

Diagnostico de Laboratorio de Infecciones Periprotésicas

Laboratory Diagnosis of Periprosthetic joint Infection

Cortés Requena, M.J.¹
García-Mayorgas, A.D.²
Alcántara Martos, T.²

Hospital del Poniente. El Ejido (Almería)¹
Hospital Universitario San Agustín. Linares (Jaén)²

mjcortesrequena@gmail.com

Rev. S. And. Traum. y Ort., 2018; 35 (2/4): 09-16

Recepción: 27/04/2018. Aceptación: 28/06/2018

ISSN-0212-0771

ISSNe-1578-9756

Resumen

La infección periprotésica es una de las peores complicaciones que pueden acontecer tras la implantación de una prótesis y su frecuencia ha aumentado de forma considerable al dispararse el número de prótesis de rodilla y cadera que se implantan anualmente en todo el mundo. A día de hoy no existe ninguna prueba con un 100% de precisión diagnóstica para descartar la infección periprotésica. Es por ello que en los últimos años han proliferado numerosos test diagnósticos. Entre ellos figuran la determinación de la VSG y la PCR, que constituyen una herramienta de evaluación inicial y deben cuantificarse en todos los pacientes con sospecha de infección. Si la sospecha clínica es alta o se obtiene un valor sugestivo de infección, se debe realizar una artrocentesis y proceder al análisis del líquido sinovial. La tinción de Gram no está recomendada de forma rutinaria. El marcador sérico más respaldado por la evidencia actualmente sería la IL-6 con una sensibilidad y especificidad muy altas. Con respecto a los bio-

Abstract

Periprosthetic Joint Infection is one of the worst complications that can take place after a joint replacement and its frequency has increased with the rising amount of arthroplasties implanted annually around the world. Nowadays, there is no test with 100% diagnostic accuracy for periprosthetic infection; thus, many diagnostic tests have proliferated in recent years. Among them, ESR and CRP determination are an initial assessment tool and should be quantified in every patient with a suspected infection. When a suggestive value of infection was obtained or with a high clinical suspicion, an arthrocentesis should be performed with analysis of the synovial fluid. Gram staining is not routinely recommended. Currently the most validated serum marker is IL 6 with a very high sensitivity and specificity. About synovial biomarkers, alpha defensin and leukocyte esterase are the most widely recognized for their use.

marcadores del líquido sinovial, la alfa-defensina y la esterasa leucocitaria son las más ampliamente reconocidas para su uso.

Palabras clave: Infección periprotésica, diagnóstico, biomarcador.

Keywords: Periprosthetic Joint Infection, diagnosis, biomarkers.

Introducción

La infección periprotésica (IP) es, sin duda, una de las complicaciones más temidas por los cirujanos ortopédicos. Supone, para el paciente, un verdadero calvario con un periodo de convalecencia largo, para el cirujano un reto diagnóstico y terapéutico y para el sistema sanitario un impacto económico muy importante.

Se trata de la causa más frecuente de fracaso en prótesis total de rodilla y la tercera causa más común en prótesis total de cadera, representando un 16.8% y 14.8% de todos los rescates de rodilla y cadera respectivamente¹.

En un esfuerzo por estandarizar la definición de infección protésica la MSIS (Musculoskeletal Infection Society) hizo una propuesta en 2011 que luego fue modificada durante la International Consensus Meeting (ICM) de Philadelphia en 2013². Estableciendo el diagnóstico de IP cuando se cumpliera cualquiera de los criterios mayores (la presencia de dos cultivos periprotésicos con el mismo germen o fístula en comunicación con la articulación) o tres de los cinco criterios menores que son: 1) elevación PCR y VSG, 2) aumento de leucocitos en líquido sinovial o cambio positivo en la tira de esterasa leucocitaria, 3) incremento del porcentaje de neutrófilos polimorfonucleares en líquido sinovial, 4) análisis histológico positivo del tejido periprotésico, 5) un cultivo positivo.

En los últimos años, se ha confirmado la utilidad de los biomarcadores tanto séricos como sinoviales para alcanzar o descartar el diagnóstico de IP³, obteniéndose incluso valores de sensibilidad del 97% y especificidad del 100% con la medición combinada de alfa-defensina de líquido sinovial y PCR⁴.

