

Utilitat de la histologia en el diagnòstic de la infecció de l'artroplàstia de maluc

Guillem Bori i Tuneu

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



U

UNIVERSITAT DE BARCELONA

B

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA I ESPECIALITATS QUIRÚRGIQUES

TESI DOCTORAL

**“Utilitat de la histologia en el diagnòstic de la infecció
de l’artroplàstia de maluc”**

Per a optar al grau de Doctor en Medicina i Cirurgia

Autor: Guillem Bori i Tuneu

Directors: Dr. Sebastián García Ramiro

Dr. Àlex Soriano Viladomiu

Barcelona, desembre del 2009

Els Doctors SEBASTIÁN GARCÍA RAMIRO I ÀLEX SORIANO VILADOMIU INFORMEN, que la Tesi Doctoral que presenta GUILLEM BORI TUNEU titulada “UTILITAT DE LA HISTOLOGIA EN EL DIAGNÒSTIC DE LA INFECCIÓ DE L’ARTROPLÀSTIA DE MALUC” i realitzada sota la seva direcció, té les exigències metodològiques i científiques per a ser presentada en el Tribunal legalment constituït.

SEBASTIÁN GARCIA RAMIRO

ALEX SORIANO VILADOMIU

Barcelona, desembre del 2009

Només s'hi veu bé amb el cor. L'essencial és invisible als ulls.

Le Petit Prince. Antoine de Saint-Exupéry

Resum

Aquesta tesi està dedicada a l'estudi de la utilitat del nombre de leucòcits polimorfonuclears en els teixits periprotètics pel diagnòstic de la infecció, a determinar quin es el punt de tall per definir infecció i a estudiar quina relació hi ha entre el número de leucòcits polimorfonuclears trobats en les membranes periprotètiques i el microorganisme aïllat en els cultius convencionals.

El primer objectiu avalua la utilitat de la histologia segons el criteri de Mirra i adaptat per Feldman (≥ 5 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment) en tres situacions; recanvi protètic per sospita d'afluixament asèptic, per sospita d'afluixament sèptic o reimplantació d'una pròtesi després d'un primer temps sèptic. En el cas del recanvi per afluixament asèptic i en el moment de la reimplantació d'una pròtesi després d'un primer temps sèptic, la histologia presenta una sensibilitat baixa per tal d'identificar una infecció. En canvi en el cas d'un recanvi amb la sospita d'afluixament sèptic, la histologia es mostra com un test vàlid, ja que en la majoria de les situacions confirma aquesta sospita preoperatòria.

El segon objectiu estudia si un punt de tall més baix (≥ 1 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment) és més eficaç en el diagnòstic de la infecció. El resultat demostra que aquesta modificació fa que la histologia sigui més sensible però comporta un descens de l'especificitat.

El tercer objectiu analitza la relació entre el número de leucòcits polimorfonuclears i el tipus de microorganisme aïllat. L'aïllament d'estafilococs coagulasa-negativa es va associar a una menor infiltració de leucòcits polimorfonuclears en els teixits periprotètics que amb altres microorganismes com *Staphylococcus aureus* o Bacils Gram-negatius com *Escherichia coli* o *Pseudomonas* spp.

Agraïments

Vull donar les gràcies de tot cor al Sebas i a l'Àlex, no només per haver-me ajudat a tirar endavant aquesta tesi, sinó per mostrar-se sempre com unes persones exemplars dins i fora de l'entorn professional, i de les quals he après molts valors, i moltes actituds i maneres de treballar admirables. Sempre els hi estaré molt agraït per tot el que han fet per mi.

Gràcies al Dr.Riba per la confiança i el suport que m'ha donat durant tots aquests anys.

També vull donar les gràcies als companys i companyes de la unitat de cadera (Dr.Gallart, Dr.Combalia, Dr.Riba, Dr.García i als residents que hi han passat) que van estar recollint tot el material necessari i sense l'aportació dels quals aquesta tesi no hauria anat tan lluny. Gràcies també al Dr. Mensa per les seves aportacions, així com a la Dra.Mallofre i a tot l'equip d'anatomia patològica sense els quals aquesta tesi tampoc no hauria estat possible.

Gràcies al Dr.Suso per la seva disponibilitat alhora de corregir i orientar-me en la tesi i en el treball previ com a tutor per tal d'aconseguir el Diploma d'Estudis Avançats.

Moltes gràcies també a la família i als grans amics que m'han acompanyat en aquest trajecte, no només pel que m'han ajudat quan ha fet falta sinó per fer-me veure clarament que sempre hi tornarien a ser si calgués.

Per últim, vull dedicar aquesta tesi a la Tura, que amb el seu amor constant em dona la força necessària per treballar i viure amb il·lusió. Aquesta tesi és, en bona part, també teva.

Guillem

Barcelona, desembre del 2009

Índex

1.-Introducció	9
1.1.-Investigacions preoperatòries	11
1.1.1.-Clínica	11
1.1.2.-Radiologia simple	12
1.1.3.-Tests serològics	12
1.1.4.-Medicina nuclear	14
1.1.5.-Anàlisi de la cel·lularitat i cultiu del líquid articular	15
1.2 Investigacions peroperatòries	16
1.2.1.-Tinció de Gram en el líquid articular	16
1.2.2.-Cultius intraoperatoris	16
1.2.3.-Histologia	17
1.2.3.1.-Utilitat de l'estudi de mostres congelades durant la cirurgia de revisió d'una pròtesi articular, per establir si l'afluixament protètic es asèptic o sèptic	17
1.2.3.2.-Utilitat de la histologia en la reimplantació de la pròtesis definitiva (segon temps d'un recanvi sèptic)	23
2.- Hipòtesi de treball i objectius	25
2.1.-Hipòtesi de treball	25
2.2.-Objectius	26
3.- Materials i mètodes	27
3.1.-Disseny de l'estudi	27
3.2.-Pacients inclosos en l'estudi	27

3.3.-Definicions	28
3.4.-Histologia	29
3.5.-Microbiologia	34
3.6.-Anàlisi estadística	34
4.- Resultats	37
4.1.-Grup de pacients diagnosticats preoperatòriament d'afluixament asèptic	37
4.2.-Grup de pacients diagnosticats preoperatòriament d'afluixament sèptic	37
4.3.-Grup de pacients a qui es realitzà una reimplantació d'una pròtesis després d'un primer temps sèptic	38
5.- Discussió	42
5.1.-Discussió de la metodologia	42
5.1.1.-Estudi histològic dels teixits durant el recanvi	42
5.1.2.-Estudi microbiològic durant el recanvi	43
5.2.-Discussió dels resultats	44
5.2.1.-Discussió per grups d'estudi	44
5.2.1.1.-Utilitat de la histologia per al diagnòstic d'afluixament sèptic en el grup de pacients amb un diagnòstic preoperatori d'afluixament asèptic	44
5.2.1.2.-Grup de pacients amb el diagnòstic d'afluixament sèptic	46
5.2.1.3.-Grup de pacients als quals s'ha realitzat una reimplantació d'una pròtesi després d'un primer temps sèptic	47

6.- Conclusions	49
7.- Taules	51
8.- Bibliografia	66
9.- Apèndix (Articles publicats)	72

Introducció

La incidència de la infecció periprotèsica ha disminuït des que Charnley [1] va observar una taxa d'infeccions del 9 %. Actualment, es considera una taxa acceptable d'infecció un valor per sota del 2%, en funció de la durada de l'acte quirúrgic i de la condició de base del malalt mesurada, en la majoria de centres, mitjançant l'escala de l'American Society of Anesthesiology (ASA). La disminució de la incidència de la infecció protètica es atribuïble a una millora en les condicions generals d'higiene i asèpsia en els quiròfans, l'ús d'antisèptics per a la descontaminació de la pell del malalt i del personal sanitari, la introducció de la profilaxi antibiòtica i, en alguns centres, la implantació de quiròfans de flux laminar [2-8].

Una incidència del 2% es considera acceptable, però cal recordar que aquest percentatge pot arribar fins al 15% en determinades circumstàncies com ara el recanvi protètic [9]. Per tant, es considera que la taxa aproximada d'infecció després d'una artroplàstia es troba al voltant del 5%. Si tenim present que a Espanya es col·loquen aproximadament unes 50.000 pròtesis articulars cada any, el número anual d'infeccions se situa en unes 2.500 o 3.000.

Les conseqüències d'una infecció sobre una pròtesi articular són devastadores per al pacient. En el millor dels casos serà necessari ingressar el malalt, fer una neteja quirúrgica i administrar antibiòtics per períodes molt prolongats [10]. En el pitjor dels

casos, serà necessari retirar la pròtesi infectada i mantenir el pacient durant un temps, no inferior als 2 mesos, sense articulació funcional [11;12]. En un segon temps el malalt se sotmet a una segona intervenció per a col·locar la nova pròtesi, en una intervenció que ara té un risc 5 vegades més alt de patir una nova infecció. Les repercussions funcionals, psíquiques i familiars són de gran magnitud. Per últim, cal recordar que el cost anual als Estats Units d'Amèrica de tractar 3.500 infeccions és de 150-200 milions de dòlars [9].

Amb l'envelliment de la població occidental, es previsible que la necessitat de col·locar pròtesis articulars sigui cada vegada més gran. D'aquesta manera, la necessitat de millorar en la prevenció, el diagnòstic i el tractament d'aquesta complicació és essencial per tal de reduir l'enorme impacte negatiu que té sobre la qualitat de vida dels pacients.

La infecció protètica es pot classificar [13] en: 1) aguda i 2) crònica. La primera és aquella infecció que es presenta de forma brusca (generalment amb menys de 15 dies d'evolució), amb presència de signes inflamatoris locals i en alguna ocasió amb símptomes i signes sistèmics com febre i elevació de la velocitat de sedimentació (VSG) o la proteïna C-reactiva (PCR) entre d'altres. Habitualment, aquest tipus d'infecció es presenta en els tres primers mesos després de la col·locació de la pròtesi. El tractament consisteix en una neteja quirúrgica i tractament antibiòtic [10].

La infecció crònica es caracteritza per un dolor a l'engonal i/o a la cuixa d'evolució lentament progressiva (setmanes o mesos). Els signes inflamatoris locals són poc freqüents excepte en casos evolucionats, on es pot obrir una fistula des de la cavitat articular fins a la superfície cutània. L'absència de signes típics d'infecció fa que el diagnòstic diferencial amb altres causes de dolor protètic sigui en ocasions molt difícil. El tractament més eficaç inclou la retirada de tot el material estrany (ciment i

components protètics) i substituir-lo per material nou [11;12;14]. La forma de canviar la pròtesi varia entre aquells que defensen la seva pràctica en un sol temps [15;16] i aquells que consideren que la tècnica més segura és el recanvi en dos temps [11;12;14;17], i que actualment es la més acceptada.

Tal com hem comentat, el diagnòstic diferencial d'una infecció crònica amb l'afluixament mecànic (asèptic) es molt difícil i alhora essencial donat que el tractament quirúrgic en el primer cas requereix un recanvi del material en dos temps i un tractament antibiòtic prolongat [14;17], i en el segon es realitza el recanvi en un sol temps i no és necessari prolongar el tractament antibiòtic més enllà de la profilaxi establerta. No reconèixer una infecció, i per tant la pràctica d'un recanvi en un temps en un terreny infectat podria comportar un major risc d'infecció del nou implant. Per desgràcia, no hi ha cap test preoperatori que tingui una sensibilitat i especificitat del 100% per determinar si l'afluixament d'una pròtesi és degut a una causa sèptica o mecànica [2;9]. D'aquesta forma, el diagnòstic definitiu abans de la intervenció quirúrgica s'estableix en funció de paràmetres clínics, biològics i radiològics.

Actualment hi ha diferents tècniques per a poder diferenciar entre l'afluixament asèptic i l'afluixament sèptic, que podem dividir en investigacions preoperatòries i intraoperatòries.

1.1.-Investigacions preoperatòries

1.1.1.-Clínica

Una historia clínica i física detallada és important per a poder diagnosticar una infecció periprotètica crònica. Algunes característiques del dolor, com un inici precoç des de la

col·locació de l'implant, la nocturnitat o la intensitat són suggestives d'infecció. La presència de complicacions en el postoperatori immediat, com ara grans hematomes o infeccions superficials, són factors de risc reconeguts per el desenvolupament d'infeccions profundes [18]. L'únic signe que podríem considerar patognomònic d'una infecció es la presència de drenatge de material purulent a través d'una fistula. Cal destacar, però, que en la majoria dels casos la infecció crònica es manifesta amb dolor de característiques poc específiques que fan que el diagnòstic sigui un repte per a qualsevol cirurgia ortopèdic. En aquests casos, altres elements són importants per a confirmar o excloure el diagnòstic d'infecció [2].

