waddell JP, Morton J. Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1993;8:611-6.
35. Rosenthal L, Lisbona R, Hernandez M, Hadjipavlou A. 99mTc-PP and 67Ga imaging following insertion of orthopedic devices. *Radiology.* 1979;133:717-21.
36. Demirkol MO, Adalet I, Unal SN, Tozun R, Cantez S. 99Tc(m)-polyclonal IgG scintigraphy in the detection of infected hip and knee prostheses. *Nucl Med*

Commun. 1997;18:543-8.

37. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, Maes A, Van Acker F, Shnier D, Garino JP, Fitzgerald RH, Alavi A. The promising role of 18F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med.* 2001;42:44-8.
38. Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, Cremerius U, Wirtz DC, Schaefer WM, Neithard FU, Buell U. Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron- emission tomography versus triple-phase bone scanning. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:465-70.
39. Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminogullari O, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res.* 2001;29:7-12.
40. Larsson S, Thelander U, Friberg S. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;275:237-42.
41. White J, Kelly M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80:909-11.
42. Carlsson AS. Erythrocyte sedimentation rate in infected and non-infected total-hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand.* 1978;49:287-90.
43. Sanzen L, Carlsson AS. The diagnostic value of C-reactive protein in infected total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71:638-41.
44. Sanzen L, Sundberg M. Periprosthetic low-grade hip infections. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in 23 cases. *Acta Orthop Scand.* 1997;68:461-5.
45. 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;81:672-83.
46. Virolainen P, Lahteenmaki H, Hiltunen A, Sipola E, Meurman O, Nelimarkka O. The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties. *Scand J Surg.* 2002;91:178-81.
47. Maenpaa H, Laiho K, Kauppi M, Kaarela K, Kautiainen H, Lehto MU, Belt EA. A comparison of postoperative C-reactive protein changes in primary and revision hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty.* 2002;17:108-10.
48. Sell S, Schleh T. C-reactive protein as an early indicator of the formation of heterotopic ossifications after total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1999;119:205-7.
49. Ellitsgaard N, Andersson AP, Jensen KV, Jorgensen M. Changes in C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate after hip fractures. *Int Orthop.* 1991;15:311-4.
50. 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;78:749-54.
51. Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu CJ. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1921-7.
52. Barrack RL, Harris WH. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75:66-76.
53. Barrack RL, Jennings RW, Wolfe MW, Bertot AJ. The value of preoperative aspiration before total knee revision. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;345:8-16.
54. Streiner DL, Norman GR. *PDQ epidemiology.* 2nd ed. London: B.C. Decker; 1996.
55. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2932-9.
56. Della Valle CJ, Scher DM, Kim YH, Oxley CM, Desai P, Zuckerman JD, Di Cesare PE. The role of intraoperative Gram stain in revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1999;14:500-4.
57. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:1807-13.
58. Schumacher HR Jr, Klippel JH, Koopman WJ. *Primer on the rheumatic diseases.* 10th ed. Atlanta: The Arthritis Foundation; 1993.
59. Kersey R, Benjamin J, Marson B. White blood cell counts and differential in synovial fluid of aseptically failed total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2000;15:301-4.
60. Mason JB, Fehring TK, Odum SM, Griffin WL, Nussman DS. The value of white blood cell counts before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003;18:1038-43.
61. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med.* 2004;117:556-62.
62. Charosky CB, Bullough PG, Wilson PD Jr. Total hip replacement failures. A histological evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55:49-58.
63. Mirra JM, Amstutz HC, Matos M, Gold R. The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. *Clin Orthop Relat Res.* 1976;117:221-40.