Dado que el tratamiento de un paciente con un aflojamiento séptico es radicalmente distinto de uno que no lo sea, el diagnóstico preoperatorio es

clave en su manejo, y es por ello que en los últimos años han surgido multitud de herramientas en laboratorio que vamos a intentar analizar en este texto.

Examen Clínico

A pesar de los avances, la base del diagnóstico en las infecciones periprotésicas sigue siendo una historia clínica completa acompañada de una exploración adecuada.

La sospecha clínica es tan importante que hay autores que afirman que toda prótesis dolorosa es una infección hasta que no se demuestre lo contrario⁵.

Es esencial que en la entrevista clínica se interrogue sobre el proceso de cicatrización y drenaje de la herida, así como el uso de antibióticos postoperatorios adicionales.

Del mismo modo, cualquier procedimiento invasivo en cualquier localización con posibilidad de diseminación hematogena debe tenerse en cuenta. (p.e intervenciones dentales, etc.)

Además, la presencia de factores de riesgo conocidos para infección protésica como son la obesidad, la artritis, la diabetes, la desnutrición, el aflojamiento precoz del implante (<5 años) y la osteolisis temprana (<5 años) también hacen más probable su diagnóstico⁵.

En cuanto a la sintomatología, típicamente, los pacientes con infección periprotésica precoz muestran signos inflamatorios con dolor moderado que pueden confundirse con los signos propios del postoperatorio inmediato.

En fase algo más tardía puede presentarse como una fístula productiva, pero generalmente sólo refieren dolor persistente y limitación de la movilidad. La presencia de fiebre es infrecuente.

Biomarcadores Séricos

Los biomarcadores sanguíneos son métodos alternativos atractivos para el diagnóstico de IP debido su disponibilidad para la obtención de muestra y porque evitan una punción articular indiscriminada en todos los pacientes con prótesis dolorosa.

Velocidad de sedimentación y Proteína C-Reactiva.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C-reactiva (PCR) son los marcadores séricos más habitualmente utilizados como cribado y monitorización de la infección periprotésica por su bajo coste y presencia en el panel de determinaciones analíticas de cualquier hospital.

La guía de práctica clínica de la AAOS calificó de recomendación fuerte el estudio de la PCR y VSG en toda prótesis dolorosa en el año 2010⁶.

Valores de VSG >22 mm/h (aunque con mayor validez a partir de 30 mm/h) junto a valores de PCR >13 mg/L (normal hasta 10 mg/L) sugieren infección, con una tasa de sensibilidad del 93% y una especificidad del 83%⁷.

Sin embargo, la agresión quirúrgica eleva estos marcadores a las 48-72 horas de la intervención y se normaliza hacia las 3 semanas postoperatorias.

Si ambas pruebas producen resultados negativos, existe un riesgo bajo de infección (es decir, ofrecen un buen valor predictivo negativo).

Los resultados positivos en ambas pruebas, por el contrario, no son tan específicos, pero nuevamente despiertan la sospecha⁷. Es decir, no son lo suficientemente específicos para diagnosticar la infección protésica por sí solos dado que pueden elevarse debido a una afección inflamatoria subyacente como trastornos autoinmunes, tumores malignos, infecciones concurrentes, o como ya se ha mencionado, el período postoperatorio temprano.

A pesar de ello y teniendo en cuenta la alta sensibilidad y bajo coste de VSG y PCR, se recomiendan como pruebas de detección para IP aunque no deban por sí solas excluir el diagnóstico.

Interleucina 6

Otro importante marcador sérico es la interleucina-6 (IL-6). La correlación entre altos niveles de IL-6 en fluidos corporales y la infección bacteriana aguda local se conoce desde 1989⁸.

Con valores > 10 pg/mL ofrece una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95%. En el postoperatorio sin infección este marcador se eleva por estímulo de los macrófagos provocando la liberación de PCR (por lo que la precede en el tiempo) pero vuelve a la normalidad a las 48-72 horas de la intervención, lo cual aporta un valor añadido frente a otros marcadores⁸. Sin embargo, existen dudas sobre el sesgo de selección de los estudios que realizan esta afirmación, ya que no consideraron la influencia del uso previo de antibióticos y las afecciones inflamatorias asociadas con la IL-6 y otros marcadores inflamatorios⁹.

