

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE INFECCIONES OSTEOARTICULARES EN PEDIATRÍA

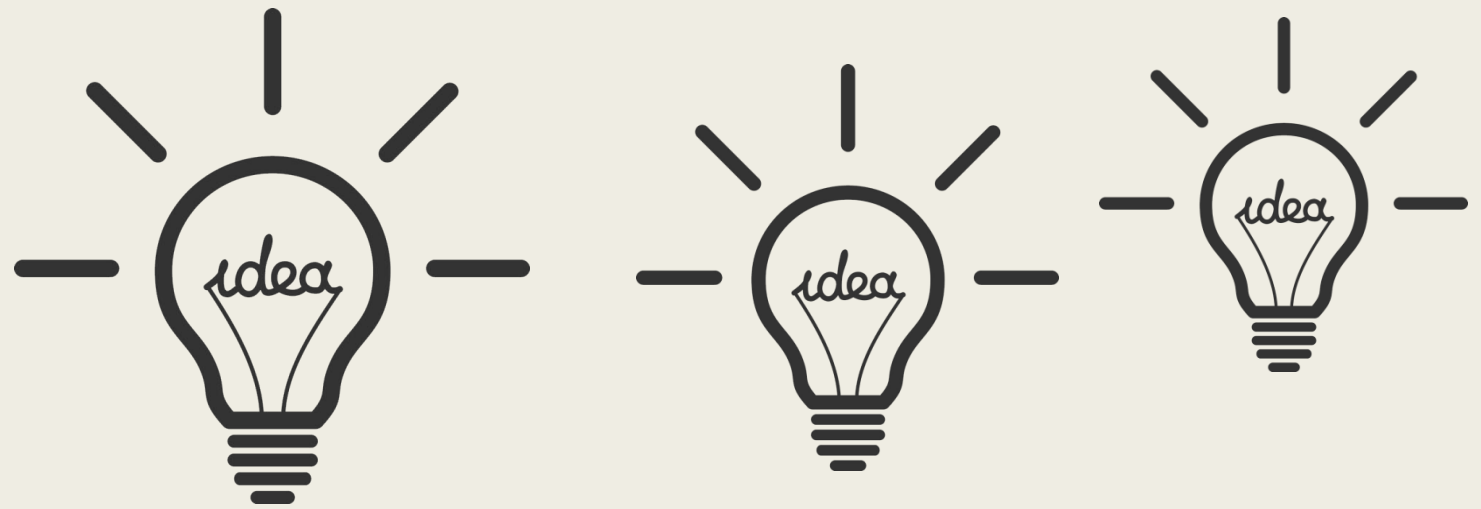
Autora: Claudia Gambín García – R2 Pediatría HGUA

Tutora: Concepción Ruipérez Cebrián – Adjunta pediatría HGUA

ÍNDICE

- Objetivo
- Revisión de casos
- Etiopatología
- Diagnóstico
- Recogida de muestras
- Tratamiento
- Conclusiones
- Bibliografía

OBJETIVO



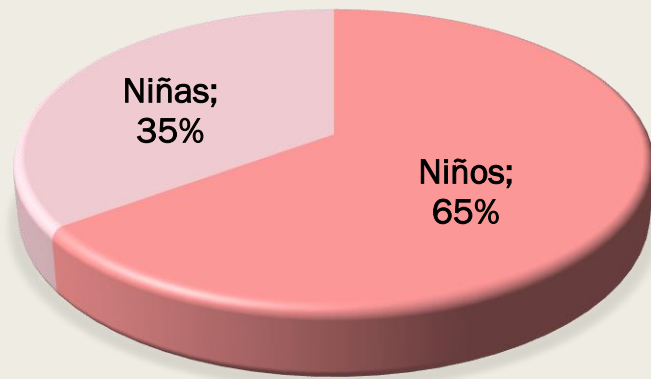
Analizar la necesidad de ampliar los métodos diagnósticos con microbiología molecular (PCR) en las infecciones osteoarticulares en pediatría mediante la revisión de una serie de casos vistos en nuestro centro. Y ello para valorar la rentabilidad de las técnicas diagnósticas empleadas actualmente para:

- 1) ayudar a aumentar la rentabilidad diagnóstica y ajustar mejor el tratamiento al agente causal
- 2) disminuir las consecuencias negativas de las infecciones osteoarticulares