64. Mirra JM, Marder RA, Amstutz HC. The pathology of failed total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1982;170:175-83.
65. Fehring TK, McAlister JA Jr. Frozen histologic section as a guide to sepsis in revision joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;304:229-37.
66. Lonner JH, Desai P, Dicesare PE, Steiner G, Zuckerman JD. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:1553-8.
67. Athanasou NA, Pandey R, de Steiger R, Crook D, McLardy Smith PM. Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:28-33.
68. Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120:570-4.
69. Abdul-Karim FW, McGinnis MG, Kraay M, Emancipator SN, Goldberg V. Frozen section biopsy assessment for the presence of polymorphonuclear leukocytes in patients undergoing revision of arthroplasties. *Mod Pathol.* 1998;11:427-31.
70. Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;401:230-8.
71. Levine BR, Evans BG. Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;382:222-31.
72. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Hanna D, Nixon JR, Gorman SP, Davis RI, Anderson N. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16SrRNA gene. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3281-90.
73. Dobbins JJ, Seligson D, Raff MJ. Bacterial colonization of orthopedic fixation devices in the absence of clinical infection. *J Infect Dis.* 1988;158:203-5.
74. Neut D, van Horn JR, van Kooten TG, van der Mei HC, Busscher HJ. Detection of biomaterial-associated infections in orthopaedic joint implants. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;413:261-8.
75. Lonner JH. Identifying ongoing infection after resection arthroplasty and before second-stage reimplantation. *Am J Knee Surg.* 2001;14:68-71.
76. Lonner JH, Siliski JM, Della Valle C, DiCesare P, Lotke PA. Role of knee aspiration after resection of the infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop.* 2001;30:305-9.
77. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82:1552-7.
78. Della Valle CJ, Bogner E, Desai P, Lonner JH, Adler E, Zuckerman JD, DiCesare 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;81:684-9.
79. Wang ZM, Liu C, Dziarski R. Chemokines are the main proinflammatory mediators in human monocytes activated by *Staphylococcus aureus*, peptidoglycan, and endotoxin. *J Biol Chem.* 2000;275:20260-7.
80. Mariani BD, Martin DS, Levine MJ, Booth RE Jr, Tuan RS. Polymerase chain reaction detection of bacterial infection in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;331:11-22.
81. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:337-48.
82. Ince A, Rupp J, Frommelt L, Katzer A, Gille J, Lohr JF. Is "aseptic" loosening of the prosthetic cup after total hip replacement due to nonculturable bacterial pathogens in patients with low-grade infection? *Clin Infect Dis.* 2004;39:1599-603.
83. Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R. Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;414:69-88.
84. Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Kaczmarek EB, Fox AJ. Contamination and sensitivity issues with a real-time universal 16S rRNA PCR. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1747-52.
85. Meier A, Persing DH, Finken M, Bottger EC. Elimination of contaminating DNA within polymerase chain reaction reagents: implication for a general approach to detection of uncultured pathogens. *J Clin Microbiol.* 1993;31:646-52.
86. Newsome T, Li BJ, Zou N, Lo SC. Presence of bacterial phage-like DNA sequences in commercial Taq DNA polymerase reagents. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2264-7.
87. Sakai H, Procop GW, Kobayashi N, Togawa D, Wilson DA, Borden L, Krebs V, Bauer TW. Simultaneous detection of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in positive blood cultures by real-time PCR with two fluorescence resonance energy transfer probe sets. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5739-44.
- 88. Kobayashi N, Bauer TW, Togawa D, Lieberman IH, Sakai H, Fujishiro T, Tuohy MJ, Procop GW. A molecular gram stain using broad range PCR and pyrosequencing technology: a potentially useful tool for diagnosing orthopaedic infections. *Diagn Mol Pathol.* 2005;14:83-9.**
- 89. Deirmengian C, Lonner J, Booth RJ. White blood cell gene expression: a new approach toward the study and diagnosis of infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;440:38-44.**

TABLA I Cultivos intraoperatorios como un “patrón oro deslucido” para diagnosticar infección

Referencia	Discrepancias
Fehring y McAlister ⁶⁵	Se consideró que de 4 a 6 de 86 pacientes con cultivos negativos presentaban una infección
Lonner y otros ⁶⁶	Se consideró que 7 de 19 cultivos positivos se debieron a contaminación
Athanasou y otros ⁶⁷	Se consideró que 2 o 3 de 84 pacientes con cultivos negativos presentaban una infección
Pandey y otros ⁶⁸	Se consideró que 10 de 521 pacientes con cultivos negativos presentaban una infección
Feldman y otros ⁵⁷	Se consideró que 1 de 24 pacientes con cultivos negativos presentaba una infección
Abdul-Karim y otros ⁶⁹	Se consideró que 8 de 16 cultivos positivos se debieron a contaminación
Padgett y otros ¹⁵	El 30% de 142 caderas tratadas mediante artroplastia de revisión tuvo por lo menos 1 cultivo intraoperatorio positivo, pero sólo 1 cadera presentó una infección clínicamente importante
Barrack y Harris ⁵²	Se consideró que 54 de 60 cultivos positivos en una serie consecutiva de 260 artroplastias de cadera se debieron a contaminación
Lachiewicz y otros ⁵⁰	Se consideró que 2 de 21 cultivos positivos de sitios de 142 artroplastias totales de cadera complicadas por dolor se debieron a contaminación
Duff y otros ⁹⁰	Se consideró que 1 de 19 cultivos positivos de sitios de 64 artroplastias totales de rodilla complicadas por dolor se debió a contaminación
Tunney y otros ⁷	Los cultivos intraoperatorios convencionales de sitios de 5 de 120 artroplastias totales de cadera fueron positivos, pero los cultivos de material de los implantes recuperados obtenidos por sonicación fueron positivos en 26 casos
Mirra y otros ⁶⁴	Se consideró que 5 de 27 cultivos intraoperatorios positivos se debieron a contaminantes o microorganismos así llamados de baja virulencia. Se consideró que una articulación con cultivo negativo estaba infectada

