

# “Serum IL-6 in combination with synovial IL-6/CRP shows excellent diagnostic power to detect hip and knee prosthetic joint infection”

**Autores:** Jiri Gallo, Michal Svoboda, Jana Zapletalova, Jitka Proskova, Jarmila Juranova

PLoS ONE 13(6): e0199226

Las infecciones periprotésicas (IP) es una de las más temidas en nuestro medio, representan el 50% de los fracasos en las prótesis totales de rodilla (PTR) y alrededor del 17% en las prótesis totales de cadera (PTC). El correcto diagnóstico de esta patología acarrea importantes decisiones en el tratamiento y la estrategia a seguir. Sin embargo, la diferencia entre fracasos por IP o asépticos puede resultar difícil en algunos casos.

La Interleucina 6 (IL-6) ya se postulado en algunos estudios como marcador de IP, no sólo la IL-6 séricas sino también la IL-6 sinovial (sIL-6).

Este estudio pretende analizar las características diagnósticas de la IL-6 sérica para el diagnóstico preoperatorio de las IP ya sea como test único o combinado con la sIL-6 y la sPCR (Proteína C Reactiva sinovial).

Se trata de un estudio prospectivo de 240 pacientes sometidos a cirugía de revisión protésica por fracaso séptico (IP) o por fracaso aséptico en PTR y PTC. Los casos se diagnosticaron como IP según los criterios de la “Musculoskeletal Infection Society” (MSIS). A todos los pacientes se les aplicó el test de IL-6 antes de la cirugía i el test sIL-6 y sPCR con el líquido articular durante la cirugía, 83 pacientes presentaban IP (32PTC y 51 PTR), 114 pacientes presentaban fracasos asépticos (71 PTC y 43 PTR). Se perdieron 43 pacientes por no poder realizar IL-6.

Tabla: distribución de los pacientes con fracaso aséptico y IP según criterios MSIS según resultado IL-6

	<b>IL-6 positivo</b>	<b>IL- 6 negativo</b>	<b>total</b>
<b>IP</b>	72	11	83
<b>aséptico</b>	12	102	114
<b>total</b>	84	113	197

La IL-6 fue significativamente más elevada en los pacientes con IP (media de 48ng/L) respecto los fracasos asépticos (media 5ng/L,  $p>0.0001$ ). El valor de corte óptimo se determinó en 12.55ng/L (8.45ng/L para PTC y 12.55ng/L para PTR) con una sensibilidad y especificidad global de 86.7% y 89.5%, respectivamente (93.7% y 78.9% para PTC, 94.1% y 90.7% para PTR).

La prueba sIL-6 también fue significativamente más elevada en los pacientes con IP (media de 34477ng/L) respecto los fracasos asépticos (media 565ng/L,  $p>0.0001$ ). El valor de corte óptimo se determinó en 20988ng/L (21107ng/L para PTC y 3453ng/L para PTR). La sPCR, como es de esperar, también fue significativamente más elevada en los pacientes con IP (media de 33.2mg/L) respecto los fracasos asépticos (media 0.9mg/L,  $p>0.0001$ ). El valor de corte óptimo se determinó en 8.8mg/L (8.8mg/L para PTC y 11.9mg/L para PTR).

Se observó que si se combina la positividad de la IL-6 con los diferentes marcadores sinoviales (sIL-6 y sPCR) se observa una especificidad del 100% pero a expensas de una disminución en la sensibilidad. Estos tests por separado suponen una buena prueba diagnóstica para cambiar la

probabilidad pretest de IP, y además, la combinación de estos nos da una especificidad del 100%.

La utilidad de este estudio radica en la aportación de una nueva técnica que permitiría modificar la probabilidad prequirúrgica de IP. Además, la combinación de la IL-6 sérica con las pruebas sinoviales negativas nos permite descartar con mayor certeza los pacientes con IP. Aunque este estudio puede parecer la clave para el diagnóstico de casos dudosos al combinar distintas pruebas, no queda claro si la combinación de pruebas que detectan el mismo tipo de respuesta puede ser combinada y tampoco se conocen las reglas de combinación de estas pruebas. Además, se desconoce el motivo de las diferencias entre PTC y PTR.

Comentario:

¿Cuál es la situación real en la que nos encontramos con los nuevos biomarcadores? Cada vez se conocen más proteínas antimicrobianas y citoquinas proinflamatorias específicas de la IPs. Como ya hemos visto en este estudio, los biomarcadores pueden ser séricos o sinoviales y su utilidad en nuestro medio resulta en la mejoría del diagnóstico. Además, pueden guiar al cirujano sobre el tipo de tratamiento y la duración de la antibioterapia.

Biomarcadores conocidos en IP	
Biomarcadores séricos	IL-4; IL-6; TNF- $\alpha$ ; Procalcitonina; Molécula soluble de adhesión intercelular 1 (sICAM-1); Dímero-D.
Biomarcadores sinoviales	Recuento leucocitos, %PMN, Proteína C reactiva (PCR); Esterasa leucocitaria (EL); alfa-defensina; IL-6; IL-8; IL-17; TNF- $\alpha$ ; Interferón- $\delta$ y factor de crecimiento del endotelial vascular.

Los biomarcadores sinoviales han demostrado tener una alta sensibilidad diagnóstica incluso en pacientes con enfermedades inflamatorias (que alteran los valores de biomarcadores habituales como PCR i VSG sérica) o en paciente en tratamiento antibiótico. En el metaanálisis por Lee et al., en el que comparan la sensibilidad y especificidad de distintos biomarcadores sinoviales llegan a la conclusión que, entre todos ellos destacan los siguientes: el recuento de leucocitos, el %PMN, la PCR, la alfa-defensina, la EL, IL-6 y IL-8 por tener una alta sensibilidad, siendo la alfa-defensina el mejor de todos ellos.

Otro biomarcador del que se habla últimamente es el Dímero-D, un producto de degradación de la fibrina que no sólo aumenta en situaciones de formación de coágulos sino también ante infecciones, cirugías o cáncer entre otros. En el estudio de Shahi et al. en el 2017 se objetiva que esta prueba tiene una mayor sensibilidad y especificidad que PCR y VSG (sen. 89% y espec. 93%). La curva de normalidad del Dímero-D ya ha sido estudiada y se ha propuesto el corte para determinar tanto las infecciones agudas como crónicas en 866ng/mL. El beneficio del Dímero-D respecto de otras pruebas como la PCR o la VSG se encuentra en su rapidez, ya que el primer día postoperatorio podemos ver el pico y el segundo día ya ha vuelto a la normalidad. Sin embargo, el Dímero-D y la PCR muestran una elevada similitud y es por ello que en último consenso del 2018 se ha decidido agrupar los dos biomarcadores dentro de un mismo criterio.

La era de los biomarcadores está en su pleno apogeo y aún queda mucho por explorar, pero hoy por hoy los biomarcadores utilizados dentro de los criterios diagnósticos del consenso de Philadelphia 2018 son: PCR o Dímero-D y VSG sérica, recuento de leucocitos o

la EL, alfa-defensina sinovial, %PMN articular y PCR sinovial. El resto permanece como una herramienta útil para diferenciar en casos dudosos pero cuando, como y cual utilizar es algo que aún esta por determinar.