1.1.2.-Radiologia simple

Després de la clínica i l'exploració física, l'estudi d'un pacient amb afluirament o dolor protètic continua amb l'estudi radiològic. Hi ha pocs canvis específics suggestius d'infecció, i són la reacció periòstica i la reabsorció focal amb grans àrees d'osteòlisi. Tot i així, la majoria de pacients amb infecció no mostren clars signes radiològics d'infecció o poden mostrar signes molt semblants a l'afluirament asèptic com és la reabsorció òssia generalitzada i imatges radiolucents al voltant de l'implant [19].

1.1.3.-Tests serològics

L'anàlisi del número de leucòcits en sang total, els valors de la VSG i de la PCR, són els tests més empleats.

Número de leucòcits en sang total:

L'elevació del número de leucòcits en infeccions cròniques és molt poc sensible. Aquest fet va quedar ben demostrat en el treball de Spangehl i col. [9] i Canner i col. [20] on només el 20 i el 15%, respectivament, de les infeccions presentaven una xifra de leucòcits $>11.0 \times 10^9$ /litre.

Velocitat de sedimentació i Proteïna C-reactiva:

La utilitat d'aquests paràmetres per al diagnòstic de la infecció protètica varen ser estudiats per Spangehl i col. [9] en una sèrie de 202 artroplasties. La sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu de la VSG varen ser de 82, 85, 95 i 58% i per la PCR de 86, 92, 99 i 74%. Aquests resultats suggereixen que la determinació de la VSG i PCR poden ser de gran utilitat per a decidir quan és necessari iniciar un estudi complet per a descartar un procés sèptic.

La principal limitació d'aquests marcadors la trobem en els malalts amb malalties inflamatòries. En aquests malalts, els marcadors de resposta inflamatòria poden estar elevats per la pròpia activitat de la malaltia de base. D'altra banda, cal recordar que la VSG, a diferència de la PCR, triga entre 3 i 6 mesos en normalitzar-se després de l'artroplàstia, i per aquesta raó durant aquest període s'ha de tenir precaució a l'hora de valorar aquest paràmetre i en qualsevol cas és preferible guiar-se pel valor de la PCR, que, segons demostren diferents estudis, els seus valors tornen a la normalitat 15 dies després de la artroplàstia [21-23].

Interleucina 6:

Aquesta interleucina és produïda pels monòcits i macròfags després de fagocitar microorganismes. Recentment s'ha descrit que valors superiors a 10 pg/mL es correlacionen bé amb el diagnòstic d'infecció protètica, però es necessari disposar de més informació per a determinar quin és el paper que pot desenvolupar en el diagnòstic de la infecció protètica [24].

1.1.4.-Medicina nuclear

La gammagrafia òssia amb ^{99m}Tc -HMPAO i amb leucòcits marcats amb ^{99m}Tc -HMPAO i la gammagrafia amb Ga^{67} , són actualment les tècniques més utilitzades per al diagnòstic de la infecció protètica. Destaquen per la seva elevada sensibilitat i especificitat, encara que articles recents han posat de manifest que en infeccions cròniques amb poca resposta inflamatòria, la sensibilitat és inferior a la esperada segons les descripcions prèvies [25].

Entre les proves que en el futur poden tenir interès cal destacar la gammagrafia amb ciprofloxací marcat amb ^{99m}Tc -HMPAO i la tomografia per emissió de positrons (FDG-PET). La primera presenta una gran sensibilitat i teòricament hauria de ser altament específica, però la experiència clínica és encara molt reduïda. En el cas del FDG-PET, els resultats presentats per diferents grups mostren resultats discrepants i per tant no sembla que en el futur hagi de ser una prova de referència [26].

1.1.5.-Anàlisi de la cel·lularitat i cultiu del líquid articular:

Trampuz i col [27], han estudiat el valor del número i percentatge de neutròfils en el líquid articular per tal de diferenciar entre un afluixament asèptic i sèptic. És un estudi prospectiu que inclou 34 pacients amb infecció i 99 amb afluixament asèptic. El número de neutròfils i el percentatge de neutròfils òptim per poder diferenciar entre les dues entitats va ser de 1700 leucòcits/ μ L (Sensibilitat= 94%; Especificitat=88%) i 65% (Sensibilitat= 97%; Especificitat= 98%), respectivament. Aquest valor està molt per sota del punt de tall habitual en artritis sèptica nativa, que es troba en >75.000 leucòcits/ μ L. En aquest sentit, cal destacar que la xifra de leucòcits estava relacionada amb el microorganisme causal. En la infecció per *Staphylococcus aureus* el número de leucòcits era >50.000 leucòcits/ μ L, mentre que en el cas d'estafilococ coagulasa-negativa (ECN) o *Corynebacterium* spp. el resultat era de <50.000 leucòcits/ μ L.

El cultiu del líquid articular obtingut de manera preoperatòria, ja sigui amb escopia o amb la Tomografia Computeritzada, té una alta especificitat (95%) i sensibilitat (90%) quan aquesta prova es realitza amb pacients que no han rebut antibiòtics i els tests preoperatoris (VSG i PCR) mostren una sospita clara d'infecció [28]. Però quan els signes i símptomes d'infecció són mínims, la sensibilitat d'aquesta tècnica és més baixa. El microorganisme més freqüent en aquests casos és l'ECN [29]. En el futur, és necessari avaluar si aquestes limitacions poden ser superades aplicant tests de diagnòstic molecular com la reacció en cadena de la polimerasa per a detectar la presència de ADN [30-33].

1.2.-Investigacions peroperatòries

En moltes ocasions, en el moment de la cirurgia no es disposa d'un diagnòstic de certesa. En aquests casos, és precís realitzar altres tècniques com la tinció de Gram [9], l'anàlisi histològic del teixit periprotètic [34] i cultius de material periprotètic [35].

1.2.1.-Tinció de Gram en el líquid articular

La sensibilitat d'aquesta tècnica en diferents treballs varia entre el 0 i el 19% [9], [36]. Això es deu al reduït nombre de microorganismes en el líquid articular, donat que la majoria dels bacteris en aquesta infecció es troben adherits a la superfície protètica.

1.2.2.-Cultius intraoperatoris

El cultiu de mostres profundes durant la cirurgia de revisió és, per a molts autors, el patró or per a establir el diagnòstic definitiu d'infecció protètica. Donada la reduïda quantitat de microorganismes no adherits a la superfície protètica, és necessari obtenir diverses mostres de diferents localitzacions, incloent líquid articular, càpsula articular, membrana periprotètica i frotis del material [37]. Per tal de disminuir els falsos negatius, és convenient que el pacient no prengui antibiòtics durant les 2-4 setmanes prèvies a la cirurgia i prendre les mostres abans d'haver iniciat la profilaxi antibiòtica.

Una de les qüestions més difícils quan s'aïllen microorganismes que formen part de la flora normal de la pell com els ECN i *Corynebacterium* spp és determinar si es tracta d'una contaminació o d'una infecció. En aquests casos, es considera que la probabilitat que es tracti de vertaders patògens és proporcional al nombre de cultius

positius per al mateix microorganisme [25;35]. En qualsevol cas, el resultat dels cultius es coneix dies després de la cirurgia i no serveix per a prendre una decisió durant la revisió de la pròtesi.

1.2.3.-Histologia

1.2.3.1.- Utilitat de l'estudi de mostres congelades durant la cirurgia de revisió d'una pròtesi articular, per establir si l'afluixament protètic es asèptic o sèptic

L'estudi histològic consisteix en la determinació del número de leucòcits polimorfonuclears (PMN) en una mostra de teixit periprotètic. En un teixit no infectat, la seva presència és mínima o nul·la, mentre que són abundants quan el teixit està infectat [38]. Aquest estudi es pot realitzar de forma ràpida fent talls de la peça després de congelar-la (seccions congelades), i una observació directa del patòleg. Per altra banda, aquest teixit es pot fixar en parafina i de forma diferida tallar i tenyir la mostra, però en aquest cas no es disposa de la informació abans de 3 o 5 dies.

Charosky i col. [39] van descriure per primer cop l'any 1973 que la presència de PMN s'associava a infecció de la pròtesi. Aquests autors varen estudiar 20 malalts: 12 infeccions i 8 afluixaments asèptics. Les preparacions histològiques es van descriure de forma qualitativa i també van descriure la presència d'altres línies cel·lulars com limfòcits i cèl·lules plasmàtiques. La conclusió d'aquest estudi va ser que la presència d'inflamació aguda (definida per la presència de PMN) o inflamació crònica severa (definida per la presència de limfòcits i cèl·lules plasmàtiques), era suggestiva d'infecció. Cal destacar que en 3 de 5 casos d'infecció per ECN no es va objectivar la presència de cèl·lules inflamatòries.

Els primer autors que va utilitzar un mètode semiquantitatiu van ser Mirra i col. [34;40] en les seves dues publicacions, l'any 1976 i 1982. La primera publicació [34] es un estudi retrospectiu de 34 pròtesis, 10 genolls i 24 malucs. Els autors varen concloure que la presència de ≥ 5 PMN en 5 camps diferents de gran augment (500X) es relacionava amb el diagnòstic definitiu d'infecció. La majoria d'estudis posteriors [9;25;41-44] varen prendre aquest valor com a referència per a reproduir els resultats. Però cal dir que l'estudi de Mirra i col. [34;40] té limitacions no resoltes en estudis posteriors, les més importants de les quals són 1) la falta d'un patró or per a definir la infecció periprotètica; i 2) no especificava el número de mostres estudiades ni la seva localització. A més, l'observació histològica es va realitzar utilitzant un microscopi amb un objectiu de 500 augments (500X), mentre que la majoria dels estudis posteriors han utilitzat un augment de 400X. Aquestes mancances les ha posat de manifest recentment Bauer i col. [2], que recorden, en un article de revisió, que els autors que citen el criteri de Mirra, però treballen a 400X, de fet estan fent servir un 20% menys de magnificació que l'autor original.

Un altre aspecte del treball de Mirra i col. [34] que no s'ha valorat amb suficient profunditat és el tipus d'infecció i els microorganismes causals. Van estudiar 16 pròtesis infectades d'un total de 34. D'aquestes 16 infectades, 11 eren infeccions agudes amb menys de 3 mesos d'evolució. Els microorganismes en aquestes infeccions agudes van ser *Pseudomonas* spp (n=6), *Escherichia coli* (n=3), *Proteus* spp (n=3), *Streptococcus* spp (n=1) i *S. aureus* (n=1). Cinc pròtesis eren infeccions subagudes o cròniques i els agents causals van ser *Pseudomonas* spp (n=1), *Proteus* spp (n=1), *Streptococcus* spp (n=1) *Micrococcus* spp (n=1), *S. aureus* (n=1) i ECN (n=1). Per tant, la majoria de les infeccions eren agudes i causades per microorganismes molt patògens, mentre que en l'actualitat el principal objectiu de la histologia es distingir entre l'afluixament sèptic

d'evolució crònica, amb pocs símptomes típics d'infecció i habitualment causat per ECN, i l'afluixament asèptic.

En el segon estudi, Mirra i col. [40] van estudiar 94 revisions (54 malucs, 39 genolls i una pròtesi de silàstic) i van refermar el criteri descrit amb anterioritat, però amb les mateixes limitacions. Dels 94 casos, 22 van presentar una infiltració de \geq de 5 PMN per camp de gran augment (500X), i en 21 casos els cultius van ser positius i en el cas restant la clínica era molt evident d'infecció. En aquest estudi hi havia 5 casos amb cultius positius (4 per *Corynebacterium* spp i un per *Micrococcus* spp) on la histologia mostrà $<$ de 5 PMN per camp de gran augment.

Fehring i col. [45] van estudiar 107 revisions consecutives. Van excloure de l'estudi els pacients amb una malaltia inflamatòria i els que havien pres antibiòtics una setmana abans de la cirurgia. Per primer cop establiren un patró pel diagnòstic d'infecció, definiren la sensibilitat i especificitat de les seccions congelades i analitzaren de 4 a 6 mostres per malalt. La sensibilitat va ser del 18,2% i la especificitat del 89,5% per a les seccions congelades.

Per tal de millorar la sensibilitat, Feldman i col. [43] milloraren la tècnica de Mirra [34] en definir com s'havien de prendre les mostres histològiques i establiren els següents criteris: 1) el teixit utilitzat per a l'estudi histològic ha de ser preferentment el que presenta granulació i s'han d'evitar els grumolls de fibrina i la fibrosi; 2) com a mínim s'han d'analitzar dues mostres de teixit, 3) s'han d'analitzar un mínim de 5 camps seleccionant els que presentin el major número de cèl·lules; 4) els PMN han de ser comptats amb una amplificació de 400 augments per camp; i 5) només els PMN sencers han de ser comptats com a vàlids per a determinar el número total.

