

Artículo original

El factor de necrosis tumoral α como biomarcador de infección en las artroplastias totales de rodilla

Chana-Rodríguez F,* Guisáosla-Zulueta MC,** De las Heras Sánchez-Heredero J,***
Villanueva-Martínez M,**** Calvo-Haro JA,***** Vaquero-Martín J*****

Hospital General Universitario «Gregorio Marañón»

RESUMEN. *Antecedentes:* Los organismos han tenido que adaptarse gracias al desarrollo de mecanismos de defensa a un entorno natural adverso causante de estrés agudo y crónico. Esta respuesta adaptativa que intenta proteger a las células contra agresiones letales, asocia la formación de sus sistemas de defensa. *Material y métodos:* Estudio piloto prospectivo observacional descriptivo con componentes analíticos donde se determinan los niveles basales preoperatorios en 35 pacientes sometidos a una artroplastía total de rodilla por presentar gonartrosis. A la vez se estudian 10 pacientes diagnosticados con artroplastía total de rodilla infectadas. Para encontrar diferencias y buscar posibles asociaciones se usó el test U de Mann-Whitney o el test de Fisher para comparar las variables entre el grupo de pacientes no infectados y el grupo con complicación de infección. *Resultados:* Encontramos una diferencia estadísticamente significativa, mostrando niveles superiores en los pacientes infectados, en el fibrinógeno, velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, FNT α y temperatura, no teniendo utilidad clínica esta última. *Conclusiones:* En ausencia de una especificidad diagnóstica las determinaciones combinadas de los reactantes

ABSTRACT. *Background:* Thanks to defense mechanisms, organisms have had to adapt themselves to an adverse natural setting that causes acute and chronic stress. This adaptive response that tries to protect the cells against lethal insults uses its own defense systems. *Material and methods:* Prospective, observational, descriptive pilot study with analytic components to determine the baseline preoperative TNF levels of 35 patients undergoing total knee arthroplasty due to gonarthrosis. Ten patients with a diagnosis of infected total knee arthroplasty were also included. In order to find differences and possible associations, the Mann-Whitney U test or the Fisher test was used to compare the variables between the non-infected group of patients and the group with the infection complication. *Results:* We found a statistically significant difference; higher levels of fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, TNF- α and temperature were found in the infected patients; temperature was not clinically relevant. *Conclusions:* In the absence of a diagnostic specificity, the combined determinations of acute phase reactants may be useful to detect the presence and intensity of the inflammatory and infectious processes.

Nivel de evidencia: IV (Act Ortop Mex, 2010)

* Doctor en Medicina, Médico Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, Facultativo Especialista. Profesor Asociado Universidad Complutense de Madrid.

** Doctora en Medicina, Médico Especialista en Medicina Interna, Facultativa Especialista, Profesora Asociada Universidad Complutense de Madrid.

*** Licenciado en Medicina. Médico Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, Facultativo Especialista.

**** Doctor en Medicina. Médico Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, Facultativo Especialista. Profesor Asociado Universidad Complutense de Madrid.

***** Doctor en Medicina. Médico Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, Jefe de Servicio. Profesor Titular Universidad Complutense de Madrid.

Dirección para correspondencia:

Francisco Chana Rodríguez

C/ De La Cañada Núm. 4, 6º A, 28030, Madrid, España,

Tel.: 649407936/915868426. Fax: 915868425

E-mail: chanaphd@yahoo.es

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

de fase aguda pueden ser útiles para detectar la presencia y la intensidad de los procesos inflamatorios e infecciosos.

Palabras clave: factor de necrosis tumoral alfa, biomarcadores farmacológicos, infección, arthroplastía, rodilla.

Key words: tumor necrosis factor-alpha, biomarkers, pharmacological, infection, arthroplasty, knee.

Introducción

El diagnóstico de la infección protésica constituye un desafío del quehacer diario de todos los cirujanos ortopédistas, ya que ninguna de las pruebas utilizadas en el diagnóstico habitual tiene una sensibilidad y una especificidad de 100%.¹ La combinación de varias de ellas dentro de un algoritmo diagnóstico ha mejorado el rendimiento de las mismas pero no en tal medida como para erradicar los errores diagnósticos que originan un gran gasto socioeconómico y de salud especialmente con los falsos negativos.

