



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

journal homepage: www.elsevier.es/rot



Original

[Artículo traducido] Lipocalina-2 en líquido sinovial como biomarcador de infección protésica articular crónica: validación prospectiva en revisiones de artroplastia de cadera y rodilla

Synovial fluid Lipocalin-2 as a biomarker for chronic prosthetic joint infection: Prospective validation in hip and knee revision arthroplasty

A. Alías^{279a}, J.A. Fernández-Valencia^{ID 282a}, J.C. Martínez-Pastor^{285a}, M. Sabater-Martos^{ID 288a}, E. Tornero^{ID 291a}, A. Vergara^{ID 294b}, A. Combalia^{ID 297a,298c}, L. Morata^{ID 301c,302d}, A. Soriano^{ID 305c,306d} y E. Muñoz-Mahamud^{ID 308a,310c,*}

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c IDIBAPS, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España

^d Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Lipocalina
Infección protésica
Prótesis de cadera
Prótesis de rodilla
Biomarcador
Diagnóstico

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico de la infección protésica articular (IPA) sigue representando un reto, ya que no existe una única prueba capaz de confirmar o descartar la infección de forma concluyente. Los criterios diagnósticos actuales se basan en la combinación de hallazgos clínicos, analíticos y microbiológicos. La lipocalina-2 (LCN2) ha emergido como un biomarcador potencial para la IPA, especialmente en los casos agudos. Sin embargo, su utilidad diagnóstica en la IPA crónica y en los fracasos asépticos no está bien establecida. El objetivo de este estudio fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la LCN2 sinovial en la IPA crónica.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio prospectivo en pacientes sometidos a artroplastia de revisión de cadera o rodilla entre abril de 2022 y abril de 2023. Los casos se clasificaron inicialmente de forma preoperatoria como sépticos o asépticos según los criterios de la *European Bone and Joint Infection Society* (EBJIS), en función de las pruebas disponibles antes de la cirugía. Tras la intervención, los criterios de la EBJIS se reaplicaron para establecer el diagnóstico definitivo. Se compararon los niveles de LCN2 entre grupos y se evaluó su rendimiento diagnóstico mediante curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

Resultados: De los 125 pacientes intervenidos, 110 fueron incluidos en el análisis final tras excluir aquellos sin suficiente cantidad de líquido sinovial para la cuantificación de LCN2. La mediana de edad fue de 75,0 años (rango intercuartílico [RIC]: 68,0-81,0), y 65 pacientes (59,1%) eran mujeres. Según la evaluación preoperatoria, 90 casos (81,8%) fueron clasificados como fracasos asépticos y 20 (18,2%), como IPA crónica. No obstante, tras aplicar los criterios EBJIS, 77 casos (70,0%) fueron diagnosticados finalmente como fracasos asépticos y 33 (30,0%) como IPA. Se identificó un umbral de 266 ng/mL como valor óptimo de corte para el diagnóstico de IPA, mostrando una asociación significativa tanto con el diagnóstico preoperatorio de infección ($p = 0,012$) como, con mayor fuerza, con el diagnóstico posoperatorio definitivo ($p = 0,001$). Los niveles elevados de LCN2 también se asociaron significativamente con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) en suero ($p = 0,02$). En total, hubo 13 casos con diagnóstico discordante: clasificados inicialmente como asépticos pero confirmados posoperatoriamente como infecciosos. De ellos, nueve casos (69,2%) presentaban niveles elevados de LCN2.

Conclusión: La LCN2 en líquido sinovial se perfila como un biomarcador prometedor para el diagnóstico de la IPA crónica, especialmente en aquellos casos inicialmente mal clasificados como fracasos asépticos. Su fuerte asociación con el diagnóstico definitivo de infección respalda su posible utilidad para mejorar la precisión diagnóstica. Se requieren estudios prospectivos adicionales para validar estos hallazgos y respaldar su inclusión en la práctica clínica habitual.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recot.2025.09.004>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emunoz@clinic.cat (E. Muñoz-Mahamud).

<https://doi.org/10.1016/j.recot.2026.02.007>

Recibido el 23 de junio de 2025; Aceptado el 16 de septiembre de 2025

Disponible en Internet el xxx

1888-4415/© 2025 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: A. Alías, J.A. Fernández-Valencia, J.C. Martínez-Pastor et al., [Artículo traducido] Lipocalina-2 en líquido sinovial como biomarcador de infección protésica articular crónica: validación prospectiva en revisiones de artroplastia de cadera y rodilla, Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, <https://doi.org/10.1016/j.recot.2026.02.007>

A B S T R A C T

Keywords:

Lipocalin
 Prosthetic joint infection
 Hip prosthesis
 Knee prosthesis
 Biomarker
 Diagnosis

Introduction: Diagnosing prosthetic joint infection (PJI) remains challenging, as no single test can definitively confirm or rule out infection. Current diagnostic criteria rely on a combination of clinical, laboratory, and microbiological data. Lipocalin-2 (LCN2) has emerged as a potential biomarker for PJI, particularly in acute cases. However, its diagnostic role in chronic PJI and aseptic failures is not well established. This study aimed to evaluate the diagnostic performance of synovial LCN2 in chronic PJI.