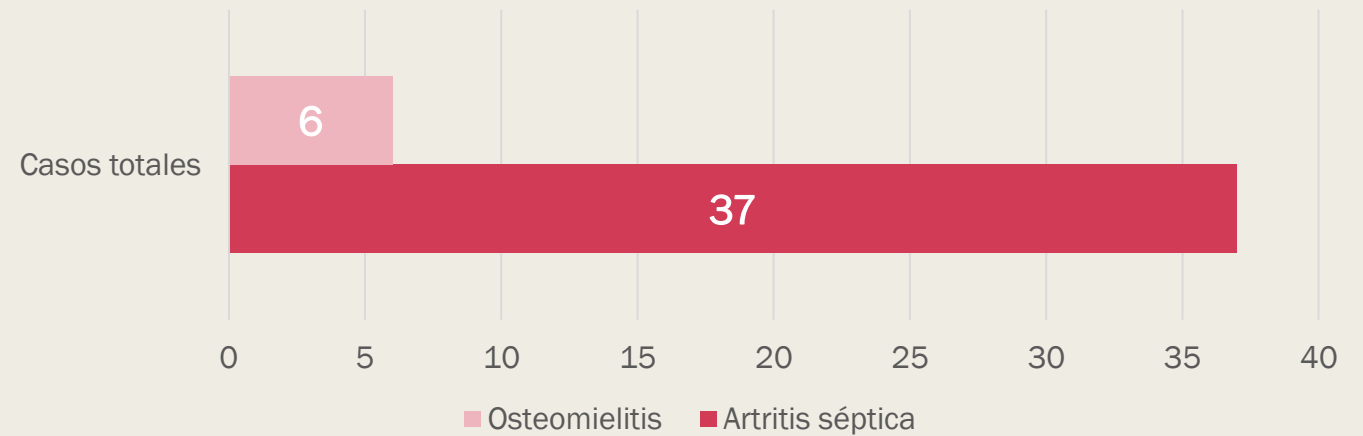


REVISIÓN DE CASOS

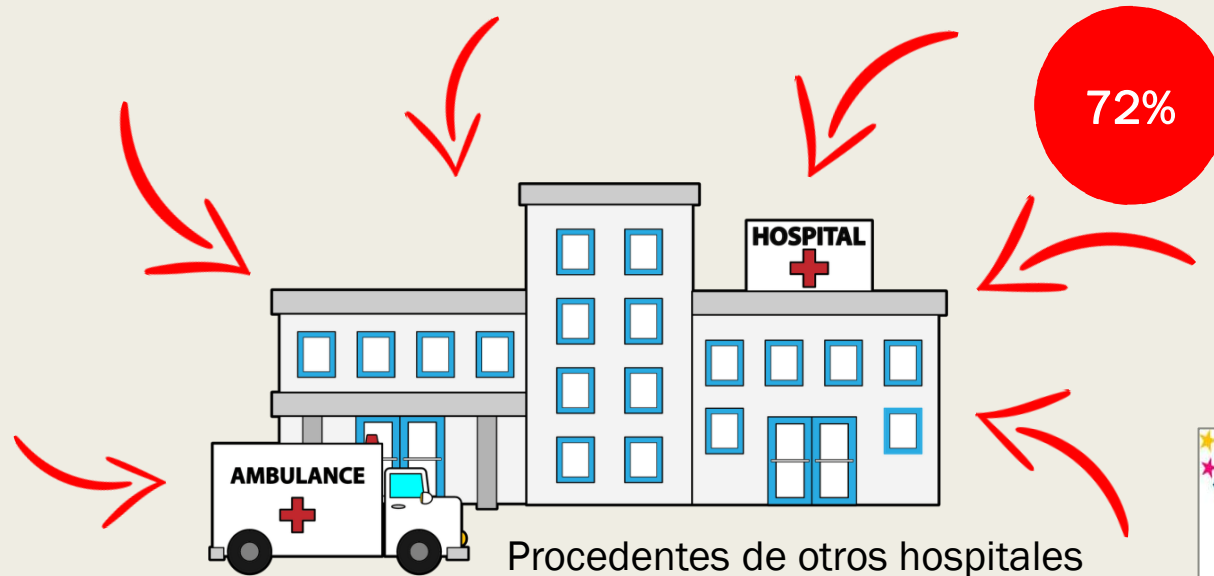
SEXO



Enero 2019 – Enero 2023 → 43 casos



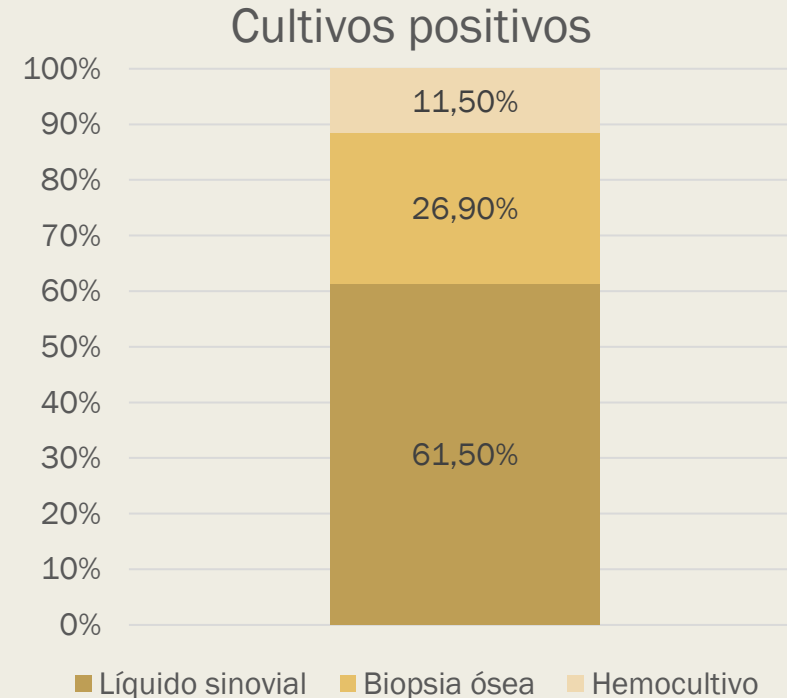
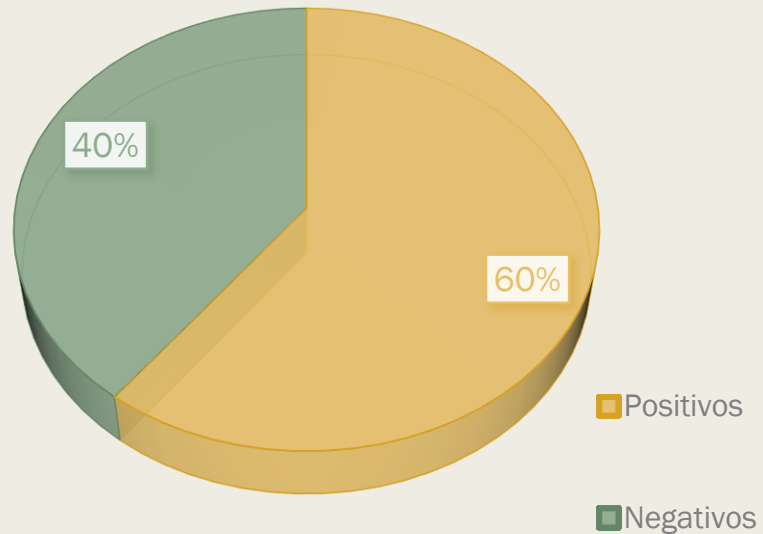
Alrededor del 80% de los casos fueron niños < 5 años



REVISIÓN DE CASOS

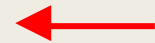
- De los 6 casos de OM se detectó microorganismo en 4 de ellos (66%)
- De los 37 casos de AS se detectó microorganismo en 16 de ellos (43%)

RESULTADO CULTIVOS



En un 35% de los casos donde no se aisló microorganismo se había iniciado **antibioterapia** previamente a la extracción de líquido sinovial o de la biopsia ósea

Microorganismo	Casos	Cultivo líquido sinovial	Cultivo biopsia ósea	Hemocultivo	Cultivo exudado herida	PCR líquido sinovial
<i>S. Aureus</i>	8	4	3	1 (AS) ¹	++ (OM) ²	-