Aquests autors [43] estudiaren de manera retrospectiva 33 recanvis, 23 de maluc i 10 de genoll, encara que el tipus d'infecció no queda definit amb claredat (agudes o cròniques). Van fer servir el mateix criteri de Mirra i col. [34] per a considerar les seccions congelades infectades: ≥ 5 PMN en més de 5 camps de gran augment, però a 400X. Els resultats mostraren una sensibilitat i una especificitat molt elevades per a la detecció d'infecció, però el criteri per a definir que un pacient estava infectat no era prou clar (impressió del cirurgià, troballes radiològiques, gammagràfiques i analítiques, tinció de Gram i cultius de mostres profundes).

Per tal d'estandarditzar la tècnica, Lonner i col. [42] van dur a terme un estudi prospectiu incloent 175 recanvis, 142 de maluc i 33 de genoll. El criteri definitiu d'infecció van ser els cultius intraoperatoris (mitjançant frotis) presos de la mateixa zona que les mostres histològiques, però desgraciadament no van especificar quants cultius varen prendre ni quants havien de ser positius per a considerar el diagnòstic d'infecció com a definitiu. En aquest cas estudiaren dos punts de tall per a establir el diagnòstic d'infecció: ≥ 5 PMN o ≥ 10 PMN en almenys 5 camps de gran augment (400X). La sensibilitat i especificat de les seccions congelades foren de 84% i 96% fent servir el punt de tall ≥ 5 PMN, i de 84% i 99% si el punt de tall era ≥ 10 PMN. A partir d'aquestes dades podria semblar que la histologia havia de ser un dels elements bàsics, si no el més important, per a definir quan era necessari diferir el recanvi per la presència d'infecció.

L'any 1995, Athanasou i col. [46] per primer cop van descriure el tipus de microorganisme aïllat en 106 revisions, 89 de maluc i 17 de genoll. La importància del treball radica en que, utilitzant el criteri de Feldman i Mirra, 5 dels 13 malalts (38.5%) amb una infecció documentada per ECN tenien < 5 PMN per camp. Per aquest motiu

aquest autor modificà el criteri i establí la positivitat quan la mitja de PMN trobats en deu camps de gran augment (400X) era de ≥ 1 . La sensibilitat i l'especificitat varen ser del 90% i 96%, respectivament. Així, aquest criteri semblava molt més capaç de detectar aquells casos deguts a microorganismes poc virulents. El problema de reduir el punt de tall de 5 a 1 és que el número de falsos positius podria augmentar de forma important. Per a determinar la utilitat d'aquest criteri Pandey i col. varen publicar 2 treballs [47;48] amb 602 malalts, dels quals 79 tenien una infecció documentada (cultiu de mostres profundes positiu). D'aquests 79 casos, 13 tenien de 1 a 5 PMN i 66 >5 PMN. Només 7 (1.4%) pacients dels 523 amb afluixament asèptic tenien ≥ 1 PMN. Tot i que això posava de manifest la validesa d'aquest punt de tall, cal remarcar importants limitacions de l'estudi: 1) només estudiaren seccions de parafina i no congelades, i 2) no analitzaren quin tipus de microorganisme s'aïllà en els 13 pacients que tenien de 1 a 5 PMN i que utilitzant el criteri de Mirra o Feldman haguessin estat considerats com a no infectats.

Molts altres treballs s'han publicat en aquesta direcció amb diferents criteris de positivitat i amb resultats diversos. A la taula 1 es descriuen els diferents criteris empleats en la literatura i a la taula 2 la sensibilitat i especificitat descrita en aquests treballs. Cal destacar el treball de Spanghel i col. [9], pel número de pacients inclosos i la simplificació del criteri de Mirra i col. [34]. Van considerar la histologia positiva quan en un sol camp de gran augment (400X) s'observaven ≥ 5 PMN, a diferència de Mirra i cols. [34] on havien de que ser ≥ 5 PMN almenys en 5 camps diferents. La descripció dels criteris per a definir quan una pròtesi estava infectada eren clars i van incloure un total de 202 malalts. La sensibilitat i l'especificitat de les seccions congelades van ser del 80 i 94%, respectivament. La limitació més important del treball [9] és metodològica, donat que la histologia estava inclosa com un criteri definitiu

d'infecció i per tant la mateixa prova que volien analitzar era un criteri de diagnòstic. A més a més, la sensibilitat del 80% significava un alt nombre de falsos negatius, però no és possible determinar si existia una relació entre el tipus de microorganisme aïllat (ECN o microorganismes de baixa virulència) i una histologia falsament negativa.

Posteriorment, Banit i col. [41] estudiaren les seccions congelades de manera prospectiva en 63 revisions de maluc i 55 de genoll, per a determinar si hi podien haver diferències entre la rendibilitat de la histologia segons es tractés d'una pròtesi de maluc o de genoll, una dada que fins aquell moment no havia estat considerada. Consideraren la mostra positiva per infecció quan es trobaven \geq de 10 PMN en qualsevol camp de gran augment (400X). La rendibilitat de la histologia per a la detecció d'infecció en els recanvis genoll va ser superior, amb una sensibilitat del 100% i una especificitat del 96%, comparats amb una sensibilitat del 45% i una especificitat del 92% en els recanvis de maluc. Aquestes dades en el maluc foren similars a les descrites per Frances i col. [49], encara que els resultats en el genoll en aquest estudi no varen ser tant bons, amb una sensibilitat i una especificitat del 66 i 89%, respectivament. En el futur és necessari reproduir aquests resultats i determinar si la causa podria estar en el tipus de microorganismes aïllats en el maluc i el genoll, informació que, desgraciadament, no es va descriure en cap dels treballs.

A la taula 2 es pot observar com la sensibilitat i l'especificitat en cadascun dels treballs publicats fins l'actualitat varia entre el 50 i el 100%. Altres conclusions importants dels treballs inclosos en aquesta memòria són: 1) que el millor material per a l'estudi histològic és la pseudomembrana peri-implant, per davant de la pseudocàpsula o el teixit sospitós d'infecció [46]; 2) l'administració prèvia d'antibiòtics és un factor associat a falsos negatius de la histologia [44]; 3) els falsos positius són freqüents en

malalts amb malalties inflamatòries cròniques [50] i en presència de fractures periprotètiques [47]; i 4) la correlació entre les mostres congelades i les mostres fixades en parafina i posteriorment tenyides és superior al 95% [51;52]. Entre els interrogants que queden per respondre sobre la histologia en el diagnòstic d'infecció protètica cal destacar la poca informació publicada sobre la seva utilitat en la reimplantació de la pròtesi després d'una resecció per un procés sèptic [44].

1.2.3.2.- Utilitat de la histologia en la reimplantació de la pròtesis definitiva (segon temps d'un recanvi sèptic)

Diferents autors [17;53;54] han afirmat que la reimplantació d'una pròtesi articular només s'hauria de realitzar quan el resultat de la histologia peroperatòria utilitzant les seccions congelades fos negativa per infecció. Aquests autors, però, han fet aquesta recomanació basant-se en els estudis comentats anteriorment.

Només hi ha un estudi que analitza particularment aquest fet, que és l'estudi de Della Valle i col. [44].

Della Valle i col. [44], són els únics autors que han presentat resultats específics de les seccions congelades en el moment de la reimplantació d'una pròtesi després d'una infecció periprotètica. Van utilitzar la pseudocàpsula, el teixit de granulació o el teixit d'aspecte infectat com a mostra. Els criteris de Feldman [43] també van ser utilitzats, però es va considerar que la mostra era positiva per infecció si ≥ 10 PMN en almenys 5 camps de gran augment eren observats. Per als cultius només van utilitzar frotis del mateix lloc que les mostres histològiques, però no va especificar el criteri utilitzat per a considerar si era una contaminació o no, i, a més, les mostres es van

prendre després de la profilaxi antibiòtica. La sensibilitat de la histologia fou del 25% i l'especificitat del 98%, i per tant la eficàcia de la histologia en aquest casos va ser clarament inferior si es compara amb el moment de l'extracció de la pròtesi. Cal destacar que si el criteri d'infecció histològic hagués estat la troballa de qualsevol número de PMN en les seccions congelades, la sensibilitat hauria pujat fins el 75%.

Hipòtesi i objectius

2.1.- Hipòtesi de treball

Una de las limitacions més importants de l'estudi histològic és que els criteris per a definir si hi ha o no infecció no estan ben establerts [2]. Un dels criteris més àmpliament utilitzats és el criteri de Feldman [43], que defineix infecció quan s'observen \geq de 5 PMN en un mínim de 5 camps de gran augment (400X). Aquest és un criteri descrit primerament per Mirra i col. [34] l'any 1976. Mirra i col. [34] van descriure el criteri d'infecció utilitzant bàsicament l'estudi histològic d'infeccions periprotètiques agudes produïdes per una sèrie de microorganismes propis d'aquest tipus d'infecció (*Pseudomonas* spp, *E. coli*, *Proteus* spp, *Streptococcus* spp i *S. aureus*), que no coincideixen amb el microorganisme més freqüentment aïllat en infeccions cròniques, l'ECN [14]. La capacitat dels primers microorganismes d'atreure PMN és molt superior a la dels ECN, i és per aquest motiu hipotetitzem que el criteri de Feldman no serà suficientment sensible per a detectar la presència d'infecció, especialment quan el microorganisme causal sigui un ECN o d'altres microorganismes poc virulents que poden trobar-se en la flora cutània.

En segon lloc, hipotetitzem que la reducció del número de leucòcits observats per camp per a establir el diagnòstic d'infecció pot millorar la sensibilitat d'aquesta tècnica.

2.2.-Objectius

1.- Determinar la utilitat de l'estudi histològic del material periprotètic, utilitzant el criteri de Feldman, en la identificació d'una infecció sobre una pròtesi articular. Revisió de malalts amb:

a) afluixament asèptic

b) reimplantació d'una pròtesi després d'un procés sèptic (segon temps d'un recanvi sèptic)

2.- Avaluar si altres criteris histològics que consideren infecció amb un recompte inferior de leucòcits per camp (<5 PMN/camp de gran augment 400X) són més sensibles que el criteri de Feldman.

3.- Estudiar la correlació entre els resultats de la histologia i el microorganisme aïllat en les mostres periprotètiques.

Material i mètodes

3.1.-Disseny de l'estudi

Estudi retrospectiu.

3.2.-Pacients inclosos en l'estudi

Es varen incloure tres grups de pacients, segons l'objectiu:

- 1) Objectiu 1a: pacients diagnosticats d'afluixament protètic asèptic i sotmesos a un recanvi en un sol temps, entre Gener de 1998 i Febrer de 2005.

Bori G, Soriano A, García S, Gallart X, Casanova L, Mallofre C, Almela M, Martínez JA, Riba J, Mensa J. Low sensitivity of histology to predict the presence of microorganisms in suspected aseptic loosening of a joint prosthesis. *Mod Pathol* 2006;19(6):874-7.

- 2) Objectiu 1b i 2: pacients intervinguts per la reimplantació d'una pròtesis de maluc (segon temps d'un recanvi sèptic), entre Febrer de 2002 i el Febrer de 2006.

Bori G, Soriano A, García S, Mallofré C, Riba J, Mensa J. Usefulness of histological analysis for predicting the presence of microorganisms at the time of reimplantation after hip resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg* 2007;89A(6):1232-7.

3) Objectiu 3: pacients diagnosticats d'afluixament protètic sèptic i sotmesos a un recanvi en 2 temps, entre el Febrer de 2002 i Febrer de 2007.

Bori G, Soriano A, García S, Gallart X, Mallofre C, Mensa J. Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009 May;129(5):591-5. Epub 2008 Jul 4.

3.3.-Definicions

L'afluixament d'una pròtesi es considerarà quan en la radiologia simple s'evidenciaven imatges radiolucents periprotèsiques no presents en exploracions prèvies.

Criteris per a establir el diagnòstic d'afluixament sèptic o asèptic abans del recanvi:

1) sèptic, quan el malalt complia un o més dels següents criteris: a) presència d'una fistula cutània, b) cultiu positiu d'una mostra obtinguda amb una tècnica estèril (artrocentesi), c) PCR > 1 mg/dL o d) VSG > 30 mm/h.

2) asèptic, quan el malalt no complia cap dels criteris d'afluixament sèptic.

Criteris per a establir el diagnòstic definitiu després del recanvi:

1) sèptic, quan el malalt complia un o més dels següents criteris: a) dos o més cultius positius pel mateix microorganisme d'una mostra obtinguda durant el recanvi o b) presència de pus periprotètic.

2) asèptic, quan el malalt no complia cap dels criteris d'afluixament sèptic.

3.4.-Histologia

Les mostres per a la histologia utilitzant les seccions congelades varen ser obtingudes de la membrana periprotèsica, la pseudocàpsula o el teixit sospitós d'estar infectat. Es varen analitzar dues mostres per pacient. Cada mostra va ser dividida en dues parts, una per a les seccions congelades i l'altra per a l'estudi definitiu amb parafina. Les mostres varen ser congelades amb diòxid de carboni, tallades en seccions de 4- μ m i tenyides amb hematoxilina eosina. Les mostres per a l'estudi definitiu varen ser fixades amb formol, introduïdes en parafina i finalment tenyides amb hematoxilina eosina.

