

# Diagnóstico de infección periprotésica utilizando proteína C - reactiva sinovial

Gabriel Martorell, Martín Buttaró, Mauricio Quinteros, Fernando Comba, Gerardo Zanotti, Graciela B. Jiménez y Francisco Piccaluga

## RESUMEN

La infección es una de las indicaciones más frecuentes de cirugía de revisión en los reemplazos de cadera. La sensibilidad y especificidad para detectarla ha sido cuestionada en los diferentes estudios, pero no encontramos ninguno que deje una precisión exacta para detectarla antes de la cirugía. A pesar de ser un método que utilizamos de manera rutinaria, los cortes por congelación intraoperatoria no se emplean frecuentemente en cirugía de revisión debido a la necesidad de un patólogo especializado en histología musculoesquelética. Se realizó un estudio prospectivo y comparativo (estudio nivel II) que toma por objetivo determinar la utilidad de la proteína C- reactiva del líquido sinovial (PCRS) en el diagnóstico de infección periprotésica de la cadera y su comparación con los cortes por congelación intraoperatoria. Se les realizó un dosaje de PCRS ultrasensible a 76 pacientes, de los cuales 23 presentaron un valor superior a 9,5 mg/dL (positivos). Se compararon los resultados con los cultivos y anatomías patológicas, obteniendo con la PCRS una sensibilidad del 90,91% (IC 95% = 70,8-98,6), una especificidad del 94,44% (IC 95% = 84,5-98,7), un valor predictivo positivo del 86,96% (IC 95% = 66,3-97), un valor predictivo negativo del 96,23% (IC 95% = 87-99,4), LRatio+ de 16,36 (IC 95% = 5,4-49,5) y LRatio- de 0,10 (IC 95% = 0,03-0,36). El dosaje de PCR sinovial es un método de utilidad para el diagnóstico de infección periprotésica. Se trata de un procedimiento simple y de bajo costo para el diagnóstico de infección periprotésica, teniendo en cuenta que actualmente la mayoría de los hospitales cuentan con laboratorios capaces de valorar la PCR sérica.

**Palabras clave:** infección periprotésica, proteína C-reativa, PCR sinovial.

## PERIPROSTHETIC INFECTION DIAGNOSIS UTILIZING SYNOVIAL C REACTIVE PROTEIN

### ABSTRACT

Synovial quantification of C Reactive Protein (SCRCP) has been recently published with high sensitivity and specificity in the diagnosis of periprosthetic joint infection. However, there are no studies comparing the usefulness of this test with intra operative frozen section (FS), which has been used as gold standard to rule out infections at our center. We asked whether intraoperative SCRCP could lead to similar sensitivity, specificity, and predictive values as intraoperative FS in revision total hip arthroplasty (THA).

A prospective and comparative study (study level II) was performed including 76 patients who underwent a hip revision surgery for any cause. SCRCP quantification and the analysis of FS of intraoperative samples were performed in all the patients. The definitive diagnosis of an infection was determined according to the Musculoskeletal Infection Society. We found infection in 23 patients. At a threshold of SCRCP of 9.5 mg/L the sensitivity was 90% (CI 95%:70.8-98.6%), the specificity was 94% (CI 95%: 84.5-98.7%), the positive predictive value was 87% (CI95%: 66.3-97%) and the negative predictive value was 96% (CI95%: 87.99.4%), being exactly the same results when we confronted SCRCP values with FS analysis. The positive LRatio was 16.36 (CI 95%=5.4-49.5), and the negative LRatio was 0.10 (CI 95%= 0.03-0.36). The quantification of SCRCP has similar sensitivity, specificity and predictive values as frozen section, with the advantages of being a simple and economic test, widely available in different centers, where frozen section analysis may not be accessible.

**Key words:** periprosthetic joint infection, C reactive protein, synovial C reactive protein

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2015; 35(1): 5-8.