TABLA II Recuento leucocitario en líquido articular aspirado

Referencia	Límite aproximado para el diagnóstico de infección	
	En unidades usadas en la publicación*	Convertidas a células/ μ l
Spanghehl y otros ⁴⁵	$50 \times 10^9/l$	50.000
Kersey y otros ⁵⁹	2.000/ml	2
Mason y otros ⁶⁰	2.500/ml	2,5
Trampuz y otros ⁶¹	$1,7 \times 10^3 \mu l$	1.700

*Los autores de esta Reseña sobre Conceptos Actuales no recomiendan necesariamente las unidades utilizadas en la publicación.

TABLA III Criterios histológicos para la interpretación de cortes congelados como diagnósticos de infección

Referencia	Criterios
Mirra y otros ⁶³	>5 neutrófilos en $\square$ 5 campos de alta resolución distintos*, excluidos fibrina superficial y exudados inflamatorios
Abdul-Karim y otros ⁶⁹	>5 neutrófilos en $\square$ 5 campos de alta resolución distintos, excluidos fibrina superficial y exudados inflamatorios
Feldman y otros ⁵⁷	>5 leucocitos polimorfonucleares por campo de alta resolución en $\square$ 5 campos de alta resolución
Fehring y McAlister ⁶⁵	Evidencia de inflamación aguda (sin cuantificación). Excluidos 3 casos con “inflamación crónica moderada”
Charosky y otros ⁶²	Inflamación aguda o crónica marcada
Lonner y otros ⁶⁶	>10 leucocitos polimorfonucleares por campo de alta resolución en $\square$ 5 campos de alta resolución†
Athanasou y otros ⁶⁷	>5 leucocitos polimorfonucleares, linfocitos o células plasmáticas por campo de alta resolución en $\square$ 10 campos de alta resolución
Pandey y otros ⁶⁸	Una “célula inflamatoria” por campo de alta resolución en $\square$ 10 campos de alta resolución
Spanghehl y otros ⁴⁵	$\square$ 5 neutrófilos en estroma en cualquier campo de alta resolución
Banit y otros ⁷⁰	>10 leucocitos polimorfonucleares por campo de alta resolución en $\square$ 5 campos de alta resolución

*El campo de alta resolución definido en este estudio fue de 500 $\times$. El campo de alta resolución en todos los demás estudios fue de 400 $\times$ o no

fue especificado. †Los autores también calcularon los resultados en términos de cinco leucocitos polimorfonucleares por campo de alta resolución, pero eligieron diez células como número óptimo para el diagnóstico.

Fig. 1

Cálculos comúnmente usados para describir la eficacia de una prueba. Las ecuaciones de valor predictivo aquí enumeradas son las empleadas con mayor frecuencia en la literatura sobre medicina de laboratorio, patología y ortopedia. La prevalencia del trastorno en el grupo de pacientes investigados influye mucho en el valor predictivo de una prueba. Las ecuaciones bayesianas de valor predictivo incluyen variables para prevalencia estimada y se las utiliza más comúnmente en la literatura epidemiológica. El Apéndice contiene más información sobre cálculos de valor predictivo.