Material and methods: We conducted a prospective study of patients undergoing revision total hip or knee arthroplasty between April 2022 and April 2023. Cases were initially classified preoperatively as aseptic or septic according to the European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) criteria, based on the tests available before surgery. After surgery, the EBJIS criteria were reapplied to establish the final diagnosis. Synovial LCN2 levels were compared between groups, and diagnostic performance was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: Of 125 patients undergoing revision surgery, 110 were included in the final analysis after excluding those with insufficient synovial fluid for LCN2 quantification. The median age was 75.0 years (IQR 68.0–81.0), and 65 patients (59.1%) were female. Based on preoperative evaluation, 90 cases (81.8%) were classified as aseptic failures and 20 (18.2%) as chronic PJI. However, according to the EBJIS criteria, 77 cases (70.0%) were ultimately diagnosed as aseptic and 33 (30.0%) as PJI. An LCN2 threshold of 266 ng/mL was identified as the optimal cut-off for diagnosing PJI, showing a significant association with both the preoperative diagnosis of infection ($p = 0.012$) and the definitive postoperative diagnosis ($p = 0.001$). Elevated LCN2 levels were also significantly associated with increased serum C-reactive protein (CRP) levels ($p = 0.02$). There were 13 cases with discordant diagnoses: initially considered aseptic but ultimately confirmed as septic. Among these, 9 cases (69.2%) exhibited elevated LCN2 levels.

Conclusion: Synovial fluid LCN2 is a promising biomarker for the diagnosis of chronic PJI, especially in cases initially misclassified as aseptic. Its strong association with the final diagnosis of infection highlights its potential to enhance diagnostic accuracy. Further prospective studies are needed to confirm these findings and support the incorporation of LCN2 into routine clinical practice.

Introducción

La infección protésica articular (IPA) sigue siendo una de las complicaciones más graves y difíciles tras la artroplastia articular total (AAT). Se ha reportado que hasta el 24% de los procedimientos de revisión realizados dentro de los cinco primeros años tras el implante pueden deberse a infecciones de bajo grado no reconocidas previamente¹. Asimismo, las revisiones protésicas parciales con cultivos intraoperatorios positivos han sido asociadas a resultados a cinco años significativamente peores^{2,3}.

Dados estos hallazgos, el diagnóstico preciso y oportuno de la IPA es esencial, aunque sigue siendo difícil de lograr, ya que ninguna prueba individual puede confirmar ni excluir definitivamente la infección. Las guías diagnósticas actuales se basan en criterios compuestos que incorporan la presentación clínica, los marcadores inflamatorios, el análisis del líquido sinovial, el cultivo microbiológico y los hallazgos histopatológicos^{4,5}. A pesar de estos avances, el diagnóstico erróneo sigue siendo común, particularmente en los pacientes sometidos a cirugía de revisión para supuesto fracaso aséptico⁶.

En los últimos años, la búsqueda de nuevos biomarcadores séricos y en líquido sinovial ha ganado interés como medio de mejorar la precisión diagnóstica y facilitar el desarrollo de herramientas de prueba rápidas en el punto de atención. Los candidatos prometedores tales como α -defensina, dímeros D y calprotectina han mostrado resultados alentadores para el diagnóstico de la IPA^{7–10}.

La lipocalina-2 (LCN2) es una proteína de fase aguda implicada en la respuesta inmunológica innata, principalmente secretada por los neutrófilos, hepatocitos y células tubulares renales. Contribuye a la defensa del huésped secuestrando los sideróforos con carga de hierro, y limitando por tanto el crecimiento bacteriano. En condiciones normales, LCN2 circula a bajas concentraciones (de aproximadamente 20 ng/mL), pero sus niveles aumentan notablemente como respuesta a la infección, inflamación y daño tisular. LCN2 ha sido propuesta recientemente como biomarcador potencial para la IPA. La investigación previa de nuestro grupo demostró niveles significativamente elevados de LCN2 en la IPA aguda, respaldando su papel potencial en el diagnóstico de la infección¹¹. Sin embargo, su utilidad a la hora de distinguir las infecciones crónicas de los fracasos asépticos reales sigue siendo incierta.

El objetivo de este estudio es evaluar el desempeño diagnóstico de LCN2 sinovial en los pacientes sometidos a artroplastia de revisión de cadera o rodilla, con énfasis particular en los casos clasificados inicialmente como asépticos que fueron reclasificados seguidamente como infectados. De validarse, LCN2 podría representar un biomarcador válido para detectar las infecciones ocultas y mejorar la precisión diagnóstica en la cirugía de revisión. El objetivo específico fue analizar la correlación entre los niveles sinoviales de LCN2 y la sospecha clínica preoperatoria y el diagnóstico posoperatorio definitivo de IPA, así como explorar su asociación con los parámetros diagnósticos establecidos.

Material y métodos

Diseño del estudio y selección de los pacientes

Este estudio prospectivo unicéntrico incluyó a pacientes consecutivos sometidos a artroplastia de revisión de cadera o rodilla en nuestra institución entre abril de 2022 y abril de 2023. Los participantes elegibles fueron aquellos con diagnóstico preoperatorio de aflojamiento aséptico o IPA crónica (fig. 1). Los criterios de exclusión incluyeron a los pacientes sometidos a revisión debido a fractura o periprotésica o luxación, así como aquellos sometidos a la segunda etapa de la revisión en dos tiempos para infección.

