



TEST ALFA DEFENSINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN ARTICULAR PERIPROTÉSICA: EL USO DEL SYNOVASURE

Título del documento	Test alfa defensina para el diagnóstico de infección articular: Synovasure lateral flow
Fecha	19 de junio de 2018
Tipo de documento	Respuesta rápida
Autoría	Elvira Muslera Canclini OETSPA
Revisión externa	Abelardo Suárez Vázquez, Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario de Cabueñes Eloy Fernández Rodríguez, Jefe del Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Cabueñes
Servicio/Organismo solicitante	Servicio de suministros HUCA. Área IV

1. INTRODUCCIÓN

Las artroplastias con prótesis totales de las grandes articulaciones del miembro inferior, la cadera y la rodilla, son uno de los grandes avances de la cirugía ortopédica desarrollados en las últimas décadas.

La sustitución de una articulación dolorosa y de movilidad reducida por un proceso articular degenerativo (artrosis) proporciona a las personas afectadas una notable mejoría en su calidad de vida, mayor cuanto más avanzada esté la enfermedad.

Pero, como todas las intervenciones quirúrgicas, no están exentas de complicaciones. Algunas pueden ser inmediatas -infección aguda, trombosis venosa profunda, lesión neurovascular o tendinosa, luxación postoperatoria- otras tardías, entre las que destacan la rigidez y el aflojamiento de los implantes, que puede ser aséptico (sin infección) o séptico, y que con frecuencia obliga a una reintervención de rescate.

Conceptos y definiciones

La infección de una prótesis puede producirse por 3 mecanismos:

1. La contaminación directa durante el acto quirúrgico. En el aire de quirófano, en la piel del paciente, en cualquier material propio del quirófano y en el personal hay gérmenes. Las medidas que se toman se dirigen a que el inóculo sea el menor posible, pero este probablemente se produzca en el 100% de los casos. La infección se produce cuando el germen vence las defensas propias del organismo. La profilaxis antibiótica es una ayuda en este sentido. Algunos de los gérmenes responsables de este tipo de infección son patógenos de escasa virulencia (el ejemplo es el *S. Epidermidis*) que pueden permanecer latentes mucho tiempo. Otros, el más conocido el *S. Aureus*, dan clínica con más frecuencia. Una vez que el germen contamina el implante, se encapsula y permanece en él formando el biofilm. Se trata de una cubierta protectora que le aísla de los mecanismos de defensa y que le permite el cambio incluso de algunas características genéticas que le pueden hacer resistente a determinados antibióticos.
2. Contaminación directa por pérdida de cobertura cutánea o por continuidad con una infección próxima. Es mucho menos frecuente, pero es posible especialmente en rodilla.
3. Vía hematógena. A través de una bacteriemia, el germen llega a la articulación y al superar los mecanismos de defensa es capaz de contaminar el implante de la misma forma descrita en la contaminación directa.

Respecto al fracaso del implante, a menudo se ha asimilado al concepto de 'aflojamiento' que puede ser séptico o aséptico en función que su causa sea una infección. Esto responde a una simplificación del problema, originado por el desconocimiento de las causas del denominado aflojamiento aséptico.

El aflojamiento aséptico de los implantes se produce, en la mayoría de los casos, por la aparición de tejido granulomatoso derivado de la reacción del organismo a partículas de desgaste

originadas en las superficies de fricción de la prótesis. Este tejido, desde la articulación, ocupa el espacio entre hueso e implante ocasionando, según el tipo, una determinada forma de osteolisis periprotésica que es lo que condiciona el aflojamiento. En los años 80 y 90 del siglo pasado se producían osteolisis masivas precoces, aunque en general las osteolisis suelen aparecer a los 10-15 años. Con las actuales superficies de fricción este fenómeno se ha minimizado resultando muy poco frecuentes los fracasos precoces (excepto en determinados conos y pares de fricción metal-metal) y con expectativas de que no se produzca a largo plazo, así, al menos lo confirman datos iniciales.