Independientemente de lo anterior, actualmente se considera un marcador válido y se recomienda su uso en el cribado de la infección protésica; como se ha mencionado presenta una elevación y vuelta a valores normales más rápidos en comparación con PCR o VSG, que generalmente siguen aumentados hasta tres semanas después de la cirugía, por este motivo se recomienda su uso para monitorización de la respuesta del paciente al tratamiento.

Procalcitonina

Se trata de una proteína producida por las células neuroendocrinas y las células parafoliculares del tiroides. El nivel sérico en personas sanas sin infección es extremadamente bajo, indetectable en analítica rutinaria. Debido a que el nivel de procalcitonina (PCT) en sangre aumenta cuando se produce una infección bacteriana, tiene una alta precisión diagnóstica para la identificación de cuadros sépticos¹⁰. Sin embargo, el valor real de diagnóstico para la detección de infección protésica es incierto.

Algunos autores indican que la PCT no sería un biomarcador ideal para el diagnóstico de IP antes de la cirugía de revisión debido a su baja sensibilidad (0,53)¹⁰. Otros autores afirman una alta sensibilidad (0,88) y especificidad (0,81) que permite diferenciar la infección bacteriana de un proceso inflamatorio¹¹. En algunos textos se ha men-

cionado que la precisión diagnóstica de la PCT en el líquido sinovial podría ser mejor que la de la PCT sérica. Parece razonable que la PCT sinovial sea más precisa para el diagnóstico de infección articular, ya que el foco se encuentra en la articulación, aumentando las células inflamatorias en el líquido sinovial para producir procalcitonina. Wang et al.¹¹ informaron que la sensibilidad de la PCT en el líquido sinovial (0,87) fue significativamente mayor que la de la PCT sérica (0,35) al discriminar entre la artritis séptica y la artritis aséptica. El nivel de PCT en el líquido sinovial tiene el potencial de ser un biomarcador sensible para detectar IP. Todavía se necesita más evidencia para confirmar el valor real de diagnóstico de PCT de líquido sinovial para la detección de infección periprotésica ya que el umbral de procalcitonina en pacientes con infección local se solapa significativamente con su rango normal (baja especificidad). Como conclusión, no se recomienda su determinación en suero ni en líquido sinovial en la actualidad.

Dímero D

La determinación de dímero D en suero se ha utilizado tradicionalmente, aunque con un rendimiento decepcionante, en el cribado de pacientes por tromboembolismo venoso. En los últimos años, ha surgido evidencia para sugerir que es probable que los niveles de dímero D aumentan en el contexto de inflamación sistémica e infección, especialmente articular. Busso y Hamilton¹² explicaron cómo los niveles de dímero D se elevan en pacientes con artritis reumatoide. La sinovial inflamada secreta una gran cantidad de fibrina, y la degradación de esta proteína conduce posteriormente a una mayor concentración en suero y líquido sinovial de dímero D. Ribera et al.¹³ demostraron que la concentración de dímero D en el líquido sinovial aumentaba en animales con artritis séptica, respaldando la creencia de que el dímero D está involucrado en la mediación de inflamación o infección en la articulación.

El dímero D en suero ha demostrado ser un importante factor pronóstico en pacientes con sepsis sistémica. Rodelo et al.¹³ informaron que los niveles altos de dímero D se asociaron con un aumento de la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis.

Según un estudio de cohortes¹² el dímero D es mejor prueba que la VSG y PCR para diferenciar infección protésica de infección en otras localizaciones ya que su nivel fue elevado (> 850 ng / dL) en solo el 12% de los pacientes con infección en otras localizaciones, en comparación con la VSG, que era elevada en el 100%, y PCR, que fue elevado en el 84% de los pacientes.

En resumen el dímero-D en suero, es una prueba económica y universalmente disponible que podría tener algún papel en el diagnóstico de la infección periprotésica.

