

**POTENCIAL DIAGNÓSTICO DEL DÍMERO-D EN PACIENTES CON
AFLOJAMIENTO PROTÉSICO SÉPTICO, DE CADERA Y RODILLA,
INTERVENIDOS EN LA UMHES SANTA CLARA.**

Autor

Mario Hernán Valencia Rivas

Instituciones participantes

Universidad El Bosque

Bogotá

Junio 2020

Ficha técnica

Título de la investigación

Potencial diagnóstico del dímero-D en pacientes con aflojamiento protésico séptico, de cadera y rodilla, intervenidos en la UMHES Santa Clara.

Intención de la investigación

Trabajo para acceder al grado de Especialista en Ortopedia y Traumatología del Dr. Mario Hernán Valencia Rivas.

Autor

Dr. Mario Hernán Valencia Rivas.

Residente Ortopedia y Traumatología

Universidad El Bosque

mariovalenciarivas@gmail.com

Asesores científicos

Dr. Saúl Leonardo Martínez Prieto

Ortopedista especialista en Cirugía de Cadera y Rodilla

Hospital santa Clara

smart7406@yahoo.com.co

Dr. Emilio Riveros Álvarez

Ortopedista especialista en Cirugía de Cadera y Rodilla

Hospital Santa Clara

emilioa_riveros@icloud.com

Dr. Pablo Vallejo Yepes.

Ortopedista especialista en Cirugía de Cadera y Rodilla

Hospital Santa Clara

Pablovallejo22@gmail.com

Asesor metodológico

Linda Margarita Ibata Bernal

Asesor Metodológico en Investigación

División de Postgrados y Formación Avanzada

Universidad El Bosque

libatab@unbosque.edu.co

Instituciones Participantes

UMHES Santa Clara

Carrera 14B No. 1-45 Sur Bogotá D.C.

<http://www.subredcentrooriente.gov.co/>

Universidad El Bosque

Avenida carrera 9 No. 131A-2 Bogotá D.C.

<https://www.uelbosque.edu.co>

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velara por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

A mis profesores, mis padres, mi pareja y mis hermanos.

Siempre fuente de inspiración y motivación.

Contenido

Resumen	9
Abstract	10
Introducción.....	11
Marco teórico	13
Evolución histórica de los procesos infecciosos periprotésicos	13
Factores de riesgo para infección articular periprotésica	15
Diagnóstico en infección periprotésica.....	15
El dímero D.....	17
Papel del dímero D en infección articular periprotésica:	20
Problema de investigación	21
Pregunta de investigación	21
Justificación.....	22
Objetivos	23
Objetivo principal.....	23
Objetivos secundarios.....	23
Metodología.....	24
Tipo de estudio y diseño general.....	24
Población y tamaño de la muestra.....	24
Tamaño de la muestra	24
Criterios de selección	25
Criterios de inclusión	25
Criterios de exclusión.....	25
Variables	25
Hipótesis	27
Instrumentos y recolección de la información	27
Plan de Análisis de la información.....	28
Aspectos éticos	29
Administración del proyecto	30
Recursos.....	30
Cronograma.....	30

Resultados	31
Perfil microbiológico de los casos con aflojamiento protésico séptico	33
Análisis de la curva ROC y estimación del punto de corte	34
Desempeño diagnóstico del dímero D según el punto de corte calculado	35
Discusión	36
Conclusiones	39
Bibliografía.....	40

Lista de tablas y figuras

Tabla 1. Condiciones asociadas con elevación de la concentración del dímero D	19
Tabla 2. Tabla operacional de las variables	26
Tabla 3. Análisis estadístico según los objetivos de estudio	28
Tabla 4. Control de sesgos y errores	28
Tabla 5. Procedimientos quirúrgicos realizados por el grupo de Reemplazos Articulares de la UMHES Santa Clara	31
Tabla 6. Motivos para el primer reemplazo articular en la muestra de pacientes	32
Tabla 7. Descriptivos de la muestra de pacientes con cirugía de revisión de prótesis	32
Tabla 8. Aislamiento microbiológico en los casos de cirugía de revisión por aflojamiento séptico	33
Tabla 9. Comparación de los valores de laboratorio entre los grupos de estudio	33
Tabla 10. Desempeño diagnóstico del dímero D según el punto de corte (0,81 ug/mL) ...	35
Figura 1. Puntuación para el diagnóstico de infección periprotésica según el Consenso Internacional de Infecciones Periprotésicas	17
Figura 2. El dímero D como marcador del equilibrio hemostático	18
Figura 3. Presupuesto	30
Figura 4. Cronograma	30
Figura 5. Curva ROC para los marcadores dímero D, PCR y VSG	34

Resumen

Objetivo: Determinar la capacidad diagnóstica de los niveles séricos de dímero D respecto del cultivo intraoperatorio, para diferenciar los casos de aflojamiento protésico séptico, en una cohorte de pacientes con artroplastia de cadera y rodilla que requirieron cirugía de revisión en la UMHES Santa Clara, durante los años 2016 a 2019.

Materiales y métodos: Estudio de pruebas diagnósticas. Se evaluó el desempeño diagnóstico del dímero D en una cohorte de casos con diagnóstico de aflojamiento protésico de cadera y rodilla que requirieron cirugía de revisión. Se compararon los casos en los que se confirmó infección mediante cultivo intraoperatorio contra los casos cuyo cultivo fue negativo. Se caracterizó el perfil microbiológico de los casos con aflojamiento protésico séptico. Se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del dímero D para esta muestra.

Resultados: 74 casos cumplen los criterios de inclusión (39 aflojamiento aséptico y 35 aflojamiento séptico). La prevalencia de aflojamiento séptico en prótesis de cadera fue 5,8% y en prótesis de rodilla del 2,2%; las infecciones por cocos gram positivos fueron las más prevalentes (25/35 casos). Se encontró diferencia estadística entre la mediana del dímero D para los casos con aflojamiento aséptico y séptico (0,60ug/dL y 1,20ug/dL; $p=0,006$); pero, el área bajo la curva ROC (0,684) indica que la capacidad para discriminar casos de aflojamiento protésico séptico es baja (sensibilidad 68,6%, especificidad 64,1%).

Conclusión: El dímero D tiene una capacidad baja para discriminar los casos de aflojamiento protésico séptico en esta muestra de pacientes.

Palabras clave: Dímero-D, infección periprotésica, aflojamiento séptico, artroplastia cadera, artroplastia rodilla.

Abstract

Title: Diagnostic potential of D-dimer in patients with septic prosthetic loosening of the hip and knee, operated on at the UMHES Santa Clara.

Objective: To determine the diagnostic accuracy of serum D-dimer levels, respect to intraoperative culture, to discriminate cases of septic prosthetic loosening, in a cohort of patients with hip and knee arthroplasty who required revision surgery at the UMHES Santa Clara Hospital, during the years 2016 to 2019.

Materials and methods: Diagnostic test study. The diagnostic performance of D-dimer was evaluated in a cohort of cases diagnosed with prosthetic hip and knee loosening that required revision surgery. Cases in which infection was confirmed by intraoperative culture were compared against cases whose culture was negative. The microbiological profile of the cases with septic prosthetic loosening was characterized. The sensitivity, specificity and predictive values of D-dimer were calculated for this sample.

Results: 74 cases meet the inclusion criteria (39 aseptic loosening and 35 septic loosening). The prevalence of septic loosening in hip prostheses was 5.8% and in knee prostheses 2.2%; Gram positive cocci infections were the most prevalent (25/35 cases). Statistical difference was found between the medians of the D-dimer for the cases with aseptic and septic loosening (0.60ug/dL and 1.20ug/dL; $p=0.006$). However, the area under the ROC curve (0.684) indicates that the ability to discriminate cases of septic prosthetic loosening is low (sensitivity 68.6%, specificity 64.1%).

Conclusion: D-dimer has a low capacity to discriminate cases of septic prosthetic loosening with the cut-off point estimated in this patient sample.

Keywords: D-dimer, periprotetic infection, septic loosening, hip arthroplasty, knee arthroplasty

Introducción

La infección periprotésica posterior a un reemplazo articular, es una complicación que genera preocupación en los servicios de ortopedia, ya que las consecuencias sobre el paciente son devastadoras y de no recibir una atención adecuada su evolución tiende al deterioro físico y emocional del paciente (1).

Se han descrito prevalencias de esta complicación hasta del 2.0% en prótesis de cadera y hasta el 2.4% en prótesis de rodilla, y la etiología de la infección incluye causas endógenas y exógenas. Entre los factores de riesgo descritos, se encuentran aquellos modificables como la obesidad, el tabaquismo o la diabetes, y factores no modificables como la edad, antecedente de malignidad o artritis reumatoidea (2,3).