El factor de necrosis tumoral α (FNT α) puede ser un marcador biológico eficaz de la infección en las arthroplastías totales de rodilla.

Los objetivos del presente estudio son:

1. Examinar la biología del FNT α en pacientes a los cuales se les va a implantar una prótesis total de rodilla antes de dicha intervención.
2. Estudiar la biología del FNT α en pacientes diagnosticados con complicación de arthroplastía de rodilla infectada crónica tardía como posibles biomarcadores diagnósticos de infección.

Material y métodos

Estudio piloto observacional, prospectivo, descriptivo con componentes analíticos.

Donde se reclutaron 35 pacientes de forma consecutiva a partir de Marzo de 2003 que reunieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes, hombres o mujeres, mayores de 65 años con diagnóstico de gonartrosis primaria (grados III-IV de Kellgren y Lawrence)² e iban a ser intervenidos quirúrgicamente de manera programada colocándoles una prótesis total de rodilla en el Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».
- Pacientes que otorgaron su consentimiento informado escrito para participar en el estudio.
- Concurrentemente y a partir de la misma fecha, se reclutaron 10 pacientes a los que se les hubiera implantado una prótesis de rodilla y presentaron datos de infección (mediante biomarcadores predictivos usados en la clínica y estudio anatomo-microbiológico de los especímenes obte-

nidos durante la intervención) y que reunieran los criterios anteriormente citados (excepto el primero).

Ya que se trata de un estudio piloto, no hubo una pre-determinación del tamaño de la muestra.

A través de la anamnesis de los pacientes se obtuvieron las variables demográficas y clínicas.

Se procedió a la extracción de 10 ml de sangre de cada paciente; 5 ml se procesaron en el laboratorio central del Hospital General Universitario «Gregorio Marañón» para cuantificar proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular (VSG), recuento y fórmula leucocitaria. Con los 5 ml restantes, tras 15 minutos de reposo y coagulación, se procedió a su centrifugación durante 10 minutos a 2,500 rpm para la obtención del suero, el cual fue separado, en cuatro tubos Eppendorf previamente identificados. Las muestras se guardaron a -40 °C hasta su procesamiento. En cada una de ellas se analizó el factor de necrosis tumoral α .

Método de medición del factor de necrosis tumoral: Técnica de ELISA comercial (Bender MedSystems BM-S223INST®), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración de FNT α , se obtiene por interpolación sobre curva patrón de regresión lineal y se expresa en pg/ml. No se detecta FNT α en el suero de sujetos sanos.

Toda la información se recogió en una ficha específicamente diseñada para el estudio y se archivó en una base de datos para su posterior análisis.

Se realizaron pruebas estadísticas descriptivas de las variables medidas utilizando medidas de frecuencia (absolutas y porcentajes) para las medidas de forma categórica y medidas de centralización y dispersión (media, desviación típica, mediana y rango intercuartil) para aquellas medidas de forma cuantitativa.

Para comparar y buscar posibles asociaciones se realizaron las pruebas estadísticas pertinentes, bien paramétricas o no paramétricas, utilizando la prueba de U de Mann-Whitney (en variables cuantitativas) o la prueba de Fisher (en variables categóricas) para comparar las variables entre las arthroplastías primarias de rodillas infectadas o no.

El nivel de significación fue de $p < 0.05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS 15 para Windows.

Este trabajo se realizó en colaboración con el Laboratorio de Biología Celular de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».

Esta investigación se desarrolló de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con plena aceptación de las normas éticas vigentes (Declaración de Helsinki, revisión de Edimburgo 2000).

Este protocolo se revisó, aprobó y tuteló por el Comité de Investigación y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».

A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento informado por escrito, mediante un formulario, para participar en este proyecto, informándoles del objetivo del estudio, los procedimientos, los riesgos y beneficios potenciales, las garantías de que su participación era voluntaria, la protección de la confidencialidad acorde a la legislación vigente y se le ofreció la posibilidad de hacer preguntas sobre el estudio.

Resultados

De los 36 pacientes sometidos a una artroplastía primaria de rodilla seleccionados inicialmente, sólo pudimos obtener datos completos de todas las variables en 20 de ellos, por abandono del estudio (2 pacientes), por alteración de las muestras en su obtención o en su procesamiento (4 pacientes) o limitaciones presupuestarias (10 pacientes). El número total de pacientes con artroplastías totales de rodilla infectadas fueron de 10.