<i>S. Epidermidis</i>	5	2	3	-	-	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	2	2	-	-	-	-
<i>S. Hominis</i>	2	2	-	-	-	-
<i>S. Pyogenes</i>	2	2	-	-	-	-
<i>E. Coli</i>	1	1	-	+	-	-
<i>Kingella Kingae</i>	1	(1) ³	-	-	-	-
<i>S. Pneumoniae</i>	1	-	-	1	-	(+) ⁴
<i>P. Aeruginosa</i>	1	1	-	-	-	-
<i>Corynebacterium coyleae</i>	1	1	-	-	-	-
<i>E. Cloacae</i>	1	-	1	-	-	-
<i>Gemella morbillorum</i>	1	-	-	1	-	-



¹ En 1 caso de artritis séptica (AS) se aisló microorganismo mediante hemocultivo

² En 2 casos de osteomielitis (OM) se aisló microorganismo tanto en exudado de herida como en biopsia ósea

³ El único caso de *Kingella Kingae* detectado fue por cultivo en LS antes de iniciar antibioterapia en otro hospital

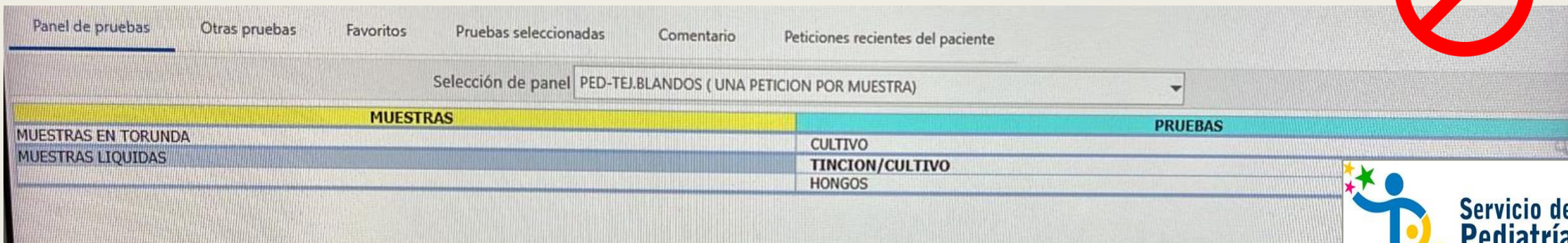
⁴ El único caso en el que se realizó PCR de líquido sinovial fue en una AS y sólo se aisló microorganismo en sangre mediante hemocultivo