Evaluación preoperatoria

A todos los pacientes se les realizó examen físico detenido y evaluación radiográfica simple. Las pruebas de laboratorio preoperatorias rutinarias incluyeron los niveles de proteína C reactiva (PCR), tasa de sedimentación eritrocítica (ESR) y dímeros D. En los casos de sospecha de infección, se realizó aspiración de líquido sinovial –guiada por tomografía computarizada (TC) en el caso de la cadera– para cultivo microbiológico y, cuando fue factible, recuento leucocitario (RL). Se realizó gammagrafía leucocitaria en los casos equívocos, a discreción del clínico. Se registraron las variables siguientes: características demográficas, tiempo desde la artroplastia primaria hasta la revisión, indicación de revisión, articulación afectada (cadera o rodilla), hallazgos microbiológicos, análisis del líquido sinovial, histopatología y biomarcadores

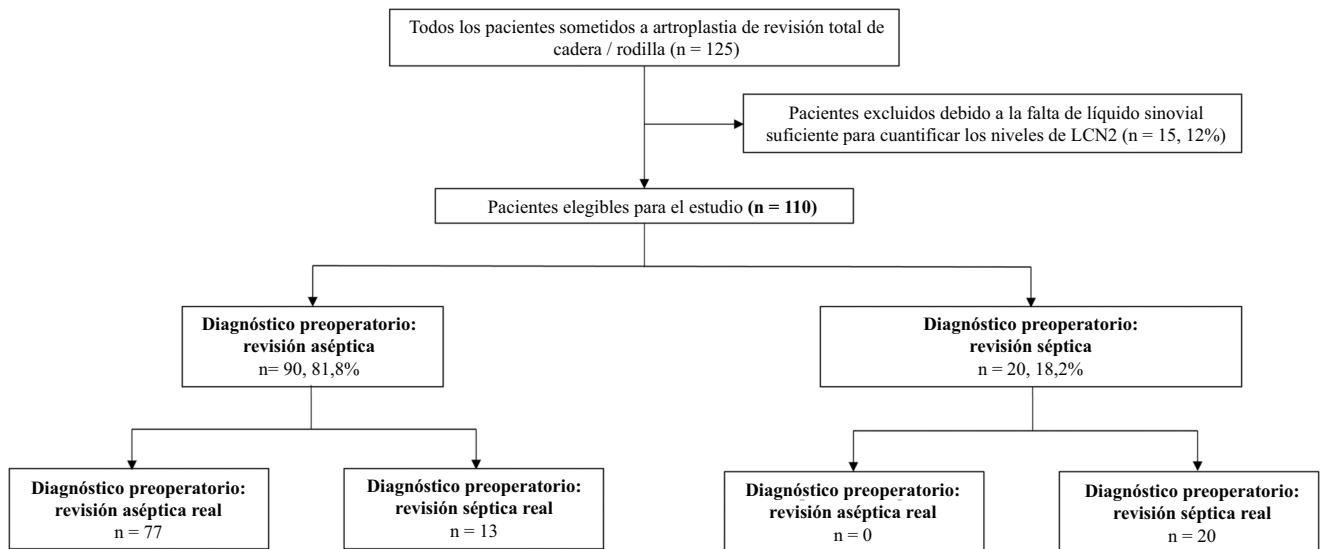


Figura 1. Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes. El diagnóstico posoperatorio definitivo se estableció conforme a los criterios de *European Bone and Joint Infection Society* (EBJIS).

séricos basales (PCR, ESR y dímeros D). Preoperatoriamente se clasificaron inicialmente los casos como asépticos o sépticos, conforme a los criterios de *European Bone and Joint Infection Society* (EBJIS), sobre la base de las pruebas disponibles antes de la cirugía⁴.

Protocolo quirúrgico y recopilación de la muestra

Todos los procedimientos fueron realizados en un quirófano de flujo de aire laminar por parte de cirujanos ortopédicos especializados en artroplastia de revisión. Se administró preoperatoriamente profilaxis de antibióticos estándar. A nivel intraoperatorio, se recogió líquido sinovial para RL, porcentaje de neutrófilos y análisis microbiológico. El protocolo microbiológico incluyó dos muestras de líquido sinovial (rutinariamente inoculado en botellas de cultivo de sangre), dos muestras tisulares de neo-synovium para cultivo, y dos muestras adicionales para evaluación histopatológica. Además, a efectos de investigación, se recogió al menos 1 mL de líquido sinovial que se almacenó inmediatamente a -80°C . Tras la cirugía, se reaplicaron los criterios EBJIS para establecer el diagnóstico final de IPA⁴.

Cuantificación de lipocalina-2

Se midieron los niveles de LCN2 en el líquido sinovial utilizando un inmunoensayo de enzima modificada con quimioluminiscencia (*Architect Urine NGAL*, Abbott Laboratories) en la plataforma ARCHITECT i1000SR (Laboratorios Abbott, Madrid, España), siguiendo las instrucciones del fabricante. El ensayo utiliza partículas paramagnéticas conjugadas con un anticuerpo anti-NGAL y un anticuerpo secundario marcado con acridinio. Se diluyeron las muestras en proporción 1:10 en tampón salino fosfato (PBS). De exceder las concentraciones el límite de detección (1.500 ng/mL), se realizó una dilución adicional 1:10. El criterio de valoración fue diferenciar IPA del fracaso aséptico. Se evaluó el desempeño diagnóstico de LCN2 utilizando el área bajo la curva (AUC) *Receiver Operating Characteristic* (ROC) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se determinó el valor de corte óptimo para maximizar la sensibilidad y especificidad.

Análisis estadístico

Se reportaron las variables continuas como media \pm desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartílico [RIC]), dependiendo de la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Se compararon