Siguiendo el protocolo de toma de muestras intraoperatorias para anatomía patológica y microbiología, tras un período de 2 semanas sin antibióticos que pudieran enmascarar los resultados, se confirmó la infección de las prótesis de los pacientes incluidos en el estudio. La *tabla 1* muestra los diferentes agentes causales, observándose infección por un

único microorganismo en 4 casos. En 7 pacientes el cultivo fue positivo para el mismo microorganismo y en la misma proporción tanto en líquido articular como en el cultivo de la biopsia y en tres casos sólo en el cultivo de biopsia.

En las *tablas 2 a 5* se presentan los resultados de las características demográficas, antecedentes médicos asociados y tratamiento previo a la intervención en el grupo de pacientes a los que se les implantó una prótesis total de rodilla primaria ($n = 20$) y pacientes con prótesis de rodilla infectada ($n = 10$) así como su significancia estadística.

En la *tabla 6* se muestran los datos referentes a los reactantes de fase aguda de ambos grupos y tensión arterial y temperatura, resultando, estadísticamente significativos, más altos en el grupo de pacientes con prótesis de rodilla infectada, el fibrinógeno, la VSG, la PCR, el FNT α y la temperatura.

Tal como se muestran en la *tabla 7* y en la *gráfica 1*, los valores del factor de necrosis tumoral α son superiores en el grupo de artroplastías infectadas.

Discusión

La activación de células endoteliales, la interacción de plaquetas activadas con leucocitos y la activación leucocitaria son puntos clave en la hemostasia y en la respuesta inflamatoria tisular ante las agresiones inducidas por las intervenciones quirúrgicas y los traumatismos accidentales. Este proceso inflamatorio-hemostático es normalmente una respuesta localizada en el lugar de la lesión. Para incrementar esta respuesta local, se liberan citoquinas con la finalidad de dar una respuesta sistémica regulada. A veces esta res-

Tabla 1. Microorganismos cultivados en los 10 pacientes infectados.

	GII-1	GII-2	GII-3	GII-4	GII-5	GII-6	GII-7	GII-8	GII-9	GII-10
<i>Staphylococcus aureus</i>		X		X	X	X			X	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X		X						X	
<i>Eubacterium limos</i>			X							
<i>Enterobacter faecalis</i>			X							X
<i>Propionibacterium acnes</i>				X						
<i>Aspergillus terreus</i>					X					
<i>Streptococcus pyogenes A</i>										X
<i>Bacillus sp</i>										X
<i>Enterobacter cloacae</i>							X			

Tabla 2. Comparación de las características demográficas de ambos grupos.

Variables	Pacientes con PTR primaria N = 20	Pacientes con PTR infectada N = 10	Significación estadística (p)
Sexo (femenino)	75% (15)	80% (8)	1 (*)
Edad años (media + DE) [mediana (RIQ)]	74 ± 5.1 [74 (2.5)]	71 ± 4.4 [70 (5.3)]	0.482 (**)
Prueba de Fisher (*) Prueba U de Mann-Whitney (**) DE = Desviación estándar			

Tabla 3. Comparación de los antecedentes médicos de ambos grupos. Cabe destacar un mayor porcentaje de diabetes no insulino dependiente en los pacientes con prótesis de rodilla infectada frente a los no infectados, siendo llamativamente mayor la prevalencia de HTA en los pacientes no infectados.

Variables	Pacientes con PTR primaria N = 20	Pacientes con PTR infectada N = 10	Significación estadística (p)*
Artrosis (localización distinta de rodillas)	25% (5)	0% (0)	0.140
Ulcus	5.9% (2)	0% (0)	1
Hernia de hiato	5% (1)	0% (0)	1
Alergias	15% (3)	40% (4)	0.181
Intervenciones quirúrgicas previas	80% (16)	100% (10)	0.272
DMID	10% (2)	10% (1)	1
DMNID	15% (3)	30% (3)	0.372
HTA	75% (15)	50% (5)	0.231
Enfermedad coronaria	15% (3)	0% (0)	0.532
Depresión	10% (2)	20% (2)	0.584
Artritis reumatoide	8.8% (3)	0% (0)	1

*Prueba de Fisher DMID = Diabetes mellitus insulinodependiente DMNID = Diabetes mellitus no insulinodependiente HTA = Hipertensión arterial

Tabla 4. Comparación de los tratamientos farmacológicos de ambos grupos. No encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los tratamientos a los que estaban sometidos los pacientes de ambos grupos.