Aspectos a considerar en el tratamiento de las infecciones periprotésicas:

1. *Tratamiento médico:* Conocer el germen (o gérmenes) da más probabilidades de éxito ya que se utilizarían antibióticos específicos. Es importante el momento del tratamiento antibiótico y la toma de muestras, así como la situación inmunológica del paciente
2. *Tratamiento quirúrgico:* Desbridamiento de todo el tejido necrótico y retirada del implante, con las implicaciones que esto tiene respecto al estado funcional en que se deja al paciente. Posibles escenarios:
 - No realizar la cirugía, en los casos en que hacerla vaya a suponer mayor problema para el paciente, quedando todo a expensas del tratamiento. Las posibilidades de éxito son escasas y en el mejor de los casos exige mantener el tratamiento antibiótico durante mucho tiempo (tratamiento antibiótico ‘supresor’).
 - Desbridamiento sin retirada del implante (se cambia también aquello que es posible, por ejemplo el polietileno de las prótesis modulares). Puede intentarse solo en los casos agudos (sean por contaminación directa o hematógena) antes de que se establezca el biofilm. Su éxito depende del tiempo de evolución y del tipo de germen.
 - Recambio en un tiempo. Se realiza el desbridamiento (retirada de todo el tejido necrótico e inflamatorio y lavado) y la retirada del implante y en el mismo acto, una vez que se considera que el lecho está limpio, se implanta un segundo componente definitivo. Exige conocer el germen y su sensibilidad. Es la técnica preferida por algunos centros muy especializados, con muy buen soporte en microbiología y cirujanos experimentados.
 - Recambio en dos tiempos. Tras el desbridamiento se coloca un implante a base de cemento con antibióticos hasta que se considera curada la infección y en un segundo tiempo se coloca de nuevo el implante definitivo.

El diagnóstico de la infección periprotésica (IP) es difícil, costoso y dilatado en el tiempo, pues exige la realización de pruebas de laboratorio e imagen. Las definiciones de la IP en las últimas décadas fueron varias, pero en 2013 se publica una definición restringida, de consenso internacional realizada por la Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA Guidelines).

De acuerdo con el consenso mencionado para el diagnóstico de la IP basta con un criterio mayor de los dos existentes o tres criterios menores de cinco. Los criterios mayores son: 1) Dos cultivos periprotésicos positivos con microorganismos fenotípicamente idénticos (mismo antibiograma) y

2) la existencia de fístula comunicada con la articulación. Los criterios menores son: 1) Proteína C reactiva (PCR) > 10 mg/L y Velocidad de sedimentación globular (VSG) > 30 mm/h en sangre 12,13; 2) el número de leucocitos del líquido sinovial > 3.000 leucos por μL 14-16 o dos ++ en el test de la leucoesterasa; 3) el porcentaje de polimorfonucleares (PMN) del líquido articular > 80%; 4) análisis histológico positivo de los tejidos periprotésicos y 5) un cultivo positivo de tejido periprotésico o líquido articular. (Figura 1)

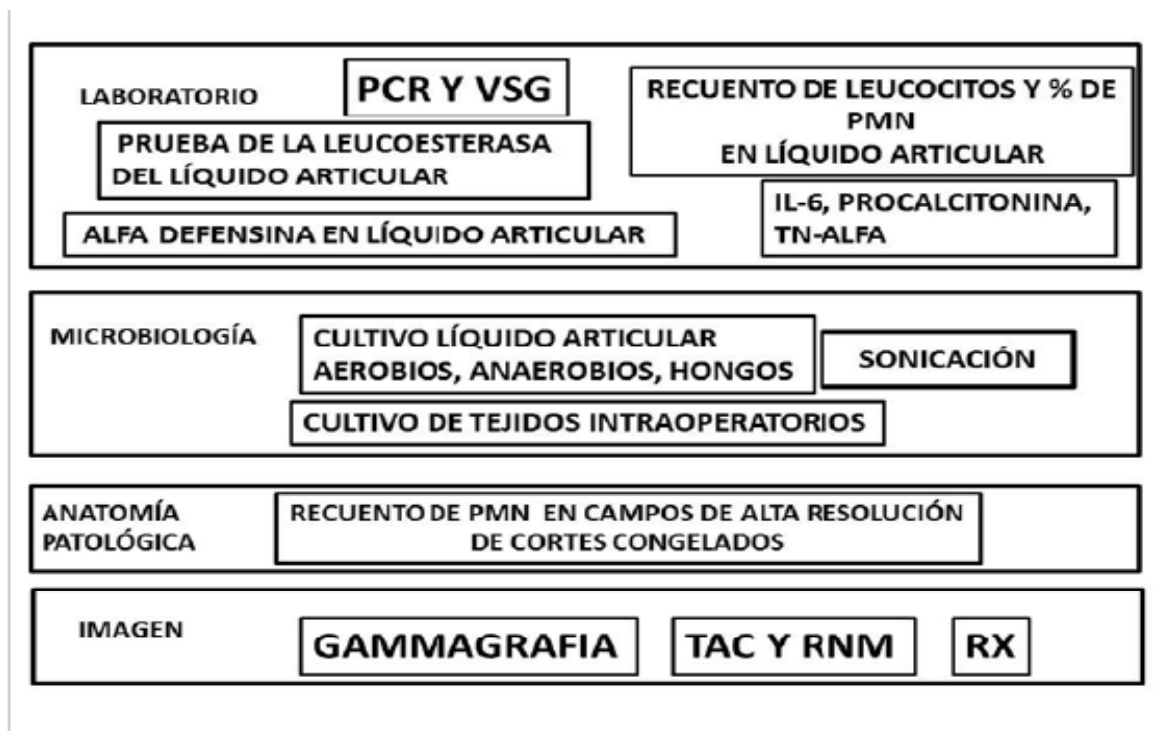


Figura 1. Pruebas diagnósticas.