El criteri per a diagnosticar la infecció va ser el mateix per a les seccions congelades que per a les seccions de parafina. Es varen utilitzar dos criteris:

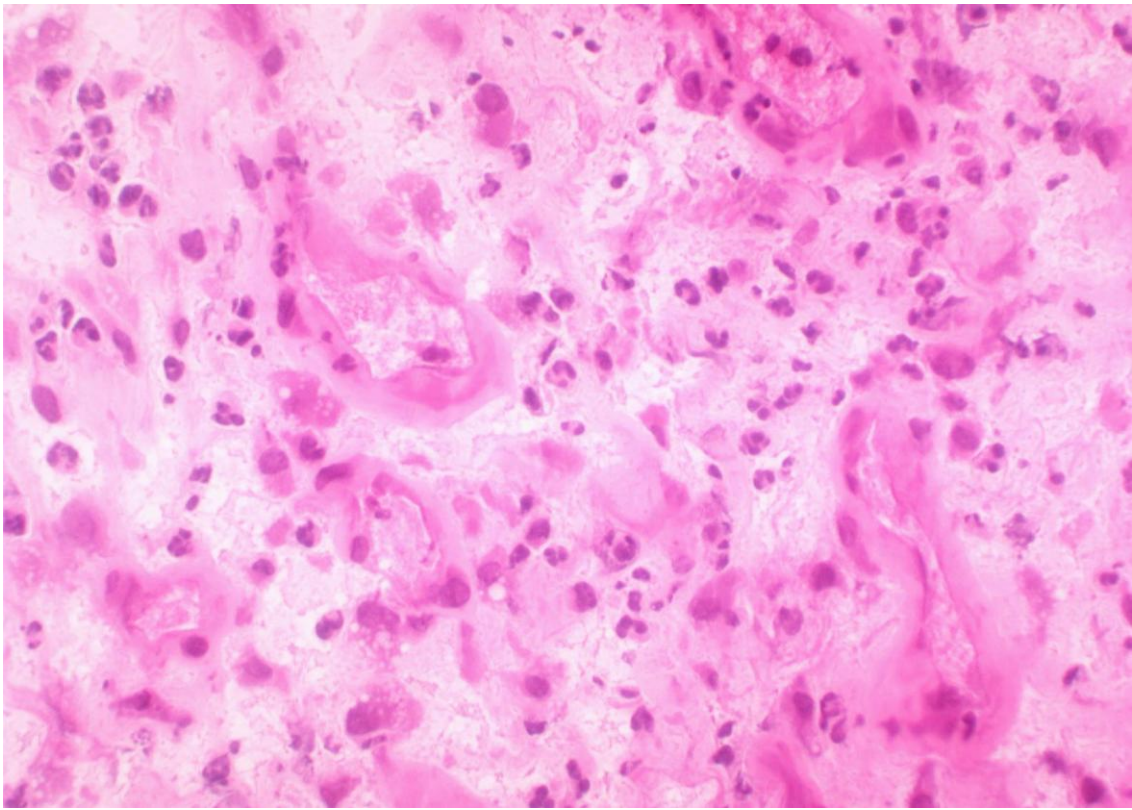
Criteri A: criteri de Mirra [34] (adaptat per Feldman [43]), que considera infecció si s'observen més de ≥ 5 PMN en almenys 5 camps separats de gran augment, utilitzant un augment de 400X.

Criteri B: criteri d'Athanasou, que considera infecció si s'observen ≥ 1 PMN per camp de gran augment (400X) després de calcular la mitjana d'un mínim de 10 camps diferents de gran augment [46].

Aquest criteri només es va aplicar a l'estudi de la histologia en el moment de la reimplantació després d'un procés sèptic. Es varen recuperar totes les mostres histològiques i el patòleg les va analitzar novament aplicant aquest criteri. Es va aprofitar per estudiar el número de cèl·lules plasmàtiques i limfòcits. El grau de fibrosi en el teixit es va utilitzar una escala pròpia: absent=0, moderada=1 i extensa=2.

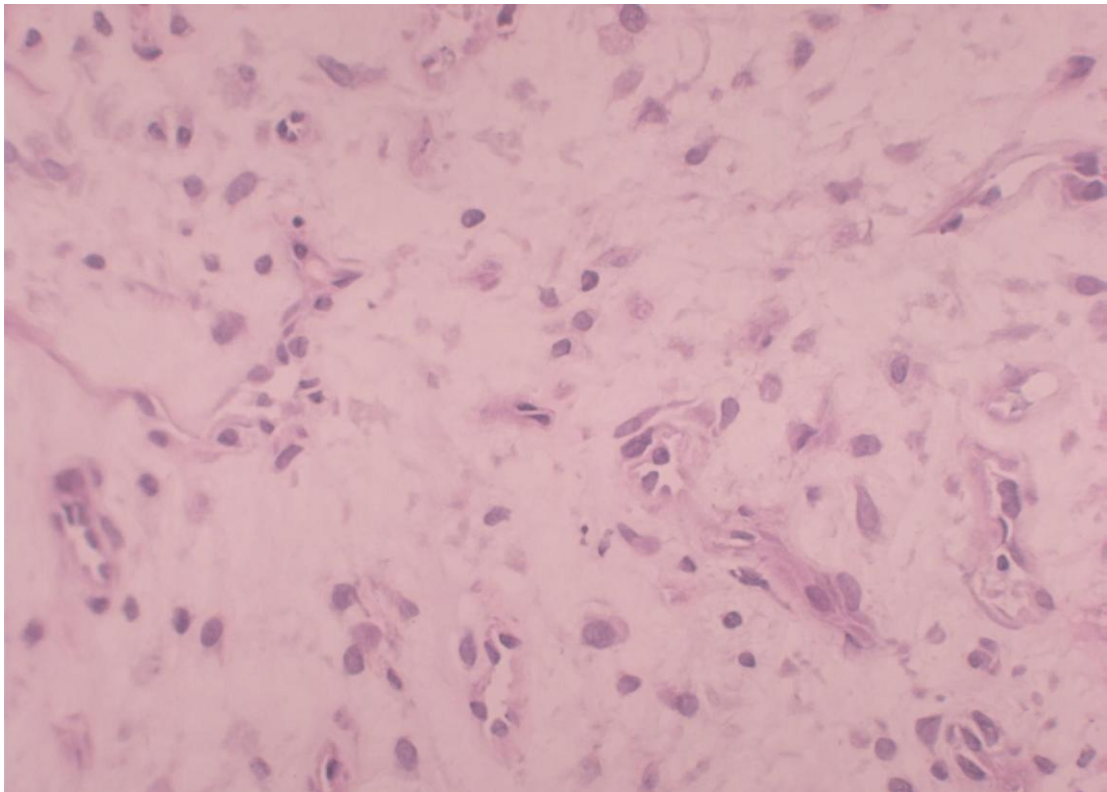
3. Material i mètodes

Imatge de microscopia convencional on es poden observar > 5 leucòcits PMN en un camp de gran augment (400X).



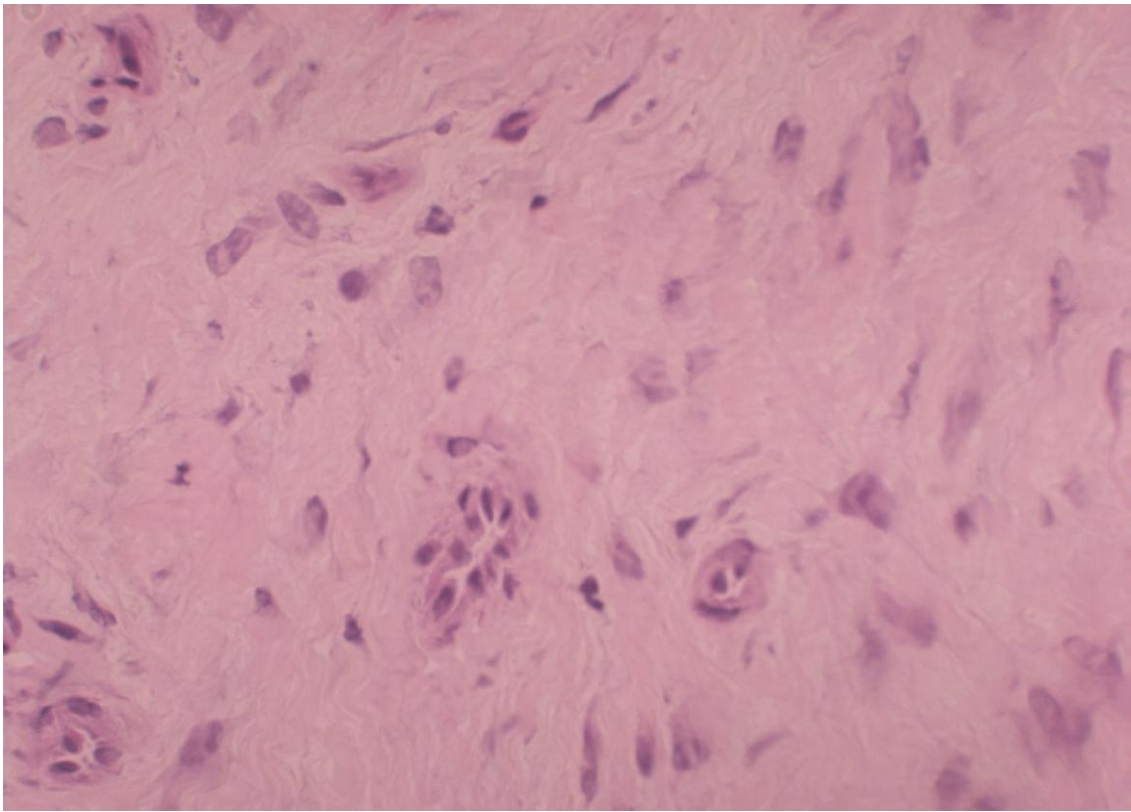
3. Material i mètodes

Imatge de microscopia convencional on no s'observa cap leucòcit PMN en un camp de gran augment (400X).



3. Material i mètodes

Imatge de microscopia convencional on es poden observar 2 leucòcits PMN en un camp de gran augment (400X).



3.5.-Microbiologia

Durant la cirurgia de revisió i abans de l'administració de la profilaxi antibiòtica es van prendre un mínim de dues mostres profundes periprotètiques de diferents llocs (líquid articular, material sòlid, frotis) i es van enviar al laboratori de microbiologia per a ser cultivades. Les mostres líquides varen ser aspirades amb una xeringa estèril i inoculades en pots d'hemocultiu Bactec9240 aeròbic i anaeròbic (Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Cockeysville, MD) i incubats per 5 dies. Els pots positius varen ser subcultivats amb medis agar. Els frotis varen ser obtinguts passant un frotis per l'àrea de teixit, os o líquid sospitós d'estar infectat. Les mostres sòlides de la pseudocàpsula, membranes periprotètiques o teixit sospitós d'estar infectat varen ser transportades immediatament en pots estèrils universals. Totes aquestes mostres es cultivaren en medis agar (aerobi i anaerobi) i en tioglicolat enriquit amb vitamina K i grups hemo i incubats per 10 dies. Els cultius positius varen ser identificats i se'ls va realitzar un antibiograma.

3.6.-Anàlisi estadística

Objectiu 1a: utilitat de la histologia en el grup de pacients diagnosticats preoperatòriament d'afluixament asèptic

La sensibilitat ($\text{vertader positius} / [\text{fals negatius} + \text{vertader positius}]$), la especificitat ($\text{vertader negatius} / [\text{fals positius} + \text{vertader negatius}]$), el valor predictiu positiu ($\text{vertader positius} / [\text{vertader positius} + \text{fals positius}]$) i el valor predictiu negatiu ($\text{vertader negatius} / [\text{vertader negatius} + \text{fals negatius}]$) del criteri A utilitzant com a

patró or per el diagnòstic de la infecció periprotètica la presència de ≥ 2 mostres profundes positives pel mateix microorganisme durant el cultiu de teixit periprotètic.

Objectius 1b i 2: utilitat de la histologia en el grup de pacients sotmès a una reimplantació d'una pròtesi després d'un primer temps sèptic (objectiu 1b) i avaluació d'un criteri (B) histològic més sensible (objectiu 2):

La sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu del criteri A i B en el moment de la reimplantació varen ser determinats utilitzant com a patró or per al diagnòstic de la infecció periprotèsica la presència de ≥ 2 mostres profundes positives pel mateix microorganisme durant el cultiu de teixit periprotèsic.

Per a la comparació de proporcions hem aplicat el test exacte de Fisher i les diferències han estat considerades significatives quan $p < 0.05$.

Objectiu 3: utilitat de la histologia en funció del microorganisme aïllat en el grup de pacients diagnosticats preoperatoriament d'afluixament sèptic:

L'anàlisi de la relació entre la histologia intraoperatoria i els resultats de la microbiologia es va realitzar a partir d'una cohort de pacients amb infecció documentada del nostre hospital i de l'experiència prèvia publicada en revistes incloses en l'*índex medicus*. Per a la comparació de proporcions hem aplicat el test exacte de Fisher i les diferències han estat considerades significatives quan $p < 0.05$.

