

## Respuesta al caso clínico: abordaje de lesión ósea en adolescente previamente sano<sup>1</sup>

Answer to clinical case: approach to bone lesion in previously healthy adolescent

<sup>1</sup> Sección a cargo del Doctor Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa

Respuestas a la sección.

1. d)
2. b)
3. c)
4. a)
5. c)

### CONTINUACIÓN DEL CASO CLÍNICO

En el cultivo de la secreción de la biopsia se reportó prueba molecular para *Staphylococcus aureus mecA* negativo y cultivo de secreción con crecimiento de *S. aureus* meticilino sensible (SAMS), el tratamiento definitivo se mantuvo con dicloxacilina (DC). Los estudios de extensión para tuberculosis, brucelosis e inmunodeficiencia primaria y adquirida fueron negativos. El paciente continuó con dolor y picos febriles esporádicos, por lo que requirió nuevamente de aseo quirúrgico y desbridamiento de material óseo licuefacto y necrótico. Por la gravedad del cuadro, a pesar del manejo con DC, se solicitó prueba molecular para la detección de leucocidina de Panton-Valentine, la cual se reportó positiva, por lo que se modificó el tratamiento y se agregó al manejo clindamicina (CC) intravenosa y gammaglobulina a 1 g/kg/dosis. Posteriormente, el paciente requirió tres procedimientos quirúrgicos incluido la colocación de perlas de sulfato de calcio, con CC y DC. El paciente recibió 42 días

de tratamiento intravenoso con DC y 21 días con CC, presentó mejoría clínica con proteína C reactiva (PCR) de 0.8 mg/dL y velocidad de sedimentación globular (VSG) de 46 mm/h, por lo que se dio de alta a su domicilio con tratamiento oral, con cefadroxilo por 30 días, la evolución del paciente fue vigilada y, al inicio, favorable. Se mantuvo en rehabilitación, sin embargo, a los cinco meses de su egreso presentó fractura en terreno previamente dañado (fémur), lo cual originó que presentara nuevamente osteomielitis y quedara con secuelas como limitación del movimiento y acortamiento de extremidad afectada.

### REVISIÓN DE LA LITERATURA

La osteomielitis (OM) es un diagnóstico diferencial de los tumores óseos malignos; Distinguir entre los dos diagnósticos potenciales es importante para iniciar un manejo clínico adecuado.<sup>1</sup>

La OM ocurre con mayor frecuencia en la edad pediátrica, principalmente en niños menores de cinco años. La incidencia se estima en 1.2 a 13 casos por 100,000 niños por año.<sup>2</sup>

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es el principal agente etiológico en 60 a 75% de las OM. Con una recurrencia y persistencia de la infección en 40% de los casos.<sup>3</sup>

*S. aureus* es portador de 20 adhesinas y más de 30 genes de toxinas,<sup>4</sup> establece infección por



la expresión de diferentes factores de virulencia, lo cual ayuda a promover la adhesión, invasión, colonización, producir lesión tisular, evadir respuesta inmune y la diseminación a múltiples órganos.<sup>5</sup> La leucocidina Panton-Valentine (PVL, por sus siglas en inglés) es una citotoxina codificada por dos genes: *lukS-PV* y *lukF-PV*, localizados en un bacteriófago.<sup>5</sup> Estos genes son responsables de la producción de dos proteínas secretoras, las cuales actúan juntas ensamblándose en la membrana de las células de defensa del huésped, particularmente en los macrófagos, neutrófilos y monocitos, causando su lisis, liberación de mediadores inflamatorios, dermonecrosis, infección crónica y la pérdida de la acción fagocítica.<sup>6</sup>

La detección de PVL es importante para iniciar una terapia antimicrobiana específica, como un antibiótico antiestafilocócico combinado con un inhibidor de toxinas (clindamicina, linezolid o rifampicina), para limitar el daño tisular, producido por la toxina, y la evasión del sistema inmunológico contra la bacteria.<sup>3</sup>

En algunas regiones del mundo, la proporción de PVL-*S. aureus* es mayor en las infecciones osteoarticulares (IOA) causadas por *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) (74-100%) que en las causadas por SAMS (9-46%). La tasa de positividad de PVL es de 77-100% en las infecciones por SAMR en la comunidad y 4% en las infecciones por SAMR asociadas a los cuidados de la salud.<sup>7</sup>

La producción de PVL se ha relacionado con infecciones graves como neumonía necrosante, fascitis necrosante y OM. En un estudio realizado en México en pacientes pediátricos con IOA por *S. aureus* de 2019 a 2021, en el cual a través de un programa de vigilancia llamado «Código osteo», se creó un equipo multidisciplinario (principalmente ortopedia pediátrica e infectología pediátrica) donde se identificaron 27 pacientes con IOA y 92% de los aislamientos fueron de SAMS. El gen PVL se observó únicamente en los SAMS (18.5%) y se asoció con fiebre mayor a 38.3 °C ( $p = 0.015$ ), localización múltiple ( $p = 0.017$ ) y sitios de infección de tejidos blandos más allá del hueso (piomiositis, absceso pulmonar) ( $p = 0.017$ ).<sup>3</sup>