Fuente: Baeza Oliete J et al, Aproximación Actual a la Infección Protésica. Revista Española de Cirugía Osteoarticular. Nº 261. Vol. 50. ENERO-MARZO 2015

Puede haber IP con menos de tres criterios menores en casos de microorganismos poco virulentos (*P. acnes*). Por lo tanto, la valoración clínica del caso en concreto determinará la posibilidad de infección protésica después de revisar toda la información disponible.

En infecciones agudas (menor de 6 semanas) la VSG no es útil. La PCR > 100 mg/L (rodilla y cadera), el recuento de leucocitos del líquido articular > 10.000 células por μL y el porcentaje de PMN del líquido articular > 80% son los puntos de corte para el diagnóstico de la IP aguda.

En realidad no existe una única prueba complementaria que permita confirmar o descartar la IP (Fig. 1), por tanto, el proceso diagnóstico debe seguir una secuencia lógica. Nuestro objetivo es intentar diagnosticar preoperatoriamente la existencia o no de IP. Una secuencia lógica conlleva los siguientes pasos:

1. Clasificar al paciente como de baja o alta probabilidad de infección.
2. Realizar una técnica de screening (PCR y VSG) en sangre.

3. Realizar una punción articular para el cultivo del líquido articular y obtener los datos del recuento de leucocitos y el porcentaje de PMN así como poder realizar la prueba de la leucoesterasa¹⁷ o medir los niveles de α -defensina^{19,20}. La solicitud de VSG y PCR seguida de la aspiración articular es el método más rentable (coste-efectividad) para el diagnóstico de la IP²¹.
4. El último paso es realizar la biopsia pre o intraoperatoria de los tejidos periprotésicos para su cultivo y análisis histológico mediante el recuento de los PMN en campos de alta resolución (400x) de cortes congelados.

Es fundamental realizar una buena anamnesis interrogando al paciente sobre la presencia de dolor articular, alergias e intolerancias medicamentosas, cirugías articulares previas, tipo de prótesis y fecha de implantación, problemas con la herida quirúrgica o infecciones previas, comorbilidad asociada y estudiar los resultados microbiológicos previos y la terapia antimicrobiana utilizada.

Los factores de riesgo a tener en cuenta son: Bacteriemia reciente; múltiples cirugías en la misma articulación; antecedentes de IP previa; presencia de comorbilidades que predispongan a los pacientes a un estado de inmunodepresión como la diabetes mellitus, artropatía inflamatoria o desnutrición; que presente un riesgo aumentado de penetración de gérmenes a través de la piel como el uso de drogas por vía intravenosa, heridas en malas condiciones, psoriasis, estasis venoso crónico, linfedema o ulceraciones en la piel.

La exploración física revelará la existencia de fístula, calor, rubor, derrame articular, tumefacción o dehiscencia de la herida.

Los signos radiológicos que sugieren una IP son: signos de aflojamiento de un implante previamente bien fijado, especialmente dentro de los primeros 5 años del postoperatorio, osteolisis alrededor de los componentes protésicos antes de los primeros cinco años, elevación subperióstica (periostitis) y fístulas transcorticales.

Tras la anamnesis, el examen físico, el análisis de los factores de riesgo y el estudio radiográfico se podrá clasificar al paciente como de baja o alta probabilidad de IP para aplicar el algoritmo diagnóstico del Consenso Internacional de enfermedades infecciosas (Figs. 2 y 3).