$$\text{Sensitivity} = \text{true positives} / (\text{true positives} + \text{false negatives})$$

$$\text{Specificity} = \text{true negatives} / (\text{true negatives} + \text{false positives})$$

$$\text{Accuracy} = (\text{true positives} + \text{true negatives}) / (\text{false negatives} + \text{false positives})$$

$$\text{Predictive Value of a Positive Test} = \text{true positives} / (\text{true positives} + \text{false positives})$$

$$\text{Predictive Value of a Negative Test} = \text{true negatives} / (\text{true negatives} + \text{false negatives})$$

$$\text{Bayesian Positive Predictive Value} = (\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence}) / ((\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence}) + ((1 - \text{Specificity}) \times (1 - \text{Prevalence})))$$

$$\text{Bayesian Negative Predictive Value} = ((\text{Specificity} \times (1 - \text{Prevalence})) / ((1 - \text{Sensitivity}) \times \text{Prevalence}) + ((\text{Specificity} \times (1 - \text{Prevalence})))$$

Fig. 2-A

Radiografía simple que muestra una zona de osteólisis focal (flecha) alrededor de la parte distal de un tallo no cementado bien fijado. Esta imagen es sugestiva de una infección periprotésica, pero también podría estar relacionada con osteólisis inducida por partículas.

Fig. 2-B

En la gammagrafía ósea con tecnecio-99m, se observó una mayor captación en la zona de osteólisis focal correspondiente.

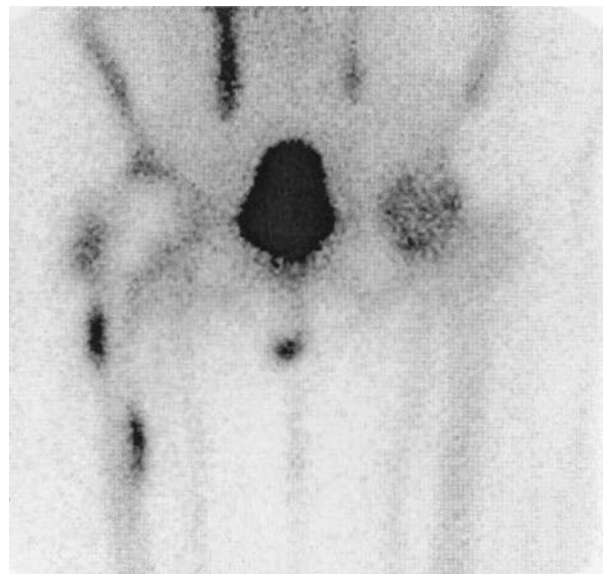
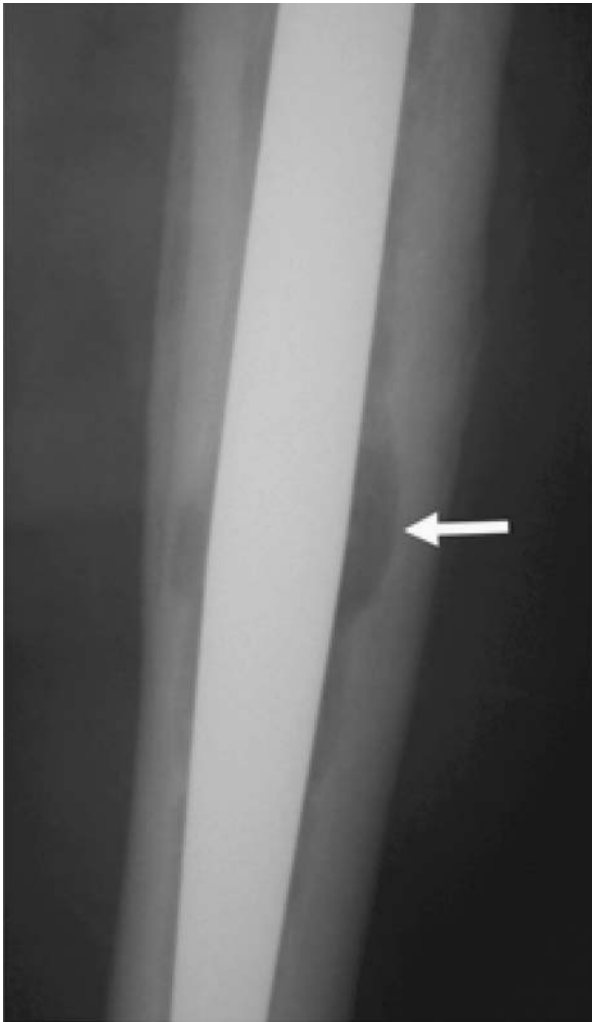
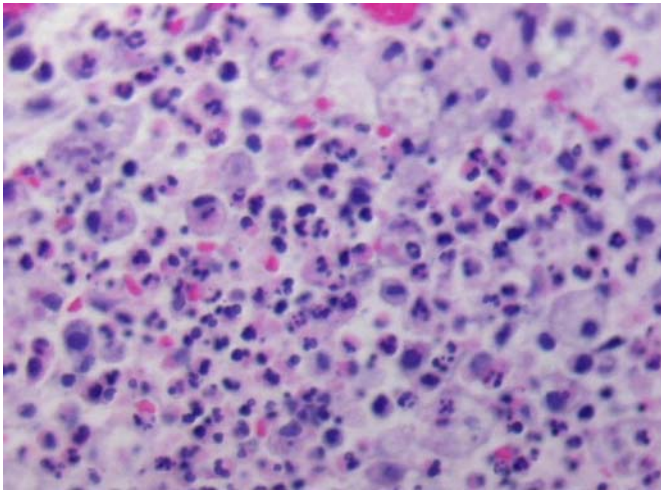