Variables	Pacientes con PTR primaria N = 20	Pacientes con PTR infectada N = 10	Significación estadística (p)*
Anticoagulante oral	5% (1)	0% (0)	1
Antiagregantes plaquetarios	15% (3)	0% (0)	0.532
Omeprazol	20% (4)	10% (1)	0.640
Analgésicos sin efecto antiinflamatorio	70% (14)	80% (8)	0.682
AINEs	25% (5)	30% (3)	1
Parches de opioides	10% (2)	0% (0)	0.540

*Prueba de Fisher

Tabla 5. Comparación de detalles quirúrgicos de ambos grupos. En ambos grupos se observa una tendencia al uso de implantes no postero-estabilizados y el factor de complicación infecciosa no es considerado como un riesgo anestésico añadido a la hora de ser valorados los pacientes en la consulta prequirúrgica realizada por el Servicio de Anestesiología. A diferencia del grupo de artroplastías no complicadas, en el grupo de las infectadas 2 pacientes precisaron de la extracción del material de fijación de osteotomías tibiales fallidas en el mismo acto de la implantación de la prótesis, lo que supuso un aumento del tiempo de cirugía y una mayor agresión que teóricamente favorece el desarrollo de complicaciones infecciosas.

Variables	Pacientes con PTR primaria N = 20	Pacientes con PTR infectada N = 10	Significación estadística (p)*
Grupo A+	52.6% (10)	14.3% (1)	0.178
Grupo A-	5.3% (1)	0% (0)	1
Grupo B+	15.8% (3)	14.3% (1)	1
Grupo O+	26.3% (5)	71.4% (5)	0.069
ASA I	20% (4)	40% (4)	0.384
ASA II	60% (12)	50% (5)	0.705
ASA III	20% (4)	10% (1)	0.640
Insall Burstein II®	30% (6)	20% (2)	0.682
Profix®	70% (14)	80% (8)	0.682
EMO grapa	0% (0)	20% (2)	0.103

* Prueba de Fisher

puesta se desarrolla sin control y se produce un síndrome sistémico de respuesta inflamatoria.^{3,4}

La activación de la coagulación se ha visto correlacionada positivamente con la extensión de la agresión quirúrgica, considerando la duración de la intervención y la

pérdida sanguínea y con el incremento de la activación plaquetaria.

Un traumatismo o una quemadura grave y la cirugía mayor inducen una variable de supresión de la respuesta inmune, aumentando la susceptibilidad a la infección. La

Tabla 6. Comparación de las mediciones de las variables de ambos grupos.

Variables	Pacientes con PTR primaria N = 20 (media ± DE) [mediana (RIQ)]	Pacientes con PTR infectada N = 10 (media ± DE) [mediana (RIQ)]	Significación estadística (p)*
Leucocitos/mm ³	6,855 ± 2,295 [7,200 (4.050)]	8,400 ± 3,562 [7,200 (3.225)]	0.373
Fibrinógeno mg/dl	370.1 ± 100.3 [380.5 (97.8)]	552 ± 172 [522 (211)]	0.001
VSG mm/h	22.3 ± 16.1 [19.5 (17.8)]	54 ± 41.5 [37.5 (76)]	0.039
PCR mg/dl	0.4 ± 0.4 [0.4 (0.5)]	3.8 ± 5.2 [1.7 (5.7)]	0.035
Temperatura °C	36.2 ± 0.3 [36.2 (0.5)]	36.7 ± 0.5 [36.8 (0.7)]	0.008
TAS mmHg	144 ± 20 [140 (29.3)]	150 ± 20 [150 (35)]	0.588
TAD mmHg	78 ± 9.9 [80 (10)]	79 ± 11 [80 (20)]	0.650
TNF α pg/ml	12.16 ± 15.18 [3.06 (25.50)]	27.32 ± 11.39 [29.95 (11.20)]	0.008