## INTRODUCCIÓN

La capacidad de discernir entre un aflojamiento protésico aséptico de uno séptico es muchas veces limitada. Los signos clásicos de infección, como eritema, fiebre o secreción purulenta, a menudo no están presentes. El único

síntoma en muchos pacientes infectados es solo el dolor. Los estudios radiológicos pueden ser no concluyentes para la detección de infección, al igual que los métodos de medicina nuclear. Las pruebas de laboratorio, tales como recuento leucocitario, velocidad de eritrosedimentación globular y determinación de proteína C-reativa sérica, no son específicas de una prótesis total de cadera (PTC) infectada,<sup>2,7</sup> y existen otras entidades que pueden producir alteraciones en ellas.<sup>6,10,12</sup> La punción-aspiración articular se asocia a un alto índice de falsos positivos y negativos, por lo que no es un método diagnóstico absolutamente fiable.<sup>2</sup>

Recibido 20/02/2015

Aceptado 20/03/2015

Centro de Cadera, Instituto de Ortopedia y Traumatología Carlos E. Ottolenghi, Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Correspondencia: martin.buttaro@hospitalitaliano.org.ar

Si bien no existe un método diagnóstico definitorio en infección protésica, se han publicado una alta sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud utilizando cortes por congelación intraoperatoria e interleucina 6.<sup>2</sup> Sin embargo, el primer método requiere la asistencia de un anatomopatólogo entrenado en patología musculoesquelética, lo cual no está disponible en todos los centros que realizan revisiones de cadera. La interleucina 6 tiene como inconvenientes el costo alto y la falta de disponibilidad para hacer estudios individuales. Recientemente se ha informado acerca de la utilidad de la proteína C-reactiva sinovial (PCRS) en cirugía de revisión de cadera y rodilla en 55 pacientes, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95%.<sup>20</sup> Sin embargo, no existen estudios que comparen esta prueba con la congelación intraoperatoria, método hasta el momento utilizado como estándar de rutina en nuestra práctica.

El objetivo de este trabajo fue determinar la utilidad de la PCRS en el diagnóstico de infección periprotésica de la cadera y su comparación con los cortes por congelación intraoperatoria.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los meses de diciembre de 2011 y diciembre de 2012 se realizó un estudio prospectivo que incluyó a todos los pacientes que fueron sometidos a una cirugía de revisión de cadera de cualquier causa en nuestra institución. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital. Se excluyeron de él aquellos pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, antibiotioterapia previa reciente antes de la cirugía de revisión, esclerosis múltiple, enfermedad de Paget y sida, ya que altos niveles de proteína C-reactiva han sido descriptos en la literatura en este tipo de patologías.<sup>4,9</sup> Se realizó el dosaje de PCRS en 76 pacientes tomando muestras intraoperatorias de líquido sinovial que fueron recolectadas bajo condiciones asépticas durante el abordaje quirúrgico por cuatro cirujanos de planta. Las muestras fueron colocadas en tubos de análisis sanguíneos y transportadas de inmediato al laboratorio para su análisis.

La determinación de PCRS de alta sensibilidad se realizó con instrumentos LX20-Beckman Coulter® (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) por turbidimetría con reactivo PCRH Beckman Coulter® (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). El reactivo PCRH se basa en una metodología cinética de alta sensibilidad de inmunoensayo con partículas en el infrarrojo próximo. Las partículas recubiertas con anticuerpo anti-PCR se ligan a la PCR de la muestra del paciente formando agregados insolubles que causan turbidez. La sensibilidad analítica se define como la menor concentración mensurable que se puede distinguir de cero con un grado de confianza del 95%, la cual para la determinación de PCRS es 0,02 mg/dL (0,2 mg/L).

La sensibilidad funcional se define como la menor concentración mensurable con un CV entre ensayos de 20%.

La sensibilidad funcional estimada es  $\leq 0,018$  mg/dL ( $\leq 0,18$  mg/L). El costo de la PCRH tiene un promedio de \$89,62 (19 dólares estadounidenses).

En el análisis estadístico se expresó la prevalencia, sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, *likelihood ratio* positivo y negativo en porcentajes con su intervalo de confianza de 95%. Se expresó la habilidad del método con el área bajo la curva (ROC) con sus intervalos de confianza del 95%. Se realizó un análisis estadístico multivariable con el programa SPSS® versión 19,0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Los resultados obtenidos fueron analizados con la prueba de "T" test y de Chi-cuadrado de Pearson's, según el tipo de variable, considerando estadísticamente significativa una  $p \leq 0,05$ .

