

# Infecciones osteoarticulares en niños: experiencia de cinco años

## Osteoarticular infections in children: five-year experience

Andrea Hänel K.<sup>1</sup>, Pilar Rodríguez<sup>2</sup>, Antonia Silva B.<sup>1</sup>, Gisela Meza M.<sup>1</sup> y Cecilia Piñera M<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Depto. Pediatría y Cirugía Infantil Sede Sur. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

Sin financiamiento externo.

Recibido: 11 de diciembre de 2019 (segunda versión: 20 de octubre de 2020) / Aceptado: 23 de octubre de 2020

### Resumen

**Introducción:** Las infecciones osteoarticulares (IOA) son consideradas una urgencia infectológica en niños. Los principales microorganismos causales son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. **Objetivo:** Describir las características bio-demográficas y clínicas de pacientes de 2 meses a 15 años hospitalizados entre 2012 y 2017 con diagnóstico de IOA. **Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo en un hospital pediátrico. Se revisaron fichas clínicas de pacientes internados con diagnóstico de IOA. **Resultados:** Se incluyó a 146 pacientes. Un 60,3% fueron de sexo masculino, mediana de edad 3 años 11 meses. El síntoma más frecuente al ingreso fue dolor articular (90%) y la mediana de PCR fue de 43 mg/L. Se obtuvo identificación microbiológica en 48%; de ellos, 67,8 % *S. aureus* (10,2% resistentes a meticilina). El 94,5% de los pacientes recibió de forma empírica  $\beta$ -lactámico anti-estafilocócico. Un 70,5% de los niños requirió procedimiento quirúrgico. A las 72 h se observó respuesta clínica y a los 4,7 días descenso de parámetros inflamatorios de laboratorio. El 88% de los pacientes cursó sin complicaciones. **Conclusiones:** Las IOA son más frecuentes en varones, el agente infeccioso más frecuentemente identificado fue *S. aureus*, por lo cual se sugiere inicio del esquema antimicrobiano con un  $\beta$ -lactámico anti-estafilocócico, ampliando cobertura en pacientes bajo 5 años de edad. A los 5 días del tratamiento antimicrobiano ya hay respuesta clínica y descenso de parámetros inflamatorios.

**Palabras clave:** infecciones osteoarticulares; pediatría; etiologías; proteína C reactiva.

### Abstract

**Background:** Osteoarticular infections (IOA) are considered infectious emergencies. The main microorganisms isolated are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. **Aim:** To describe demographic and clinical characteristics of patients from 2 months to 15 years old, hospitalized between the years 2012 and 2017 with IOA diagnosis. **Methods:** Retrospective study in a pediatric hospital. Clinical records of hospitalized patients with IOA were reviewed. **Results:** 146 met inclusion criteria. 60.3% of the patients were male, median age 3 years 11 months. The main symptom at admission was joint pain (90%) and the median CRP was 43 mg/L. 48% of the patients had microbiological identification; 67.8% were positive for *Staphylococcus aureus* (10.2% SAMR). 94.5% of the sample received empirical antistaphylococcal beta-lactam treatment and 70.5% had a surgical intervention. Clinical response was observed 72 hours of beginning of treatment, and a decreased in inflammatory laboratory markers was observed at 4.7 days. 88% of patients attended without complications. **Conclusions:** IOA infections are more common in boys, *S. aureus* is the main isolated pathogen, so we suggest to initiate the antimicrobial scheme with an antistaphylococcal beta-lactam, adding broad spectrum antimicrobial in children under 5 years. After 5 days of treatment, clinical resolution and decreased inflammatory laboratory parameters were observed.