REVISIÓN DE CASOS

En 4 casos la petición de la muestra no se realizó correctamente, por lo que el líquido se cultivó solo 5 días

ERROR EN PETICIÓN DE MUESTRA

- Petición → Microbiología → tejidos blandos → muestras líquidas → cultivos
- Se cursa como “colección purulenta”
- Es solo cultivada 5 días, por lo que no se aíslan nunca patógenos de crecimiento lento



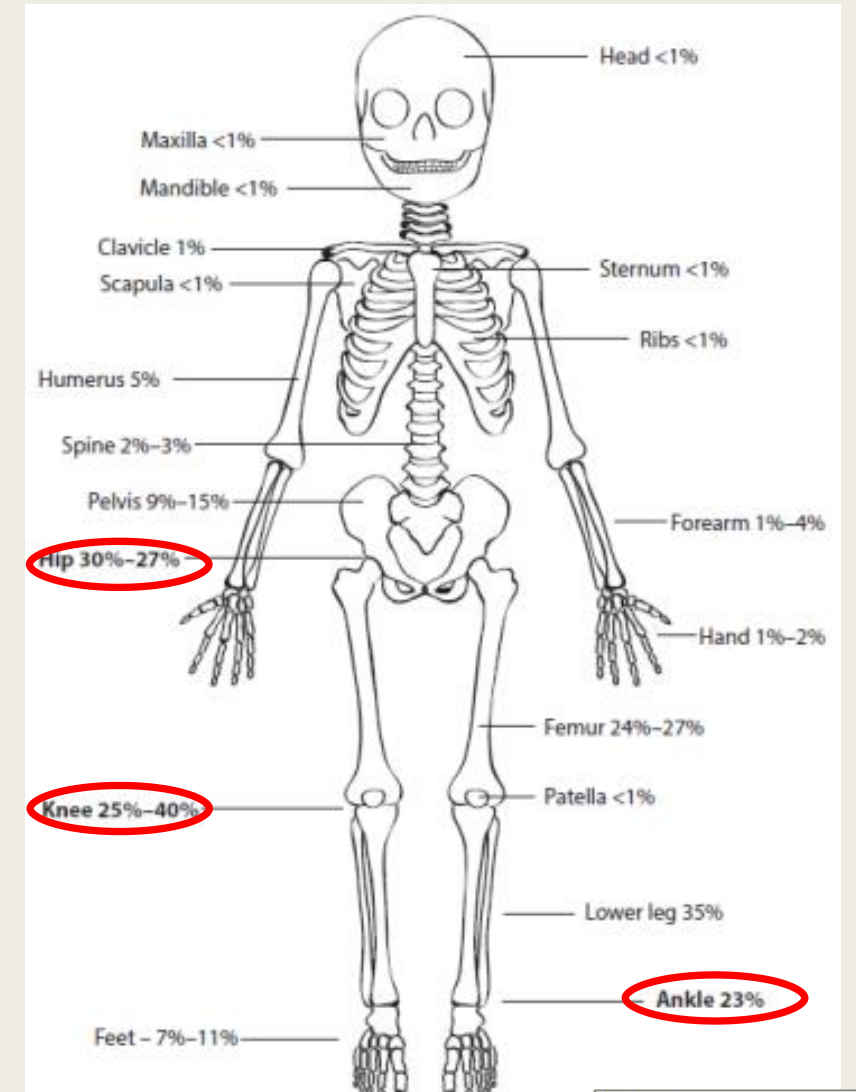
MUESTRAS	PRUEBAS
MUESTRAS EN TORUNDA	CULTIVO
MUESTRAS LIQUIDAS	TINCION/CULTIVO
	HONGOS

INFECCIONES OSTEOARTICULARES

- Las infecciones osteoarticulares (IOA) son más frecuentes en la infancia. Un 50% ocurren <5 años y un 25% <2 años
- Son más frecuentes en niños que en niñas
- La vía de adquisición
 - ✓ *Hematógena: la más frecuente*
 - ✓ *Extensión a partir de un foco infeccioso próximo*
 - ✓ *Inoculación directa por un traumatismo penetrante*
- Situaciones patogénicas especiales:
 - **Osteoartritis:** suelen ser osteomielitis metafisarias que progresan a artritis, habitualmente en articulaciones con metafisis intracapsulares como el hombro y la cadera, donde la infección atraviesa la cortical metafisaria y se extiende a la articulación. Más frecuente < 18 meses → existencia de pequeños vasos transfisarios
 - **Espondilodiscitis:** infección del disco intervertebral y vertebral adyacente. Ocurre principalmente en niños <5 años (vascularización discal que desaparece con la edad)