#### RESULTADOS

En un número total de 76 pacientes se obtuvo una prevalencia de infección intraarticular del 28,95% (IC 95% 12-40) tanto para el cultivo como para la anatomía patológica. Para un corte de PCRS de 9,5 mg/dL se obtuvo –comparando con la anatomía patológica– una sensibilidad del 90,91% (IC 95% = 70,8-98,6), una especificidad de 94,44% (IC 95% = 84,5-98,7), un valor predictivo positivo (VPP) de 86,96% (IC 95% = 66,3-97), un valor predictivo negativo (VPN) de 96,23% (IC 95% = 87-99,4), un *likelihood ratio* (LR)+ de 16,36 (IC 95% = 5,4-49,5) y un *likelihood ratio* (LR)- de 0,10 (IC 95% = 0,03-0,36). Comparativamente con el cultivo se obtuvo una sensibilidad del 81,82% (CI 95% = 59,70-94,7), una especificidad de 90,74% (IC 95% = 79,7-96,9), un VPP de 78,26% (IC 95% = 56,3-92,4), un VPN de 92,45% (IC 95% = 81,8-97,8), un LR+ de 8,84 (IC 95% = 3,75-20,84) y un LR- de 0,20 (IC 95% = 0,08-0,49) (Cuadros 1 y 2).

El área bajo la curva para la anatomía patológica fue de 0,968 (IC 95% = 0,924-1) y para el cultivo de 0,898 (IC 95% = 0,819-0,978) (Fig. 1).

#### DISCUSIÓN

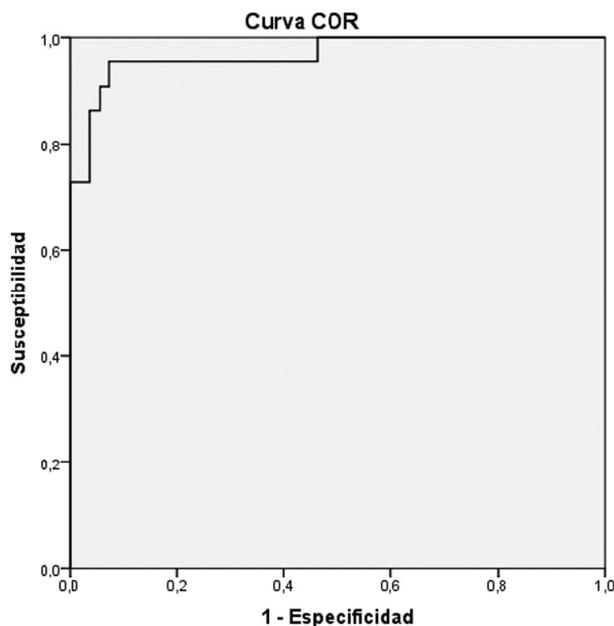
La infección periprotésica es una de las indicaciones más comunes de revisión en los reemplazos protésicos tanto de cadera como de rodilla.<sup>1,2</sup> La incidencia de dicha complicación oscila entre el 1 y el 3%.<sup>11</sup> La sensibilidad y especificidad de cada método ha sido cuestionada por

CUADRO 1. Comparación entre PCRS y anatomía patológica

		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		Enfermo	Sano	Total
PRUEBA PCR	+	20	3	23
	-	2	51	53
Total		22	54	76

**CUADRO 2.** Comparación PCRS y cultivos

		CULTIVOS		
		Enfermo	Sano	Total
PRUEBA PCR	+	18	5	23
	-	4	49	53
Total		22	54	76

**Figura 1.** Curva COR para anatomía patológica.

distintos autores.<sup>2,6,7,10,12</sup> La punción-aspiración articular permite tomar una muestra directa del fluido articular periprotésico. La sensibilidad, según distintos estudios publicados, oscila entre un 50 y un 93%, mientras que la especificidad presenta un rango de 82 a 97%.

Nuestro estudio tiene como principal limitación la ausencia de un método estandarizado para el diagnóstico de infección periprotésica. Por eso tomamos, como parámetro para cotejar nuestros resultados, tanto la anatomía patológica como el cultivo de muestras intraoperatorias. El resultado de la anatomía patológica puede variar según la correcta toma de muestra del cirujano en la zona de mayor sospecha de infección. También puede ser alterado por el cirujano al tomar muestras con el electrobisturí o por el

anatomopatólogo al estudiar las piezas entregadas. Por otro lado, el diagnóstico de infección, tomando la presencia del crecimiento bacteriano como positivo, tiene un valor predictivo positivo del 2,4%.<sup>3</sup> Esto nos sugiere que considerar este método como único determinante de infección no sería lo apropiado.<sup>3</sup> Otra de las debilidades del trabajo es el limitado número de pacientes involucrados, lo cual puede dar resultados que requieran un mayor número de casos para alcanzar poder estadístico. Asimismo, el hecho de haber encontrado 22 infecciones en 76 casos, lo cual no refleja la incidencia real de infección periprotésica en la población general. Una limitante más del estudio es la falta de validez en pacientes que tengan como antecedentes patológicos una enfermedad inflamatoria aguda y en aquellas articulaciones que no por la falta de fluido no permitan obtener una muestra.