**Keywords:** osteoarticular infections; pediatrics; etiology; C reactive protein

### Correspondencia a:

Andrea Catalina Hänel Kirsten  
ahanelk@gmail.com

## Introducción

Las infecciones osteoarticulares (IOA) comprenden osteomielitis aguda (OM), artritis séptica (AS) y osteoartritis (OA) si se comprometen ambos tejidos, óseo y articular. La patogénesis en la población pediátrica es principalmente por vía hematógena. En países desarrollados la incidencia de OM es de 4 a 10 y para AS de 10 a 80 por cada 100.000 niños, con leve preferencia por el género masculino (1,4:1)<sup>1</sup>, con pico de incidencia entre los 2 y 6 años<sup>2</sup>. Se presenta con dolor, signos y síntomas locales, fiebre e impotencia funcional<sup>3</sup> de comienzo agudo (AS < 4 días y OM < 7 días)<sup>4</sup>. La mayoría de los niños con IOA tiene una evolución favorable; sin embargo, el diagnóstico tardío puede llevar a complicaciones<sup>5</sup>.

Los principales microorganismos responsables de las IOA son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y, ocasionalmente, bacilos gram-negativos como *Salmonella* spp y *Escherichia coli*<sup>2</sup>. *Kingella kingae* ha sido descrito como responsable de alrededor de 35% de las IOA en niños bajo 3 años de edad<sup>2</sup>. La prevalencia de los distintos agentes etiológicos ha evolucionado en el tiempo y varía entre los distintos países. Se ha observado además, un aumento de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en países como Estados Unidos de América (E.U.A.)<sup>6</sup>, algunos países de Europa<sup>7</sup> y Latinoamérica<sup>8</sup>.

El estudio inicial, ante la sospecha de una IOA, debe incluir hemograma, proteína C reactiva (PCR) cuantitativa, velocidad de hemossedimentación (VHS), hemocultivos (HC) y, en algunos casos, estudio de imágenes<sup>9</sup>.

Una IOA representa una urgencia infectológica dado que el manejo tardío se asocia a mayores secuelas. Los puntos clave del manejo son el drenaje quirúrgico y el uso de antimicrobianos<sup>7</sup>. El aumento de la incidencia de SARM en algunos países ha llevado a ajustes en la terapia empírica de inicio<sup>10</sup>. La duración de la terapia antimicrobiana endovenosa (EV) se ha ido acortando en el tiempo, con duración total de 3 semanas en AS, manteniéndose plazos de 4 a 6 semanas en casos de OM<sup>7</sup>.

En Chile el último estudio publicado que describe la epidemiología, microbiología local y la evolución de los pacientes con IOA en pediatría data del año 2008<sup>11</sup>. Siendo las IOA un grupo de patologías en que se describe un aumento en la frecuencia de SARM (Stockmann y cols.<sup>6</sup>, Zunino y cols.<sup>8</sup>, Arnold y cols.<sup>10</sup>), este trabajo tiene como objetivo la descripción de las características epidemiológicas, clínicas y etiológicas de pacientes de dos meses a 15 años de edad, atendidos en un hospital pediátrico entre los años 2012 y 2017, con diagnóstico IOA.

## Pacientes y Métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, de las características bio-demográficas y clínicas, tratamientos y complica-

ciones de los pacientes internados en los servicios de Pediatría, Unidad de Paciente Crítico (UPC), Cirugía y Traumatología del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés (HEGC), entre enero 2012 y diciembre 2017. El estudio fue aprobado previamente por la Unidad de Docencia e Investigación del HEGC.

Se revisaron las fichas de los pacientes seleccionados según sus diagnósticos de egreso: códigos CIE-10 (artritis piógena (M00), infecciones directas de la articulación en enfermedades infecciosas y parasitarias clasificadas en otra parte (M01\*), osteomielitis (M86), osteopatías en enfermedades clasificadas en otra parte (M90) y se ingresaron aquellas que cumplían dichos criterios. Se obtuvieron datos bio-demográficos (edad, sexo), clínicos (síntomas y signos al ingreso y durante la evolución), diagnóstico de ingreso y egreso, manejo (antimicrobianos, cirugía), variables de laboratorio e imágenes y complicaciones. Los datos fueron registrados en una planilla *ad hoc*, asignando un código a cada paciente, resguardando así la confidencialidad de los datos obtenidos.