La presentación clínica de las infecciones periprotésicas generalmente no evidencian grandes manifestaciones y pueden pasar desapercibidas a menos que se tenga una alta sospecha; por lo que ante una articulación protésica dolorosa el paciente debe ser sometido a una rigurosa valoración con estudios de imágenes y de laboratorio para descartar o confirmar el caso (4).

Es por esto, que durante el desarrollo de los reemplazos articulares, ha surgido la necesidad de buscar y estandarizar pruebas diagnósticas rápidas y precisas para determinar la presencia de un proceso infeccioso en articulaciones protésicas. Tradicionalmente se han utilizado biomarcadores séricos como la Proteína C Reactiva (PCR), el recuento de glóbulos blancos y la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), sin embargo, estos biomarcadores presentan problemas de precisión en sus resultados por lo que la investigación se ha direccionado a la búsqueda de otras pruebas diagnósticas tanto en sangre como en líquido sinovial (4).

Recientemente se han descrito concentraciones del dímero D sérico como predictor para el diagnóstico de infección periprotésica, ya que podría detectar la actividad fibrinolítica que se presenta durante una infección, con el potencial de mejorar el diagnóstico de esta complicación (5). Sin embargo, este no debe ser utilizado como criterio único sino como parte de una serie de razonamientos clínicos como los descritos por Parvizi en 2018 (6).

El servicio de ortopedia y reemplazos articulares de la Unidad Médica Hospitalaria Especializada (UMHES) Santa Clara cuenta con la experiencia y competencias necesarias para la atención del paciente que requiere cirugía de reemplazo articular y sus complicaciones; adicionalmente cuenta con un volumen suficiente de casos tratados anualmente con patologías de cadera y rodilla. En este trabajo se describe el ejercicio realizado en la UMHES Santa Clara en el diagnóstico del paciente con aflojamiento protésico de cadera y rodilla, y se enfocará en el uso de los niveles séricos de dímero D para la detección de un potencial aflojamiento protésico séptico.

Se espera que con los resultados obtenidos se puedan direccionar acciones clínicas que influyan sobre el diagnóstico y el eventual tratamiento del paciente.

Marco teórico

La infección periprotésica es uno de los mayores problemas en reemplazos articulares y las consecuencias sobre el paciente son devastadoras. Se han descrito prevalencias de esta complicación hasta del 2.0% en prótesis de cadera y hasta el 2.4% en prótesis de rodilla, y la etiología de la infección incluye causas endógenas y exógenas. Adicionalmente, la infección es la primera causa de aflojamiento protésico en artroplastia de rodilla y la segunda en artroplastia de cadera, con una incidencia descrita del 15,8% y 14,8% en revisiones de rodilla y de cadera respectivamente (7,8).

Por otra parte, los casos de aflojamiento protésico por infección aumentan los costos directos e indirectos a los sistemas de salud. En Estados Unidos se han estimado costos directos entre 60.000 y 100.000 USD anuales por caso (2,9).

Evolución histórica de los procesos infecciosos periprotésicos

Durante el desarrollo de la humanidad las infecciones por microorganismos patógenos han estado presentes. Científicos como: Louis Pasteur, Ignaz Semmelweis, Alexander Fleming o Joseph Lister, entre otros, contribuyeron en la identificación, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infectocontagiosas (10).

Las infecciones periprotésicas se han presentado de manera paralela al desarrollo de la cirugía de reemplazo articular. En la era moderna, a partir de la década de 1960, autores como Sir John Charnley y George Kenneth desarrollan el concepto de artroplastia de cadera de “baja fricción”, describiendo una prótesis compuesta por un vástago de acero inoxidable y un acetábulo de poliuretano, los cuales se fijan con cemento de polimetilmetacrilato. Posteriormente, durante la década de 1970, autores como Leslie Percival y John Insall progresan en el desarrollo del reemplazo articular de la rodilla describiendo conceptos como el “Total Condilar Knee”. Durante estos periodos, las cirugías se realizaban de acuerdo con los principios de Joseph Lister y Louis Pasteur, disminuyendo drásticamente las infecciones en los quirófanos (10–12).

Charnley, teniendo en cuenta los principios de Lister y Pasteur, realiza sus primeros cien reemplazos articulares de cadera con una tasa de infección del 8%; sin embargo, encuentra que se presentan y persisten las infecciones por bacterias de baja virulencia. Eso motivo la implementación de nuevos procesos para la prevención de infección periprotésicas como son: salas de cirugía dotadas con flujo de aire laminar, vestimenta y guantes estériles, y minimizar la exposición del material quirúrgico. Con estas medidas el autor logró disminuir su tasa de infecciones del 8 al 1%, incluso sin el uso de profilaxis antibiótica de rutina (12,13). No obstante, estudios posteriores evidenciaron que las mayores tasas de infecciones se encontraban en los pacientes en que no se indicó manejo antibiótico profiláctico. De esta manera se inicia el uso de rutina de penicilina profiláctica durante el postoperatorio de cirugía ortopédica describiendo tasas de infección alrededor del 1% en prótesis de cadera y del 2% en prótesis de rodilla (14,15).

En estas etapas iniciales, ante una infección periprotésica instaurada, se describen tratamientos entre los que se destacan la artroplastia de resección del fémur proximal como la descrita por Girdlestone en el caso de una infección en cadera, o artroplastias de interposición en el caso de la rodilla (16). Con estos tratamientos se busca erradicar el proceso infeccioso, pero con la eventual pérdida de función de la articulación.

A partir del entendimiento fisiopatológico de la infección periprotésica y el desarrollo de la teoría del “biofilm” o biopelícula por Bill Costeron se modifica el tratamiento de esta patología, no solo para tratar la infección sino también en búsqueda de mantener la función articular (17). Es así como se introducen los procedimientos de cirugía de revisión en dos tiempos quirúrgicos. En un primer tiempo se realiza la extracción del implante, desbridamiento del sitio quirúrgico y toma de muestras, aplicación de espaciadores de cemento, antibioticoterapia dirigida y en un segundo tiempo la implantación de una nueva prótesis según la evolución del caso (18,19).

La biopelícula se define como una comunidad de microorganismos que crecen en una matriz de polisacáridos adheridos a una superficie inerte o de tejido. Esta biopelícula sirve como barrera ya que protege al germen de la acción de fármacos antibióticos y de la respuesta

inmune del huésped. Este es uno de los principales factores de virulencia que tiene una bacteria y su formación es compleja; a su vez, permite a los microorganismos producir infecciones crónicas (20,21). De esta manera fue posible comprender las dificultades diagnósticas en prótesis infectadas, ya que bacterias de tipo sésil, que se encuentran en las biopelículas bacterianas, son menos factibles de conseguir en cultivos in vitro, e incluso su estado metabólico dentro de la biopelícula puede imposibilitar por completo su aislamiento (20).

Factores de riesgo para infección articular periprotésica

Se han descrito múltiples factores de riesgo para infecciones articulares periprotésicas: cualquier infección otras articulaciones, septicemias, infección cutánea activa superficial o profunda, transfusiones, entre otros. Los factores de riesgo propios del paciente están muy relacionados con su estado inmunológico como la diabetes mellitus no controlada, la cual presenta un riesgo relativo de infección periprotésica hasta 7 veces mayor que el paciente no diabético (22). Se destacan también como factores de riesgo el estado nutricional (hipoalbuminemia <3,5), obesidad mórbida, consumo de cigarrillo o alcohol, consumo de medicamentos, especialmente algunos medicamentos biológicos para enfermedades autoinmunes y colonización oro-nasal de *Staphylococcus aureus* (23,24).

Igualmente se encuentran factores de riesgo preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios, previamente descritos en la historia de la infección peri protésica, los cuales reducen las tasas de infección, técnicas que permanecen vigentes en la actualidad y continúan en actualización continua.

Diagnóstico en infección periprotésica

Las limitaciones para la identificación de microorganismos patógenos en casos de prótesis articulares infectadas dificultan su diagnóstico. Esto ha motivado la necesidad de desarrollar métodos diagnósticos indirectos ante sospecha de una infección, basados en el estado metabólico inflamatorio secundario a la infección. Se han descrito el recuento de glóbulos blancos en hemograma, la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), y recientemente marcadores como el dímero D, alfa-defensina, entre otros (4,5,25).

Si bien estas pruebas han mejorado el diagnóstico de infecciones periprotésicas, diferentes autores han diseñado una serie de criterios clínicos y de laboratorio con el fin de mejorar su sensibilidad y especificidad. El Consenso Internacional de Infecciones Periprotésicas proponía el diagnóstico de esta entidad basados en dos criterios mayores: la presencia de dos cultivos positivos o presencia de un trayecto fistuloso que comunica con la prótesis; y cinco criterios menores: niveles de PCR o VSG aumentados, aumento del recuento de leucocitos o esterasa leucocitaria positiva en el líquido sinovial, aumento del porcentaje de neutrófilos en el líquido sinovial, análisis histológico positivo y un solo cultivo positivo. De acuerdo con este consenso el diagnóstico de infección periprotésica articular se presenta cuando se cumple un criterio mayor o cuando se cumple con tres criterios menores (26,27).