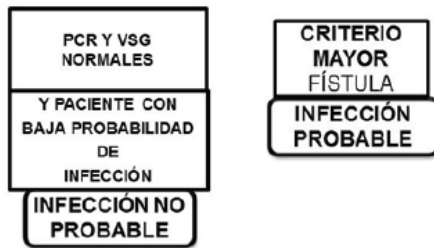


Figura 2. Algoritmo diagnóstico

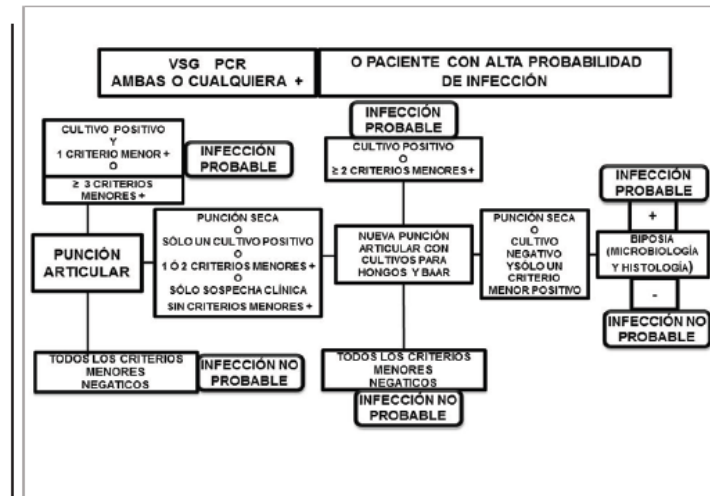


Figura 3. Algoritmo diagnóstico

Fuente Baeza Oliete J et al, Aproximación Actual a la Infección Protésica. Revista Española de Cirugía Osteoarticular. Nº 261. Vol. 50. ENERO-MARZO 2015

Descripción de la tecnología

La empresa Zimmer, fabricante de implantes quirúrgicos, ha desarrollado una herramienta diagnóstica de la infección periprotésica comercializada con el nombre de *Synovasure lateral flow*, un test para la detección rápida, de esta complicación.

El kit de ensayo de alfa-defensina Synovasure lateral flow® es un ensayo inmunocromatográfico de lectura visual complementario para la detección de una infección articular periprotésica en el líquido sinovial de pacientes con dolor y/o inflamación en una prótesis articular. El kit mide las alfa-defensinas 1-3 humanas en el líquido sinovial de pacientes con una artroplastia total. Las alfa-defensinas son péptidos antimicrobianos que liberan los neutrófilos activados en respuesta a una infección. Los resultados que se obtienen están pensados para utilizarse junto con otros hallazgos clínicos y datos diagnósticos con el fin de ayudar a diagnosticar una infección al paciente. No es posible identificar un tipo de infección específico ni para establecer el origen o la gravedad de una infección.

El sistema de análisis está compuesto por un dispositivo de un solo uso, un vial con una cantidad premedida de amortiguador de dilución, un tubo Microsafe® desechable y una copa de muestras. Cada dispositivo contiene una tira reactiva con todos los componentes necesarios para el análisis. La dilución se realiza recogiendo líquido sinovial con el tubo Microsafe® desechable y añadiendo la muestra al tapón de dilución. A continuación se añaden tres gotas completas de la muestra diluida a la tira reactiva para comenzar el análisis. La primera almohadilla elimina el material celular. La solución migra entonces a la almohadilla amortiguadora y se mezcla con el conjugado de oro previamente marcado con un anticuerpo anti-defensina.

A continuación la mezcla del ensayo migra a través de la línea analítica y de la línea de control. Si el nivel de alfa-defensina de la muestra es superior a la concentración de corte, se forma la línea

del resultado analítico (“T”). Si la solución ha circulado correctamente a través del analizador, se forma la línea de control (“C”). Los resultados se pueden leer a los diez minutos.

2. ¿ES UNA PRESTACIÓN DE LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?

La detección de la infección periprotésica está incluida, no se detalla con que técnicas.

3. ¿HAY INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS REALIZADO POR UNA AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TS O REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA?

Se realizaron tres búsquedas en la literatura científica siguiendo la metodología para búsquedas rápidas:

Palabras clave: Synovasure, alfa defensin and periprosthetic hip infection.

Fechas: hasta la actualidad, mayo 2018.

Fuentes:

[NHS Centre for Reviews and Dissemination \(CRD\)](#) que incluye

- -[DARE \(Database of Abstracts of Reviews of Effects\)](#): contiene resúmenes de artículos que valoran y sintetizan RS de efectividad.
- -[NHS EED](#): contiene resúmenes de artículos sobre evaluaciones económicas de intervenciones en atención sanitaria.
- -[HTA](#) (Health Technology Assessment): contiene informes de evaluación de tecnologías sanitarias e información de proyectos en curso realizados por las mismas agencias.
- -[INAHTA](#): informes de otras agencias o unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Incluye los informes de la Red Española de Agencias de EvTS.
- -[EuroScan International Network](#): informes de tecnologías nuevas y emergentes.