### Criterios de inclusión

Pacientes entre dos meses y 14 años 11 meses 29 días de edad, hospitalizados en los todos los servicios de Pediatría-HEGC, exceptuando el Servicio de Oncología, con los diagnósticos de AS, OM u osteoartritis aguda y subaguda.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con alguna de las siguientes condiciones:
- Inmunosuprimidos o antecedente de enfermedad del tejido conectivo o debut de ésta como mono o poliartrosis.
  - IOA asociadas a fractura expuesta o puerta de entrada para el desarrollo de infección.
  - Cirugías osteo-articulares previas de la zona afectada, independiente del tiempo de evolución, con o sin material de osteosíntesis.
  - IOA crónica: aquellos pacientes con manifestación clínica > 30 días previo al ingreso.
  - Pacientes con ficha clínica no disponible.

### Variables a estudiar

- Bio-demográficas: género, edad, peso.
- Estacionalidad (mes de hospitalización).
- Co-morbilidades: respiratorias, neurológicas.
- Cuadro clínico: tiempo de evolución, signos y síntomas, hospitalizaciones previas por el mismo cuadro, número de consultas previas. Al ingreso: signos y síntomas, signos vitales, examen físico, diagnóstico. Evolución intrahospitalaria: servicio y días de hospitalización, días de uso de antimicrobianos (EV y VO), signos y síntomas diarios y número y día de intervenciones. Complicaciones asociadas a la IOA.

- Exámenes de laboratorio al ingreso: PCR, recuento de leucocitos, VHS; microbiológicos: HC, cultivo de líquido articular, cultivo de tejido, y estudio por imágenes: Rx, cintigrama óseo, resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC) y ecografía.
- Diagnóstico de egreso AS, OM y otras artritis y localización del cuadro.

**Definiciones**

- Cultivos negativos: aquellos en que no se detectó crecimiento de algún microorganismo a las 72 h y aquellos en los que crecieron agentes que se consideraron como contaminación (*Micrococcus*, *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Bacillus* sp.).
- Leucocitos: se catalogaron como normales, elevados y bajos. Para esto se dividió la muestra en rangos etarios (< 2 años, 2 a 6 años y > 6 años) y se evaluaron valores

para la edad. Se consideró para lactantes (2 años o menos) un recuento normal de 6.000 a 17.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, niños de 2 a 6 años 5.500 a 15.000 y > 6 años 4.500 a 13.500 basándose en rangos publicados<sup>12</sup>.

- Parámetros inflamatorios elevados: se consideró VHS ≥ 20 mm/h y PCR ≥ a 20 mg/L<sup>13</sup>.

**Análisis estadístico**

Se usó estadística descriptiva básica (promedio, moda, mediana, frecuencias y rango intercuartil) para las variables. Para la comparación de grupos se utilizó  $\chi^2$  para variables discretas y U Mann Whitney considerando significativo  $p < 0,05$ . Se realizó una regresión lineal de los valores de PCR inicial y evolutivos de aquellos pacientes con PCR ≥ a 40 con un  $r^2 > 0,6$  y un IC de 95% para determinar número de días en que se observó una disminución de este valor.

**Resultados**

**Descripción general**

Durante los años 2012 a 2017, 163 pacientes cursaron con IOA. Se excluyeron 17 pacientes: nueve por fractura expuesta, cuatro por cirugía previa, cuatro por falta de información. Se analizó un total de 146 pacientes; de ellos, 60,3% era de sexo masculino. La mediana de edad fue 3 años 11 meses y el grupo etario con mayor incidencia fueron escolares (45% ≥ 5 años).

Las IOA se distribuyeron equitativamente a través de todo el año, sin diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia estacional (datos no exhibidos).