Posteriormente, estos criterios fueron revisados y validados. Actualmente los criterios diagnósticos de infección periprotésica están basados en la puntuación avalada por el Consenso Internacional de Infecciones Periprotésicas (figura 1). Para este consenso, el hallazgo de cualquiera de los dos criterios mayores es diagnóstico de infección periprotésica. Los pacientes con un puntaje preoperatorio mayor o igual a 6 se consideran infectados, mientras que un puntaje entre 2 y 5 hace necesaria la inclusión de los hallazgos intraoperatorios para confirmar o descartar el diagnóstico. Cuando el puntaje de los hallazgos intraoperatorios, combinado con el puntaje preoperatorio, es mayor de 6 se considera el caso infectado, con un puntaje entre 4 y 5 se considera inconcluyente y con un puntaje menor de 3 se considera no infectado. Los criterios descritos por este consenso mostraron una mayor sensibilidad (97,7%) y especificidad (99,5%) que los criterios descritos previamente (6).

Figura 1. Puntuación para el diagnóstico de infección periprotésica según el Consenso Internacional de Infecciones Periprotésicas

Criterios mayores (por lo menos uno de los siguientes).			Decisión
2 cultivos positivos del mismo microorganismo			Infectado
Tracto sinusal con evidencia de comunicación o visualización de la prótesis.			

Diagnóstico Preoperatorio	Criterios menores		Puntaje	Decisión
	Sérico	PCR o Dímero-D	2	>6 infectado
		VSG	1	
	Sinovial	Recuento de Leucocitos elevados o Estereasa leucocitaria elevada.	3	2-5 posiblemente infectado
		Alfa-defensina positiva	3	
		Polimorfonucleares(%) elevados.	2	0-1 no infectado
		PCR elevada Sinovial.	1	

Diagnóstico intraoperatorio	Puntaje pre operativo no concluyente o muestras secas.		Puntaje	Decisión
	Puntaje preoperatorio		-	>6 infectado
	Histología positiva		3	4-5 Posible infección.
	Purulencia positiva		3	
	Un único cultivo positivo.		2	≤ 3 no infectado

Adaptado de: Parvizi J, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. J Arthroplasty. 2018;33(5).

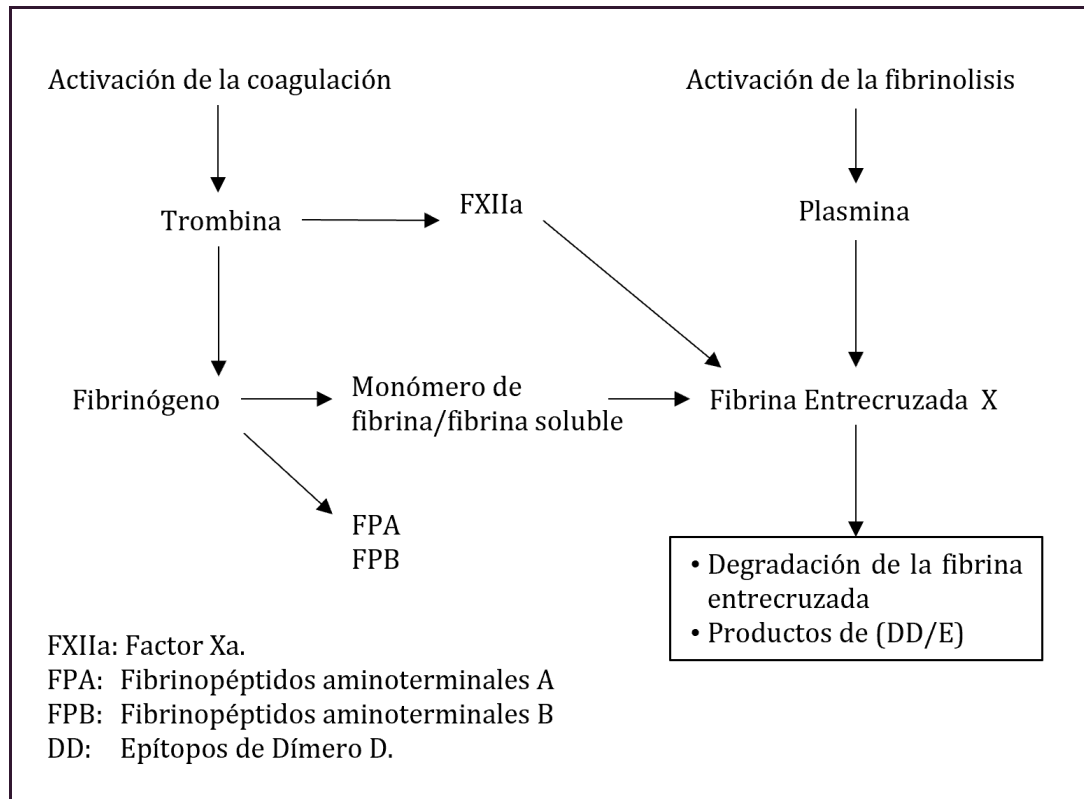
El dímero D

El dímero D es un producto enzimático primario de la degradación de fibrina, producido por entrecruzamiento de la plasmina y la fibrina. Fue descubierto en la década de los 70 y su valor clínico se empezó a describir en los años 90. Este marcador es útil para valorar el estado fibrinolítico (figura 2), adicionalmente puede ser utilizado en otros diagnósticos, siendo necesario el conocimiento de su base fisiopatológica así como también sus ventajas y desventajas para asegurar su adecuado uso clínico (28).

La activación del sistema de coagulación lleva a la formación de trombina. Estas enzimas cortan los fibrinopéptidos aminoterminales A y B del fibrinógeno. La molécula de monómero de fibrina resultante es entonces capaz de polimerizarse en una red de fibrina insoluble. Los

polímeros de fibrina se estabilizan aún más por los enlaces cruzados covalentes introducidos por la acción del factor XIIIa. La plasmina, enzima crucial que activa el sistema fibrinolítico, es responsable de la lisis del coágulo de fibrina reticulado. Esto da lugar a la formación de productos de la degradación de la fibrina solubles entrecruzados que contienen una multitud de epítomos del dímero D (28).

Figura 2. El dímero D como marcador del equilibrio hemostático



Adaptado de: Wakai A, et al. Role of fibrin D-dimer testing in emergency. Emerg Med J. 2003;20(4).

La plasmina, enzima fibrinolítica, es activada de su precursor el plasminógeno a partir de la trombina, el Activador de plasminógeno tisular (tps) y la Pro-Uroquinasa (el cual se activa a uroquinasa cuando se produce la cascada de coagulación); esta la enzima responsable de la fibrinólisis, que a su vez se encuentra neutralizada por α antiplasmina 2, manteniendo la homeostasis de la plasmina. Por otra parte, la principal fuente de la formación del trombo es la fibrina, su degradación gracias a la plasmina produce los productos altamente entrecruzados de la fibrina, entre ellos el dímero D. Estos productos se pueden medir en sangre o se pueden medir en el plasma con la detección de anticuerpos monoclonales contra

los epítomos del dímero D. En conclusión la actividad del dímero D, es un reflejo de la actividad de la coagulación y de la lisis de esta (28).

Ya que diferentes condiciones se asocian con la formación de fibrina, la medición de los niveles séricos de dímero D tiene una baja especificidad (tabla 1). Adicionalmente algunas pruebas de detección de este producto de la degradación de la fibrina, en especial los relacionados con la aglutinación en látex, no son 100% sensibles lo que limita su utilidad como prueba única de detección (28).

Tabla 1. Condiciones asociadas con elevación de la concentración del dímero D

No patológicas	Patológicas
Consumo de cigarrillo	Trauma
Edad	Preeclampsia
Deterioro funcional	Malignidad
Raza negra	Infección
Embarazo	Coagulación intravascular diseminada
Postoperatorio	Anemia de células falciformes
	Tromboembolismo arterial o venoso
	Fibrilación Auricular
	Síndrome Coronario Agudo
	Accidente Cerebrovascular
	Hemorragia de vías digestivas

Fuente: Wakai A, et al. Role of fibrin D-dimer testing in emergency. Emerg Med J. 2003;20(4).