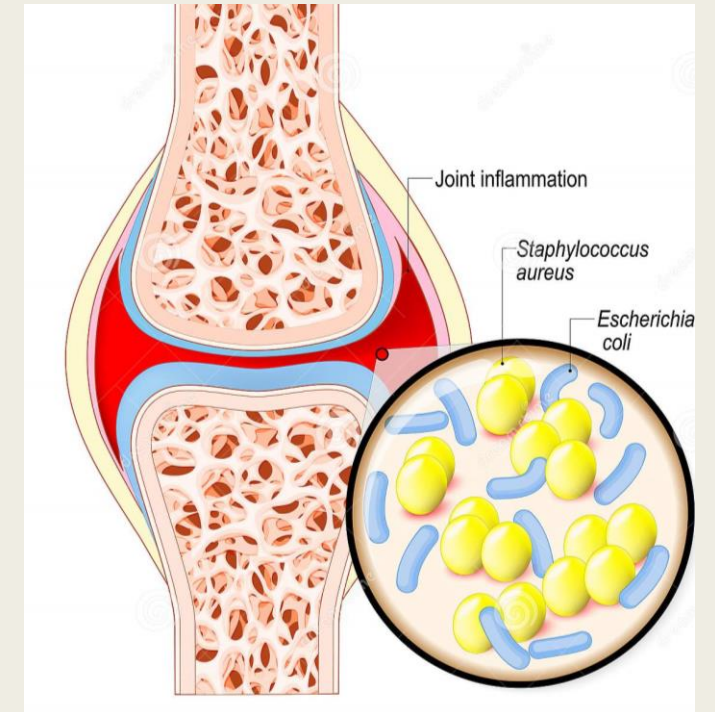
LOCALIZACIONES

- La mayoría de las **osteomielitis (OM)** son unifocales (metáfisis de huesos largos). Menos frecuentes son las multifocales [principalmente en neonatos, niños con inmunodeficiencias o en OM por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)]
- En el caso de las **artritis sépticas (AS)** más del 90% son monoarticulares, afectando en el 70% de los casos a articulaciones de miembros inferiores



ETIOLOGÍA

- ***Staphylococcus aureus***: microorganismo causante más frecuente de las infecciones osteoarticulares
- ***Kingella kingae***: su incidencia ha aumentado en los últimos años (técnicas de diagnóstico molecular) → en nuestro medio 2ª microorganismo más frecuente en niños <5 años y puede suponer el 50% de todas las infecciones con cultivo negativo en estas edades
- Otros: *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y enterobacterias como *Escherichia coli* y *Salmonella spp.* (especialmente en anemia de células falciformes)



Microorganismos causales (niños previamente sanos)		
Grupos de edad	Frecuentes	Menos frecuentes
Neonatos y lactantes (< 3 meses)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Streptococcus agalactiae</i> • Bacilos Gram negativos (<i>E. coli</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Neisseria gonorrhoeae</i>⁸ • <i>Candida spp</i>
3 meses – 4 años	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kingella kingae</i> • <i>S. aureus</i> • <i>Streptococcus pyogenes</i>⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i>. • <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b¹⁰
≥ 5 años	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. aureus</i> • <i>S. pyogenes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>N. gonorrhoeae</i>⁹

DIAGNÓSTICO



Laboratorio

- Líquido sinovial → citoquímica
- Hemograma: el recuento leucocitario puede ser normal
- Bioquímica sangre: Proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG): ↑↑ PCR y VSG es frecuente, inespecífica
 - *La VSG está elevada en 80-90% de los casos (pico máximo 3-5 días, se normaliza a las 3-4 semanas)*
 - *La PCR está elevada en la mayoría de los casos (se eleva en las primeras 8 horas, pico a las 24- 48 horas y se normaliza a los 7-10 días de tratamiento → marcador útil para SEGUIMIENTO)*

Microbiología

- Hemocultivo: extraer siempre (10-40% positivos)
- Líquido sinovial: tinción de Gram, cultivo y PCR
- Punción ósea: cultivo
- Serología

Pruebas de imagen

- Radiografía simple
- Ecografía
- RMN (si sospecha OM)
- Gammagrafía (OM multifocal)
- TC

ARTRITIS SÉPTICA: INDICACIONES DE PUNCIÓN ARTICULAR

- Clínica sugestiva de artritis séptica: es inexcusable la obtención de líquido sinovial para cultivo y microbiología molecular (identificación del patógeno 50-80%)
- Presencia de líquido articular (por clínica o prueba de imagen) + datos que apoyen la sospecha diagnóstica
- Elevación de reactantes de fase aguda: PCR > 2 mg/dL, VSG > 20 mm en contexto de clínica compatible
- La artrocentesis precoz puede presentar resultados similares a la artrotomía en articulaciones como cadera y hombro que requieren un abordaje quirúrgico más agresivo



CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO SINOVIAL

Diagnóstico diferencial de artritis: características del líquido articular				
Líquido articular	Normal	Inflamatorio	Séptico	Traumático
Color/Transparencia	Claro	+/-	Turbio	+/-
Leucocitos/mm ³	< 200	2.000-50.000	> 50.000	10.000-25.000
Neutrófilos (%)	< 25	50-80	> 90	0-30
Glucosa (mg/ml)	80-100	20-50	< 20	> 50
Proteínas (g/dl)	1-2	3-5	3-5	4-6
Formación de coágulo	Bueno	Pobre	Pobre	Bueno