En este caso, se inició de manera empírica dicloxacilina considerando que *S. aureus* es el principal agente causal de IOA, tomando en cuenta la alta prevalencia de SAMS en el Instituto Nacional de Pediatría (94%), la cual es mucho mayor a la mostrada en el último reporte nacional de vigilancia de las resistencias de microorganismos de importancia hospitalaria (reporte Plan Universitario de Control de

la Resistencia Antimicrobiana [PUCRA]) en México, en el cual se describe 76% de SAMS.<sup>8</sup>

Tras la identificación de *S. aureus*, por la presentación invasiva y ante la mala evolución clínica, a pesar de la susceptibilidad, se sospechó la producción de toxinas, identificando posteriormente la presencia de PVL, motivo por el que recibió doble esquema antimicrobiano como fin de obtener efecto antitoxina. Asimismo, como terapia alterna, recibió inmunoglobulina IV y manejo quirúrgico en múltiples ocasiones.

A pesar de que el paciente era previamente sano y no tenía factores de riesgo, pero debido a la presentación invasiva (pulmonar y ósea), se realizó abordaje inmunológico descartando tanto un error innato de la inmunidad como una inmunodeficiencia adquirida.

Durante su seguimiento el paciente presentó una fractura en terreno previamente dañado, por lo que ameritó nuevo procedimiento quirúrgico y provocó la presentación de secuelas.

En la actualidad, el diagnóstico de las OM continúa siendo un reto, ya que en etapas tempranas de la enfermedad los datos clínicos son inespecíficos y sutiles.<sup>9</sup> Por lo anterior, se necesita un abordaje multidisciplinario integrado por infectólogo, ortopedista, radiólogo, rehabilitación y microbiólogo para el diagnóstico oportuno, dar un tratamiento adecuado y prevenir complicaciones y secuelas.<sup>3</sup>

La identificación del agente etiológico de las IOA es fundamental para un adecuado tratamiento antimicrobiano. Aunque el cultivo microbiano sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de estas infecciones, en 35 a 85.9% de los casos, el agente etiológico no puede identificarse a pesar de una muestra de sangre, líquido articular o hueso.<sup>3</sup>

Todos los pacientes con sospecha de IOA deben someterse a una evaluación inicial con hemograma completo, PCR y VSG. Siempre se debe obtener un hemocultivo en el caso de osteomielitis aguda antes de iniciar el tratamiento antibiótico, a pesar de las bajas tasas de positividad (10-40%).<sup>2</sup>

Aunque las alteraciones óseas radiológicas se presentan después de siete días de evolución, la radiografía simple es un método útil de primera línea para evaluar la infección ósea donde no se cuenta con otros estudios de imagen. Las alteraciones radiográficas son detectadas en 35% de los casos y la alteración más frecuente es la reacción perióstica.<sup>10</sup> La resonancia magnética es el estándar de oro para el diagnóstico de IOA.<sup>2</sup>

El tratamiento empírico debe iniciarse lo más pronto posible. La edad del paciente y los patrones

de resistencia locales y recientes deben considerarse en la elección de un tratamiento empírico. Las guías internacionales para la infección ósea y articular pediátrica sugieren el uso inicial de cefazolina u oxacilina intravenosa.<sup>2</sup> Las penicilinas antiestafilocócicas y las cefalosporinas de primera generación son los antibióticos de elección en contextos con una baja prevalencia de SARM (< 10%).

Se debe proporcionar una cobertura óptima para SAMS y *Kingella kingae* en los menores de cinco años, y para SAMR en áreas donde la prevalencia es superior a 10-15%.<sup>2</sup>

El tratamiento de estas infecciones debe combinar el drenaje quirúrgico del sitio infectado, la inhibición de la producción de PVL y el bloqueo de los efectos tóxicos de PVL después de su producción. Siendo la elección de los antibióticos la clave fundamental en el éxito de estos pacientes. La concentración inhibitoria mínima puede ser difícil de alcanzar en tejidos necróticos.

Algunas toxinas, como PVL, se producen durante la fase estacionaria de la bacteria. Los betalactámicos (p. ej. oxacilina) no son muy efectivos durante esta fase. Además, los betalactámicos, a la concentración subinhibitoria (como en los tejidos necróticos), podrían aumentar la producción de PVL. Algunos estudios *in vitro* han demostrado una disminución en la producción de PVL cuando se combina un betalactámico con un antibiótico activo sobre la síntesis de proteínas, en particular con CC (el cual es un agente inhibidor de la síntesis de proteínas que tiene la capacidad de suprimir la expresión de factores de virulencia en *S. aureus*), pero también con linezolid y rifampicina.<sup>11</sup>

A concentraciones mínimas subinhibitorias, la CC modula la expresión de factores de virulencia como de PVL, toxina estafilocócica de choque tóxico (TSST-1) y alfa-hemolisina (Hla). Por tanto, las pautas de tratamiento recientes recomiendan el uso de CC para el tratamiento de infecciones mediadas por *S. aureus*, productores de toxinas. Esta modulación de la expresión de virulencia por la CC ocurre en cepas de *S. aureus* susceptibles a la CC, pero se abole en cepas con resistencia constitutiva CC.<sup>12</sup>