En la actualidad, la medición de los niveles séricos de dímero D es particularmente útil en patologías y fenómenos tromboembólicos como el tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa, e igualmente útiles en el seguimiento de estas patologías, logrando disminución hasta niveles de normalidad a los 3 meses posterior a la presentación de la enfermedad. También se ha descrito su uso en eventos coronarios, accidentes cerebrovasculares y en infección (29,30).

Papel del dímero D en infección articular periprotésica:

El uso dímero D como marcador diagnóstico de infecciones periprotésicas es prometedor. Saxena y cols. en su estudio documentan un aumento del INR en los pacientes con infección periprotésica, siendo los primeros en describir la posible relación de los trastornos de la coagulación y los procesos infecciosos en articulaciones protésicas (31). Posteriormente Shahi y cols. encontraron que los niveles elevados de dímero D tenían una relación muy cercana con la infección periprotésica. Comparándolo con otros marcadores utilizados previamente, el dímero D supera marcadores como la PCR y la VSG, ya describen valores de sensibilidad del 89% y especificidad del 93%, respecto de la sensibilidad del 73% y especificidad del 79% de la VSG y del 78% y 80 % para la PCR respectivamente (5).

Por lo anterior, actualmente el dímero D se utiliza como uno de los criterios en el puntaje diagnóstico para infección periprotésica siendo positivo cuando sus niveles se encuentran por encima de 860 ng/ml (figura 1). Estos datos han sido validados para diferentes poblaciones, sin embargo, no ha sido validada para la población colombiana, además que continúa siendo de gran controversia en la población mundial. Pannu y colaboradores en una publicación reciente comparan 172 pacientes de revisión en artroplastia de rodilla y cadera, con toma de muestra sérica para el dímero D previo al procedimiento quirúrgico, y evalúan la precisión en el diagnóstico de infección periprotésica y la validez del dímero D. Este autor no encuentra relación estadísticamente significativa, describen una sensibilidad alta de 95,9 %, y un alto valor predictivo negativo 90,9%, pero baja especificidad de 32.3% y bajo valor predictivo positivo de 52,8%, con pobre precisión (60%) para infección peri protésica (25).

Sin embargo, el vacío de conocimiento en infecciones es amplio no solo en ortopedia sino también en otras áreas. Comprender los factores de riesgo y las medidas operatorias para evitar las infecciones, continúa siendo una lucha constante para evitar este resultado catastrófico en cirugías ortopédicas, donde no solo invadimos la humanidad del paciente, si no que en muchas ocasiones implantamos materiales inertes en los pacientes favoreciendo el crecimiento bacteriano.

Problema de investigación

El aflojamiento protésico es la segunda causa de falla en artroplastia de cadera y la primera en artroplastia de rodilla en los Estados Unidos, y su etiología puede ser mecánica o infecciosa (7,8). A pesar de que se presenta con cierta frecuencia, la diferenciación entre estas dos causas no siempre es fácil de establecer. Los casos de aflojamiento séptico generan altos costos directos e indirectos a los sistemas de salud, los cuales pueden aumentar por la demora en el diagnóstico, la toma de estudios prescindibles y/o valoraciones no pertinentes (2). Es aquí donde radica la importancia de disponer de pruebas paraclínicas precisas y de fácil acceso que tengan el potencial de mejorar el diagnóstico de las infecciones articulares periprotésicas. Se han descrito múltiples marcadores séricos y sinoviales (32), pero algunos como la esterasa leucocitaria, interleucinas o la α -defensina humana no son accesibles en sistemas de salud como el colombiano.

El dímero D ha mostrado resultados promisorios para el diagnóstico de infecciones articulares periprotésicas. Este marcador es el producto de la degradación de fibrina, el cual cambia sus características de forma muy pronta durante el postoperatorio temprano y usualmente ha sido utilizado para establecer el riesgo de tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. Adicionalmente en situaciones de inflamación, sangrado, traumatismos, cirugía y necrosis, también se produce fibrina y por ende se elevan sus niveles (33,34).

Algunos estudios, describen los cambios en los niveles de dímero D frente a procesos infecciosos o aflojamiento de prótesis articulares (5,25). Este trabajo busca evaluar la capacidad diagnóstica del dímero D para aflojamiento protésico séptico en pacientes que fueron intervenidos para cirugía de revisión de prótesis de cadera o rodilla por aflojamiento en el UMHES Santa Clara durante los años 2016 y 2019.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la capacidad discriminativa de los niveles séricos de dímero D, para diferenciar los casos de aflojamiento séptico de los casos de aflojamiento aséptico?

Justificación

Conocer la relación entre la elevación de los niveles de dímero D y el aflojamiento protésico de cadera y rodilla, permitirá establecer acciones tempranas para el tratamiento de una potencial infección, al ser el aflojamiento una de las características de los procesos infecciosos en los reemplazos articulares. A partir del entendimiento de la fisiopatología del proceso infeccioso protésico articular, y con un diagnóstico precoz se podría disminuir la morbilidad sobre el paciente y potencialmente reducir tanto costos directos (cirugías, pruebas diagnósticas, medicamentos, otros servicios de salud) como indirectos (cuidadores, horas de trabajo perdidas, tareas del hogar perdidas).

Por otra parte, permitirá a los especialistas en ortopedia adquirir una herramienta adicional para orientar el manejo médico del paciente con aflojamiento protésico.

Objetivos

Objetivo principal

Determinar la capacidad diagnóstica de los niveles séricos de dímero D respecto del cultivo intraoperatorio, para diferenciar los casos de aflojamiento protésico séptico, en una cohorte de pacientes con artroplastia de cadera y rodilla que requirieron cirugía de revisión en la UMHES Santa Clara, durante los años 2016 a 2019.

Objetivos secundarios

- Establecer las diferencias en las características clínicas entre los casos de estudio con aflojamiento protésico aséptico y séptico.
- Caracterizar el perfil microbiológico de los casos operados con aflojamiento protésico séptico.
- Comparar los niveles de biomarcadores séricos (dímero D, PCR y VSG) en la muestra de estudio.
- Establecer un punto de corte del dímero D para discriminar aflojamiento séptico vs. aséptico.
- Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del dímero D.

Metodología

Tipo de estudio y diseño general

Estudio de pruebas diagnósticas. Se evaluó el desempeño diagnóstico del dímero D en una cohorte de casos con aflojamiento protésico atendidos en la UMHES Santa Clara entre el 01/01/2016 y el 31/12/2019, a partir de la información disponible de los registros de la historia clínica de la institución.

Población y tamaño de la muestra

Pacientes mayores de edad con diagnóstico de aflojamiento protésico de cadera y rodilla que fueron valorados en la UMHES Santa Clara y requirieron cirugía de revisión de prótesis por este diagnóstico. Se compararon los casos en los que se confirmó la presencia de infección con cultivo intraoperatorio contra los casos cuyo cultivo fue negativo.

Tamaño de la muestra

Se utilizó el método que describe Sánchez para el cálculo de tamaño de la muestra (35). De acuerdo al trabajo de Shahi (5) la sensibilidad de los niveles séricos de dímero D para el diagnóstico de infección periprotésica es del 89%. Se decide evaluar si la sensibilidad de esta misma prueba, aplicada a los pacientes seleccionados, difiere de los resultados descritos por Shahi. Se busca estimar que la sensibilidad de esta prueba sea de al menos el 79%.

Se utiliza la siguiente función para calcular el tamaño de muestra, con un nivel de significación (α | error tipo I) del 10% y un poder ($1-\beta$ | error tipo II) del 20%, así:

$$N = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{[\pi_1(1 - \pi_1)]} + Z_{1-\beta} \sqrt{[\pi_2(1 - \pi_2)]} \right\}^2}{\delta^2}$$

Los valores para calcular la muestra dentro de la función serían los siguientes:

- $\pi_1 = 0,89$ | Sensibilidad de la prueba de referencia
- $\pi_2 = 0,79$ | Sensibilidad estimada para la prueba en el estudio
- $\delta = 0,10$ | Diferencia de la sensibilidad de referencia y la esperada

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,644$ | Valor Z para el nivel de significancia seleccionado (10%)
- $Z_{1-\beta} = 0,841$ | Valor Z para el nivel de poder seleccionado (20%)

Luego de reemplazar los valores dentro de la ecuación se obtuvo un tamaño de muestra de 74 casos en los que hay que aplicar el dímero D para encontrar una diferencia significativa.

Se realizó un muestreo por conveniencia incluyendo todos los casos que cumplían con los criterios de selección, hasta completar el tamaño de muestra.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de edad, con antecedente de reemplazo articular por cualquier causa, que requirieron cirugía de revisión de prótesis por aflojamiento
- Presencia de al menos una muestra de tejido enviada a cultivo tomada durante el procedimiento quirúrgico de revisión

Criterios de exclusión

- Pacientes sin historia clínica o con registros incompletos.
- Intervenciones quirúrgicas no realizadas en la UMHES Santa Clara.