Els articles revisats es van buscar en el PubMed database utilitzant les següents paraules clau: "hip infection" o "knee infection" i "frozen section". Hi havia 20 articles

per a la combinació de “hip infection” i “frozen section” i 21 articles per a la combinació de “knee infection” i “frozen section”. Només en 8 dels 41 articles s'exposava la relació entre la histologia i la etiologia de la infecció. Les troballes d'aquests articles varen ser revisades en la taula 3.

Resultats

4.1.-Grup de pacients diagnosticats preoperatòriament d'afluixament asèptic

Es van revisar un total de 102 malalts sotmesos a un recanvi de pròtesi de maluc per un afluixament asèptic. Quaranta un foren exclosos de l'estudi perquè només se n'havia pres una mostra de cultiu. Els resultats de la histologia intraoperatòria i els resultats dels cultius dels 61 pacients inclosos es poden veure a la taula 4. En cap cas es trobà pus intraopertori i tots els resultats de la histologia intraoperatòria coincidiren amb la histologia definitiva amb parafina. En dotze casos, el mateix microorganisme fou identificat en almenys dues mostres (19.6%), en 11 casos un ECN i en un cas *Peptococcus spp.* En només sis d'aquests 12 pacients amb cultiu positiu, el patòleg identificà ≥ 5 PMN en camps de gran augment (400X) en almenys cinc camps microscòpics independents. La sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius positiu i negatiu de la histologia intraoperatòria utilitzant el cultiu com a patró or foren del 50%, 81%, 40% i 86%, respectivament.

4.2.-Grup de pacients diagnosticats preoperatòriament d'afluixament sèptic

Un total de 38 pacients foren inclosos amb criteris preoperatoris d'infecció d'una pròtesi de maluc. La sospita d'infecció preoperatòria fou confirmada en tots els casos: en 34 per

la identificació d'un microorganisme en dos o més cultius obtinguts durant la cirurgia de resecció, i en 4 per la troballa de pus intraopertori, però en els quals els resultats dels cultius foren negatius (Taula 5). Totes les pròtesis foren recanviades en dos temps, utilitzant un espaiador de ciment amb gentamicina (SpacerG® (Tecres S. pA, Sommacompagna, Verona, Italy)) i reberen tractament antibiòtic sistèmic adequat a la sensibilitat del microorganisme aïllat. Tots els resultats de la histologia intraoperatòria coincidiren amb la histologia definitiva.

En 32 casos, el patòleg identificà ≥ 5 PMN en les seccions congelades i ≥ 2 cultius foren positius pel mateix microorganisme. En 4 casos, la histologia fou positiva (≥ 5 PMN), els cultius foren negatius, però el cirurgià identificà material purulent al voltant de la pròtesi (tres malalts presentaven un abscess de psoas associat). En 2 casos els resultats de les seccions congelades foren negatius per infecció i els resultats dels cultius foren positius (Taula 5). En aquests casos el microorganisme identificat fou un ECN. En el cas n° 1, vuit mostres per cultiu foren agafades, 5 de material sòlid (2 positives), 1 frotis (negatiu) i dues de líquides (positives); i en el cas n° 2, 4 de material sòlid (3 positives) i 3 frotis (3 negatius). Així, en 2 dels 13 pacients infectats per ECN la histologia fou negativa per infecció, mentre que en les infeccions causades per altres microorganismes els resultats de les seccions congelades foren sempre positius (Taula 6).

4.3.-Grup de pacients a qui es realitzà una reimplantació d'una pròtesis després d'un primer temps sèptic

Un total de 21 pacients sotmesos a una reimplantació protètica després d'un procés sèptic foren revisats. El valor de la PCR previ a la intervenció quirúrgica, els resultats

de la histologia i la microbiologia i l'interval entre el primer i el segon temps, són exposats a la taula 7.

En cap cas no es trobaren signes macroscòpics d'infecció durant el segon temps. En 11 casos dels 21 (52%) els cultius foren negatius. En aquests casos el tractament antibiòtic fou retirat després de conèixer els resultats definitius de microbiologia i cap pacient presentava signes d'infecció 1 any després de la cirurgia.

En tres casos (pacients número 2,11 i 19) només un cultiu fou positiu (14.2%), i aquests cultius foren considerats contaminants. El microorganisme aïllat en dos casos fou un ECN (els dos s'aïllaren en mostres sòlides) i un *Streptococcus viridans* (cultiu d'un frotis). Els tres casos foren considerats com a contaminats, sense significat clínic, i cap d'ells presentava signes d'infecció 1 any després de la cirurgia.

En 7 pacients (33.3%) s'aïllà el mateix microorganisme en ≥ 2 mostres. Sis casos foren considerats infeccions persistents (coincidència amb el microorganisme aïllat en el primer temps) i en un cas una nova infecció (aïllament d'un microorganisme diferent). El número total de cultius positius fou de 19: en 17 casos l'ECN va ser el microorganisme identificat (8,6 i 3 de mostres líquides, sòlides i frotis, respectivament) i en 2 *Candida* spp (els dos en mostres líquides) (Taula 8). Tots els pacients reberen almenys sis setmanes d'antibiòtic en funció del microorganisme i patró de susceptibilitat. Sis dels 7 pacients (3,5,6,7, 9 i 10 de la taula 5) no mostraren signes d'infecció després de 9 mesos de seguiment. El pacient n°15, infectat per *Candida* spp, desenvolupà una infecció aguda 12 dies després de la reimplantació de la pròtesi. Es realitzà un desbridament i de nou els cultius foren positius per *Candida* spp. Es modificà el tractament antifúngic i es mantingué durant tres mesos. Sis mesos després de finalitzar el tractament, el pacient estava asimptomàtic.

La histologia del teixit on es reimplantà la nova pròtesi es caracteritzava per la presència de fibrosis i teixit de granulació, que majoritàriament contenia una infiltració cel·lular crònica. Per a l'estudi d'aquest teixit s'aplicaren 2 criteris histològics:

criteri A: criteri de Mirra (adaptat per Feldman), que considera infecció si s'observen mes de ≥ 5 PMN en almenys 5 camps separats de gran augment, utilitzant un augment de (400X).

criteri B: criteri d'Athanasou, que considera infecció si s'observen ≥ 1 PMN per cap de gran augment (400X) després de calcular la mitjana d'un mínim de 10 camps diferents de gran augment.

Els resultats de les seccions congelades i les seccions de parafina són mostrats a la taula 9. Utilitzant el criteri A, la histologia fou positiva en dos casos (pacient 3 i 15) i en tots dos ≥ 2 cultius foren positius pel mateix microorganisme. En 19 casos la histologia fou negativa. En 5 d'aquests 19 casos (26.3%) els cultius foren positius, i negatius en 14 (73,7%) (Taula 10). Els resultats de les seccions congelades coincidien amb les seccions de parafina en tots els casos. La sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius positiu i negatiu de les seccions congelades utilitzant el criteri A per detectar la presència d'un microorganisme foren de 28.5%, 100%, 100% i 73.6%, respectivament.

Utilitzant el criteri B, hi havia diferències entre el resultats obtinguts en les seccions congelades i els obtinguts amb parafina; per aquesta raó els resultats foren analitzats en funció de la tècnica histològica.

Analitzant les seccions congelades, en 10 casos la histologia fou positiva. En 5 d'aquests 10 casos (50%) els cultius foren positius. En els 11 casos amb histologia

negativa, 2 (18.1%) tenien cultius positius (Taula 11). La sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius positiu i negatiu de les seccions congelades utilitzant el criteri B per a detectar la presència de un microorganisme foren de 71.4%, 64.2%, 50% i 81.8%, respectivament.

Utilitzant les seccions de parafina, en 7 casos la histologia fou positiva, i en 5 (71.4%) els cultius foren positius. En 14 casos la histologia fou negativa, i en 2 (14.2%) els cultius foren positius (Taula 12). La sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius positiu i negatiu de les seccions congelades utilitzant el criteri B per a detectar la presència de un microorganisme foren de 71.4%, 85.7%, 71.4% i 85.7%, respectivament.

En el teixit s'identificà la presència d'altres cèl·lules inflamatòries (número de limfòcits i cèl·lules plasmàtiques) utilitzant el criteri B en seccions de parafina. Dels 7 casos amb cultiu positiu, 6 (85.7%) tenien ≥ 1 limfòcit de mitjana en 10 camps microscòpics, i dels 14 casos amb cultiu negatiu, 8 (57.1%) tenien ≥ 1 limfòcit (Taula 13). Dels 7 casos amb cultiu positiu, 5 (71.4%) tenien ≥ 1 cèl·lula plasmàtica de mitjana en 10 camps microscòpics, i dels 14 casos amb cultiu negatiu, 5 (35.7%) tenien ≥ 1 cèl·lula plasmàtica (Taula 14). Per tant, la sensibilitat i l'especificitat de l'anàlisi d'aquestes cèl·lules no millorà els resultats obtinguts amb l'estudi dels PMN.

També es determinà la fibrosi mitjançant una escala quantitativa (absent=0, moderada=1 i extensa=2). La fibrosi fou extensa en el 85.7% de les mostres amb cultiu negatiu, i només en el 42.8% de les mostres amb cultiu positiu ($p=0.06$).

Discussió

La utilitat de la histologia intraoperatòria ha estat analitzada en diferents treballs, però els criteris per definir quan està present o no la infecció són heterogenis. Un segon aspecte que dificulta molt la interpretació dels resultats és l'escassa i de vegades nul·la descripció de la clínica del malalt estudiat (asèptic, sèptic o si es tractava d'una reimplantació d'una pròtesi després d'un primer temps sèptic). Tot això pot explicar les diferències observades i la confusió sobre aquest tema. Per aquest fet creiem que la discussió del nostre treball requereix una primera reflexió sobre la idoneïtat de la metodologia utilitzada en el nostre hospital. Posteriorment, procedirem a discutir els resultats obtinguts.

5.1.-Discussió de la metodologia

5.1.1.-Estudi histològic dels teixits durant el recanvi

1.- Número de mostres: els autors estan d'acord que, per tal d'evitar falsos positius i negatius una sola mostra de teixit no és suficient per a arribar a un diagnòstic correcte. El criteri utilitzat en el nostre centre és el de Feldman [43], que analitza dues mostres de teixit.

2.- Processament de la mostra: per a poder disposar d'informació ràpida, part del material es congela i es talla immediatament. Paral·lelament, una part de la mostra es fixa amb parafina i de forma diferida es talla i es tenyeix amb hematoxilina-eosina. En la majoria d'estudis, la correlació entre les dues tècniques és superior al 95%[51;52]. En el nostre estudi, la concordança fou del 100%.

3.- Criteri per a establir presència o no d'infecció: el punt de tall més utilitzat es el de Mirra et al [34] (adaptat per Feldman [43]), que considera que la mostra és positiva per infecció quan ≥ 5 PMN per camp de gran augment (400X) en 5 o més camps diferents. Però podem trobar autors que modifiquen el número de PMN necessaris per a considerar infecció (≥ 1 , ≥ 10) [41;46;47;49] i d'altres que modifiquen el número de camps en els que s'ha d'observar la infiltració leucocitària [9;49;55]. Donat l'interès d'utilitzar diferents punts de tall, una part del nostre estudi inclou la revisió de les mostres d'Anatomia Patològica per a determinar si un número ≥ 1 PMN podria millorar la sensibilitat del criteri de Feldman [43].

5.1.2.-Estudi microbiològic durant el recanvi

1.- Número de mostres i valoració del resultat dels cultius: la concentració de microorganismes en el teixit periprotètic es molt baixa, motiu pel qual el rendiment del cultiu d'aquestes mostres és escàs. Per a poder incrementar la seva sensibilitat, és precís practicar cultius de diferents àrees. En el nostre centre, el protocol de recanvi protètic inclou la presa de 4 o més mostres, sempre abans de l'administració de la profilaxi antibiòtica. Per a la realització del nostre treball hem considerat que la presència de 2 o

més cultius positius pel mateix microorganisme era diagnòstic d'infecció [56]. En la majoria dels estudis revisats, el criteri microbiològic és confús o simplement absent.

5.2.-Discussió dels resultats

Per a aconseguir un resultat òptim en la cirurgia de recanvi protètic, és necessari tenir un diagnòstic adequat de la causa que obliga a realitzar aquesta maniobra terapèutica. En els darrers anys, el número de recanvis ha augmentat considerablement i en alguns països el recanvi protètic representa fins un 15% de la cirurgia protètica anual.