mediante las pruebas *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, según el caso. Se dicotomizaron los biomarcadores sobre la base de los umbrales predefinidos: PCR > 1 mg/dL, ESR > 30 mm/h y dímero D > 850 ng/mL. Se clasificaron las revisiones como «temprana» si se realizó dentro de los 24 primeros meses tras la artroplastia índice. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas (%) y se analizaron utilizando las pruebas χ^2 o exacta de Fisher, según el caso. Se evaluó el valor predictivo de LCN2 mediante el análisis de la curva ROC, determinando el punto de corte que aportó el equilibrio sensibilidad/especificidad óptimo, así como los umbrales para el 90% de sensibilidad y especificidad. Además, se realizó una validación interna del punto de corte de LCN2 mediante remuestreo no paramétrico (1.000 remuestras). En cada remuestra se recalculó el umbral óptimo utilizando el índice de Youden. También reportamos las distribuciones *bootstrap* de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), y valor predictivo negativo (VPN) en el punto de corte determinado. Se dicotomizó a los pacientes sobre la base de los niveles de LCN2, categorizados como inferiores o iguales a/superiores al umbral identificado. Por último, evaluamos si combinar LCN2 y PCR mejoró el desempeño diagnóstico, comparando las AUC de los modelos de regresión logística. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$ de dos colas. Se realizaron los análisis estadísticos utilizando Jamovi v2.0.0.0. El análisis de la curva ROC y la gráfica de dispersión se realizaron utilizando herramientas de visualización de datos de OpenAI.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 125 pacientes fueron sometidos a artroplastia de revisión de cadera o rodilla. De ellos, 15 casos (12%) fueron excluidos debido al volumen insuficiente de líquido sinovial para cuantificación de LCN2. El análisis final incluyó 110 pacientes (tabla 1). La media de edad fue de 75 años (RIC 68–81), y 65 pacientes (59,1%) fueron mujeres. Un total de 22 casos (20%) tuvo al menos un cultivo microbiológico positivo. El tiempo medio desde la artroplastia índice hasta la revisión fue de 44 meses (RIC 13,1–105).

Basándonos en las pruebas preoperatorias disponibles, 90 casos (81,8%) fueron clasificados como fracasos asépticos y 20 casos (18,2%) como infecciones crónicas. Tras la cirugía, se reaplicaron los criterios EBJIS, causando que 77 casos (70%) fueran clasificados como asépticos y 33 casos (30%) como IPA.

Se identificó una concentración de LCN2 en líquido sinovial de ≥ 266 ng/mL (Youden's $J = 0,506$; AUC = 0,780) como valor de punto

Tabla 1

Datos demográficos basales de los pacientes incluidos en el análisis final, categorizados por los niveles de LCN2 en el líquido sinovial

	Pacientes totales (n = 110, 100%)	LCN2 < 266 ng/mL (n = 69, 62,7%)	LCN2 ≥ 266 ng/mL (n = 41, 37,3%)	Valor p
Media de edad (RIC)	75,0 (68,0–81,0)	75,0 (69,0–79,0)	74,0 (67,0–81,0)	0,88
Sexo				0,01
Varón	45 (40,9%)	21 (30,4%)	24 (58,5%)	
Mujer	65 (59,1%)	48 (69,6%)	17 (41,5%)	
IMC medio (RIC)	28,5 (19,8–40,6)	28,9 (26,7–32,8)	28,1 (24,6–33,4)	0,39
ASA				0,49
I	3 (2,7%)	1 (1,4%)	2 (4,9%)	
II	71 (64,5%)	47 (68,1%)	24 (58,5%)	
III	35 (31,8%)	20 (28,9%)	15 (36,6%)	
IV	1 (0,9%)	1 (1,4%)	0	
Diagnóstico preoperatorio				0,001
Revisión aséptica	90 (81,8%)	64 (92,8%)	26 (63,4%)	
Probable infección*	47 (42,7%)	31 (44,9%)	16 (39,0%)	
Revisión séptica	20 (18,2%)	5 (7,2%)	15 (36,6%)	
Diagnóstico posoperatorio				0,001
Revisión aséptica	77 (70,0%)	60 (87,0%)	17 (41,5%)	
Revisión séptica (infección confirmada)	33 (30,0%)	9 (13,0%)	24 (58,5%)	
Revisión temprana (< 24 meses)	38 (34,5%)	25 (36,8%)	13 (30,9%)	0,74
Biomarcadores séricos (mediana, RIC)				
PCR	0,4 (0,3–1,6)	0,4 (0,2–0,9)	0,8 (0,4–2,7)	
PCR > 1 mg/dL (n, %)	35 (31,8%)	16 (23,9%)	19 (44,2%)	0,02
ESR	11 (6–28)	11 (6–28)	17 (9–38)	
ESR > 30 mm/h (n, %)	21 (19,1%)	11 (16,4%)	10 (23,2%)	0,35
Dímeros D	1.100 (620–2.520)	1.000 (505–1.680)	1.460 (690–3.550)	
Dímeros D > 850 ng/mL (n, %)	45 (40,9%)	27 (40,3%)	18 (41,9%)	0,56

RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; ESR: tasa de sedimentación eritrocítica.

* Casos clasificados como «infección probable» conforme a los criterios EBJIS. Los valores p estadísticamente significativos (p < 0,05) se destacan en negrita.

de corte óptimo para distinguir la IPA, aportando el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad (fig. 2). El umbral medio *bootstrap* fue de 289,7 ng/mL con un intervalo de percentil del 95% de 266,4–808,8 ng/mL. El 61,9% de los umbrales óptimos se situó dentro del valor de ± 25 ng/mL de 266. En dicho umbral, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron del 73, 78, 59 y 87%, respectivamente. Se observaron niveles elevados de LCN2 (≥ 266 ng/mL) en 41 casos (37,3%) que estuvieron significativamente asociados al diagnóstico preoperatorio de infección crónica (p = 0,012), con una correlación incluso más fuerte con el diagnóstico posoperatorio positivo (p = 0,001) (fig. 3). Entre los 90 casos sometidos a cirugía de revisión sin diagnóstico inicial de infección, 47 cumplieron ciertos criterios y fueron clasificados por tanto de «infección probable» conforme a la definición de EBJIS. Dentro de este subgrupo, 16 pacientes presentaron niveles elevados de LCN2 (≥ 266 ng/mL).