[Biblioteca Cochrane Plus](#)

Embase <https://www.embase.com/#search>

PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Se encontraron 24 artículos. 18 en Embase y 6 en PubMed, ninguno en NHS CRD, ni en Cochrane. De ellos, se seleccionaron 16, eliminando repetidos y en una segunda lectura se escogieron 12, eliminando aquellos referidos a un número muy pequeño de pacientes.

4. RESULTADOS OBTENIDOS

Entre 2014 y 2017 aproximadamente, se publicaron estudios con resultados variables respecto a sensibilidad y especificidad del test Synovasure lateral flow, varios estudios fueron financiados por el laboratorio proveedor, todos fueron estudios prospectivos, el número de pacientes incluidos se movía en un rango de 1 a 102.

En 2018, se han publicado dos revisiones sistemáticas que aportan mayor información y pueden resultar más concluyentes y tres estudios prospectivos. A continuación se copian los resúmenes correspondientes y en la bibliografía se referencian todos los artículos seleccionados.

Suen K., Keeka M., Ailabouni R., Tran P. Synovasure 'quick test' is not as accurate as the laboratory-based α -defensin immunoassay: A systematic review and meta-analysis Bone and Joint Journal (2018) 100B:1 (66-72)

Aims: α -defensin is a biomarker which has been described as having a high degree of accuracy in the diagnosis of periprosthetic joint infection (PJI). Current meta-analyses are based on the α -defensin laboratory-based immunoassay rather than the quick on-table lateral flow test kit. **This study is the first meta-analysis to compare the accuracy of the α -defensin laboratory-based immunoassay and the lateral flow test kit for the diagnosis of PJI.**

Materials and Methods: A systematic review was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. Inclusion criteria were all clinical studies where the diagnosis of PJI was uncertain. All studies selected used the Musculoskeletal Infection Society (MSIS) or modified MSIS criteria. Two independent reviewers reviewed the studies and extracted data. A meta-analysis of results was carried out: pooled sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio, heterogeneity and areas under curves are reported.

Results: Ten studies (759 patients) were included. Of these, seven studies (640 patients) evaluated the laboratory-based α -defensin immunoassay and three (119 patients) the lateral flow test. The pooled sensitivity and specificity of the qualitative α -defensin laboratory immunoassay was 0.953 (95% confidence interval (CI) 0.87 to 0.984) and 0.965 (95% CI 0.943 to 0.979) respectively. The pooled positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) were 34.86 (95% CI 19.34 to 62.85) and 0.02 (95% CI 0.00 to 0.11). The pooled sensitivity and specificity of the lateral flow test were 0.774 (95% CI 0.637 to 0.870) and 0.913 (95% CI 0.828 to 0.958), respectively. The pooled PLR and NLR were 8.675 (95% CI 4.229 to 17.794) and 0.248 (95% CI 0.147 to 0.418), respectively.

Conclusion: **The pooled sensitivity and specificity of the lateral flow test were lower than those of the α -defensin laboratory-based immunoassay test. Hence, care must be taken with interpretation of the lateral flow test when relying on its results for the intra-operative diagnosis of PJI.**

Eriksson HK, Nordström J, Gabrysch K, Hailer NP, Lazarinis S. Does the Alpha-defensin Immunoassay or the Lateral Flow Test Have Better Diagnostic Value for Periprosthetic Joint Infection? A Systematic Review. Clin Orthop Relat Res. 2018 May;476(5):1065-1072

Background: Measuring alpha-defensin concentrations in synovial fluid may help to diagnose periprosthetic joint infection (PJI). There are two commercially available methods for measuring alpha-defensin in synovial fluid: the enzyme-linked immunosorbent assay-based Synovasure® alpha-defensin immunoassay, which gives a numeric readout within 24 hours, and the Synovasure lateral flow test, which gives a binary readout within 20 minutes. There is no compilation of the existing literature to support the use of one of these two tests over the other.

Questions/purposes: Does the immunoassay or the lateral flow test have better diagnostic value (sensitivity and specificity) in diagnosing PJI?

Methods: We followed PRISMA guidelines and identified all studies on alpha-defensin concentration in synovial fluid as a PJI diagnostic marker, indexed to April 14, 2017, in PubMed, JSTOR, Google Scholar, and OVID databases. The search retrieved 1578 records. All prospective and retrospective studies on alpha-defensin as a PJI marker (PJI classified according to the criteria of the Musculoskeletal Infection Society) after THA or TKA were included in the analysis. All studies used only one of the two commercially available test methods, but none of them was comparative. After excluding studies with overlapping patient populations, four studies investigating the alpha-defensin immunoassay and three investigating the lateral flow test remained. Alpha-defensin immunoassay studies included 482 joints and lateral flow test studies included 119. The quality of the trials was assessed according to the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) tool. The heterogeneity among studies was evaluated by the I index, indicating that the heterogeneity of the included studies was low. Pooled sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios, and receiver operating curves were calculated for each method and compared with each other.