RECOGIDA DE MUESTRA – LÍQUIDO SINOVIAL

— CITOQUÍMICA —

- Petición → laboratorio → bioquímica líquido biológico → líquido sinovial → glucosa, proteínas y celularidad
- CONTENEDOR: en tubo de EDTA
- Volumen 0,5 ml



RECOGIDA DE MUESTRAS – LÍQUIDO SINOVIAL

— MICROBIOLOGÍA —

- Petición → Microbiología → Líquidos y biopsias → líquido articular → marcar “TINCION/CULTIVO” (Gram) + “CULTIVO BACTEC” +/- “HONGOS” (inocular en frasco de hemocultivo)
- CONTENEDORES: Botella de hemocultivo aerobio + tubo estéril tapón blanco (sin medio de conservación)
- Volumen: Si > 1 mL repartir entre ambos contenedores. Si < 1 ml inocular todo al frasco de hemocultivo



OSTEOMIELITIS: INDICACIONES DE BIOPSIA ÓSEA

- La punción ósea puede ayudar a aumentar la rentabilidad diagnóstica, sin embargo, no es imprescindible para el abordaje de la **OM hematógena no complicada**
- En caso de OM no hematógena se valorará de entrada antes del inicio de antibioterapia empírica
- Valorar punción ósea ante la falta de respuesta a la antibioterapia a las 48-72 h del inicio de la misma



RECOGIDA DE MUESTRA: PUNCIÓN ÓSEA

- Se recomienda punción ósea con aguja gruesa para obtener muestra suficiente para estudio microbiológico e histopatológico
- Petición → microbiología → Líquidos y biopsias → biopsia ósea → marcar “CULTIVO BACTEC”
- Contenedor: tubo estéril con tapón blanco (sin medio de conservación) o bote estéril con tapón rojo (sin medio de conservación)



RENTABILIDAD DE MICROBIOLOGÍA MOLECULAR - PCR

Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection

Christian Morgenstern ¹, Sabrina Cabric ², Carsten Perka ², Andrej Trampuz ², Nora Renz ³

Está demostrado que la PCR en líquido sinovial es superior al cultivo en cuanto a detección de microorganismos poco virulentos

Detecting the Presence of Bacterial DNA and RNA by Polymerase Chain Reaction to Diagnose Suspected Periprosthetic Joint Infection after Antibiotic Therapy

Xin-Yu Fang ^{1 2}, Wen-Bo Li ¹, Chao-Fan Zhang ^{1 3}, Zi-da Huang ¹, Hui-Yi Zeng ¹, Zheng Dong ¹, Wen-Ming Zhang ¹

Gracias a su alta sensibilidad es capaz de detectar microorganismos en líquido sinovial tras el inicio de antibioterapia

RENTABILIDAD DE PANEL PCR

A multicentre evaluation and expert recommendations of use of the newly developed BioFire Joint Infection polymerase chain reaction panel

[Kordo Saeed](#) , [Nusreen Ahmad-Saeed](#), [Rachel Annett](#), [Gavin Barlow](#), [Lucinda Barrett](#), [Sara E. Boyd](#), [Nicola Boran](#), [Peter Davies](#), [Harriet Hughes](#), [Gwennan Jones](#), [Laura Leach](#), [Maureen Lynch](#), [Deepa Nayar](#), [Robert J. Maloney](#), [Martin Marsh](#), [Olivia Milburn](#), [Shanine Mitchell](#), [Lynn Moffat](#), [Luke S. P. Moore](#), [Michael E. Murphy](#), [Shaan Ashk O'Shea](#), [Fionnuala O'Sullivan](#), [Teresa Peach](#), [Christina Petridou](#), ... [Catherine Aldridge](#)

La prueba incrementó los resultados positivos comparado con los cultivos tradicionales → *Neisseria gonorrhoeae* y *Kingella kingae* (podría influenciar la elección antibiótica)

First evaluation of a commercial multiplex PCR panel for rapid detection of pathogens associated with acute joint infections

[Jorrit Willem Adriaan Schoenmakers](#) ^{1 2}, [Rosanne de Boer](#) ², [Lilli Gard](#) ², [Greetje Anna Kampinga](#) ², [Marleen van Oosten](#) ², [Jan Maarten van Dijk](#) ², [Paulus Christiaan Jutte](#) ¹, [Marjan Wouthuyzen-Bakker](#) ²

El panel mostró una especificidad de 100% y una sensibilidad de 83% para pacientes con artritis séptica. Los resultados de este estudio indican un claro beneficio clínico del BIOFIRE JI Panel en pacientes con sospecha de artritis séptica

Panel BioFire® JI

Syndromic Testing



Muestra y cantidad

líquido sinovial: 200 μ L

Performance

91.7% sensibilidad
99.8% especificidad

Panel BioFire® JI

39
TARGETS
~1hr

BACTERIA GRAM POSITIVAS

Aerobios

- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus* spp.
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*