Los niveles elevados de LCN2 mostraron también una asociación significativa con el incremento de las concentraciones séricas de PCR (p = 0,02). Utilizando modelos logísticos, el añadir PCR a LCN2 incrementó la AUC de 0,780 a 0,804. Con normas de decisión, «LCN2 ≥ 266 O PCR > 1» se logró una sensibilidad del 84,4% y un VPN del 90%, mientras que «LCN2 ≥ 266 Y PCR > 1» logró una especificidad del 93,4% y un VPP del 70,6%. Por último, los casos de revisión temprana no mostraron una asociación significativa con la elevación de LCN2 ni con ninguno de los biomarcadores séricos evaluados.

En general, hubo 13 casos con diagnósticos discordantes, que fueron clasificados inicialmente como asépticos, pero que finalmente fueron diagnosticados de IPA (tabla 2). Entre estos, seis fueron asignados a la categoría de «infección probable», de los cuales tres tuvieron niveles elevados de LCN2 (≥ 266 ng/mL). De los 13 casos con

diagnósticos discordantes, nueve casos (69,2%) tuvieron niveles elevados de LCN2, mientras que cuatro casos presentaron menores concentraciones, originando hallazgos de falsos-negativos. Aparte, se encontró PCR > 1 mg/dL en seis casos, porcentaje de células polimorfonucleares (PMN) en líquido sinovial $\geq 80\%$ en cinco casos y RL sinovial > 3.000 células/ μ L en dos casos. Los cultivos intraoperatorios fueron positivos en siete casos.

Discusión

LCN2 ha demostrado su utilidad como biomarcador en diversos campos, incluyendo la lesión renal aguda tras la cirugía cardíaca¹² y el pronóstico de cáncer de mama¹³. A pesar de que su papel distintivo entre fracaso articular séptico y aséptico ha sido previamente explorado¹⁴, su valor clínico sigue sin definirse claramente.

El objetivo de este estudio fue validar el desempeño diagnóstico de LCN2 sinovial en la diferenciación entre la IPA crónica y el fracaso aséptico, particularmente en los casos con criterios estándar no concluyentes. Nuestros resultados muestran niveles significativamente más elevados de LCN2 en la IPA crónica, respaldando su valor como biomarcador diagnóstico. La fuerte correlación con los cultivos intraoperatorios positivos sugiere además que LCN2 puede ayudar a predecir la positividad microbiológica, lo cual es especialmente relevante en infecciones con cultivos negativos¹⁵. Al combinar LCN2 y PCR se incrementó la discriminación global y se ofrecieron características operativas complementarias: la estrategia «O» (LCN2 o PCR positivos) respalda el cribado preoperatorio y la decisión de descartar, priorizando sensibilidad/VPN, mientras que la estrategia «Y» respalda la decisión de confirmar, priorizando especificidad/VPP y minimizando los falsos positivos. Estas combinaciones

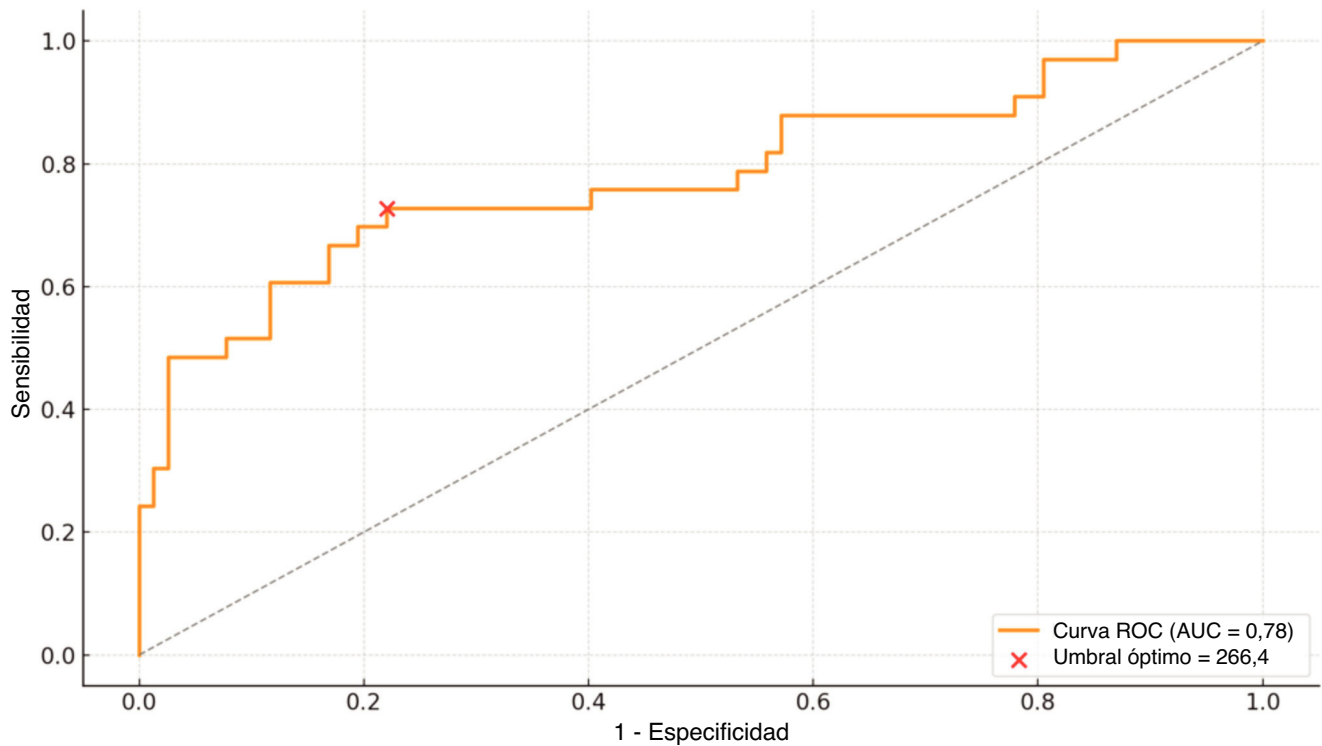


Figura 2. Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para LCN2 en líquido sinovial para el diagnóstico de la infección protésica articular crónica. El valor del área bajo la curva (AUC) fue de 0,78, lo cual indica un buen desempeño diagnóstico. El valor umbral óptimo (206,4 ng/mL) está marcado con una cruz roja.