Análisis del Líquido Sinovial

La aspiración de la articulación es un procedimiento que debe practicarse en todo paciente con sospecha de IP. El cultivo de líquido sinovial es un método de diagnóstico preciso con una sensibilidad y especificidad de 0,72 y 0,95, respectivamente¹². Además en últimos años, los biomarcadores de líquido sinovial han recibido una atención significativa por su valor diagnóstico, a continuación se desarrollarán los de mayor repercusión.

α -defensina

Las α -defensinas son péptidos antimicrobianos que se expresan ampliamente en células epiteliales y leucocitos y que son activos contra bacterias, hongos y virus, participando en actividades antimicrobianas, quimiotácticas y reguladoras⁴. Se compone de 29-35 aminoácidos, está altamente concentrada en los neutrófilos y se secreta en el líquido sinovial como respuesta a la infección articular.

Un metanálisis realizado en 2016 por Kai Xie¹⁰ indicó que la α -defensina del líquido sinovial podría ser un método valioso para diagnosticar con alta sensibilidad y especificidad.

Otro metanálisis⁴ indica que la α -defensina sinovial tiene una sensibilidad (0,92) y especificidad (0,95) para la detección de infección protésica en los exámenes de laboratorio. Existe bibliografía reciente en la que se propone combinar los ensayos de α -defensina en conjunto con la estimación de los niveles de PCR sinovial con resultados prometedores, proporcionando una especificidad mayor que la proporcionada por la α -defensina

sola⁴. La combinación de α -defensina de líquido sinovial y PCR tuvo una sensibilidad de 0,97 y una especificidad de 1,00⁴.

La gran ventaja de este test es que en teoría no se ve afectado por la administración previa de antibióticos y la inflamación sistémica, aunque sus valores de corte son aún controvertidos (oscilando entre 5.20-7.72 mg / L).¹⁴

Esterasa leucocitaria

La esterasa leucocitaria se considera el sustituto del recuento de leucocitos en el análisis de orina, y se ha descrito su uso en el líquido sinovial. Utiliza pruebas colorimétricas con la tira de orina que arroja resultados semicuantitativos interpretados mediante comparación con los colores impresos en la etiqueta del producto. El usuario lee el color de la tira de prueba según la intensidad del color obtenido. Parvizi et al mostraron que cuando se obtiene un resultado positivo claro, la prueba arroja una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100%¹⁵. La contrapartida a esta alta sensibilidad y especificidad es que cuando se obtiene este valor el líquido sinovial suele tener un aspecto purulento que no precisa de dicho análisis para su interpretación.

Otros investigadores utilizaron un lector automático para reducir la subjetividad en el análisis colorimétrico y validaron su límite numérico de 97 con el recuento de leucocitos sinoviales⁶. Aunque la prueba de tira de leucocitos está sujeta a la interferencia de la sangre y los desechos en el líquido sinovial, sigue siendo útil para la mayoría de las muestras porque proporciona un resultado diagnóstico casi inmediato (ya que es necesario centrifugar el líquido sinovial previamente) y es relativamente económica (cuesta unos 65€ por 100 tiras).

Se trata de una herramienta simple y rentable para el diagnóstico de IP en combinación con otras pruebas diagnósticas, no por sí sola.

Interleucina 1 β

La interleucina 1 β (IL-1 β) es una citoquina proinflamatoria¹⁷ sintetizada entre otras células por macrófagos y monocitos. La IL-1 β se produce en respuesta a microorganismos, otras citoquinas,

células presentadoras de antígenos y complejos inmunes; estimula la producción de proteínas de fase aguda por el hígado; y es un pirógeno importante. Deirmengian y col. encontraron que sinovial IL-1 β aumentó 258 veces en pacientes con infección protésica¹⁸.

Su sensibilidad oscila entre el 66,7% y el 100% y su especificidad entre el 87% y el 100%¹⁷.

Podríamos entonces concluir que se trata de un marcador prometedor pero sin mucho apoyo actual en la bibliografía.