La vía de admisión al hospital fue en 87,7% a través del Servicio de Urgencia. Un 55,5% de los pacientes consultó más de una vez previo a su admisión. Co-morbilidad estaba presente en 18%, de éstas 12% era una patología pulmonar crónica.

Los síntomas más encontrados fueron dolor (90%), fiebre (65%) e impotencia funcional (59%) con una mediana de evolución previo al ingreso de 4 días. En 39% de la muestra se logró objetivar fiebre. Las características bio-demográficas y clínicas se detallan en la Tabla 1. La localización topográfica fue en 76% en los miembros inferiores y en 14,4% en los miembros superiores.

**Laboratorio al ingreso**

El 65% de los pacientes tenía recuento de leucocitos dentro de valores normales, 31,5% presentó leucocitosis y dos pacientes (1,4%) leucopenia, de acuerdo a los valores normales según grupo etario. La VHS elevada se observó en 69,2% de los pacientes, con mediana 35 mm/h. La mediana de PCR fue de 43 mg/L (RIC  $p_{25-75}$  de 22,3-95,2). El 75,4% tuvo valor de PCR elevada y sólo 24% obtuvo valores sobre 90 mg/L (Tabla 1).

**Tabla 1. Características de ingreso de 146 niños con IOA**

		n	%
Edad	Mediana	3 años 11 m	RIC (1,6 - 8,9) años
	< 2 años	45	31
	2 a 5 años	35	24
	> 5 años	66	45
Género	Masculino	88	60
	Femenino	58	40
Signos de ingreso	Dolor	134	92
	Impotencia funcional	86	59
	Eritema	69	47
	Fiebre	43	39
	Rash	40	27
Laboratorio de ingreso	Leucocitos <sup>1</sup>		
	Leucopenia	2	1
	Normal	95	65
	Leucocitosis	46	32
Sin dato	3	2	
VHS (mm/h)	Mediana	36	
	RIC	(15-56)	
	Rangos		
	< 20	35	24
≥ 20	101	69	
PCR (mg/L)	Mediana	43	
	RIC	(22-95)	
	Rangos		
	< 20	34	23
	20-90	75	51
≥ 90	35	24	

<sup>1</sup>Definiciones en Material y Métodos.

En los pacientes con PCR inicial  $\geq$  a 40 mg/L se observó una disminución de 30% respecto de su valor inicial, a los 4,7 días del ingreso. Para este análisis se excluyó un paciente con PCR al día 18 de evolución, dado que reflejaba una nueva intercurriencia infecciosa (Figura 1).

Como apoyo diagnóstico, en 74% de los pacientes se realizó uno o más estudios de imágenes; radiografía en 54,1%, ecografía en 20,5%, cintigrama óseo en 22,6%, RM en 17,8% y TAC en 4,1%.

### Estudio microbiológico de las IOA

En 121 pacientes (82,9% de la muestra) se tomó uno o más cultivos (HC y/o cultivo de tejido y/o cultivo líquido articular), de los cuales 48% resultó positivo a algún microorganismo. El 40% del total de la muestra tuvo identificación microbiológica. Del total de cultivos positivos, 67,8 % fue *S. aureus* (10,2% SARM), seguido de 11,9% *S. pyogenes*. Al diferenciar por edad, en pacientes bajo 5 años de edad, 54,2% correspondió a *S. aureus* (SARM 4,2%), 12,5% (n: 3 casos) a *Neisseria meningitidis* y un caso de *Haemophilus influenzae* no tipificable. En los pacientes sobre 5 años de edad, 77,2% correspondió a *S. aureus* (14,3% SARM), dos casos de *Salmonella* sp y sólo un caso de *N. meningitidis*. Al comparar ambos grupos etarios y los microorganismos encontrados, la diferencia es estadísticamente significativa con  $p < 0,024$  (Tabla 2). El cultivo que aportó mayor información respecto al diagnóstico etiológico fue el HC, correspondiendo a 69,5% de las muestras positivas.