Tabla 2

Niveles de biomarcadores séricos, recuento celular de líquido sinovial, histología y cultivos de los 13 pacientes, que muestran una discrepancia entre el diagnóstico preoperatorio y definitivo conforme a los criterios EBJIS, donde la revisión se consideró inicialmente aséptica

n	LCN2 (ng/mL)	LCN2 ≥ 2 (mg/dL)	Niveles de PCR (mg/dL)	PCR > 1 mg/dL	Niveles de VSG (mm/h)	VSG > 30 mm/h	Niveles de D-dímero (ng/mL)	D-dímero > 850 ng/mL	GB en LS (n/μL)	GB en LS > 3.000 n/μL	PMN en LS (%)	PMN en LS > 80%	Histología ≥ 5 PMN	Cultivos intraoperatorios
1	827,5	+	5,9	+	20	-	N/D	8.730	+	72	-	-	-	Negativo
2	34,4	- (FN)	0,2	-	11	-	200	-	7.820	+	2	-	-	Negativo
3*	266,4	+	7,3	+	N/D	-	4.100	+	N/D	-	N/D	-	-	S. epidermidis
4	2.133,5	+	5,2	+	127	+	N/D	-	N/D	-	85	+	+	Negativo
5*	40,2	- (FN)	0,4	-	N/D	-	N/D	-	230	-	N/D	-	-	S. epidermidis
6*	89,8	- (FN)	4,4	+	N/D	-	N/D	-	60	-	N/D	-	+	Negativo
7	788,1	+	0,2	-	5	-	2.040	+	N/D	-	N/D	-	+	S. epidermidis
8*	282,3	+	0,1	-	6	-	N/D	-	N/D	-	N/D	-	-	S. epidermidis
9	296,1	+	0,4	-	10	-	740	-	N/D	-	85	+	-	Negativo
10	1.325,7	+	8,1	+	N/D	-	N/D	-	590	-	94	+	-	S. epidermidis
11*	587,7	+	1,4	+	43	+	620	-	750	-	80	+	-	Negativo
12*	83,7	- (FN)	0,2	-	5	-	820	-	N/D	-	N/D	-	+	Negativo
13	1.551,8	+	0,1	-	17	-	1030	+	N/D	-	88	+	-	Negativo

GB: glóbulos blancos; LS: líquido sinovial; LCN2: lipocalina-2; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; RL: recuento leucocitario; PMN: células polimorfonucleares; FN: falso negativo; N/D: no disponible.

Se destacan en negrita los valores calificados como positivos de infección.

* Estos casos cumplieron los criterios de «infección probable», pero fueron clasificados finalmente como «infección confirmada».

simples son clínicamente prácticas y pueden adaptarse a la intención diagnóstica.

En la presente serie, un total de 13 casos fueron erróneamente clasificados como asépticos a nivel preoperatorio, pero fueron diagnosticados finalmente como infecciones. Entre ellos, nueve (69,2%) tenían niveles elevados de LCN2, lo cual podría haber servido como pista diagnóstica

temprana. Interesantemente, seis de los casos discordantes pertenecían a la categoría de «infección probable» en virtud de los criterios EBJIS, y la mitad de ellos ya había reflejado concentraciones elevadas de LCN2. Todos estos hallazgos sugieren que LCN2 puede ser particularmente valiosa en situaciones clínicamente equívocas, tal como el grupo de «infección probable», respaldando el reconocimiento temprano de infecciones de

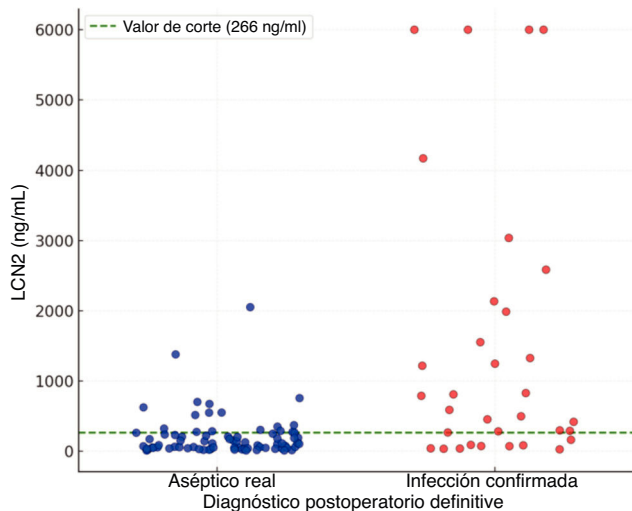


Figura 3. Distribución de los niveles de LCN2 en el líquido sinovial en virtud del diagnóstico posoperatorio definitivo. Los valores de LCN2 fueron significativamente más altos en los pacientes con infección confirmada, en comparación con los casos realmente asépticos. La línea verde discontinua representa el valor de corte óptimo (266 ng/mL).

otro modo ocultas y orientando la toma de decisiones quirúrgica. Sin embargo, el VPP observado (59%) deberá interpretarse en el contexto de la prevalencia de IPA en nuestra cohorte y la posibilidad de que LCN2 se incremente en condiciones inflamatorias no protésicas (p, ej., inflamación sistémica u otras infecciones no IPA), originando falsos positivos. Por ello, no deberá utilizarse un resultado positivo para LCN2 en solitario para diagnosticar IPA; deberá impulsarse una prueba confirmatoria temprana, o ser incorporado a un enfoque (Y estrategia) compuesto con PCR cuando se requiera una alta especificidad. Por contra, un alto VPN respalda su uso como herramienta de descarte.