Anaerobios

- *Anaerococcus prevotii/vaginalis*
- *Clostridium perfringens*
- *Cutibacterium avidum/granulosum*
- *Finegoldia magna*
- *Parvimonas micra*
- *Peptoniphilus*
- *Peptostreptococcus anaerobius*

BACTERIAS GRAM NEGATIVAS

Aerobios

- *Citrobacter* spp.
- *Enterobacter cloacae* complex
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Kingella kingae*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae* Group
- *Morganella morganii*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Salmonella* spp.
- *Serratia marcescens*

Anaerobios

- *Bacteroides fragilis*

LEVADURAS

- *Candida* spp
- *Candida albicans*

GENES RESISTENCIA GRAM POSITIVOS

Resistencia meticilina

- *mecA/C* and MREJ

Resistencia vancomicina

- *van A/B*

GENES RESISTENCIA GRAM NEGATIVOS

ESBL

- CTX-M

Carbapenemasas

- IMP
- KPC
- NDM
- OXA-48-like
- VIM

RECOGIDA DE MUESTRAS

— MICROBIOLOGÍA MOLECULAR —

- La PCR es prioritaria sólo si se sospecha *Kingella kingae* (< 5 años) o si el paciente está recibiendo antibiótico; en caso contrario se priorizará el cultivo
- Contenedor: tubo estéril del tapón blanco
- Volumen mínimo: 0,2ml



Synovial fluid calprotectin performs better than synovial fluid polymerase chain reaction and interleukin-6 in the diagnosis of periprosthetic joint infection : a systematic review and meta-analysis

Tim Cheok¹, Thomas Smith^{1 2}, Shihab Siddiquee^{3 4}, Matthew P Jennings¹,
Narlaka Jayasekera¹, Ruurd L Jaarsma^{1 2 5}

Synovial calprotectin: a potential biomarker to exclude a prosthetic joint infection

M Wouthuyzen-Bakker¹, J J W Ploegmakers¹, G A Kampinga¹, L Wagenmakers-Huizenga¹,
P C Jutte¹, A C Muller Kobold¹

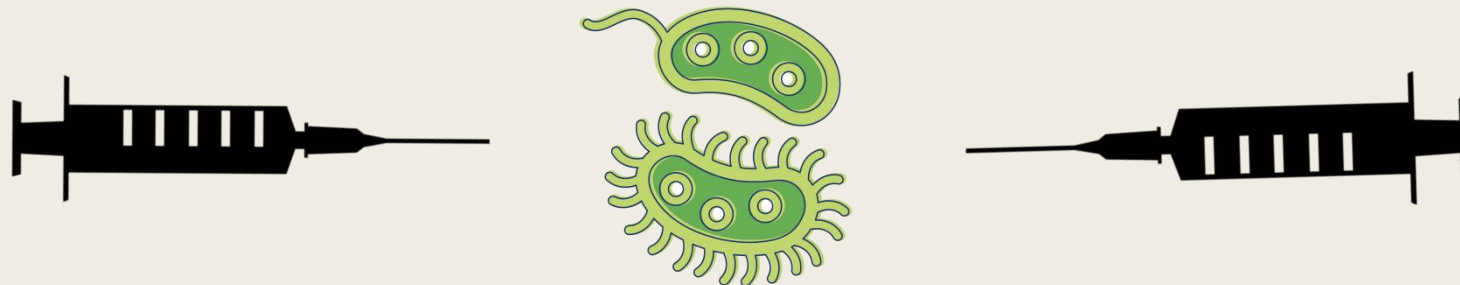
OTROS BIOMARCADORES

- Alta sensibilidad de **IL-6** y **PCR** (reacción en cadena de la polimerasa) en líquido sinovial → **confirmar** el diagnóstico de infección osteoarticular
- **Calprotectina** en líquido sinovial tiene alta sensibilidad y alta especificidad → **confirmar y descartar** el diagnóstico de infección osteoarticular

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO EMPÍRICO INTRAVENOSO

- La duración del tratamiento intravenoso puede ser breve 2-5 días si la clínica mejora, la fiebre desaparece y hay un descenso de la PCR (\downarrow 30%)
- La persistencia de fiebre, la elevación de la PCR son signos de mala evolución y obligan a mantener la antibioterapia intravenosa empírica e incluso ampliar cobertura
- Si sospechamos de microorganismos resistentes como SARM la antibioterapia empírica intravenosa debe durar mínimo 10-14 días
- En período neonatal la antibioterapia deber ser administrada intravenosa el mayor tiempo posible