Al analizar los HC negativos por grupo etario, en los pacientes bajo 5 años de edad, 85% de los cultivos resultó negativo versus 56% en los  $\geq$  de 5 años ( $p < 0,001$ ) (Tabla 3).

Todos los pacientes con *N. meningitidis* correspondieron al serogrupo W confirmados por el Instituto de Salud Pública-ISP, mientras que para *S. pneumoniae* y *Haemophilus* no tipificable no se logró contar con los datos de serotipificación efectuada por dicho laboratorio de referencia.

### Manejo de las IOA

La totalidad de los pacientes recibió terapia antimicrobiana, 65,1% recibió monoterapia EV, de los cuales 95,8% fue con un  $\beta$ -lactámico anti-estafilocócico (cloxacilina o cefazolina), 2,1% recibió ceftriaxona y 2,1% clindamicina (dos casos c/u). En 80,3% de los pacientes sobre 5 años de edad se indicó monoterapia inicial versus 53,8% en pacientes bajo esa edad ( $p < 0,001$ ). El 34,9% restante recibió bi-terapia empírica; las combinaciones más frecuentes fueron:  $\beta$ -lactámico anti-estafilocócico + cefalosporina de 3<sup>era</sup> generación (74,5%), un  $\beta$ -lactámico anti-estafilocócico + aminoglucósido (11,8%) y  $\beta$ -lactámico anti-estafilocócico + otro  $\beta$ -lactámico (11,8%) (Tabla 4). Sumando mono y bi-terapia, 94,5%

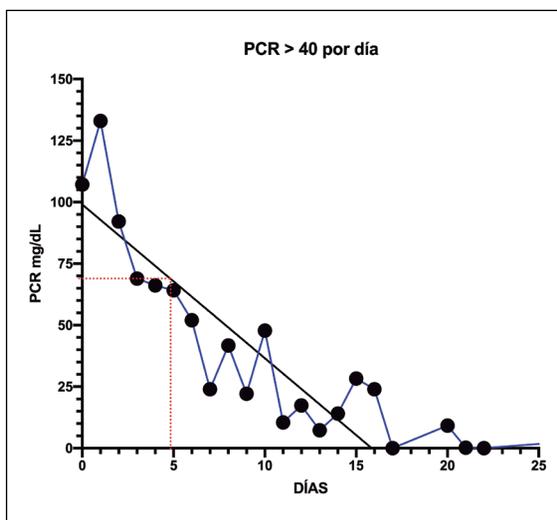


Figura 1. Regresión lineal PCR en pacientes con PCR  $\geq$  40 mg/L al ingreso.

Tabla 2. Etiologías por edad en 146 niños con IOA

Agente	< 5 años		$\geq$ 5 años		Total %
	n	%	n	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	54,2	27	77,2	67,0
MS	12	50,0	22	62,9	57,6
MR	1	4,2	5	14,3	10,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	8,3	5	14,3	11,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	8,3	0	0,0	3,4
<i>Salmonella</i> sp	2	8,3	2	5,7	6,8
<i>Neisseria meningitidis</i> grupo W	3	12,5	1	2,9	6,8
<i>Haemophilus</i> no tipificable	1	4,2	0	0,0	1,7
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	1	4,0	0	0,0	1,7

Tabla 3. Estudio microbiológico en 146 niños con IOA

	n (%) cultivos realizados	% positividad de los cultivos realizados por edad		% Total positividad de los cultivos realizados
		< 5 años	$\geq$ 5 años	
		Hemocultivos	110 (75)	
Cultivo de líquido articular	82 (56)	NE	NE	24
Cultivo de tejidos	54 (40)	NE	NE	22
Total	121 (83)	NE	NE	49
		<b>n</b>		<b>(%)</b>
Total de pacientes con identificación microbiológica		59/146		40,4