No hi ha cap test preoperatori amb una sensibilitat i especificitat del 100% que permeti distingir un aflixament sèptic d'un asèptic [2;9]. Això fa que en moltes ocasions el diagnòstic no es pugui assolir fins a poder disposar de material periprotètic per al seu examen histològic i microbiològic. La histologia es considera la tècnica de diagnòstic més fiable, però en els darrers anys la millora en les tècniques de cultiu i la introducció de la biologia molecular han posat de manifest que molts recanvis considerats asèptics eren en realitat sèptics [32;33;57]. Actualment s'accepta que 2 o més cultius periprotètics positius per a un microorganisme habitual de la pell (ECN, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* spp, etc...), són suficients per a considerar que la etiologia de l'aflixament és sèptica [56].

5.2.1.-Discussió per grups d'estudi

5.2.1.1.-Utilitat de la histologia per al diagnòstic d'aflixament sèptic en el grup de pacients amb un diagnòstic preoperatori d'aflixament asèptic

En aquest grup de pacients la histologia intraoperatòria té l'objectiu d'identificar aquells malalts amb infecció protètica que no havia estat sospitada abans de la intervenció. En aquest grup, la sensibilitat de la histologia per a detectar la presència de microorganismes fou del 50%: només 6 dels 12 pacients amb 2 o més cultius positius tenien ≥ 5 PMN per camp. El nostre estudi i en publicacions recents, on el patró or per a definir la infecció periprotètica era la presència de microorganismes en els teixits periprotètics, coincideixen en la disminució de la sensibilitat d'aquesta prova [41;55;58;59]. La pregunta és: “¿quin significat tenen aquests cultius positius intraoperatoris en absència de símptomes clínics?”. Dupont i col. [60] van observar, en més de 300 malalts, una taxa més alta d'infecció en aquells que tenien un cultiu intraoperatori positiu (11% versus 3%).

La baixa sensibilitat observada en el nostre estudi contrasta amb els resultats exposats per Mirra i col. [34], que van definir aquesta tècnica. La raó d'aquesta diferència podem trobar-la en el tipus de malalt analitzat en cada estudi. Mirra i col. [34], l'any 1976, van descriure el criteri d'infecció (≥ 5 PMN per camp) en artroplasties infectades per *Pseudomonas* spp (n=7), *E. coli* (n=3), *Proteus* spp (n=4), *Streptococcus* spp (n=2) i *S. aureus* (n=1). Només en un cas s'aïllà un ECN i en la majoria dels casos es tractava d'infeccions agudes post-quirúrgiques. Per tant, sembla lògic que el mateix criteri no es pugui aplicar a un grup de malalts amb una infecció crònica i on el microorganisme més freqüentment aïllat sigui l'ECN o d'altres microorganismes procedents de la flora cutània. Les nostres dades recolzen les troballes de Pace i col. [61] i Athanassou i col. [46]. Aquests autors varen observar que la histologia era negativa en el 40% dels afluixaments sèptics deguts a ECN o *P. acnes*. Aquestes dades suggereixen que un punt de tall inferior a 5 PMN podria incrementar la sensibilitat de la histologia en aquests casos. En aquest sentit, Athanassou i col. [46] i Pandey i col.

[47;48], utilitzant ≥ 1 PMN com a punt de tall varen obtenir una sensibilitat del 90%, sense reduir l'especificitat. Aquesta modificació en el criteri per a establir quan un afluixament és sèptic permetria identificar un major número de malalts infectats i tributaris d'un recanvi en 2 temps.

5.2.1.2.-Grup de pacients amb el diagnòstic d'afluixament sèptic

En aquest grup de pacients la histologia intraoperatoria s'utilitza per a confirmar el diagnòstic preoperatori. Les dades obtingudes en aquest grup de malalts serviren per a disposar d'un control positiu en el nostre estudi i per a establir la relació entre la histologia i el tipus de microorganisme aïllat. En aquest grup es varen incloure 38 malalts: dels quals 34 tenien cultius intraoperatoris positius, i en els 4 restants els cultius varen ser negatius però s'objectivà la presència de pus durant la cirurgia. El 94.7% dels pacients (36 de 38) tenien ≥ 5 PMN per camp de gran augment en el teixit periprotètic. Aquests resultats es troben dins dels obtinguts per altres autors [25;34;40;43]. Cal destacar que la sensibilitat i l'especificitat de la histologia en aquests casos no és del 100%. Concretament en el nostre treball, 2 pacients amb ≥ 2 mostres positives per al mateix microorganisme varen mostrar < 5 PMN en el teixit periprotètic. És important destacar que en ambdós casos l'agent etiològic va ser un ECN. En la resta de pacients amb infeccions degudes a *S. aureus*, bacils Gram-negatius, *Candida* spp o altres cocs Gram-positius, la histologia va ser positiva. Els dos casos d'ECN amb histologia negativa van tenir ≥ 3 mostres positives per al mateix microorganisme, cosa que fa que la probabilitat de que es tractés d'un contaminat fos molt baixa [35]. Alguns autors han explicat aquesta discrepància pel fet que les mostres enviades per als estudis histològic i microbiològic són diferents [41;42;58]. Si aquesta fos la raó, seria d'esperar que les discrepàncies fossin iguals entre els diferents tipus de microorganismes. Per tal d'avaluar els resultats histològics per als diferents microorganismes, es revisaren aquells

articles publicats que donaven informació sobre histologia i resultat microbiològic (Taula 3). La troballa més important va ser que les infeccions causades per ECN estaven associades a un número més alt de falsos negatius en comparació amb altres etiologies (29.7% vs 12.8%, $p=0.02$). Aquesta diferència podia haver estat més important si aquells articles, que consideraren l'aïllament d'un ECN com un contaminant quan la histologia era negativa, haguessin estat inclosos en la nostra revisió [42;51].

L'explicació més plausible d'aquesta troballa és que organismes de baixa virulència com l'ECN creixen en les superfícies de la pròtesi, formant biopel·lícules que indueixen una resposta inflamatòria caracteritzada per la presència de macròfags i en menor grau de PMN [57;62-64].

5.2.1.3.-Grup de pacients als quals s'ha realitzat una reimplantació d'una pròtesi després d'un primer temps sèptic

La histologia intraoperatòria s'utilitza també per a avaluar la presència o absència d'infecció en el moment de la reimplantació d'una pròtesi després d'un primer temps sèptic. Cal destacar que la informació sobre la utilitat d'aquesta tècnica diagnòstica és molt reduïda i que era necessari analitzar-ne la utilitat donat que el teixit periprotètic en aquesta situació es caracteritza per una intensa fibrosi que podia, teòricament, dificultar la interpretació histològica. La utilitat d'aquesta tècnica en aquest tipus de pacients ha estat només avaluada en un estudi [44], on els autors trobaren una sensibilitat del 25% i una especificitat del 98% utilitzant com a punt de tall ≥ 10 PMN en camps de gran augment (400X). Els nostres resultats confirmen la baixa sensibilitat (28.5%) i l'alta especificitat (100%) de la histologia en el moment de la reimplantació.

Alguns autors varen millorar el rendiment de la histologia reduint el punt de tall per establir el diagnòstic d'infecció. En el nostre estudi varem revisar les peces histològiques per tal de determinar si aplicant un punt de tall inferior a 5 PMN per camp es podia augmentar la rendibilitat d'aquesta tècnica. Utilitzant ≥ 1 la sensibilitat augmentà tant en les mostres congelades com en les mostres incloses en parafina ($>70\%$), però això va ser a expenses de reduir l'especificitat [65], especialment de les seccions congelades (64.2%) i en menor grau en les seccions en parafina (85.7%).

Com altres autors han suggerit [47;48], l'anàlisi del número de limfòcits i cèl·lules plasmàtiques en les seccions histològiques no millorà el rendiment diagnòstic de la histologia. Curiosament, l'absència de fibrosi s'associà al diagnòstic d'infecció (és possible que la presència d'infecció impedeixi la formació de tractes fibrosos). Tot i així, l'escala per a mesurar la fibrosi va ser subjectiva i menys reproducible.

Conclusions

Objectius

1.- Determinar la utilitat de l'estudi histològic del material periprotètic, utilitzant el criteri de Feldman, en la identificació d'una infecció sobre una pròtesi articular.

Revisió de malats amb:

- a) afluixament asèptic**
- b) reimplantació d'una pròtesi després d'un procés sèptic (segon temps d'un recanvi sèptic)**

En malalts sotmesos a un recanvi per un afluixament asèptic i a una reimplantació (segon temps) després d'un recanvi sèptic, la histologia és molt específica, però poc sensible. És a dir, la presència de ≥ 5 PMN per camp de gran augment (400X) en almenys cinc camps diferents en el teixit periimplant és molt suggestiva d'infecció, però quan el número de PMN és <5 no és possible descartar una infecció latent.

2.- Avaluar si altres criteris histològics que consideren infecció amb un recompte inferior de leucòcits per camp són més sensibles que el criteri de Feldman per a diagnosticar la infecció.

Reduir el punt de tall de 5 PMN a 1 PMN millora la sensibilitat de la tècnica però també suposa una disminució de la seva especificitat.

L'anàlisi d'altres cèl·lules inflamatòries (limfòcits, cèl·lules plasmàtiques) no permet millorar la rendibilitat diagnòstica de la histologia.

3.- Estudiar la correlació entre els resultats de la histologia i el microorganisme aïllat en les mostres periprotètiques

Una histologia negativa (<5 PMN per camp de gran augment (400X) en almenys cinc camps diferents) en malalts amb una infecció documentada (falsos negatius) fou més freqüent quan l'agent etiològic de la infecció era un ECN que quan es tractava d'un *S. aureus*, un bacil Gram-negatiu o algun coc Gram-positiu diferent a l'ECN. La revisió de la literatura recolza aquesta troballa.

Taules

Taula 1. Criteris histològics per al diagnòstic d'infecció

Criteris histològics per al diagnòstic d'infecció	
Estudi	Criteri
Mirra et al (1976) ^[34]	≥5 PMN en 5 camps de gran augment (500X)
Fehring et al (1994) ^[45]	Evidència d'inflamació aguda (mètode qualitatiu)
Feldman et al (1995) ^[43]	≥5 PMN en 5 camps de gran augment (400X)*
Athanasou et al (1995) ^[46]	≥1 PMN després de calcular la mitjana de 10 camps de gran augment (400X)*
Lonner et al (1996) ^[42]	≥5 o ≥10 PMN en 5 camps de gran augment (400X)
Pace et al (1997) ^[61]	≥5 PMN en múltiples camps de gran augment (600X)
Abdul-Karim et al (1998) ^[51]	≥5 PMN en 5 camps de gran augment (400X)
Spanghel et al (1999) ^[9]	≥5 PMN en 1 camp de gran augment (400X)
Pandey et al (1999) ^[47]	≥1 PMN després de calcular la mitjana de 10 camps de gran augment (400X)
Pons et al (1999) ^[25]	≥5 PMN en 5 camps de gran augment (400X)
Banit et al (2002) ^[41]	≥10 PMN en 5 camps de gran augment (400X)
Musso et al (2003) ^[58]	≥5 PMN en 5 camps de gran augment (400X)
Ko et al (2005) ^[55]	≥5 PMN en 1 camp de gran augment (400X)
Wong et al (2005) ^[66]	≥5 o ≥10 PMN en 5 camps de gran augment (400X)
Francés et al (2006) ^[49]	≥10 PMN en 1 camp de gran augment (400X)
Nuñez et al (2007) ^[67]	≥5 PMN en 5 camps de gran augment (400X)
Nilsdotter et al (2007) ^[64]	≥ 5 PMN en 1 camp de gran augment (400X)
Della Valle et al (2007) ^[68]	≥10 PMN en 5 camps de gran augment (400X)
Kanner et al (2008) ^[69]	≥5 PMN en 5 camps de gran augment (400X)
Müller et al (2008) ^[70]	Evidència d'inflamació aguda (mètode qualitatiu)
Schinsky et al (2008) ^[71]	≥10 PMN en 5 camps de gran augment (400X)

*Aquests són els criteris emprats en els treballs revisats en aquesta tesis.

Taula 2. Sensibilitat i especificitat dels autors per al diagnòstic d'infecció periprotètica utilitzant les seccions congelades.