Variables

Se seleccionó como variable dependiente el diagnóstico confirmado por cultivo de aflojamiento protésico séptico de cadera y rodilla. Se analizaron variables clínicas y de laboratorio como variables independientes (tabla 2).

Tabla 2. Tabla operacional de las variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de medida	Codificación	Categorización
Sexo	Condición sexual biológica	Cualitativa	Nominal	1, 2	SEXO	1=Femenino 2=Masculino
Edad	Edad cronológica del paciente	Cuantitativa	Continua	Años	EDAD	# de años
Motivo de la primera artroplastia	Causa por la cual fue realizado el reemplazo articular inicial al caso	Cualitativa	Nominal	1, 2	CAPRAR	1=Artrosis primaria 2=Otras artrosis
Antecedentes médicos	Otras condiciones patológicas diagnosticadas al paciente	Cualitativa	Nominal	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	ANTMED	1=Enf. Reumatológica (AR, LUPUS) 2=HTA 3=EPOC 4=Enf. odontológica 5=Diabetes 6=Enf. Renal Crónica 7=Hipotiroidismo 8=Osteoporosis 9=Tabaquismo
Índice de masa corporal	Razón entre la masa y la talla del caso	Cuantitativa	Continua	Kg/m ²	IMC	#
Albumina	Niveles séricos de albumina	Cuantitativa	Continua	g/dL	ALBUM	#
Fecha de cirugía	Fecha en la que se practicó la cirugía de revisión al caso	Cuantitativa	Continua	Fecha	FCHIN	dd/mm/aaaa
Articulación para revisar	Articulación afectada que requirió cirugía de revisión	Cualitativa	Nominal	1, 2	ARTREV	1=Cadera 2=Rodilla
Lateralidad de la cirugía	Lateralidad del procedimiento quirúrgico	Cualitativa	Nominal	1, 2	LATCX	1=Izquierda 2=Derecha
Tiempo desde primera cirugía hasta revisión	Años transcurridos desde artroplastia inicial hasta cirugía de revisión	Cuantitativa	Continua	Años	TIEREV	# de años
Dímero D. Preoperatorio	Niveles séricos de dímero D antes de la cirugía de revisión	Cuantitativa	Continua	ug/mL	DIDPRE	#
PCR Preoperatorio	Niveles séricos de PCR antes de la cirugía de revisión	Cuantitativa	Continua	mg/dL	PCRPRE	#
VSG Preoperatorio	Niveles séricos de VSG antes de la cirugía de revisión	Cuantitativa	Continua	mm/hora	VSGPRE	#
Resultado de cultivo	Reporte de crecimiento bacteriano en muestra de tejido intraoperatoria	Cualitativa	Nominal	0, 1	RESCUL	0=Negativo 1=Positivo
Tipo de bacteria aislada	Clasificación del germen aislado según coloración de gram	Cualitativa	Nominal	1, 2, 3	CLAGRA	1=Bacilos gram neg. 2=Cocos gram pos. 3=Bacilos gram pos.
Germen aislado	Nombre técnico del germen aislado	Cualitativa	Cadena	Texto	GERAIS	Texto
Infección polimicrobiana	Presencia de dos o más gérmenes el resultado de cultivo	Cualitativa	Nominal	0, 1	INFPOL	0=No 1=Si

Fuente: (Autor)

Hipótesis

Operacional

- H0: Los niveles séricos elevados de dímero D no son útiles para el diagnóstico del paciente con aflojamiento protésico séptico.
- H1: Los niveles séricos elevados de dímero D son útiles para el diagnóstico del paciente con aflojamiento protésico séptico.

Instrumentos y recolección de la información

La información se recolectó en una hoja de cálculo de Microsoft Excel a partir de la revisión de la historia clínica institucional de la UMHES Santa Clara de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La información electrónica y el instrumento para la recolección de datos fueron archivados de forma segura por el equipo investigador.

Plan de Análisis de la información

La información obtenida se analizó mediante el software estadístico *IBM SPSS Statistics® ver. 21*. Los resultados se presentan como informe escrito, gráficos o tablas según corresponda. El plan de análisis se muestra en detalle en la tabla 3 de acuerdo con los objetivos específicos del estudio y el tipo de variable. Las medidas tomadas para garantizar la calidad de la información, control de sesgos y errores, se referencian en la tabla 4.

Tabla 3. Análisis estadístico según los objetivos de estudio

Objetivo	Procedimiento
- Establecer las diferencias en las características clínicas entre los casos de estudio con aflojamiento protésico aséptico y séptico. - Caracterizar el perfil microbiológico de los casos operados con aflojamiento protésico séptico. - Comparar los niveles de biomarcadores séricos (dímero D, PCR y VSG) en la muestra de estudio.	Para las variables de naturaleza cuantitativa se obtendrán medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se evalúan diferencias estadísticas entre los grupos, usando pruebas t-student para muestras independientes o U de Mann-Whitney si cumplen criterios de normalidad o no. Para las variables de naturaleza cualitativa se obtendrán frecuencias y proporciones, la comparación de proporciones de muestras independientes se realizará con pruebas de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher según los valores esperados para cada variable.
- Establecer un punto de corte del dímero D para discriminar aflojamiento séptico vs. aséptico. - Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del dímero D.	Mediante el análisis de la curva ROC se evaluará la capacidad discriminativa de las pruebas de laboratorio seleccionadas para el diagnóstico de aflojamiento protésico séptico. De acuerdo con los resultados obtenidos se determinará el punto de corte en el que se alcance la sensibilidad y especificidad más alta. Se calculará la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratios.

ROC: Receiver Operating Characteristic Curve

Tabla 4. Control de sesgos y errores

Descripción			Forma de control
Sesgos	Selección	Selección de pacientes con diagnóstico o procedimiento diferente	Los pacientes seleccionados son valorados e intervenidos en una misma institución clínica bajo un programa estandarizado de atención y de seguridad clínica.
	Información	Información incompleta	Se eliminarán de la muestra aquellos sujetos cuya información sea incompleta o inconsistente de acuerdo con los criterios de selección
Errores	Observador	Deficiencias al momento de diligenciar la base de datos con la información correspondiente	Capacitación de los investigadores que realizaron la recolección de datos y estandarización en el manejo de la base de datos de recolección de la información

Fuente: (Autor)

Aspectos éticos

Se garantizaron los aspectos éticos en investigación siguiendo los principios básicos de autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. De acuerdo con las normas científicas y técnicas dictadas en la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, se identifica al estudio como una investigación **Sin Riesgo**.

La información se obtuvo de una fuente de datos secundaria y la identidad de los sujetos de estudio no se tomó en cuenta. No es necesario obtener consentimiento informado (párrafo primero del artículo 16; capítulo 1; título III; de la resolución 008430).

La UMHES Santa Clara aportó los pacientes e información para la estructuración de la base de datos, a partir de los registros de las historias clínicas; adicionalmente aportó las instalaciones y recursos técnicos requeridos durante el estudio. El investigador principal asumió los costos referentes al análisis de los datos, la publicación y divulgación de la información.

Los resultados del estudio se publicarán como evidencia científica respetando la integridad del paciente manteniendo la información anónima. Los datos se almacenaron de manera segura y cumpliendo los principios que se estipulan en la declaración de Helsinki respecto al acceso a la información de los pacientes, confidencialidad, información anónima, integridad de la información, documentación, administración y políticas.

La información generada a partir de los resultados del estudio será utilizada para adoptar medidas de gestión médica, mejorando los procesos de atención y favoreciendo de manera indirecta al sujeto estudio y la comunidad. No existe riesgo para el sujeto estudio.

No existe conflicto de interés para los investigadores con relación a los resultados del estudio. Se hará reconocimiento de la UMHES Santa Clara en el producto final (artículo científico y presentación en congresos).

El Comité de Ética en Investigación de la UMHES Santa Clara aprobó el Protocolo de investigación mediante el acta número **No. 11-2020** disponible en el archivo de la institución.

Administración del proyecto

Recursos

Los recursos utilizados para la culminación de este estudio en cuanto a logística, infraestructura e insumos aportados por el autor principal del trabajo; al igual que el talento humano para la recolección, tabulación y análisis de la información.