\* $p < 0,001$

**Tabla 4. Manejo antibióticoterapia en IOA**

Duración en días*	AS		OM		Total muestra	
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC
ev + oral	28	(21-35)	31	(24,8-41)	29,5	(23-38)
ev	9	(7-13)	10,6	(7-13)	9	(7-14)
Oral	22	(15-26)	21	(15-28,5)	21	(14-28)

Esquema ATB primera línea por edad	< 5 años	≥ 5 años	Total
	(%)	(%)	(%)
Monoterapia	53,8	80,3	65,1
Biterapia	46,3	24,5	34,9

\*Sin diferencia significativa al separar por diagnóstico. \*\*Biterapia: betaláctmico antiestafilocócico + cefalosporina (74,5%) o aminoglicósido (11,8); otro betaláctmico (3,9); clindamicina + betaláctmico (5,9); 4% betaláctmico.

**Tabla 5. Evolución 146 pacientes con IOA**

Duración de los síntomas	Global		Fiebre	
	N	(%)	N	(%)
< 3 días	138	61,3	41	58,8
3 a 6 días	61	27,1	18	25,7
7 a 10 días	13	5,8	4	5,7
≥ 10 días	13	5,8	7	10

Complicaciones (episodios)#	N	(%)
Sin complicaciones	129	88,4
Eventos		
Absceso/colección	10	43,7
Shock	5	21,7
Celulitis	3	13,0
Otro*	5	21,6

Localización	N	(%)
Extremidad inferior	111	76,0
Extremidad superior	21	14,4
Columna/pelvis	7	4,8
Clavícula/hombro	4	2,7
ATM	1	0,7
Sin dato	2	1,4

#Pacientes > a un episodio: 11 años compromiso otra articulación y shock, 12 años falla orgánica múltiple, shock y absceso, 17 meses celulitis y colección, 2 años 10 meses celulitis y shock, 5 años compromiso otra articulación y falla renal, 11 años absceso, shock, trombosis venosa profunda (TVP). \*otro: compromiso otra articulación (N = 2), TVP (N = 1), falla renal (N = 1), falla multiorgánica (N = 1). ATM: articulación temporo-mandibular.

de la muestra recibió desde el ingreso un β-lactámico anti-estafilocócico.

Al egreso, a la totalidad de los pacientes se les prescribió antimicrobianos orales. Los principales antimicrobianos utilizados al alta fueron: 40,4% flucloxacilina, 24,7% cefadroxilo, 9,6% amoxicilina 5,5% amoxicilina/ácido clavulánico. Dos casos al alta tuvieron indicación de tratamiento antimicrobiano EV en forma ambulatoria.

La duración total de tratamiento antibacteriano fue de una mediana de 30 días (RIC<sub>p25-75</sub> 23-38 días). La mediana de duración de terapia EV fue de 9 días y VO de 21 días. Separando por diagnóstico, la duración (mediana) de antibioterapia para AS fue de 28 días (RIC<sub>p25-75</sub> 21-35) y para OM de 31 días (RIC<sub>p25-75</sub> 24,75-42) sin diferencia estadísticamente significativa.

En 70,5% de los niños se llevó a cabo un procedimiento quirúrgico; 72,8% de estas cirugías fueron en las primeras 24 h del cuadro, y 84,5% en las primeras 48 h.

### Evolución clínica, de laboratorio y complicaciones

La mediana de días de hospitalización en sala básica fue de 10 días. En 61,3% de la muestra los síntomas y signos duraron menos de tres días, en 88% cedieron a los seis días y sólo en 5,8% persistieron ≥ 10 días. El 58,3% de los pacientes evolucionó afebril a partir del tercer día.

Se presentaron complicaciones agudas en 12% de la serie. Las complicaciones más frecuentes fueron absceso (30%; n: 7), shock (21%; n: 5) y celulitis (13%; n: 3). El 6% (n: 6) de los pacientes requirió ingreso a UPC, con una mediana de dos días de permanencia. El detalle de la evolución se detalla en la Tabla 5. En nuestra serie no hubo pacientes fallecidos.