	N	PMN	S(%)	E(%)	VPP(%)	NPV(%)
Mirra et al (1976) ^[34]	34	5 ^S	100	98	-	-
Fehring et al (1994) ^[45]	107	total	18	89	-	-
Feldman et al (1995) ^[43]	33	5	100	96	-	-
Athanasou et al (1995) ^[46]	106	1	90	96	88	98
Lonner et al (1996) ^[42]	175	5	84	96	70	98
Lonner et al (1996) ^[42]	175	10	84	99	89	98
Pace et al (1997) ^[61]	25	5 ^{&}	82	93	90	87
Abdul-Karim et al (1998) ^[51]	64	5	43	97	-	-
Spanghel et al (1999) ^[9]	202	5	80	94	74	96
Pons et al (1999) ^[25]	83	5	100	98	94	100
Banit et al (2002) ^[41]	121	10 (global)	67	93	67	93
Banit et al (2002) ^[41]	55	10 (genoll)	100	96	82	100
Banit et al (2002) ^[41]	63	10 (maluc)	45	92	55	88
Musso et al (2003) ^[58]	45	5	50	95	60	92
Ko et al (2005) ^[55]	40	5	67	97	86	91
Wong et al (2005) ^[66]	40	5	93	77	68	95
Wong et al (2005) ^[66]	40	10	86	85	75	92
Francés et al (2006) ^[49]	63	10 (genoll)	66	89	81	81
Francés et al (2006) ^[49]	83	10 (maluc)	50	100	100	95
Nunez et al (2007) ^[67]	136	5	85	87	79	91
Nilsdotter et al (2007) ^[64]	85	5	81	100	100	87
Della Valle et al (2007) ^[68]	105	10 (genoll)	88	96	91	93
Kanner et al (2008) ^[69]	132	5	29	95	40	92
Müller et al (2008) ^[70]	37	total	94	94	97	86
Schinsky et al (2008) ^[71]	201	10 (maluc)	73	94	82	90

N: Nombre de pacients de l'estudi, S: sensibilitat, E: especificitat, VPP: valor predictiu positiu, VPN: valor predictiu negatiu, PMN: nombre de leucòcits polimorfonuclears utilitzats com a punt de tall en camps de gran augment (400X, 500X^S o 600X[&]) per a considerar la mostra histològica positiva per infecció.

Taula 3. Sumari dels resultats histològics i dels microorganismes aïllats en els articles revisats.

Article	ECN		<i>S. aureus</i>		BGN		CGP	
	N	NP*	N	NP*	N	NP*	N	NP*
Mirra et al ^[34]	1	1	1	1	12	12	4	4
Athanasou et al ^[46]	13	8	2	1	-	-	5	3
Feldman et al ^[43]	5	5	3	3	-	-	1	1
Abdulm-Karim et al ^[51]	4	2	-	-	2	1	1	0
Pace et al ^[61]	4	3	2	2	1	1	3	3
Ko et al ^[55]	-	-	7	5	2	1	-	-
Bori et al (grup asèptic) ^[72]	11	5	-	-	-	-	1	1
Wong et al ^[66]	4	4	3	3	2	2	3	3
Bori et al (grup sèptic) ^[73]	13	11	7	7	8	8	4	4
Total (%)	55	39 (70.9)	25	22 (88.0)	27	25 (92.5)	22	19 (86.3)
		ECN	Total (<i>S. Aureus</i> + BGN + CGP)					
Total (%)*		39/55 (70.9)	66/74 (89.2)					

N, nombre de casos estudiats. NP, nombre de pacients amb histologia positiva per infecció.

*Els resultats van ser considerats positius per infecció si s'observaren ≥ 5 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment (400X, 500X^s or 600X[&]) en almenys 5 camps separats.

ECN: estafilococ coagulasa-negativa, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, BGN: Bacils Gram-negatius (*Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides* spp), CGP: Altres cocs Gram-positius (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp, *Peptococcus* spp, *Micrococcus* spp).

*La diferencia fou significativa ($p=0,04$, test exacte de Fisher)

7. Taules

Taula 4. Resultats de la histologia i els cultius del grup de pacients diagnosticats preoperatòriament d'afluixament asèptic:

Seccions congelades*	Cultiu		Total
	positiu	negatiu	
Positiu	6	9	15
Negatiu	6	40	46
Total	12	49	

*Els resultats van ser considerats positius per infecció quan s'observaren ≥ 5 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment (400X) en almenys 5 camps separats.

Taula 5. Resultats de la histologia i els cultius del grup de pacients diagnosticats preoperatoriament d'afluixament sèptic

n	PMN*	np/ns	Organisme
1	<5	(4/8)	estafilococ coagulasa-negativa
2	<5	(3/7)	estafilococ coagulasa-negativa
3	≥5	(6/8)	estafilococ coagulasa-negativa
4	≥5	(4/7)	estafilococ coagulasa-negativa
5	≥5	(2/8)	estafilococ coagulasa-negativa
6	≥5	(5/9)	estafilococ coagulasa-negativa
7	≥5	(7/7)	estafilococ coagulasa-negativa
8	≥5	(8/8)	estafilococ coagulasa-negativa
9	≥5	(4/8)	estafilococ coagulasa-negativa
10	≥5	(8/8)	estafilococ coagulasa-negativa
11	≥5	(9/9)	estafilococ coagulasa-negativa
12	≥5	(2/8)	estafilococ coagulasa-negativa
13	≥5	(3/3)	estafilococ coagulasa-negativa
14	≥5	(6/8)	<i>S. aureus</i>
15	≥5	(3/9)	<i>S. aureus</i>
16	≥5	(4/8)	<i>S. aureus</i>
17	≥5	(3/4)	<i>S. aureus</i>
18	≥5	(5/10)	<i>S. aureus</i>
19	≥5	(6/6)	<i>S. aureus</i>
20	≥5	(5/8)	<i>S. aureus</i>
21	≥5	(6/6)	<i>E. coli</i>
22	≥5	(8/8)	<i>E. coli</i>
23	≥5	(6/7)	<i>E. coli</i>
24	≥5	(7/7)	<i>Enterobacter</i> spp
25	≥5	(6/6)	<i>Enterobacter</i> spp
26	≥5	(3/6)	<i>Proteus mirabilis</i>
27	≥5	(6/6)	<i>Proteus mirabilis</i>
28	≥5	(2/5)	<i>Serratia marcescens</i>
29	≥5	(2/6)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
30	≥5	(6/6)	<i>Enterococcus faecalis</i>
31	≥5	(3/6)	<i>Peptococcus</i> spp
32	≥5	(5/9)	<i>Peptococcus</i> spp
33	≥5	(8/8)	<i>Candida</i> spp
34	≥5	(4/8)	<i>Candida</i> spp
35	≥5	(1/8)	estafilococ coagulasa-negativa
36	≥5	(0/8)	Negatiu
37	≥5	(0/6)	Negatiu
38	≥5	(0/6)	Negatiu

n: número del pacient, PMN: leucòcits polimorfonuclears, np/ns: nombre de mostres amb cultiu positiu/ nombre de mostres preses per realitzar el cultiu,

* Els resultats van ser considerats positius per infecció si s'observaren ≥5 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment (400X) en almenys 5 camps separats.

7. Taules

Taula 6. Resultats de la histologia i els cultius del grup de pacients diagnosticats preoperatoriament d'afluixament sèptic:

Seccions congelades*	Cultiu		Total
	positiu	negatiu	
Positiu	32	4	36
Negatiu	2	0	2
Total	34	4	

*Els resultats van ser considerats positius per infecció si s'observaven ≥ 5 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment (400X) en almenys 5 camps separats.

7. Taules

Taula 7. Valors de la proteïna C-reactiva, el número de cultius realitzats, el número de cultius positius, resultats de la histologia intraoperatoria i els microorganismes trobats durant el primer temps i el segon temps del tractament de la infecció protètica.

n	Primer temps de la revisió protètica				*	Segon temps de la revisió protètica				
	CRP	nc	nep	PMN		microorganisme	CRP	ns	npp	PMN
1	1.9	9	5	>5	ECN	84	7	0	>5	Negatiu
2	3.9	9	5	>5	<i>Peptostreptococcus sp</i>	100	9	1	<5	ECN
3	9.2	8	5	>5	<i>Staphylococcus aureus</i>	150	7	2	<5	ECN
4	11.2	7	7	>5	<i>Enterobacter sp</i>	260	8	0	<5	Negatiu
5	10.5	8	6	>5	ECN	70	8	3	<5	ECN
6	2.9	8	1	>5	ECN	164	8	3	>5	ECN
7	2.5	8	4	<5	ECN	84	8	4	<5	ECN
8	12.5	8	0	>5	Negatiu	630	10	0	<5	Negatiu
9	4	7	4	>5	ECN	594	9	3	<5	ECN
10	1.8	8	2	>5	ECN	123	8	2	<5	ECN
11	3.2	6	6	>5	<i>Enterobacter sp</i>	129	6	1	<5	<i>Sreptococcus viridans</i>
12	2.0	3	3	>5	ECN	132	7	0	<5	Negatiu
13	2.8	4	3	>5	<i>Staphylococcus aureus</i>	247	3	0	<5	Negatiu
14	4.2	5	2	>5	<i>Serratia sp</i>	785	7	0	<5	Negatiu
15	2.4	10	5	>5	<i>Staphylococcus aureus, Candida sp</i>	265	8	2	>5	<i>Candida sp</i>
16	3.2	8	8	>5	ECN	80	9	0	<5	Negatiu
17	7.5	9	9	>5	ECN	105	6	0	<5	Negatiu
18	4.6	8	8	>5	<i>Escherichia coli</i>	128	7	0	<5	Negatiu
19	1.3	7	3	<5	ECN	122	8	1	<5	ECN
20	1.7	8	8	>5	ECN	115	7	0	<5	Negatiu
21	2.2	6	6	>5	<i>Salmonella sp</i>	80	6	0	<5	Negatiu

n: número de pacient, CRP: proteïna C-reactiva en mg/dl, nc: número de mostres per cultiu, nep: número de cultius positius, * dies entre el primer temps i el segon temps de la revisió protètica, PMN: número de leucòcits polimorfonuclear neutròfils per camps de gran augment en almenys cinc camps separats entre ells (400X) en les mostres congelades, ECN: estafilococ coagulasa-negativa.

7. Taules

Taula 8. Resultats dels cultius en el segon temps del recanvi sèptic en funció del tipus de mostra utilitzada (sòlid, líquid o frotis).

Segon temps del recanvi de l'artroplàstia

n	np/ns	Nombre de mostres amb cultiu positiu/Nombre de mostres preses			microorganisme
		Sòlid	Líquid	Frotis	
1	0/7	0/2	0/3	0/2	negatiu
2	1/9	1/4	0/2	0/3	ECN
3	2/7	0/2	2/3	0/2	ECN
4	0/8	0/3	0/3	0/2	negatiu
5	3/8	3/4	0/1	0/3	ECN
6	3/8	0/4	2/2	1/2	ECN
7	4/8	2/3	2/3	0/2	ECN
8	0/10	0/6	0/1	0/3	negatiu
9	3/9	1/4	2/2	0/3	ECN
10	2/8	0/5	0/1	2/2	ECN
11	1/6	0/1	0/2	1/3	<i>Streptococcus viridans</i>
12	0/7	0/3	0/2	0/2	negatiu
13	0/3	0/2	0/0	0/1	negatiu
14	0/8	0/3	0/3	0/2	negatiu
15	2/8	0/4	2/2	0/2	<i>Candida sp</i>
16	0/9	0/4	0/3	0/2	negatiu
17	0/6	0/2	0/2	0/2	negatiu
18	0/7	0/2	0/2	0/3	negatiu
19	1/8	1/4	0/2	0/2	ECN
20	0/7	0/3	0/2	0/2	negatiu
21	0/7	0/2	0/2	0/3	negatiu

n: número del pacient, np/ns: nombre de mostres amb cultiu positiu /nombre de mostres preses, Sòlid: mostres de teixit sòlid, Líquid: mostres de líquid, Frotis: mostres de frotis, ECN: estafilococ coagulasa-negativa

Taula 9. Resultats de la histologia en el moment de la reimplantació de la pròtesis.

n	Criteri A		Criteri B				Fibrosi
	SC PMN	SP PMN	SC PMN	SP PMN	SP LYM	SP PLA	
1	Negatiu	Negatiu	3	<1	1	<1	2
2	Negatiu	Negatiu	0	<1	3	<1	2
3	Negatiu	Negatiu	2	1	8	<1	1
4	Negatiu	Negatiu	1	<1	<1	<1	2
5	Negatiu	Negatiu	<1	<1	<1	<1	2
6	Positiu	Positiu	5	6	2	1	2
7	Negatiu	Negatiu	3	2	7	4	1
8	Negatiu	Negatiu	1	1	1	4	1
9	Negatiu	Negatiu	<1	<1	3	2	2
10	Negatiu	Negatiu	2	2	3	2	1
11	Negatiu	Negatiu	<1	<1	2	1	1
12	Negatiu	Negatiu	<1	<1	<1	<1	2
13	Negatiu	Negatiu	1	1	<1	<1	2
14	Negatiu	Negatiu	<1	<1	<1	<1	2
15	Positiu	Positiu	6	6	4	5	1
16	Negatiu	Negatiu	<1	<1	2	1	2
17	Negatiu	Negatiu	<1	<1	<1	<1	2
18	Negatiu	Negatiu	<1	<1	<1	<1	2
19	Negatiu	Negatiu	<1	<1	3	2	2
20	Negatiu	Negatiu	<1	<1	2	1	2
21	Negatiu	Negatiu	1	<1	1	<1	2

n: número del pacient, Criteri A: positiu per infecció quan s'observaren ≥ 5 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment (400X) en almenys cinc camps microscòpics separats entre ells; Criteri B: positiu per infecció quan s'observaren ≥ 1 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment (400X) com a mitjana després d'haver examinat 10 camps microscòpics, SC: secció congelada, SP: secció de parafina, PMN: leucòcits polimorfonuclears, LYM: Limfòcit, PLA: Cèl·lula plasmàtica, Fibrosi: 0 absència, 1 poca-moderada, o 2 abundant.