Figura 3. Presupuesto

Presupuesto global por fuentes de financiación				
	TOTAL	Contrapartida HSC	Contrapartida otros	
Gastos Personal	\$ 6.455.510			
Equipos	\$ -			
Software	\$ 1.998.000			
Materiales	\$ 152.000			
Bibliografía	\$ 300.000			
Publicaciones y Patentes	\$ 500.000			
Desplazamiento	\$ 400.000			
Subtotal	\$ 9.805.510	\$ -	\$ -	
Imprevistos (5%)	\$ 490.275	\$ -	\$ -	
Administración (10%)	\$ 980.551	\$ -	\$ -	
Total	\$ 11.276.336	\$ -	\$ -	

Fuente: Autor

Cronograma

Figura 4. Cronograma

No.	Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7
1	Concepción de la idea preliminar, Planteamiento del Problema de Investigación							
2	Planteamiento de la pregunta de investigación y los objetivos							
3	Revisión de la literatura y construcción del Marco Teórico							
4	Definición de la Hipótesis y las variables							
5	Selección Metodología de Investigación							
6	Definición de las Intervenciones y la Medición (Selección o Elaboración de Instrumentos de Medición)							
7	Presentación del Proyecto ante el Comité de Prácticas Clínicas y Ética en Investigación							
8	Recolección y Sistematización de datos							
9	Análisis de datos							
10	Resultados y Conclusiones							
11	Elaboración de producto final							

Fuente: Autor

Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron 764 procedimientos quirúrgicos por el grupo de Reemplazos Articulares de la UMHES Santa Clara (tabla 5). Respecto del total de cirugías, la proporción de cirugías de revisión por aflojamiento protésico fue del 10,8% en caderas y del 7,5% en rodillas.

Tabla 5. Procedimientos quirúrgicos realizados por el grupo de Reemplazos Articulares de la UMHES Santa Clara

Cirugía	Cadera	Rodilla
Total	497 (100,0)	267 (100,0)
Reemplazo articular primario	401 (80,7)	232 (86,9)
Cirugía de revisión	96 (19,3)	35 (13,1)
Aflojamiento aséptico	25 (5,0)	14 (5,3)
Aflojamiento séptico	29 (5,8)	6 (2,2)
Otras causas	42 (8,5)	15 (5,6)

Se presentan resultados para cada categoría en frecuencias y proporciones.

Se identificaron 74 casos que cumplieron con los criterios de selección en 63 pacientes. El 63,5% (n=47) de los casos fueron de sexo femenino y el promedio de edad de la muestra fue de $62,6 \pm 11,1$ años. En 54 casos se realizó cirugía de revisión por aflojamiento en prótesis de cadera y en 20 casos en prótesis de rodilla; y la lateralidad del procedimiento fue derecha en el 52,7% de los casos. De acuerdo con los registros de la historia clínica, en el 40,5% de los casos la primera artroplastia se realizó por artrosis primaria (tabla 6).

De los pacientes seleccionados con cirugía de revisión por aflojamiento, en 3 casos se realizó revisión protésica bilateral en tiempos diferentes, 9 casos corresponden a una segunda revisión y en 59 casos ha sido la única revisión practicada.

Tabla 6. Motivos para el primer reemplazo articular en la muestra de pacientes

Motivo	Cadera (n=54)	Rodilla (n=20)
Artrosis primaria	18 (33,3)	15 (75,0)
Otras causas de artrosis	36 (66,7)	5 (25,0)
Artritis reumatoidea	1	3
Secuelas artritis séptica osteomielitis	1	2
Artrosis postraumática	2	-
Pinzamiento femoroacetabular	2	-
Fractura	5	-
Secuelas displasia de cadera	25	-

Se presentan resultados en frecuencias y proporciones en paréntesis.

De acuerdo con las características clínicas, demográficas y de los antecedentes médicos de los casos de la muestra, no existe ninguna relación entre el sexo, la edad, el motivo de la artroplastia inicial y tiempo transcurrido desde esta, ni con los antecedentes médicos del caso con el desarrollo de un aflojamiento séptico de la prótesis (tabla 7).

Tabla 7. Descriptivos de la muestra de pacientes con cirugía de revisión de prótesis

Variable	Aflojamiento aséptico (n=39)	Aflojamiento séptico (n=35)	Valor p
Sexo femenino	29 (74,4)	18 (51,4)	0,052*
Edad (años)	61,7 ± 10,7	63,6 ± 11,4	0,461 [‡]
Motivo de artroplastia inicial (artrosis primaria)	18 (46,2)	15 (42,9)	0,776*
Tiempo desde la artroplastia inicial (años)	6,8 ± 6,9	7,1 ± 7,0	0,860 [‡]
Índice de masa corporal	27,3 ± 4,9	25,8 ± 4,2	0,158 [‡]
Enfermedad reumatológica	8 (20,5)	4 (11,4)	0,290*
Hipertensión arterial	14 (35,9)	9 (25,7)	0,345*
EPOC	4 (10,3)	2 (5,7)	0,677 [†]
Enfermedad odontológica	9 (23,1)	9 (25,7)	0,792*
Diabetes Mellitus	5 (12,8)	4 (11,4)	0,570 [†]
Enfermedad renal crónica	1 (2,6)	2 (5,7)	0,600 [†]
Hipotiroidismo	2 (5,1)	6 (17,1)	0,099 [†]
Osteoporosis	3 (7,7)	1 (2,9)	0,617 [†]
Tabaquismo	1 (2,6)	1 (2,9)	0,726 [†]

Se presentan resultados para cada categoría en frecuencias y proporciones en paréntesis, y promedios ± desviación estándar. *Prueba Chi². [†] Prueba exacta de Fisher. [‡] Prueba t-student para muestras independientes

Perfil microbiológico de los casos con aflojamiento protésico séptico

Los casos seleccionados de la muestra se clasificaron según el resultado del cultivo de tejido intraoperatorio en dos grupos: casos de cirugías de revisión por aflojamiento aséptico y casos de cirugías de revisión por aflojamiento séptico. El cultivo fue positivo en el 47,3% de los casos de la muestra (n=35), y en 12 casos se identificó una infección polimicrobiana. Las infecciones por cocos gram positivos fueron las más frecuentes (25/35 casos), seguidas por los bacilos gram negativos (11/35 casos) y menos frecuentes por bacilos gram positivos (8/35 casos); la tabla 8 registra los gérmenes aislados y sus frecuencias. Para los casos tratados en la UMHES Santa Clara, la prevalencia de aflojamiento séptico en prótesis de cadera fue 5,8% y en prótesis de rodilla 2,2% (tabla 4).

Tabla 8. Aislamiento microbiológico en los casos de cirugía de revisión por aflojamiento séptico

Bacilos gram negativos	11	Cocos gram positivos	25	Bacilos gram positivos	8
<i>Proteus mirabilis</i>	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	<i>Propionibacterium acnes</i>	7
<i>Serratia marcescens</i>	3	<i>Staphylococcus aureus</i>	6	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	2	<i>Enterococcus faecalis</i>	4		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	<i>Enterococcus faecium</i>	4		
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	2	<i>Kocuria rhizophila</i>	1		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	<i>Staphylococcus auricularis</i>	1		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	<i>Staphylococcus caprae</i>	1		
		<i>Staphylococcus intermedius</i>	1		
		<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1		
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	1		
		<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	1		

Se presentan resultados en frecuencias absolutas para cada germen identificado. En 12 casos de la muestra se confirmó la presencia de infección polimicrobiana

Se obtuvieron las pruebas de laboratorio de dímero D, PCR y VSG en los casos estudiados, antes de la cirugía de revisión. Las concentraciones de dímero D, PCR y VSG fueron mayores en los casos con aflojamiento protésico séptico. Sin embargo, solo se encontraron diferencias con significancia estadística para las concentraciones de dímero D y PCR (tabla 9).