El diagnóstico de egreso fue en 45,2% osteomielitis y en 32,9% artritis séptica. El 51,4% de los pacientes egresó con el mismo diagnóstico de ingreso.

### Discusión y Conclusiones

En el período de estudio observamos 146 IOA en niños. En nuestra serie se observó predominio del género masculino (60,3%, con una relación masculino:femenino de 1,5:1) lo que es similar a lo descrito en la literatura internacional<sup>1,14</sup> y con una mayor tendencia que la anterior publicación chilena que reportó una relación de 1,04:1<sup>11</sup>. En cuanto a distribución etaria, se vio una mayor incidencia en edad escolar (45% de los casos), difiriendo de lo descrito, tanto en una publicación extranjera—Grammatico-Guillon y cols.<sup>1</sup> describen predominio en lactantes— como en el medio local, Prado y cols.<sup>11</sup> no observaron diferencias por grupos etarios.

No se observaron diferencias en cuanto a estacionalidad del cuadro, explicable dado que no tiene relación con circulación de microorganismos con variaciones estacionales en su incidencia.

El principal síntoma fue dolor (90%), que al igual que el tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso, son similares a lo publicado en la literatura médica<sup>15</sup>. Llama la atención que la fiebre, sólo se objetivó en 39% de los pacientes. Este hallazgo recuerda la importancia de la anamnesis y la necesidad de cuantificar la temperatura en el hogar.

En cuanto a los exámenes de laboratorio de ingreso, en la mayoría de la muestra el recuento de leucocitos resultó ser normal y la VHS y PCR moderadamente elevadas. Pese a ser una infección bacteriana, valores de PCR muy elevados son poco esperables. Estos hallazgos de laboratorio al ingreso se condicen con estudios internacionales en que se determina que la sensibilidad de la VHS elevada asociada a la elevación de la PCR es de 98% en los pacientes con IOA<sup>13</sup> y que el recuento de leucocitos sería normal en hasta 80% de los pacientes<sup>16</sup>. En este ámbito, un estudio uruguayo<sup>17</sup> muestra valores similares de PCR al ingreso con mayor elevación de VHS (mediana 75 mm/h) y un estudio brasileño<sup>18</sup> muestra valores de PCR y VHS más elevados (PCR entre 90 y 220 mg/L y VHS entre 45 y 70 mm/h dependiendo del tipo de infección). En el antes referido estudio chileno se observó valores similares de PCR y leucocitosis en 40% de los pacientes. En la regresión lineal de los valores evolutivos de PCR se observó una disminución de 30% al quinto día de evolución, reflejando respuesta a tratamiento antimicrobiano. Si comparamos la evolución de PCR con la respuesta clínica, en especial la fiebre (58% presentó caída de la fiebre al tercer día de evolución), se observa que los parámetros de laboratorio se normalizan en forma más lenta. Este desfase en la respuesta de laboratorio podría atribuirse a la vida media de la PCR que es de aproximadamente 19 h<sup>19</sup>, por lo que es esperable encontrar una disminución más tardía a la clínica. Se ha visto en estudios internacionales que 91% de los pacientes experimenta una disminución de la PCR en 50% a los cuatro días de tratamiento<sup>19</sup> y en estudios latinoamericanos una normalización (referido como < 20 mg/L) a los siete días<sup>17</sup>. Nuestra muestra tendría un comportamiento similar a lo descrito por otros autores.