Otra opción de tratamiento en infección por esta bacteria es el uso de inmunoglobulina humana que actúa sobre los efectos tóxicos de PVL. Un estudio *in vitro* de Gauduchon y colaboradores mostró que la inmunoglobulina humana neutraliza la formación de poros y el efecto citotóxico de la PVL. Reportes de casos describen mejoría después del uso de

inmunoglobulinas en pacientes con infecciones graves por *S. aureus* productores de PVL.<sup>11</sup>

El precisar intervenciones quirúrgicas en niños con OM carece de consenso en cuanto a la necesidad, el momento y el alcance, pero debe considerarse en caso de una respuesta escasa a los antibióticos, con fiebre persistente, síntomas o PCR elevada, presencia de abscesos o sospecha de otras complicaciones.

La duración total de la terapia con antibióticos en el OM agudo no complicado es de cuatro a seis semanas. Se sugiere un cambio temprano a antibióticos orales en infección musculoesquelética no complicada cuando el niño está afebril, los síntomas están mejorando y la PCR ha disminuido en 50% desde el valor máximo.<sup>2</sup>

## REFERENCIAS

- Huang PY, Wu PK, Chen CF, Lee FT, Wu HT, Liu CL et al. Osteomyelitis of the femur mimicking bone tumors: a review of 10 cases. *World J Surg Oncol*. 2013; 11: 283.
- Minotti C, Tirelli F, Guariento C, Sturniolo G, Giaquinto C, Da Dalt L, Zulian F et al. Impact of guidelines implementation on empiric antibiotic treatment for pediatric uncomplicated osteomyelitis and septic arthritis over a ten-year period: Results of the ELECTRIC study (ostEomyelitis and sEptic arThritis tReatment in children). *Front Pediatr*. 2023; 11: 1135319.
- Aguilar-Gómez NE, Merida-Vieyra J, Isunza-Alonso OD, Morales-Pirela MG, Colín-Martínez O, Juárez-Benítez EJ et al. Surveillance of osteoarticular infections caused by *Staphylococcus aureus* in a paediatric hospital in Mexico City. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 999268.
- Dayan GH, Mohamed N, Scully IL, Cooper D, Begier E, Eiden J et al. *Staphylococcus aureus*: the current state of disease, pathophysiology and strategies for prevention. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15 (11): 1373-1392.
- Lacey KA, Mulcahy ME, Towell AM, Geoghegan JA, McLoughlin RM. Clumping factor B is an important virulence factor during *Staphylococcus aureus* skin infection and a promising vaccine target. *PLoS Pathog*. 2019; 15 (4): e1007713.
- Speziale P, Pietrocola G. The multivalent role of fibronectin-binding proteins A y B (FnBPA y FnBPB) of *Staphylococcus aureus* in Host infections. *Front Microbiol*. 2020; 11: 2054.
- Castellazzi ML, Bosis S, Borzani I, Tagliabue C, Pinzani R, Marchisio P et al. Pantón-valentine leukocidín *Staphylococcus aureus* severe infection in an infant: a case report and a review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2021; 47 (1): 158.
- Universidad Nacional Autónoma de México, Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA). Resistencia antimicrobiana en México 2017 a 2020. Reporte de los hospitales de la Red PUCRA: Resistencia antimicrobiana y consumo de antibióticos. Ciudad de México, julio 2022.
- Aguilar GNE. Situación actual de las infecciones osteoarticulares en pediatría. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2020; 33 (4): 163-164.

10. Moutaouakkil K, Abdellaoui H, Arhoune B, Atarraf K, El Fakir S, Yahyaoui G et al. Infecciones osteoarticulares pediátricas causadas por *Staphylococcus aureus* produciendo leucocidina Panton-Valentine en Marruecos: factores de riesgo y características clínicas. Afr J Paediatr Surg. 2022; 19 (2): 78-82.
11. Goemanne S, Tilmanne A, Biarent D, Smeesters P, Simoni P, Mahadeb BA et al. Severe *Staphylococcus aureus* infections in children: case reports and management of positive Panton-Valentine leucocidin cases. Front Pediatr. 2022; 13 (10): 1003708.
12. Prista-Leao B, Abreu I, Duro R, Silva-Pinto A, Ceia F, Andrade P et al. Panton-Valentine leukocidin-producing

*Staphylococcus aureus* infection: a case series. Repositório Aberto da Universidade do Porto ISPUP - Instituto de Saúde Pública 2020; 12 (3): 61-69.

**Financiamiento:** declaramos no tener ningún tipo de financiamiento al realizar esta publicación.

**Conflicto de intereses:** declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

*Correspondencia:*

**Nancy Evelyn Aguilar Gómez**

E-mail: nancyevelyn\_061004@hotmail.com

Ver caso clínico y preguntas  
<https://dx.doi.org/10.35366/112105>