* Prueba U de Mann-Whitney

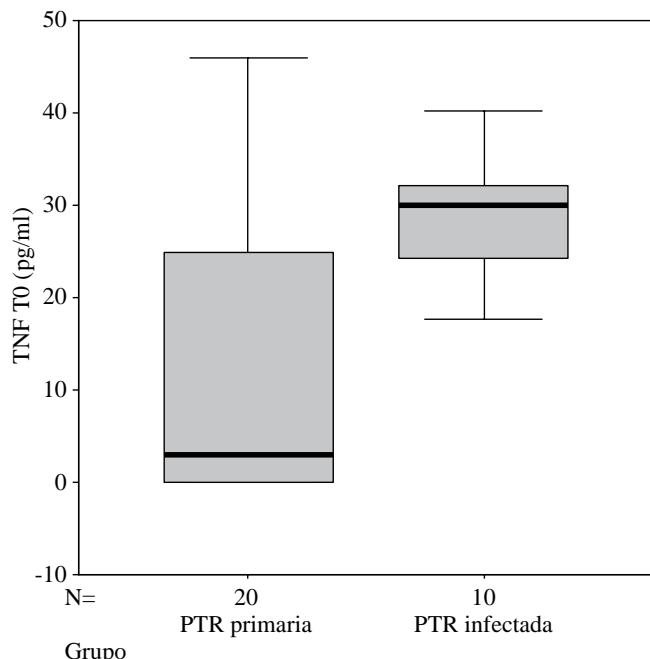
Tabla 7. Distribución de los valores del FNT α en ambos grupos.

TNF α PG/ML	PTR primaria T0	PTR infectada
Media	12.16	27.32
Mediana	3.06	29.95
Varianza	230.29	129.71
DE	15.18	11.39
Mínimo	0	0.90
Máximo	45.90	40.20
RIQ	25.50	11.20

inmunosupresión que aparece tras la cirugía parece ser el resultado de dos mecanismos, que son una sistémica, excesiva e indiscriminada respuesta inflamatoria y un fracaso de la inmunidad mediada por células, por lo que aunque una parte del sistema inmune presenta una abrumadora respuesta a la lesión, la otra está paralizada.

Un marcador de actividad inflamatoria unánimemente aceptado es la proteína C reactiva.⁵ Se ha observado elevada en traumatismos mayores, en infecciones y en cirugías programadas no complicadas, con un pico máximo entre las 24 y 48 horas. Está reflejado en la literatura un aumento de la PCR en pacientes quemados hasta el sexto día de evolución, permaneciendo significativamente elevados incluso tres semanas en los casos en los que se afectaba más de 30% de la superficie corporal, mientras que si era menor de 30% se observaba un descenso progresivo de las concentraciones.

Durante los últimos años, un gran número de investigadores clínicos han estudiado los efectos del trauma sobre los mediadores celulares, especialmente sobre las citoquinas de actividad proinflamatoria como son el FNT α .^{6,7} Así se constata en relación con el trauma un importante aumento de la síntesis y secreción de todos estos mediadores inflamatorios. Se han estudiado los valores de FNT α y la interleucina 6 (IL6) tras cirugía electiva, encontrando pocos cambios en el



Prueba U de Mann-Whitney. P=0.008

Gráfica 1. Comparación nivel basal del factor de necrosis tumoral α en ambos grupos.

FNT α , pero sí una elevación de la proteína de fase aguda PCR tras el pico más elevado de la IL6. Esta correlación ha sido confirmada en estudios anteriores.⁸⁻¹⁰

El FNT α contribuye, por tanto, a la respuesta hipermetabólica en la fase aguda que aparece tras el trauma. Algunos investigadores han atribuido una función antiinflamatoria a la IL6 al atenuar ésta al FNT α y además reducir la actividad de la IL1.¹¹

El cáncer, la isquemia-reperfusión, los procesos febriles o la infección inducen un incremento en la expresión génica

y síntesis de las proteínas de choque térmico (Heat Shock Proteins, HSPs). Estas proteínas también están involucradas en los mecanismos de protección frente al estrés oxidativo causado por muy diversas causas, como la radiación ultravioleta y las citoquinas proinflamatorias, entre las que cabe señalar al FNT α y a las IL1 y 6.¹²⁻¹⁴

Los mediadores de la inflamación, principalmente los derivados del ácido araquidónico, especies reactivas de oxígeno y citoquinas, son liberados por el tejido lesionado. Las citoquinas pueden alterar la expresión de los genes HSPs directa o indirectamente, a través de su actividad pirógena. Esto concierne especialmente a las citoquinas IL1 e IL2, interferones y FNT α .¹⁵ Se han observado numerosas relaciones entre las citoquinas y las proteínas de estrés.¹⁶ Es evidente la significación de la función de las proteínas de estrés en el desarrollo de la respuesta inmune.