Calprotectina sinovial

Se trata de una proteína que está presente en el citoplasma de los neutrófilos y es una prueba que ya se usa de rutina en otras especialidades (por ejemplo en el estudio de la enfermedad inflamatoria intestinal como marcador fecal, o en reumatología como marcador pronóstico y de respuesta al tratamiento en artritis reumatoide)¹⁹ y por ello tiene disponibilidad en los hospitales. Es una opción atractiva por su bajo coste (20 euros por muestra) y la capacidad de obtener un valor numérico.

El Valor Predictivo Positivo para IP en general fue del 82%, que es menor que cuando se usan otros biomarcadores disponibles, aunque en pacientes con inflamación sinovial por otras causas también pueden presentar niveles elevados de calprotectina sinovial. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta cuando se use calprotectina para diagnosticar un IP en un paciente con artritis reumatoide que este tiene un valor muy limitado¹⁹.

En conclusión, presenta una alta especificidad y valor predictivo negativo, por lo que se podría utilizar para excluir el diagnóstico de infección protésica.

RANK-ligando y osteoprotegerina

Algunos estudios han sugerido la osteoprotegerina (OPG) y el receptor activador del factor nuclear-ligando (RANK Ligando, RANKL) como marcadores de osteolisis periprotésica, ya que estos juegan un papel importante en la resorción ósea y podrían diferenciar un aflojamiento aséptico de otro que no lo sea²⁰. En casos de aflojamiento aséptico, se ha demostrado que la acumulación de restos de desgaste alrededor de la articulación

provoca una activación de los osteoclastos y la resorción ósea. Aunque algunos estudios previos hablaban de su utilidad, actualmente la bibliografía no apoya este marcador ya que no se encontraron diferencias significativas en los valores medios de RANKL circulante y OPG en IP frente a aflojamientos asépticos o grupos de control.

Contaje celular

La siguiente prueba de sospecha de infección es el contaje celular en líquido sinovial. Esta prueba es efectiva en el diagnóstico de infección, aunque existen falsos negativos en pacientes con antibioterapia previa. Por ello se aconseja suspender al menos 10 días los antibióticos antes de la punción. En condiciones normales, el líquido sinovial contiene pocos leucocitos (menos de 1100 células por mililitro). Traumpz et al (2004)²¹, consideran infección cuando la aspiración muestre un nivel de leucocitos $\geq 1700/\text{mm}^3$ o un contaje de neutrófilos $>65\%$.

Cultivo del líquido sinovial

Además del contaje celular, el líquido sinovial aspirado debe ser analizado para cultivo de gérmenes y su posible sensibilidad a los antibióticos. El cultivo de líquido sinovial ha sido considerado tradicionalmente y sigue siendo el “gold standard” en el diagnóstico de la infección periprotésica, pero en presencia de infección cerca del 10% de los cultivos son negativos²².

Se recomienda que la aspiración sea realizada sin antibióticos al menos en los 7-10 días previos, así como no iniciar tratamiento antibiótico empírico hasta el resultado del cultivo, si la situación del paciente lo permite. En caso de que las muestras sean tomadas en el curso de una cirugía abierta, es recomendable obtenerlos con jeringa en lugar de con hisopos, obteniendo 3-5 muestras de diferentes sitios. El resultado de al menos 2 cultivos positivos para el mismo germen se considera diagnóstico de infección. Se trata pues de la única determinación de laboratorio capaz de establecer el diagnóstico por sí sola. Si el cultivo de la aspiración preoperatoria fuera negativo se recomienda repetir la aspiración en el plazo de 2 semanas, sin tratamiento antibiótico²².

Tinción de gram

La Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS) no recomiendan el uso de la tinción de Gram intraoperatoria para descartar una infección articular periprotésica. En la revisión sistemática del comité, determinaron que la tinción de Gram no es una buena prueba de “descarte”. Además, en un gran estudio multicéntrico que incluyó 945 artroplastias totales de rodilla de revisión, se encontró que la tinción de Gram intraoperatoria tenía solo una sensibilidad del 27% (deficiente) con una especificidad del 99%²³.