Una ventaja clara de LCN2 es su rápida cuantificación, dado que los resultados están listos en cerca de 30 min, haciendo que sea una herramienta potencial de toma de decisiones intraoperatorias, particularmente en los casos de incertidumbre diagnóstica. Zhang et al. evaluaron recientemente una prueba rápida para LCN2 con precisión diagnóstica excelente (sensibilidad del 93,3%, especificidad del 92,9%) utilizando un punto de corte de 369 ng/mL¹⁶. Esto respalda la idoneidad de los diagnósticos rápidos basados en LCN2, aunque se requiere mayor validación.

Una dificultad continua es definir un umbral diagnóstico estandarizado. Nosotros identificamos 266 ng/mL como punto de corte óptimo, aunque los factores tales como la cronicidad de la infección y el tipo de articulación pueden influir en este valor. Por ejemplo, Vergara et al. reportaron un punto de corte inferior (152 ng/mL) al incluir las infecciones agudas¹¹. Los estudios futuros deberán evaluar si son precisos diferentes umbrales sobre la base del tipo de infección o la localización articular. Aunque nuestros hallazgos respaldan el papel de LCN2 en la IPA crónica, se requieren más estudios prospectivos y multicéntricos para confirmar su generalizabilidad. Incorporar LCN2 a los algoritmos diagnósticos existentes podría mejorar la precisión y la toma de decisiones perioperatorias.

Existe una búsqueda continua del biomarcador perfecto para dicotomizar la IPA frente al fracaso aséptico, pero ninguno es aún definitivo. Tanto PCR sérica como la tasa de ESR siguen siendo cribados de primera línea con precisión variable (sensibilidad de PCR del 74 al 94%, y especificidad del 66 a 92%; sensibilidad de ESR del 75 al 91% y especificidad del 72 al 91%), incluyéndose PCR en muchos criterios estandarizados¹⁷. El valor de los dímeros D séricos muestra un desempeño moderado y heterogéneo (sensibilidad del 74 al 82%, especificidad del 70 al 79%) y está influido por el tipo de muestra y las comorbilidades; sin embargo,

diversas series sugieren que los valores normales no son comunes en la IPA crónica, y que su VPN puede servir como prueba de descarte¹⁸. Entre los ensayos sinoviales, α -defensina (un péptido antimicrobiano derivado de los neutrófilos) tiene un mejor desempeño con ELISA de laboratorio (reporta hasta el 96% de sensibilidad y el 97% de especificidad) y se puntúa como criterio menor en las definiciones contemporáneas; sin embargo, se describe su desempeño reducido y falsos positivos ocasionales en casos de metalosis o «enfermedad de cristal». α -defensina de flujo lateral tiene menor sensibilidad (limitando el descarte) pero mantiene una alta especificidad, respaldando la decisión perioperatoria^{19,20}. Calprotectina sinovial (un complejo antimicrobiano derivado de los neutrófilos) muestra también una alta precisión (sensibilidad del 92 al 96%, especificidad del 92 al 97%) y es práctica como prueba rápida de descarte²¹. La esterasa leucocitaria logra igualmente una alta precisión agrupada (sensibilidad/especificidad de casi el 87–96%), es barata y accesible, pero su lectura colorimétrica es dependiente del operador y puede verse alterada por la contaminación del líquido sinovial²². En nuestra cohorte, LCN2 sinovial a 266 ng/mL logró una AUC de 0,78 con un 73% de sensibilidad y un 78% de especificidad, lo cual es comparable a los marcadores séricos comunes, aunque inferior a los ensayos sinoviales principales, a pesar de añadir señal en los casos de «infección probable»; combinar LCN2 y PRC (estrategia Y) puede mejorar la especificidad para confirmar.

Este estudio tiene diversas limitaciones que deben destacarse. En primer lugar, la definición diagnóstica utilizada puede considerarse una limitación: nosotros adoptamos EBJIS como estándar de referencia porque su objetivo es minimizar las infecciones perdidas, y ofrece un marco de tres escenarios que es particularmente útil preoperatoriamente, aunque potencialmente a costa de cierto sobrediagnóstico²³; los estudios comparativos y una validación multicéntrica respaldan estas ventajas, e indican una mayor sensibilidad sin pérdida de especificidad evidente²⁴. En segundo lugar, una relativamente alta proporción de punciones secas ($n = 30, 27,3\%$), predominantemente en las revisiones de cadera, limitaron la disponibilidad de biomarcadores sinoviales y por tanto la completitud de la clasificación EBJIS. Se han reportado punciones secas consistentemente en la literatura, y representan una dificultad práctica al aplicar definiciones diagnósticas basadas en el análisis del líquido sinovial^{25,26}. En tercer lugar, la precisión del punto de corte óptimo de LCN2 se ve limitada por el tamaño muestral y la mezcla de casos; la validación *bootstrap* interna mostró variabilidad con una distribución desequilibrada hacia la derecha, por lo que reportamos el desempeño a un umbral preespecificado de 266 ng/mL y reconocemos la necesidad de validación externa en cohortes de mayor tamaño. Por último, no se recopilaron sistemáticamente las comorbilidades que pueden elevar LCN2, impidiendo el ajuste de factores de confusión potenciales y limitando la interpretabilidad de los resultados positivos.