La respuesta al estrés inhibe la expresión de la óxido nítrico sintetasa-inducible y los incrementos en los niveles séricos de FNT α . Esto lleva a la conclusión que la respuesta al choque térmico puede modular la respuesta proinflamatoria y de esta manera proteger al individuo. Se ha demostrado que la disminución del FNT α sérico no es resultado de una menor síntesis de éste, sino más bien de la inhibición de su liberación por los macrófagos por una probable unión directa de la proteína de choque térmico HSP70i al FNT α .¹⁷ Por tanto un mecanismo por el cual la HSP70i puede actuar como proteína protectora en casos de sepsis es la inhibición de la respuesta proinflamatoria, permitiendo así el mantenimiento del equilibrio hemodinámico. Se han postulado otros mecanismos protectores mediados por la HSP70i, cuya sobreexpresión atenuaría la apoptosis de células sometidas a agentes nocivos.¹⁸

Las siguientes covariables pueden modificar los resultados encontrados en nuestro proyecto:

1. La prevalencia de la diabetes mellitus, en general, es de alrededor de 5%,¹ pero en nuestra población se sitúa alrededor de 25% y pese a ello no se encuentra que la proporción de infección sea más elevada en las personas afectadas por esta enfermedad. Deberíamos aumentar el tamaño muestral para considerar este punto.
2. Un paciente ASA III se ha correlacionado con un riesgo 9 veces mayor de sufrir una complicación infecciosa, en una arthroplastía primaria de rodilla por algunos autores.¹ Esta selección justificaría en parte la elevada incidencia de infecciones en el hospital donde desarrollamos nuestro estudio. Los factores de riesgo que más firmemente se han relacionado con la infección de estos pacientes son la existencia de cirugía previa, la infección en otro foco en el momento de la cirugía y la existencia de algún estado de inmunosupresión. Aunque se ha descrito una tasa de infecciones 2 veces mayor en hombres que en mujeres, en nuestra muestra 80% de las infecciones se presentaron en mujeres.
3. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.¹⁹ La mayoría de los efectos de estas drogas están

mediados por la inhibición de la enzima prostaglandina sintetasa y por la alteración de la síntesis de eicosanoides. Las citoquinas liberadas por los macrófagos son los primeros mediadores de la respuesta inflamatoria aguda y están consideradas como colaboradoras de la progresión de las enfermedades inflamatorias, encontrándose elevadas en los líquidos sinoviales de los pacientes afectados de artritis reumatoide. Los AINEs son capaces de activar los factores de transcripción HSF (heat shock factors) de una forma citoplasmática latente a una forma nuclear capaz de unirse al ADN.¹⁹ De esta manera producirían un cambio de la expresión génica de las células que conllevaría una supresión de genes involucrados en la activación de los macrófagos y un aumento en los genes de las proteínas de estrés. Al actuar los AINEs activando el HSF1, éste regula a la baja los promotores de los genes de la IL1 β por lo que modularía la respuesta febril y la fase inflamatoria aguda.¹⁵ Por un mecanismo similar, disminuye la síntesis de los niveles de FNT α y las moléculas de adhesión involucradas en la activación de los macrófagos.⁵

4. Las bacterias patógenas más frecuentemente aisladas en las infecciones profundas periprotésicas son Gram positivas. Los gérmenes que más frecuentemente se implican en estas infecciones son el *Staphylococcus aureus* y el *Staphylococcus epidermidis*. Ello coincide parcialmente con nuestro estudio, dado que además encontramos otros microorganismos involucrados, de una agresividad más lenta, por lo que la semiología es menos florida que en las infecciones agudas precoces y por ello se demoraría el diagnóstico. El dolor es uno de los síntomas clínicos que más frecuentemente aparece en nuestro estudio y se ha de recordar que es uno de los marcadores más característicos de infección protésica.