Histopatología del tejido periprotésico

La utilidad de la histopatología sigue siendo controvertida y depende en gran medida de múltiples variables. El problema principal se centra en la cantidad de neutrófilos por campo de alta potencia (400 aumentos) y el número mínimo de campos que contienen esa concentración de células. En este metanálisis, se determinó que un umbral de 10 neutrófilos era un valor válido, lo que significa que un resultado positivo tiene una alta probabilidad de infección, pero que un resultado negativo no excluye la infección²⁴. Además, cuando analizaron los estudios que utilizan un umbral más bajo (5 neutrófilos por campo), los autores encontraron una sensibilidad similar, pero una especificidad menor con una tasa de falsos positivos más alta. La Musculoskeletal Infection Society (MSIS), al establecer la definición de IP, estableció el umbral de 5 neutrófilos por campo en múltiples secciones congeladas como un criterio menor como parte de la definición de IP. Las guías AAOS actualmente recomiendan el uso del estudio anatomopatológico de los tejidos periimplante en la cirugía de revisión de la cadera y la rodilla cuando no se ha excluido la IP.

Sin embargo, actualmente no hay datos suficientes para afirmar cual es el umbral más adecuado si 5 o 10 neutrófilos por campo para el diagnóstico de IP. Es importante señalar que la precisión de la evaluación histológica depende tanto del cirujano como de los patólogos. Los cirujanos deben tomar muestras múltiples de diversas áreas de la cadera y la rodilla en el momento de la cirugía de revisión, y los patólogos no deben centrarse en los PMN encontrados atrapados en el exudado fi-

brinoso superficial y el endotelio vascular circundante.

Muestras de exudado fistuloso

No tiene validez alguna el resultado de cultivos de exudados de herida o fistula, dada la gran probabilidad de contaminación por gérmenes oportunistas o habituales de la piel²⁵.

Pruebas moleculares

El método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utiliza para detectar y amplificar la presencia de material genético bacteriano, a fin de detectar gérmenes que no hubieran crecido en cultivos convencionales. Se trata de un método rápido, que además no se ve afectado por si el paciente toma o no antibióticos; sin embargo, se ha detectado un alto porcentaje de falsos positivos, aunque estos podrían haber sido causados por cualquier tipo de contaminación. Así, es una técnica que se puede utilizar como un complemento a los anteriores y cuya utilidad puede aumentar en el futuro²⁶.

Una de las maneras de obtener el material bacteriano de la prótesis (con la limitación de que se realiza una vez explantada) es la sonicación. El biofilm formado sobre la superficie del implante por el germen puede dificultar el crecimiento e identificación del patógeno. Así, la ultrasonificación de la prótesis explantada puede utilizarse en los casos de fuerte sospecha clínica de infección pero con cultivos negativos. Trampuz et al (2007) demostraron que los cultivos de las muestras obtenidas de esta forma eran más sensibles que los cultivos de tejidos estándar, especialmente en pacientes que habían recibido antibióticos en los 14 días previos a la cirugía²⁶.

Conclusiones

La infección periprotésica es uno de los retos diagnósticos y terapéuticos para el cirujano ortopédico, ya que ninguna prueba aislada tiene sensibilidad ni especificidad idóneas para diagnosticar una infección. Una PCR y VSG elevadas proporcionan diagnóstico de sospecha alto. También la IL-6 es un importante marcador con una sensibilidad y especificidad muy altas. Con respecto al

análisis del líquido sinovial, α -defensina y esterasa leucocitaria son las dos pruebas más ampliamente reconocidas para su uso actualmente. Igualmente recomendables son el recuento celular, el cultivo (herramienta imprescindible), el estudio de cortes, y las pruebas moleculares.

Bibliografía:

- 1.- Bozic K.J, Kurtz S.M, Lau E, et al. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Jan;91(1):128-33. doi: 10.2106/JBJS.H.00155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122087>
- 2.- Parvizi J, Gehrke T; International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014 Jul;29(7):1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768547>
- 3.- Balato G, Franceschini V, Ascione T, et al. Diagnostic accuracy of synovial fluid, blood markers, and microbiological testing in chronic knee prosthetic infections. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017 Nov 4. doi: 10.1007/s00402-017-2832-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29103074>
- 4.- Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Combined measurement of synovial fluid [alpha]-defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; Sep 3;96(17):1439-45. doi: 10.2106/JBJS.M.01316. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25187582>
- 5.- Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, et al. Periprosthetic joint infection. *Lancet.* 2016 Jan 23;387(10016):386-394. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135702>
- 6.- 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 Dec;18(12):771-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119143>
- 7.- Kim SG, Kim JG, Jang KM, et al. Diagnostic Value of Synovial White Blood Cell Count and Serum C-Reactive Protein for Acute Periprosthetic Joint Infection After Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017 Dec;32(12):3724-3728. doi: 10.1016/j.arth.2017.07.013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800858>
- 8.- Lenski M, Scherer MA. Synovial IL-6 as inflammatory marker in periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty.* 2014 Jun;29(6):1105-9. doi: 10.1016/j.arth.2014.01.014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559521>
- 9.- Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in Diagnosing Periprosthetic Joint Infections after Total Hip and Knee Arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016 Nov

30;10:654-661. doi:10.2174/1874325001610010654. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28144375>

10.- Xie K, Qu X, Yan M. Procalcitonin and α -Defensin for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1387-1394. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27817992>

11.- Wang C, Wang Q, Li R, et al. Synovial Fluid C-reactive Protein as a Diagnostic Marker for Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Aug 20;129(16):1987-93. doi: 10.4103/0366-6999.187857. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27503025>

12.- Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, et al. Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Sep 6;99(17):1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28872523>

13.- Newman JM, George J, Klika AK et al. The Role of Synovial Cytokines in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections: Current Concepts. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2017 Sep/Oct;46(5):E308-E313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099890>

14.- Balato G, Franceschini V, Ascione T, et al. High performance of α -defensin lateral flow assay (Synovasure) in the diagnosis of chronic knee prosthetic infections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Oct 7. doi: 10.1007/s00167-017-4745-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988303>

15.- Saleh A, Ramanathan D, Siqueira MBP, et al. The Diagnostic Utility of Synovial Fluid Markers in Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017 Nov;25(11):763-772. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00548. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29059113>

16.- Wang C, Li R, Wang Q, Wang C. Synovial Fluid Leukocyte Esterase in the Diagnosis of Peri-Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 Nov 3. doi: 10.1089/sur.2017.192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099342>

17.- Springer BD. The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015 Jun;30(6):908-11. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.042. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25913561>

18.- Matsen Ko L, Parvizi J. Diagnosis of Periprosthetic Infection: Novel Developments. *Orthop Clin North Am*. 2016 Jan;47(1):1-9. doi: 10.1016/j.ocl.2015.08.003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26614915>

19.- Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Kam-pinga GA, et al. Synovial calprotectin: a potential biomarker to exclude a prosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2017 May;99-B(5):660-665. doi: 10.1302/0301-620X.99B5. BJJ-2016-0913.R2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28455476>

20.- Friedrich MJ, Wimmer MD, Schmolders J, et al. RANK-ligand and osteoprotegerin as biomarkers in the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic prosthesis loosening. *World J Orthop*. 2017 Apr 18;8(4):342-349. doi: 10.5312/wjo.v8.i4.342. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473963>

21.- Yee DK, Chiu KY, Yan CH et al. Review article: Joint aspiration for diagnosis of periprosthetic infection. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013 Aug;21(2):236-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014792>

22.- Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW. et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Orthop Res*. 2014 Jan;32 Suppl 1:S98-107. doi: 10.1002/jor.22553. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446490>

23.- Oethinger M, Warner DK, Schindler SA, et al. Diagnosing periprosthetic infection: false-positive intraoperative Gram stains. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Apr;469(4):954-60. doi: 10.1007/s11999-010-1589-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20882377>

24.- Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Nov;472(11):3254-62. doi: 10.1007/s11999-014-3543-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590839>

25.- Cooper HJ, Della Valle CJ. Advances in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Expert Opin Med Diagn*. 2013 May;7(3):257-63. doi: 10.1517/17530059.2013.783010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517618>

26.- Lausmann C, Zahar A, Citak M, et al. Are There Benefits In Early Diagnosis Of Prosthetic Joint Infection With Multiplex Polymerase Chain Reaction? *J Bone Jt Infect*. 2017 Sep 28;2(4):175-183. doi: 10.7150/bjji.22062.