En conclusión, LCN2 en el líquido sinovial parece ser un biomarcador útil para identificar la IPA crónica, particularmente en pacientes clasificados inicial y erróneamente como asépticos. Su fuerte asociación con la infección y los resultados de los cultivos sugieren que podría mejorar la precisión diagnóstica, quedando pendiente su validación adicional en cohortes de mayor tamaño.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia II.

Financiación

Este estudio fue realizado con el respaldo de una subvención de Spanish Society of Orthopedic Surgery and Traumatology (SECOT).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Portillo ME, Salvadó M, Alíer A, et al. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:3672–3678.
2. Vargas-Reverón C, Soriano A, Fernández-Valencia JA, Martínez-Pastor JC, Morata L, Muñoz-Mahamud E. Prevalence and impact of positive intraoperative cultures in partial hip or knee revision. *J Arthroplasty.* 2020;35:1912–1916.
3. Milandt NR, Gundtoft PH, Overgaard S. A single positive tissue culture increases the risk of rerevision of clinically aseptic tha: a national register study. *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477:1372–1381.
4. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, et al. The ebjis definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2021;103-B:18–25.
5. Fernández-Hijano MR, Gómez-Palomo JM, Arranz-Salas I, Hierro-Martín MI, Zamora-Navas P. Clinical validity of the intraoperative histology in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2023;67:21–26.
6. Ribera A, Morata L, Moranas J, et al. Clinical and microbiological findings in prosthetic joint replacement due to aseptic loosening. *J Infect.* 2014;69:235–243.
7. Tarabichi S, Goh GS, Baker CM, Chisari E, Shahi A, Parvizi J. Plasma d-dimer is noninferior to serum c-reactive protein in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2023;105:501–508.
8. Muñoz-Mahamud E, Tornero E, Estrada JA, Fernández-Valencia JA, Martínez-Pastor JC, Soriano Á. Usefulness of serum D-dimer and platelet count to mean platelet volume ratio to rule out chronic periprosthetic joint infection. *J Bone Jt Infect.* 2022;7:109–115.
9. Chisari E, Parvizi J. Accuracy of blood-tests and synovial fluid-tests in the diagnosis of periprosthetic joint infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18: 1135–1142.
10. Alkadhém MF, Ettema H, Wagenmakers-Huizenga LMF, Ploegmakers JJW, Muller Kobold AC, Wouthuyzen-Bakker M. Northern infection network of joint arthroplasty (NINJA) synovial calprotectin is superior to synovial leukocyte count in excluding chronic periprosthetic joint infections, a retrospective cohort study. *J Arthroplasty.* 2024;39:1926–1931.e1.
11. Vergara A, Fernández-Pittol MJ, Muñoz-Mahamud E, et al. Evaluation of lipocalin-2 as a biomarker of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2019;34:123–125.
12. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (ngal) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005;365:1231–1238.
13. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:526–532.
14. Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, et al. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure. *Clin Infect Dis.* 2015;61:332–341.
15. Goh GS, Parvizi J. Diagnosis and treatment of culture-negative periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2022;37:1488–1493.
16. Zhang Z, Huang Y, Li M, et al. Rapid and quantitative detection of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in synovial fluid using fluorescence immunochromatographic test strips for diagnosing prosthetic joint infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2023;106:1159–1229.
17. Tripathi S, Tarabichi S, Parvizi J, Rajgopal A. Current relevance of biomarkers in diagnosis of periprosthetic joint infection: an update. *Arthroplasty.* 2023;5:41.
18. Muñoz-Mahamud E, Tornero E, Estrada JA, Fernández-Valencia JA, Martínez-Pastor JC, Soriano Á. Usefulness of serum D-dimer and platelet count to mean platelet volume ratio to rule out chronic periprosthetic joint infection. *J Bone Jt Infect.* 2022;7:109–115.
19. Shahi A, Parvizi J, Kazarian GS, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infections is not affected by prior antibiotic administration. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474:1610–1615.
20. Okroj KT, Calkins TE, Kayupov E, et al. The alpha-defensin test for diagnosing periprosthetic joint infection in the setting of an adverse local tissue reaction secondary to a failed metal-on-metal bearing or corrosion at the head-neck junction. *J Arthroplasty.* 2018;33:1896–1898.
21. Festa E, Ascione T, Di Gennaro D, De Mauro D, Mariconda M, Balato G. Synovial calprotectin in prosthetic joint infection. a systematic review and meta-analysis of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2024;144:5217–5227.
22. Chen Y, Kang X, Tao J, Zhang Y, Ying C, Lin W. Reliability of synovial fluid alpha-defensin and leukocyte esterase in diagnosing periprosthetic joint infection (PJI): a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2019;14:453.
23. Sigmund IK, Luger M, Windhager R, McNally MA. Diagnosing periprosthetic joint infections: a comparison of infection definitions: ebjis 2021, icm 2018, and idsa 2013. *Bone Joint Res.* 2022;11.
24. Sousa R, Ribau A, Alfaro P, et al. The european bone and joint infection society definition of periprosthetic joint infection is meaningful in clinical practice: a multicentric validation study with comparison with previous definitions. *Acta Orthop.* 2023;94:8–18.
25. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, et al. Accuracy of joint aspiration for the pre-operative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006;21: 221–226.
26. Muñoz-Mahamud E, Molinas I, Lozano L, et al. Usefulness of culturing the periprosthetic membrane or neosynovium for the diagnosis of infection during hip and knee revision arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26:e442–e447.