Results: The alpha-defensin immunoassay had superior overall diagnostic value compared with the lateral flow test (area under the curve, 0.98 versus 0.75) with higher sensitivity (96% [90%-98%] versus 71% [55%-83%], $p < 0.001$), but no difference in specificity with the numbers available (96% [93%-97%] versus 90% [81%-95%], $p = 0.060$).

Conclusions: Measurement of alpha-defensin in synovial fluid is a valuable complement to existing diagnostic criteria, and the immunoassay test detects PJI more accurately than the lateral flow test. **The lateral flow test has lower sensitivity, making it difficult to rule out infection, but its relatively high specificity combined with the advantage of a quick response time can make it useful to rule in infection perioperatively.**

Level of evidence: Level III, diagnostic study.

Scholten R, Visser J, Van Susante J.L.C, Van Loon C.J.M. Low sensitivity of α -defensin (Synovasure) test for intra-operative exclusion of prosthetic joint infection. Acta Orthopaedica (2018) (1-3). Date of Publication: 5 Mar 2018.

Background and purpose: The Synovasure lateral flow test was developed as a rapid test for the detection or exclusion of periprosthetic joint infection (PJI). 3 studies have reported promising results on its diagnostic value in total joint revision surgery.

We aimed to assess the sensitivity and specificity of the Synovasure test to exclude infection in patients undergoing revision surgery for suspected early aseptic loosening of a total hip or knee arthroplasty.

Patients and methods: In a prospective study design, 37 patients who underwent revision surgery for suspected early aseptic loosening (< 3 years after primary arthroplasty) were included. The Synovasure test was used intraoperatively to confirm the aseptic nature of the loosening and 6 tissue cultures were obtained in all cases. Exclusion criteria were patients with a preoperatively confirmed PJI, acute revisions (< 90 days after primary arthroplasty) and cases with malpositioning, wear, or instability of the prosthesis.

Results: 5 of the 37 patients were diagnosed with a PJI based on the intraoperative tissue cultures. In only 1 out of these 5 cases this was confirmed by the intraoperative Synovasure test. No tests were falsely positive.

Interpretation: In this case series the Synovasure lateral flow test had a low sensitivity to exclude PJI in patients with suspected aseptic loosening. The role of the Synovasure lateral flow test in the intraoperative exclusion of PJI during revision surgery for suspected early aseptic loosening appears to be more limited than previously indicated.

*Plate A., Stadler L., Sutter R., Anagnostopoulos A., Frustaci D., Zbinden R., Fucentese S.F., Zinkernagel A.S., Zingg P.O., Achermann Y. Inflammatory disorders mimicking periprosthetic joint infections may result in false-positive α -defensin. *Clinical Microbiology and Infection* (2018). Date of Publication: 2018*

Objectives: The antimicrobial peptide α -defensin has recently been introduced as a potential 'single' biomarker with a high sensitivity and specificity for the preoperative diagnosis of periprosthetic joint infections (PJIs). However, most studies assessed the benefits of the test with exclusion of patients with rheumatic diseases. **We aimed to evaluate the α -defensin test in a cohort study without exclusion of people with inflammatory diseases.**

Methods: Between June 2016 and June 2017, we prospectively included cases with a suspected PJI and an available lateral flow test α -defensin (Synovasure[®]) in synovial fluid. We compared the test result to the diagnostic criteria for PJIs published by an International Consensus Group in 2013.

Results: We included 109 cases (49 hips, 60 knees) in which preoperative α -defensin tests had been performed. Among these, 20 PJIs (16 hips, four knees) were diagnosed. Preoperative α -defensin tests were positive in 25 cases (22.9%) with a test sensitivity and specificity of 90% and 92.1% (95% CI 68.3%–98.8% and 84.5%–96.8%, respectively), and a high negative predictive value of 97.6% (95% CI 91.7%–99.4%). We interpreted seven α -defensin tests as false positive, mainly in cases with inflammatory rheumatic diseases, including crystal deposition diseases.

Conclusions: A negative synovial α -defensin test can reliably rule out a PJI. However, the test can be false positive in conjunction with an underlying non-infectious inflammatory disease. We therefore propose to use the α -defensin test only in combination with Musculoskeletal Infection Society criteria and assessment for crystals in synovial aspirates.