7. Taules

Taula 10. Resultats de la histologia i els cultius en el moment de la reimplantació utilitzant el criteri de Feldman en les seccions congelades i en les seccions de parafina

Seccions congelades o de parafina*	Cultiu		Total
	positiu	negatiu	
Positiu	2	0	2
negatiu	5	14	19
Total	7	14	

*Els resultats van ser considerats positius per infecció si s'observaven ≥ 5 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment (400X) en almenys 5 camps separats.

Taula 11. Resultats de la histologia i els cultius en el moment de la reimplantació utilitzant el criteri d'Athanasou i les seccions congelades

Seccions congelades*	Cultiu		Total
	positiu	negatiu	
Positiu	5	5	10
negatiu	2	9	11
Total	7	14	

* Els resultats van ser considerats positius per infecció si s'observaven ≥ 1 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment (400X) com a mitjana després d'haver examinat 10 camps microscòpics.

Taula 12. Resultats de la histologia i els cultius en el moment de la reimplantació utilitzant el criteri d'Athanasou i les seccions de parafina

Seccions parafina*	Cultiu		Total
	positiu	negatiu	
Positiu	5	2	7
negatiu	2	12	14
Total	7	14	

* Els resultats van ser considerats positius per infecció si s'observaven ≥ 1 leucòcits polimorfonuclears per camp de gran augment (400X) com a mitjana després d'haver examinat 10 camps microscòpics.

Taula 13. Resultats de la histologia i els cultius en el moment de la reimplantació utilitzant el criteri d'Athanasou i les seccions de parafina

Seccions parafina*	Cultiu		Total
	positiu	negatiu	
Positiu	6	8	14
negatiu	1	6	7
Total	7	14	

* Els resultats van ser considerats positius per infecció si s'observaven ≥ 1 limfòcit per camp de gran augment (400X) com a mitjana després d'haver examinat 10 camps microscòpics.

Taula 14. Resultats de la histologia i els cultius en el moment de la reimplantació utilitzant el criteri de Athanasou i les seccions de parafina

Seccions parafina*	Cultiu		Total
	positiu	negatiu	
Positiu	5	5	10
negatiu	2	9	11
Total	7	14	

* Els resultats van ser considerats positius per infecció si s'observaven ≥ 1 cèl·lula plasmàtica per camp de gran augment (400X) com a mitjana després d'haver examinat 10 camps microscòpics.

Bibliografia

- [1] Chamley J. A clean-air operating enclosure. *Br J Surg* 1964;51:202-5.
- [2] Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(4):869-82.
- [3] Gatell JM, Riba J, Lozano ML, Mana J, Ramon R, Garcia SJ. Prophylactic cefamandole in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66(8):1219-22.
- [4] Soriano A, Bori G, Garcia-Ramiro S, Martinez-Pastor JC, Miana T, Codina C, et al. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1009-14.
- [5] Garcia S, Lozano ML, Gatell JM, Soriano E, Ramon R, Sanmiguel JG. Prophylaxis against infection. Single-dose cefonicid compared with multiple-dose cefamandole. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73(7):1044-8.
- [6] Gatell JM, Garcia S, Lozano L, Soriano E, Ramon R, Sanmiguel JG. Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(8):1189-93.
- [7] Soriano A, Popescu D, Garcia S, Bori G, Martinez JA, Balasso V, et al. Usefulness of teicoplanin for preventing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in orthopedic surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(1):35-8.
- [8] Kakwani RG, Yohannan D, Wahab KH. The effect of laminar air-flow on the results of Austin-Moore hemiarthroplasty. *Injury* 2007;38(7):820-3.
- [9] Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(5):672-83.
- [10] Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(9):930-3.
- [11] Masri BA, Panagiotopoulos KP, Greidanus NV, Garbuz DS, Duncan CP. Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007;22(1):72-8.
- [12] Teeny SM, Dorr L, Murata G, Conaty P. Treatment of infected total knee arthroplasty. Irrigation and debridement versus two-stage reimplantation. *J Arthroplasty* 1990;5(1):35-9.

- [13] Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(4):512-23.
- [14] Hart WJ, Jones RS. Two-stage revision of infected total knee replacements using articulating cement spacers and short-term antibiotic therapy. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88(8):1011-5.
- [15] Garcia S, Soriano A, Esteban P, Almela M, Gallart X, Mensa J. (Usefulness of adding antibiotic to cement in one stage exchange of chronic infection in total hip arthroplasty). *Med Clin (Barc)* 2005;125(4):138-9.
- [16] Hanssen AD, Osmon DR. Assessment of patient selection criteria for treatment of the infected hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(381):91-100.
- [17] Kraay MJ, Goldberg VM, Fitzgerald SJ, Salata MJ. Cementless two-staged total hip arthroplasty for deep periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res* 2005;441:243-9.
- [18] Saleh K, Olson M, Resig S, Bershady B, Kuskowski M, Gioe T, et al. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res* 2002;20(3):506-15.
- [19] Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(2):377-80.
- [20] Canner GC, Steinberg ME, Heppenstall RB, Balderston R. The infected hip after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66(9):1393-9.
- [21] White J, Kelly M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80(5):909-11.
- [22] Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminogullari, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res* 2001;29(1):7-12.
- [23] Sastre S, Soriano A, Garcia S, Martinez JA, Suso S, Mensa J. Serum C-reactive protein as predictor of infected arthroplasty. *Eur J Orth Sur Trauma* 2006;16(1):17-9.
- [24] Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu CJ. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(9):1921-7.
- [25] Pons M, Angles F, Sanchez C, Matamala A, Cuchi E, Salavert M, et al. Infected total hip arthroplasty--the value of intraoperative histology. *Int Orthop* 1999;23(1):34-6.
- [26] Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, Maes A, Van AF, Shnier D, et al. The promising role of 18F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med* 2001;42(1):44-8.

- [27] Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004;117(8):556-62.
- [28] Somme D, Ziza JM, Desplaces N, Chicheportiche V, Chazerain P, Leonard P, et al. Contribution of routine joint aspiration to the diagnosis of infection before hip revision surgery. *Joint Bone Spine* 2003;70(6):489-95.
- [29] Tigges S, Stiles RG, Meli RJ, Roberson JR. Hip aspiration: a cost-effective and accurate method of evaluating the potentially infected hip prosthesis. *Radiology* 1993;189(2):485-8.
- [30] Panousis K, Grigoris P, Butcher I, Rana B, Reilly JH, Hamblen DL. Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. *Acta Orthop* 2005;76(3):341-6.
- [31] Ince A, Rupp J, Frommelt L, Katzer A, Gille J, Lohr JF. Is "aseptic" loosening of the prosthetic cup after total hip replacement due to nonculturable bacterial pathogens in patients with low-grade infection? *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1599-603.
- [32] Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Hanna D, Nixon JR, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol* 1999;37(10):3281-90.
- [33] Kobayashi N, Procop GW, Krebs V, Kobayashi H, Bauer TW. Molecular Identification of Bacteria from Aseptically Loose Implants. *Clin Orthop Relat Res* 2008 Apr 26.
- [34] Mirra JM, Amstutz HC, Matos M, Gold R. The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. *Clin Orthop Relat Res* 1976;(117):221-40.
- [35] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol* 1998;36(10):2932-9.
- [36] Chimento GF, Finger S, Barrack RL. Gram stain detection of infection during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78(5):838-9.
- [37] Levine BR, Evans BG. Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(382):222-31.
- [38] Lindbom L, Werr J. Integrin-dependent neutrophil migration in extravascular tissue. *Semin Immunol* 2002;14(2):115-21.
- [39] Charosky CB, Bullough PG, Wilson PD, Jr. Total hip replacement failures. A histological evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55(1):49-58.

- [40] Mirra JM, Marder RA, Amstutz HC. The pathology of failed total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1982;(170):175-83.
- [41] Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(401):230-8.
- [42] Lonner JH, Desai P, Dicesare PE, Steiner G, Zuckerman JD. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(10):1553-8.
- [43] Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(12):1807-13.
- [44] la Valle CJ, Bogner E, Desai P, Lonner JH, Adler E, Zuckerman JD, et al. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(5):684-9.
- [45] Fehring TK, McAlister JA, Jr. Frozen histologic section as a guide to sepsis in revision joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(304):229-37.
- [46] Athanasou NA, Pandey R, de SR, Crook D, Smith PM. Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(1):28-33.
- [47] Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J Clin Pathol* 1999;52(2):118-23.
- [48] Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120(10):570-4.
- [49] Frances BA, Martinez FM, Cebrian Parra JL, Graneda DS, Crespo RG, Lopez-Duran SL. Diagnosis of infection in hip and knee revision surgery: intraoperative frozen section analysis. *Int Orthop* 2007;31(1):33-7.
- [50] Kataoka M, Torisu T, Tsumura H, Yoshida S, Takashita M. An assessment of histopathological criteria for infection in joint arthroplasty in rheumatoid synovium. *Clin Rheumatol* 2002;21(2):159-63.
- [51] Abdul-Karim FW, McGinnis MG, Kraay M, Emancipator SN, Goldberg V. Frozen section biopsy assessment for the presence of polymorphonuclear leukocytes in patients undergoing revision of arthroplasties. *Mod Pathol* 1998;11(5):427-31.
- [52] Ferreiro JA, Gisvold JJ, Bostwick DG. Accuracy of frozen-section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. Results of 1,490 consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19(11):1267-71.

- [53] Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-(11):1552-7.
- [54] Evans RP. Successful treatment of total hip and knee infection with articulating antibiotic components: a modified treatment method. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(427):37-46.
- [55] Ko PS, Ip D, Chow KP, Cheung F, Lee OB, Lam JJ. The role of intraoperative frozen section in decision making in revision hip and knee arthroplasties in a local community hospital. *J Arthroplasty* 2005;20(2):189-95.
- [56] Leone JM, Hanssen AD. Management of infection at the site of a total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(10):2335-48.
- [57] Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, et al. Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80(4):568-72.
- [58] Musso AD, Mohanty K, Spencer-Jones R. Role of frozen section histology in diagnosis of infection during revision arthroplasty. *Postgrad Med J* 2003;79(936):590-3.
- [59] Frances BA, Martinez FM, Cebrian Parra JL, Graneda DS, Crespo RG, Lopez-Duran SL. Diagnosis of infection in hip and knee revision surgery: intraoperative frozen section analysis. *Int Orthop* 2006 Mar 18.
- [60] Dupont JA. Significance of operative cultures in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1986;(211):122-7.
- [61] Pace TB, Jeray KJ, Latham JT, Jr. Synovial tissue examination by frozen section as an indicator of infection in hip and knee arthroplasty in community hospitals. *J Arthroplasty* 1997;12(1):64-9.
- [62] Savarino L, Baldini N, Tarabusi C, Pellacani A, Giunti A. Diagnosis of infection after total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;70(1):139-45.
- [63] Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. *Propionibacterium acnes*: an agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect* 2007;55(2):119-24.
- [64] Nilsson-Augustinsson A, Briheim G, Herder A, Ljunghusen O, Wahlstrom O, Ohman L. Inflammatory response in 85 patients with loosened hip prostheses: a prospective study comparing inflammatory markers in patients with aseptic and septic prosthetic loosening. *Acta Orthop* 2007;78(5):629-39.
- [65] Athanasou NA, Pandey R, de SR, McLardy SP. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79(9):1433-4.

- [66] Wong YC, Lee QJ, Wai YL, Ng WF. Intraoperative frozen section for detecting active infection in failed hip and knee arthroplasties. *J Arthroplasty* 2005;20(8):1015-20.
- [67] Nunez LV, Buttaro MA, Morandi A, Pusso R, Piccaluga F. Frozen sections of samples taken intraoperatively for diagnosis of infection in revision hip surgery. *Acta Orthop* 2007;78(2):226-30.
- [68] la Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007;22(6 Suppl 2):90-3.
- [69] Kanner WA, Saleh KJ, Frierson HF, Jr. Reassessment of the usefulness of frozen section analysis for hip and knee joint revisions. *Am J Clin Pathol* 2008;130(3):363-8.
- [70] Muller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty - evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg* 2008;3:31.
- [71] Schinsky MF, la Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(9):1869-75.
- [72] Bori G, Soriano A, Garcia S, Gallart X, Casanova L, Mallofre C, et al. Low sensitivity of histology to predict the presence of microorganisms in suspected aseptic loosening of a joint prosthesis. *Mod Pathol* 2006;19(6):874-7.
- [73] Bori G, Soriano A, Garcia S, Gallart X, Mallofre C, Mensa J. Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129(5):591-5. Epub 2008 Jul 4.

Apèndix. Articles publicats