TRATAMIENTO

EDAD	ANTIBIÓTICO EMPÍRICO	ALERGIA A BETALACTMÁMICOS
< 3 meses	Cloxacilina (200mg/kg/día ev c/4-6h) + Cefotaxima (200mg/kg/día ev c/6-8h)	<i>(comentar con UPIIP)</i>
3 meses - 5 años	Cefuroxima (150-200 mg/kg/día ev c/8h)	Cotrimoxazol (10-15 mg/kg/día TMP ev c/8-12h)
	Cloxacilina (200mg/kg/día ev c/4-6h) + Cefotaxima (200mg/kg/día ev c/6-8h)	
	Amoxicilina-clavulánico (100 mg/kg/día ev c/6-8 h)	
> 5 años	Cefazolina (150 mg/kg/día ev c/6-8h)	Cotrimoxazol (10-15 mg/kg/día TMP ev c/8-12h)
	Cloxacilina (200 mg/kg/día ev c/4-6h)	Levofloxacino (10 mg/kg/día ev c/24h)

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ORAL

- Si se dispone de antibiograma debe ajustarse el tratamiento antibiótico a este
- Muy frecuentemente no disponemos de microorganismo aislado o de antibiograma por lo que el tratamiento debe ser consecuente con la antibioterapia empírica intravenosa previa
- En niños menores de 5 años es una buena opción la Cefuroxima siempre y cuando no se sospeche o no se haya aislado *S. pyogenes* o *S. pneumoniae* en los que se cubrirá con Amoxicilina

- *S. aureus*: cefadroxilo a dosis altas (60-90 mg/kg/día, c/8h)
- *S. pyogenes*, *K. kingae* y *S. pneumoniae*: amoxicilina a dosis altas (150 mg/kg/día, c/6h)

- En caso de AS la duración del tratamiento debe ser de 3 semanas y en caso de OM debe durar entre 4 y 6 semanas

CONCLUSIONES

- Las infecciones osteoarticulares pueden dar lugar a importantes secuelas por lo que es de gran importancia ajustar el tratamiento lo mejor posible al agente etiológico
- Gracias al desarrollo de técnicas diagnósticas como la reacción en cadena de la polimerasa se detectan cada vez más los agentes etiológicos causantes de infecciones osteoarticulares
- Se ha observado un aumento progresivo de la incidencia de infecciones osteoarticulares por *Kingella kingae* gracias al uso de técnicas diagnósticas de microbiología molecular (PCR)
- *Kingella kingae* es actualmente el 2º agente causal más frecuente responsable de las infecciones osteoarticulares en niños menores de 5 años y supone hasta un 50% de los casos con cultivos negativos
- En el proceso de recogida de muestras es tan importante la parte técnica como la parte logística de la misma ya que un error en la solicitud o en la entrega de muestras en laboratorio puede conducir a la pérdida del diagnóstico etiológico
- Más del 70% de los casos que tratamos en nuestro hospital proceden de otros hospitales. Al ser nuestro centro un hospital de referencia, recibimos casos con mala evolución en los que en muchas ocasiones ya se ha iniciado antibioterapia sin extracción previa de líquido articular para cultivo, lo que podría justificar la alta tasa de cultivos negativos
- Teniendo en cuenta que en un 35% de los casos en los que no se había detectado agente causal mediante cultivo se había iniciado antibioterapia previamente, parece razonable ampliar las técnicas diagnósticas con microbiología molecular en nuestro centro

Bibliografía

1. Fang XY, Li WB, Zhang CF, Huang ZD, Zeng HY, Dong Z, Zhang WM. Detecting the Presence of Bacterial DNA and RNA by Polymerase Chain Reaction to Diagnose Suspected Periprosthetic Joint Infection after Antibiotic Therapy. *Orthop Surg.* 2018;10(1):40-46.
2. Morgenstern C, Cabric S, Perka C, Trampuz A, Renz N. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 90(2):115-119.
3. Cheok T, Smith T, Siddiquee S, Jennings MP, Jayasekera N, Jaarsma RL. Synovial fluid calprotectin performs better than synovial fluid polymerase chain reaction and interleukin-6 in the diagnosis of periprosthetic joint infection : a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2022; B(3):311-320.
4. Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Kampinga GA, Wagenmakers-Huizenga L, Jutte PC, Muller Kobold AC. Synovial calprotectin: a potential biomarker to exclude a prosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2017; B(5):660-665.
5. La MYUSODE. Infección osteoarticular en pediatría. Protocolo de actuación. 2008;(Actualización):1-12
6. Saeed, K., Ahmad-Saeed, N., Annett, R. et al. A multicentre evaluation and expert recommendations of use of the newly developed BioFire Joint Infection polymerase chain reaction panel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023; 42: 169-176
7. Schoenmakers JWA, de Boer R, Gard L, Kampinga GA, van Oosten M, van Dijk JM, Jutte PC, Wouthuyzen-Bakker M. First evaluation of a commercial multiplex PCR panel for rapid detection of pathogens associated with acute joint infections. *J Bone Jt Infect.* 2023; 8:45-50. Available from: <https://doi.org/10.5194/jbji-8-45-2023>

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE INFECCIONES OSTEOARTICULARES EN PEDIATRÍA

Autora: Claudia Gambín García – R2 Pediatría HGUA

Email: claudiadobleleg@gmail.com