Renz N, Yermak K, Perka C and Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. J Bone Joint Surg Am. 2018;100:742-50

Background: Determination of alpha defensin in synovial fluid has shown promising results for diagnosing periprosthetic joint infection (PJI). **The purposes of our study were to assess the performance of alpha defensin lateral flow (ADLF) test for the diagnosis of acute and chronic PJI using 3 classification systems and to compare its performance with the synovial fluid leukocyte count.**

Methods: Patients in whom aspiration of a prosthetic hip or knee joint was performed before revision arthroplasty were prospectively included. In addition to standard diagnostic tests, the ADLF test was performed in synovial fluid. Patients were classified as having PJI or aseptic failure according to the definition criteria of the Musculoskeletal Infection Society (MSIS), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the proposed criteria of the European Bone and Joint Infection Society (EBJIS). The performance of the ADLF test and the leukocyte count was compared using the McNemar chi-square test.

Results: Of 212 included patients, 151 (71%) had a knee prosthesis and 61 (29%) had a hip prosthesis. PJI was diagnosed in 45 patients (21%) using the MSIS criteria, in 55 patients (26%) using the IDSA criteria and in 79 patients (37%) using the proposed EBJIS criteria. The sensitivity of the ADLF test was 84% (95% confidence interval [CI], 71% to 94%) with the MSIS criteria, 67% (95% CI, 53% to 79%) with the IDSA criteria, and 54% (95% CI, 43% to 66%) with the proposed EBJIS criteria. The ADLF test showed high specificity using all classification criteria (96% to 99%) and represented the most specific preoperative test for PJI, especially in the early postoperative period (91%; 95% CI, 59% to 100%). Using the proposed EBJIS definition criteria, the sensitivity of the leukocyte count was significantly higher than that of the ADLF test (86% [95% CI, 76% to 93%] compared with 54% [95% CI, 43% to 66%]; $p < 0.001$), particularly in chronic PJI (81% compared with 44%, respectively; $p < 0.001$).

Conclusions: The ADLF test was rapid and highly specific for diagnosing PJI (>95%). However, its sensitivity was limited (54% to 84%) and it should therefore not be used for screening, but rather as a confirmatory test for PJI.

5. CONSIDERACIONES PARA NUESTRA COMUNIDAD

En las dos revisiones sistemáticas se concluye que el test Synovasure lateral flow es menos sensible y específico que el test α -defensin laboratory-based immunoassay. Aunque la diferencia en especificidad no es estadísticamente significativa.

El test Synovasure lateral flow presenta una sensibilidad limitada por lo que no es un test útil para descartar la presencia de infección periprotésica.

La baja sensibilidad supone que un número significativo de casos quedarían sin detectar, de manera que en ningún caso se debería sustituir la sistemática habitual, valoración de reactantes de fase aguda, análisis del líquido sinovial y toma de muestras -al menos 5- para cultivo de las zonas sospechosas o susceptibles.

El test Synovasure lateral flow presenta una especificidad elevada, estadísticamente comparable a la del inmunoanálisis de laboratorio, lo que unido a la sencillez y rapidez de ejecución, lo convierte en un test útil para la confirmación perioperatoria de infección periprotésica.

La realización del test Synovasure lateral flow únicamente aportará valor en caso de resultar positivo. En caso de que sea negativo no se puede descartar la infección.

Puede añadir utilidad en situaciones específicas en que la VSG, la PCR y el análisis de líquido sinovial no se puedan utilizar, en especial en pacientes con artropatías inflamatorias activas, en microcristalinas y en traumatismos recientes, dada su previsible alteración.

Para las decisiones en quirófano el método más avalado es el estudio histopatológico de muestras para el que es necesario coordinarse con anatomía patológica.

Es muy recomendable que la utilización de este test se realice bajo un diseño de estudio clínico, en el que se establezcan las indicaciones y el seguimiento de los pacientes a quienes se aplicará.

6. BIBLIOGRAFÍA

Suen K., Keeka M., Ailabouni R., Tran P. Synovasure 'quick test' is not as accurate as the laboratory-based α -defensin immunoassay: A systematic review and meta-analysis *Bone and Joint Journal* (2018) 100B:1 (66-72)

Eriksson HK, Nordström J, Gabrysch K, Hailer NP, Lazarinis S Does the Alpha-defensin Immunoassay or the Lateral Flow Test Have Better Diagnostic Value for Periprosthetic Joint Infection? A Systematic Review. Clin Orthop Relat Res. 2018 May;476(5):1065-1072

Scholten R, Visser J, Van Susante J.L.C, Van Loon C.J.M Low sensitivity of α -defensin (Synovasure) test for intra-operative exclusion of prosthetic joint infection. *Acta Orthopaedica* (2018) (1-3).