Fig. 3

Microfotografía de una membrana periimplante mostrando una concentración muy alta de neutrófilos, lo que es esencialmente diagnóstico de una infección en progreso.



Figs. 4-A y 4-B

Figs. 4-A y 4-B Bajas concentraciones de neutrófilos son mejor interpretadas junto con otros factores clínicos y pruebas de laboratorio. Fig. 4-A Esta microfotografía muestra más de quince neutrófilos y, en ausencia de una artropatía inflamatoria subyacente, avalaría firmemente el diagnóstico de infección en la mayoría de los laboratorios. Fig. 4-B Esta microfotografía muestra aproximadamente seis neutrófilos y nuestro laboratorio, en el contexto clínico apropiado, la interpretaría como sugestiva de una infección en progreso. Este grado de inflamación está por debajo del umbral para diagnóstico de infección establecido en algunas otras comunicaciones (Tabla II).

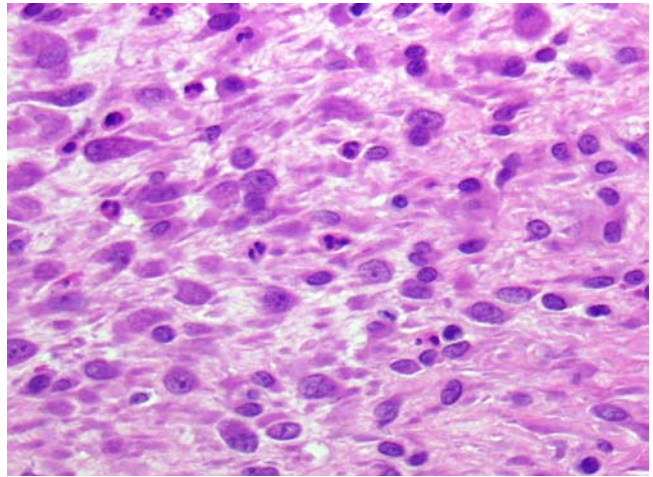
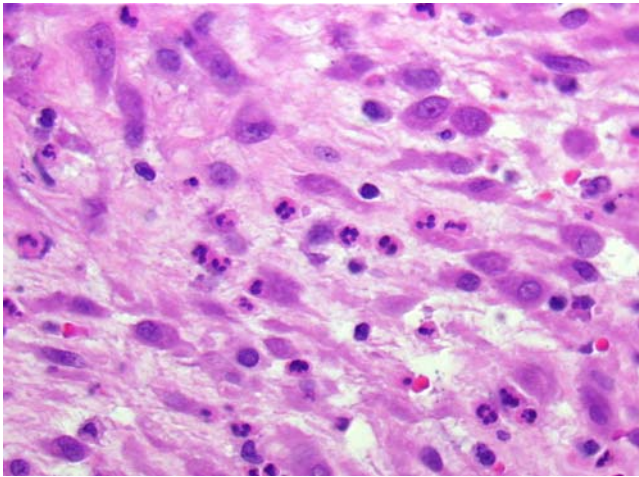


Fig. 5

Neutrófilos atrapados en fibrina adherida a la superficie de una membrana periimplante. La experiencia ha mostrado que los neutrófilos en esta localización no son predictivos de infección.