Tabla 9. Comparación de los valores de laboratorio entre los grupos de estudio

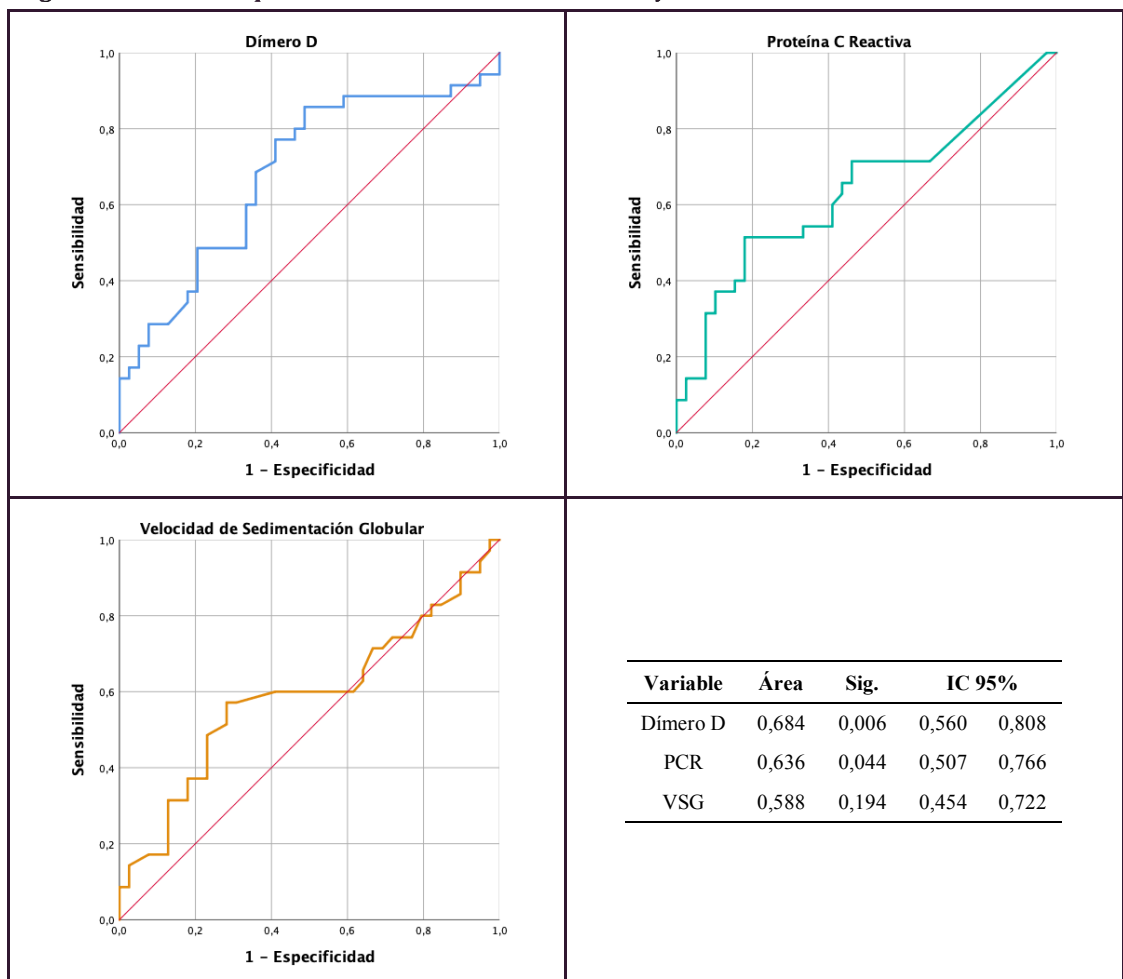
Variable	Aflojamiento aséptico (n=39)	Aflojamiento séptico (n=35)	Valor p
Dímero D (ug/mL)	0,60 (0,19 a 3,76)	1,20 (0,05 a 4,00)	0,006*
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0,63 (0,24 a 13,26)	1,60 (0,50 a 31,81)	0,041*
Velocidad de Sedimentación Globular (mm/h)	22,12 (0,89 a 56,00)	27,00 (2,00 a 104,00)	0,193*

Se presentan resultados para cada variable en mediana y rango en paréntesis. *Prueba U de Mann-Whitney.

Análisis de la curva ROC y estimación del punto de corte

Se utilizó la curva ROC para determinar la exactitud diagnóstica y la capacidad de predicción de la presencia de infección en los pacientes con aflojamiento protésico, en las pruebas de laboratorio estudiadas. Para el dímero D y la PCR, el área bajo la curva ROC fue 0,684 y 0,636 respectivamente, indicando una capacidad baja para discriminar casos de aflojamiento protésico séptico (figura 5). De acuerdo con el índice de Youden, el punto de corte para los niveles de dímero D fue de 0,81 $\mu\text{g/mL}$; con este punto de corte, la sensibilidad y especificidad fue de 68,6% y 64,1% respectivamente para el diagnóstico de aflojamiento periprotésico séptico. De igual forma, para la PCR el punto de corte fue 1,12 mg/dL con una sensibilidad del 60,0% y especificidad 59,0%. Para la VSG la curva ROC no fue significativa.

Figura 5. Curva ROC para los marcadores dímero D, PCR y VSG



Sig: Significancia. IC: Intervalo de confianza. PCR: Proteína C Reactiva. VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

Desempeño diagnóstico del dímero D según el punto de corte calculado

Para el diagnóstico de aflojamiento protésico séptico en esta muestra de pacientes, el dímero D muestra valores bajos de sensibilidad y especificidad. A su vez el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, son bajos (tabla 10).

Tabla 10. Desempeño diagnóstico del dímero D según el punto de corte (0,81 ug/mL)

	Aflojamiento protésico aséptico	Aflojamiento protésico séptico	Total
Dímero D (-)	25	11	36
Dímero D (+)	14	24	38
Total	39	35	74
Sensibilidad	0,686	LR positivo	1,910
Especificidad	0,641	LR negativo	0,490
VPN	0,694		
VPP	0,632		

Punto de corte 0,81 ug/mL. VPN: Valor Predictivo Negativo. VPP Valor Predictivo Positivo. LR: Likelihood Ratio

Discusión

Actualmente, la infección periprotésica se ha convertido en un desafío diagnóstico y terapéutico para los cirujanos ortopedistas. A medida que la población envejece, proporcionalmente se ha visto un incremento de artroplastias a nivel mundial generando gastos directos e indirectos cada vez mayores para la salud global (2). Aunque los métodos de prevención de infecciones se desarrollan y mejoran continuamente, aun se describen tasas de infección periprotésicas del 2,0% y 2,4% para artroplastias de cadera y rodilla (7,8).

Evidencia reciente sugiere que la infección activa e inflamación persistente pueden llevar a la activación del sistema de coagulación y la formación de productos de degradación de la fibrina (31,36). En 2018, Parvizi y cols. desarrollan los criterios para el diagnóstico de infecciones en prótesis articulares, en donde incluye la utilización de nuevos paraclínicos como el alfa-defensina, poco accesible en nuestra población, y el dímero D (6). Este último marcador sérico ha mostrado resultados prometedores como método diagnóstico (5,37), y es una prueba cuyo acceso es mayor en Colombia. Shahi y cols. reportaron que los niveles séricos de dímero D tenían una sensibilidad y especificidad del 89% y 93% respectivamente con un punto de corte de 850ng/mL para el diagnóstico de infección periprotésica (5). Del mismo modo, Qin y cols. reportan una sensibilidad del 92% y especificidad del 74% para el diagnóstico de infección periprotésica con niveles de dímero D superiores a 1170 mg/mL (37). Sin embargo, trabajos recientes han descrito que el dímero D tiene un valor limitado para el diagnóstico de infección periprotésica comparado con los marcadores inflamatorios tradicionales (25,38,39).

Los resultados de este estudio evidencian un aumento significativo de los niveles de séricos del dímero D y PCR en los pacientes con aflojamiento protésico de etiología infecciosa respecto de los casos con aflojamiento mecánico aséptico. Mediante el análisis de la curva ROC se evaluó la capacidad de los niveles de dímero D y de PCR para el diagnóstico de infección periprotésica, encontrando que estas pruebas tienen una capacidad baja para discriminar casos de aflojamiento protésico séptico en esta muestra de pacientes. Para la VSG no se encontraron significancias estadísticas entre los dos grupos de estudio. Estos hallazgos no permiten identificar un punto de corte óptimo para el diagnóstico de infección

periprotésica con ninguna de las tres pruebas; y al comparar los resultados, el dímero D no muestra ser superior a la PCR.

Al respecto Hao y cols., en un estudio retrospectivo en el que incluyen 136 pacientes con infección periprotésica, reportan para el dímero D un área bajo la curva ROC de 0,728 y un punto de corte 0,41 mg/L (sensibilidad 75.8%, especificidad 67.0%, VPP 42.4% y VPN 89.6%) (38). De la misma manera Xu y cols., en otro estudio retrospectivo con 318 pacientes, reportan para el dímero D un área bajo la curva ROC de 0.617 y un punto de corte de 1.02 mg/L (sensibilidad 68.29%, especificidad 50.70%, VPP 44.09% y VPN 74.23%) (39). Pannu y cols. en su estudio que incluye 172 pacientes, reporta un área bajo la curva ROC de 0.742 y un punto de corte de 2,300 ng/mL (sensibilidad 95.9%, especificidad 32.3%, VPP 52.8% y VPN 90.9%) (25). Teniendo en cuenta el área bajo la curva ROC, reportada por estos autores, la capacidad del dímero D para el diagnóstico de infección periprotésica es aceptable o baja. Estos autores coinciden en que los niveles de dímero D tienen un valor limitado en el diagnóstico de infección periprotésica, sin embargo, son trabajos retrospectivos y los autores mencionados plantean la necesidad de nuevos estudios prospectivos estandarizando la medición del dímero D y el seguimiento de esta prueba para evaluar su comportamiento en el tiempo.