Wilson ha referido que los cocos Gram positivos *Staphylococcus aureus* son los causantes de 63% de las infecciones, cifra similar a la que encontró Schoifet en su muestra siendo responsables de 58%.²⁰ Bacilos Gram negativos se asocian a heridas con drenajes prolongados. Aumentan su prevalencia en los casos en que ha existido este drenaje prolongado aunque siguen siendo los estafilococos los gérmenes más frecuentes. Suelen ser contaminantes secundarios y se presentan como infecciones polimicrobianas. En las infecciones hematogénas agudas el *Staphylococcus aureus* es el más frecuente.²¹ En las infecciones agudas precoces en cada 3 de 4 casos el germen es Gram positivo. La infección crónica tardía corresponde a formas de inicio precoz, no diagnosticadas o tratadas antes de un mes. Responden mal a la antibioticoterapia aislada, por lo que es necesario un recambio protésico. Se suelen confundir con un problema inflamatorio o mecánico debido a que el inóculo bacteriano es pequeño y parcheado y se asocian a *Staphylococcus coagulase* negativos. El *Staphylococcus epidermidis* tiene una gran capacidad de adherencia al polietileno. Existe una estrecha relación entre la resistencia bacteriana a los antibióticos y la capacidad de las bacterias a producir una adhesión y colonización de la superficie del implante.

Los pacientes que presentan fistulas crónicas activas desarrollan infecciones mixtas en las que se aíslan diversos gérmenes. La aparición de bacterias resistentes se fomenta con la administración de antibióticos de manera errónea y continua.

Aunque se sabe que algunas citoquinas como el FNT α son mediadores inflamatorios precoces, son muchos los interrogantes que surgen en torno a su papel, dinámica de secreción y células responsables de su liberación en las intervenciones quirúrgicas y en las complicaciones infecciosas de las arthroplastías. Mancilla et al. relacionaron los niveles de las IL1, IL6 y el FNT α con la predicción de evolución clínica de neonatos con sepsis grave, encontrando evoluciones vitales de peor pronóstico ante valores elevados de estas tres citoquinas.¹¹ También se constató que la determinación en las primeras horas de vida de la PCR y el FNT α da una alta especificidad pero una escasa sensibilidad en las infecciones bacterianas.

El FNT α se encuentra a modo de reservorio en la superficie de las células que lo producen, especialmente macrófagos y linfocitos T CD4+, siendo movilizado en diversas situaciones como son el contacto con lipopolisacáridos bacterianos o agresiones quirúrgicas.²²

Los reactantes de fase aguda ofrecen una moderada eficacia diagnóstica ante la sospecha de una complicación infecciosa, por lo que deben apoyar al diagnóstico basado en los criterios clínicos. En definitiva, no existe ninguna prueba única y concluyente de infección protésica y es la positividad de varias de ellas conjuntamente la que lleva a la sospecha diagnóstica de infección. Éstas y todas las demás pruebas no dejarán de ser complementarias al seguimiento de nuestros pacientes basado necesariamente en una correcta anamnesis y en una delicada exploración. Gracias a la existencia actual de métodos de enzima-inmuno-análisis quimio-luminiscente relativamente sencillos de aplicar, se ha eliminado uno de los principales inconvenientes para la determinación de estos parámetros en la práctica clínica que era su compleja determinación.

Pese a que durante la concepción y desarrollo de este estudio se intentaron evitar errores, especialmente de método, en toda investigación pueden surgir imprevistos o nuevas orientaciones al ir profundizando en el tema y al ir avanzando en esta apasionante empresa. Podríamos enumerar las siguientes limitaciones en nuestro estudio:

1. Uno de los mayores inconvenientes es la baja prevalencia de las infecciones de arthroplastías primarias totales de rodilla. Durante el período en el que se realizó la captación de los casos la prevalencia observada fue de 3%, siendo similar a la descrita en la literatura en la mayoría de los centros. Por ello el número de pacientes incluidos en la investigación fue menor de lo que hubiéramos deseado. Cierto es que los estudios sobre el tema de las infecciones protésicas no suelen presentar grandes tamaños muestrales y en el caso de ciertas variables estudiadas no existe investigación previa alguna en el campo de la cirugía ortopédica.
2. Debido a la edad de la población muestral elegida, es lógico

encontrar enfermedades asociadas y toma de fármacos que actúen como covariables que pueden alterar el resultado final. Esto se evitaría eliminando dichas covariables, pero entonces se dificultaría aún más la inclusión de los sujetos del estudio con una complicación infecciosa que afortunadamente para la sociedad presenta una baja prevalencia. Probablemente la ampliación del estudio, incrementando el tamaño muestral, dotaría a estos resultados preliminares de mayor potencia estadística.