La valoración de la PCR sérica es considerada como una prueba fiable para el diagnóstico de infección periprotésica. Ghanem y cols. examinaron la especificidad y sensibilidad de la eritrosedimentación (VES) y la PCR séricas en infección periprotésica y descubrieron que, utilizadas con un punto de corte de 30 mm/h y 20,5 mg/L, respectivamente, tienen sensibilidad del 96% y especificidad del 59%.<sup>10</sup> Otros autores han encontrado similares resultados pero con mayor especificidad.<sup>7</sup> La medición de PCR sérica es actualmente un estudio clínico de rutina y puede ser efectuado rápidamente y con muy bajo costo. Realizamos nuestro estudio utilizando los mismos equipos que se emplean para valorar la PCR sérica. Este es un examen de laboratorio rápido y de bajo costo, que tarda en promedio 20 minutos para obtener un resultado. Se han realizado otros estudios sobre los valores de la PCR sinovial pero focalizados en distinguir la artritis inflamatoria de la artritis no inflamatoria en la rodilla.<sup>4</sup> Zamani y cols. analizaron los valores de PCR sinovial buscando diferencias entre artritis inflamatorias (artritis reumatoide, lupus, etc.) y artritis sépticas, pero no observaron diferencias estadísticas significativas.<sup>9</sup>

La interleucina-6 ha sido propuesta como potencial marcador de infección periprotésica; sin embargo, actualmente no está disponible en nuestro medio para realizar estudios individuales, y su costo es alto.<sup>2,15</sup>

El dosaje de PCR sinovial es un método eficaz para el diagnóstico de infección periprotésica. Creemos que la valoración de PCR sinovial puede ser útil como un método simple y de bajo costo para ese diagnóstico, teniendo en cuenta que actualmente casi todos los hospitales cuentan con laboratorios capaces de valorar la PCR sérica.

**REFERENCIAS**

1. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty*. 2009;24(6 Suppl):105-9.
2. Buttaro MA, Tanoira I, Comba F, Piccaluga F. Combining C-reactive protein and interleukin-6 may be useful to detect periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(12):3263-7.
3. 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.
4. Gallo J, Raska M, Dendis M, Florschütz AV, Kolár M. Molecular diagnosis of prosthetic joint infection. A review of evidence. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2004;148(2):123-9.
5. Parvizi J, Jacovides C, Adeli B, Jung KA, Hozack WJ, Mark B, Coventry Award: synovial C-reactive protein: a prospective evaluation of a molecular marker for periprosthetic knee joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(1):54-60.
6. Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Jung KA. Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(11):3022-30.
7. Greidanus NV, Masri BA, Garbus DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, Duncan CP. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(7):1409-16.
8. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(9):1869-75. Erratum in: *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(3):707.
9. Zamani B, Jamali R, Ehteram H. Synovial fluid adenosine deaminase and high-sensitivity C-reactive protein activity in differentiating monoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):183-8.
10. Ghanem E, Antoci V Jr, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):e444-9.
11. Parvizi J, Ghanem E, Sharkey P, Aggarwal A, Burnett RS, Barrack RL. Diagnosis of infected total knee: findings of a multicenter database. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(11):2628-33.
12. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(5):672-83.
13. Kraggsbjerg P, Holmberg H, Vikersfor T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg*. 1995;161(1):17-22.
14. Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18(12):771-2.
15. Barbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(11):2102-9.
16. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect*. 1999;48:111-22.
17. Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B, Jung KA. Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2011;26(6 Suppl):99-103.e1.
18. Spangehl MJ, Younger AS, Masri BA, Duncan CP. Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *Instr Course Lect*. 1998;47:285-95.
19. Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(427):94-100.
20. Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein. *J Arthroplasty*. 2012;27(8 Suppl):12-6.