Al evaluar los microorganismos aislados en los cultivos positivos de esta muestra de pacientes, se identifica que las infecciones más frecuentes fueron por cocos gram positivos, seguidas por bacilos gram negativos y con menor frecuencia bacilos gram positivos; adicionalmente en el 34% de los casos se documentó una infección polimicrobiana. Estos resultados son similares a los descritos en la literatura por Tande y cols, quienes reportan una mayor incidencia de infecciones por cocos gram positivos (*S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos), que contribuyen entre el 50 y el 60% de las infecciones periprotésicas, mientras que los estreptococos y enterococos representan aproximadamente el 10% de los casos (40). El *Staphylococcus epidermidis* fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia en esta muestra de pacientes. Acerca de este, se ha descrito que es el patógeno que produce infección periprotésica con mayor frecuencia (41,42). En el trabajo mencionado previamente de Xu y cols., se aisló al *S. epidermidis* en el 35% de los casos, además describe que en estos casos los niveles séricos de dímero D, PCR y VSG son inferiores respecto del

resto de patógenos productores de infecciones periprotésicas (39). Al respecto Hischebeth afirma que los casos de infección por *S. epidermidis* en prótesis articulares son infecciones con bajas tasas de crecimiento; además, la formación de biopelículas les permite eludir la respuesta inflamatoria e inmunitaria lo que podría explicar los niveles más bajos de biomarcadores séricos en estos casos (43).

Son varias las limitaciones para tener en cuenta en este estudio. Es un estudio retrospectivo cuyo diseño presenta sesgos inherentes, incluyendo la no estandarización en la toma y procesamiento de los marcadores séricos. El tamaño de esta muestra es reducido, particularmente para estudios de pruebas diagnósticas, y sumado al diseño del estudio, no permiten extrapolar estos resultados a la población. Es necesario confirmar estos resultados con estudios prospectivos incluyendo cohortes de otras instituciones.

Conclusiones

El dímero D tiene una capacidad baja para discriminar los casos de aflojamiento protésico séptico en esta muestra de pacientes. Asimismo, el dímero D no parece ser superior a la PCR para el diagnóstico en mención. Hasta el momento no existe la evidencia necesaria que soporte el uso del dímero D para el diagnóstico de prótesis articulares infectada.

Bibliografía

1. Parvizi J, Ghanem E, Azzam K, Davis E, Jaber F, Hozack W. Periprosthetic infection : Are current treatment strategies adequate ? *Acta Orthop Belg.* 2008;74(6):793–800.
2. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the united states. *J Arthroplasty.* 2012;27(8 SUPPL.):61–5.
3. Everhart JS, Altneu E, Calhoun JH. Medical comorbidities are independent preoperative risk factors for surgical infection after total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(10):3112–9.
4. Alvand A, Rezapoor M, Parvizi J. The Role of biomarkers for the diagnosis of implant-related infections in Orthopaedics and Trauma. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer; 2017. p. 69–79.
5. Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation. *J Bone Jt Surg - Am Vol.* 2017;99(17):1419–27.
6. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* 2018;33(5):1309-1314.e2.
7. Gwam CU, Mistry JB, Mohamed NS, Thomas M, Bigart KC, Mont MA, et al. Current epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States: National Inpatient Sample 2009 to 2013. *J Arthroplasty.* 2017;32(7):2088–92.
8. Delanois RE, Mistry JB, Gwam CU, Mohamed NS, Choksi US, Mont MA. Current Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* 2017;32(9):2663–8.
9. Gehrke T, Parvizi J. Proceedings of the international consensus meeting on periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014;29(2):4.
10. Corona Pérez-Cardona PS. Diagnóstico microbiológico en las infecciones periprotésicas de cadera y rodilla: Implicaciones en el tratamiento quirúrgico de las prótesis infectadas. *Universitat Autònoma de Barcelona;* 2015.
11. Scuderi GR, Scott WN, Tchejeyan GH. The Insall legacy in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;392(392):3–14.
12. Sarmiento A. Sir John Charnley and his legacy to total hip arthroplasty, 1970-1993. *Curr Orthop Pract.* 2014;25(2):115–8.
13. 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(9):641–9.
14. Fogelberg E V, Zitzmann EK, Stinchfield FE. Prophylactic penicillin in orthopaedic surgery. *J Bone Jt Surg.* 1970;52(1):95–8.
15. Petty W, Bryan RS, Coventry MB, Peterson LF. Infection after total knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 1975;6(4):1005.
16. Bittar ES, Petty W. Girdlestone arthroplasty for infected total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1982;No. 170(170):83–7.
17. Costerton JW, Geesey GG, Cheng KJ. How bacteria stick. *Sci Am.* 1978;238(1):86–95.
18. Scott IR, Stockley I, Getty CJM. Exchange arthroplasty for infected knee replacements. A new two-stage method. *J Bone Jt Surg - Ser B.* 1993;75(1):28–31.
19. Wongworawat MD. Clinical faceoff: One-versus two-stage exchange arthroplasty for prosthetic joint. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(6):1750–3.
20. Abu-Lail NI, Beyenal H. Characterization of Bacteria-Biomaterial Interactions, from a Single Cell to Biofilms. In: *Characterization of Biomaterials.* Elsevier; 2013. p. 207–53.

21. Ortega-Peña S, Franco-Cendejas R. Importancia médica del biofilm de *Staphylococcus epidermidis* en las infecciones de prótesis articular. *Invest Discap.* 2014;3(3):106–13.
22. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(2):412–8.
23. Yuwen P, Chen W, Lv H, Feng C, Li Y, Zhang T, et al. Albumin and surgical site infection risk in orthopaedics: A meta-analysis. *BMC Surg.* 2017;17(1):7.
24. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017;32(9):2628–38.
25. Pannu TS, Villa JM, Patel PD, Riesgo AM, Barsoum WK, Higuera CA. The Utility Of Serum D-Dimer For The Diagnosis Of Periprosthetic Joint Infection In Revision Total Hip And Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2020;
26. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhav A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet.* 2016;387(10016):386–94.
27. Ting, Nicholas T, Della Valle CJ. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection—An Algorithm-Based Approach. *J Arthroplasty.* 2017;32(7):2047–50.
28. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency. *Emerg Med J.* 2003;20(4):319–25.
29. Lagerstedt CI, Fagher BO, Olsson CG, Öqvist BW, Albrechtsson U. Need for Long-Term Anticoagulant Treatment in Symptomatic Calf-Vein Thrombosis. *Lancet.* 1985;326(8454):515–8.
30. Rodelo JR, De La Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1991–9.
31. Saxena A, Baratz M, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection Can Cause Abnormal Systemic Coagulation. *J Arthroplasty.* 2011;26(1):50-57.e1.
32. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: Has the Era of the Biomarker Arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(11):3254–62.
33. Lee YS, Lee YK, Han SB, Nam CH, Parvizi J, Koo KH. Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: A baseline for the diagnosis of the early postoperative infection. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):36.
34. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):296–304.
35. Sánchez Pedraza R, Echeverry Raad J. Aspectos sobre diseño y tamaño de muestra en estudios de pruebas diagnósticas. *Rev la Fac Med.* 2001;49(3):175–80.
36. Schwameis M, Steiner MM, Schoergenhofer C, Lagler H, Buchtele N, Jilma-Stohlawetz P, et al. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: A prospective controlled cohort study. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):782–6.
37. Qin L, Li F, Gong X, Wang J, Huang W, Hu N. Combined Measurement of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels: Highly Accurate for Diagnosing Chronic Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2020;35(1):229–34.
38. Hao W, Zhichao M, Liping P, Heng L, Xin Y, Yongping C. Plasma Fibrinogen Performs Better than Plasma D-Dimer and Fibrin Degradation Product in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Determination of Reimplantation Timing. *J Arthroplasty.* 2020;
39. Xu H, Xie J, Huang Q, Lei Y, Zhang S, Pei F. Plasma Fibrin Degradation Product and D-Dimer Are of Limited Value for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2019;34(10):2454–60.
40. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):302–45.

41. Nilsdotter-Augustinsson Å, Koskela A, Öhman L, Söderquist B. Characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from patients with infected hip prostheses: Use of phenotypic and genotypic analyses, including tests for the presence of the *ica* operon. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(4):255–65.
42. Bogut A, Niedźwiadek J, Strzelec-Nowak D, Plewik D, Mazurkiewicz T, Marczyński W, et al. Characterization of *Staphylococcus Epidermidis* isolates cultured from patients with infected hip prostheses. *Heal Probl Civiliz*. 2018;12(2):132–8.
43. Hischebeth GT, Randau TM, Ploeger MM, Friedrich MJ, Kaup E, Jacobs C, et al. *Staphylococcus aureus* versus *Staphylococcus epidermidis* in periprosthetic joint infection—Outcome analysis of methicillin-resistant versus methicillin-susceptible strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(2):125–30.