Plate A., Stadler L., Sutter R., Anagnostopoulos A., Frustaci D., Zbinden R., Fucentese S.F., Zinkernagel A.S., Zingg P.O., Achermann Y. Inflammatory disorders mimicking periprosthetic joint infections may result in false-positive α -defensin. *Clinical Microbiology and Infection* (2018) *en prensa*.

Renz N, Yermak K, Perka C and Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100:742-50

Gehrke T, Lausmann C, Citak M, Bonanzinga T, Frommelt L, Zahar A. The Accuracy of the Alpha Defensin Lateral Flow Device for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Comparison with a Gold Standard. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 100(1):42-48 January 2018

Diagnosis of periprosthetic joint infection using alpha-defensin test or multiplex-PCR: ideal diagnostic test still not found Suda A.J., Tinelli M., Beisemann N.D., Weil Y., Khoury A., Bischel O.E. *International Orthopaedics* (2017) 41:7 (1307-1313).

Adams J.R, Schwartz A.J False-negative synovial alpha-defensin. *Arthroplasty Today* (2017) 3:4 (239-241).

Berger P., Van Cauter M., Driesen R., Neyt J., Cornu O., Bellemans J. Diagnosis of prosthetic joint infection with alpha-defensin using a lateral flow device *Bone and Joint Journal* (2017) 99B:9 (1176-1182).

Sigmund I.K., Holinka J., Gamper J., Staats K., Böhler C., Kubista B., Windhager R. Qualitative α -defensin test (Synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty *The bone & joint journal* (2017) 99-B:1 (66-72).

Frangiamore S.J., Gajewski N.D., Saleh A., Farias-Kovac M., Barsoum W.K., Higuera C.A. α -Defensin Accuracy to Diagnose Periprosthetic Joint Infection-Best Available Test? *Journal of Arthroplasty* (2016) 31:2 (456-460).

Kasperek M.F., Kasperek M., Boettner F., Faschingbauer M., Hahne J., Dominkus M. Intraoperative Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Using a Novel Alpha-Defensin Lateral Flow Assay *Journal of Arthroplasty* (2016) 31:12 (2871-2874).

Pupaibool J., Fulnecky E.J., Swords R.L., Sistrunk W.W., Haddow A.D. Alpha-defensin—novel synovial fluid biomarker for the diagnosis of periprosthetic joint infection *International Orthopaedics* (2016) 40:12 (2447-2452).

Baeza Oliete J, Mut Oltra T, Angulo Sánchez M, Amaya Valero J, Baixauli García F, Fernández SabatÉ E, Fuertes Lanzuela M. Aproximación Actual a la Infección Protésica. *Revista Española de Cirugía Osteoarticular*. Nº 261. Vol. 50. Enero-Marzo 2015

Buttaro M.A. Martorell G. Quinteros M. Comba F. Zanotti G. Piccaluga F. Intraoperative Synovial C-reactive Protein Is as Useful as Frozen Section to Detect Periprosthetic Hip Infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (2015) 473:12 (3876-3881).

Frangiamore S.J., Saleh A., Grosso M.J., Kovac M.F., Higuera C.A., Iannotti J.P., Ricchetti E.T. α -Defensin as a predictor of periprosthetic shoulder infection *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* (2015) 24:7 (1021-1027).

Martin E., Qamar F., Ng A., Koch L., Shetty A. “synovasure” are we really sure? *HIP International* (2015) 25 SUPPL. 1 (S48).

Bingham J., Clarke H., Spangehl M., Schwartz A., Beauchamp C., Goldberg B. The Alpha Defensin-1 Biomarker Assay can be Used to Evaluate the Potentially Infected Total Joint Arthroplasty *Clinical Orthopaedics and Related Research* (2014) 472:12 (4006-4009)

Kilmartin P., Gulati S., Citrano P., Kardos K., Deirmengian C. Organisms cultured from the synovial fluid of infected prosthetic joints *Clinical Chemistry* (2014) 60:10 SUPPL. 1 (S33).

Información del Hospital Viamed Los manzanos, equipo Artros Traumatólogos
<http://artrotraumatologos.com/artros-traumatologos-realiza-el-primer-test-synovasure-de-diagnostico-inmediato-de-infeccion-periprotésica-en-espana/>

Información del laboratotio Zimmer Biomet
https://cddiagnostics.com/instructions/PDF/LF%20Test%20Kit%20IFUs/ES_M40004B_V3.3_Synovasure_Alpha_Defensin_Lateral_Flow_IFU_%28Spanish%29.pdf