Aún queda mucho por aprender de la biología de los reactantes de fase aguda. El profundizar en el entendimiento de sus mecanismos reguladores podría ayudarnos a utilizarlas para el diagnóstico y el tratamiento futuro de diversas enfermedades.

Bibliografía

1. Insall JN: Infection of total knee arthroplasty: *Instr Course Lect* 1986; 35: 319-24.
2. Lawrence JS, Bremner JM, Bier F: Osteoarthritis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and X-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 1-24.
3. Cordero I: Respuesta metabólica al estrés anestésico quirúrgico. *Act Med* 2002; 10: 1-6.
4. Voet D, Voet J G: El sistema endocrino. Comunicaciones bioquímicas: Hormonas y neurotransmisores. En: Wiley J e hijos eds: Bioquímica. Barcelona: Omega. 1992: 1234-47.
5. Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, Iwakura Y, Sekikawa K et al: Distinct contribution of IL-6, TNF- α , IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *J Clin Invest* 2004; 114: 582-8.
6. Benson M, Wennergren G, Fransson M, Cardell L: Altered levels of the soluble IL-1, IL-4 and TNF receptors, as well as the IL-1 receptor antagonist in the intermittent allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134: 227-32.
7. Franz A, Bauer K, Schalk A, Garland S et al: Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114: 1-8.
8. Fransen EJ, Maessen JG, Elenbaas TW, Van Aarnhem EE, Van Diejen-Visser MP: Enhanced preoperative C-reactive protein plasma levels as a risk factor for postoperative infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 134-8.
9. Giannoudis PV, Smith MR, Evans RT, Bellamy MC, Guillou PJ: Serum CPR and IL - 6 after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 184-8.
10. Van Dissel J, Van Langevelde P, Westendorp R, Kwappenberg K: Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950-3.
11. Mancilla-Ramírez J, Arredondo-García J, Vannier E, Dinarello ChA: Interleucina-1, Interleucina-6 y factor de necrosis tumoral en sepsis neonatal. *Perinatol Reprod Hum* 1996; 10: 230-7.
12. Freitas I, Fernández-Somoza M, Essenfeld-Sekler E, Cardier JE: Serum levels of the apoptosis associated molecules, tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor type-I receptor and Fas/FasL, in sepsis. *Chest* 2004; 125: 2238-46.
13. Jacob U, Muse W, Eser M, Bardwell JCA: Chaperone activity with a redox switch. *Cell* 1999; 96: 341-52.
14. Wagstaff MJ, Collaco-Moraes Y, Smith J, de Belleroches JS, Coffin RS, Latchman DS: Protection of neuronal cells from apoptosis by Hsp27 delivered with a herpes simplex virus-based vector. *J Biol Chem* 1999; 274: 5061-9.
15. Goldring M, Fukuo K, Kirkhead J, Dudek E, Sandell L: Transcriptional suppression by IL-1 and interferon-gamma of type II collagen gene expression in human chondrocytes. *J Cell Biochem* 1994; 54: 85-99.

16. Pockley AG: Heat shock proteins as regulators of the immune response. *The Lancet* 2003; 362: 469-76.
17. Freedman RB, Hirst TR, Tuit MF: Protein disulphide isomerase: building bridges in protein folding. *Trends Biochem Sci* 1994; 19: 331-6.
18. Buzzard KA, Giaccia AJ, Killender M, Anderson RI: Heat shock protein 72 modulates pathways of stress-induced apoptosis. *J Biol Chem* 1998; 273: 17147-53.
19. Housby JN, Cahill CM, Chu B, Bickford K: Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit the expression of cytokines and induce HSP70 in human monocytes. *Cytokine* 1999; 11: 347-58.
20. Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS: Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty: Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72: 878-83.
21. Ayers DC, Dennos DA, Johanson NA, Pellegrini VD: Common complications of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-A: 278-311.
22. Ikebe T, Hirata M, Koga T: Effects of human recombinant tumor necrosis factor- α and interleukin I on the synthesis of glycosaminoglycan and DNA in cultured rat costal chondrocytes. *J Immunol* 1988; 140: 904-11.