En cuanto al estudio microbiológico, sólo en 40% de los casos se aisló agente etiológico, rendimiento menor al observado por Prado y cols. de 59%. El HC resultó ser el cultivo con mayor rendimiento. El principal microorganismo aislado fue *S. aureus* (67,8%) con 10,2% de resistencia a meticilina. Estudios internacionales refieren aislamiento de *S. aureus* en 25 a 60% de los casos<sup>20</sup> y en Latinoamérica, un estudio reciente uruguayo reportó una incidencia de *S. aureus* de 70%<sup>8</sup>. Se ha visto aumento de la incidencia de SARM especialmente en E.U.A.<sup>6,7</sup>. En Uruguay la incidencia de SARM es fluctuante dependiendo del período de observación; entre 27% (2003 a 2005) y 13% (2009 a 2015)<sup>8</sup>. El estudio chileno de Prado y cols., coincide con los microorganismos aislados, pero

con una importante menor detección SARM (sólo reportó un caso).

Al diferenciar por grupo etario, en los pacientes bajo 5 años de edad 52% de los pacientes tuvo como agente etiológico *S. aureus* y 38% otro microorganismo versus en aquellos  $\geq 5$  años en que se aisló *S. aureus* en 77,2% como agente etiológico. Las diferencias por edad son consistentes con literatura internacional. Mounile y cols.<sup>21</sup>, reportaron mayor prevalencia de otros microorganismos en niños bajo tres años de edad (75%) versus una predominancia de *S. aureus* (62%) en mayores de 36 meses. En Chile, Prado y cols.<sup>11</sup> describieron predominancia de *S. aureus* sobre los seis años, en comparación con los pacientes bajo seis años de edad (aproximadamente 62 y 23%, respectivamente) y predominancia de *S. pyogenes* en < 6 años (aproximadamente 61 y 5,7%, respectivamente). Al analizar los HC negativos, es significativa la mayor proporción de éstos en menores de 5 años (85%) versus mayores de 5 años (56%) lo que sería explicable por la ausencia de técnica microbiológicas recomendadas para estudio de bacilos gramnegativos fastidiosos, ni empleo de técnicas moleculares para *K. kingae*<sup>22</sup>, siendo que ese microorganismo podría ser el responsable hasta de 61% de las IAO globalmente<sup>23</sup> y de 35% en pacientes bajo 3 años de edad<sup>21</sup>. En la literatura médica nacional se observa la misma tendencia (HC negativos menores de 6 años 60% y mayores de 6 años 30%, aproximadamente).

En cuanto al tratamiento antimicrobiano empírico, 94,5% de los pacientes en esta casuística recibió un  $\beta$ -lactámico anti-estafilocócico. Según nuestros hallazgos microbiológicos, no sería necesario cubrir empíricamente SARM dada la resistencia inferior a 15% en esta serie, lo que seguiría recomendaciones europeas<sup>7</sup>. Si comparamos inicio de monoterapia versus bi-terapia antimicrobiana en pacientes bajo 5 años de edad, sólo 46% recibió bi-terapia. Según lo ya mencionado anteriormente en la literatura médica, corroborado en los resultados de este trabajo, la indicación de antibioterapia empírica en niños bajo 5 años de edad debiera cubrir, junto a *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), otros microorganismos prevalentes a esta edad, como *K. kingae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* entre otros. En cambio, en mayores de 5 años, 80,3% recibió monoterapia como tratamiento empírico lo cual sería adecuado según el aislamiento microbiológico de nuestra serie y la literatura médica. En este último grupo se observó mayor resistencia antimicrobiana de *S. aureus* que en los pacientes bajo 5 años de edad.

Los plazos utilizados de antibioterapia, tanto intrahospitalario como al alta, fueron similares a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Infectología Pediátrica (ESPID por sus siglas en inglés). No se observó diferencia estadística significativa al comparar duración de la antibioterapia en AS y OM (mediana 28 y 31, respectivamente).

El 21% presentó alguna complicación aguda asociada a la infección siendo la más frecuente el absceso (30%). Este valor es mayor al número establecido en publicaciones internacionales<sup>24</sup> (Karwowska y cols., 6,6%) y nacionales<sup>11</sup> (Prado y cols., 8,6%); sin embargo, en las publicaciones mencionadas las complicaciones se describen como posteriores a la resolución del cuadro infeccioso, lo que no fue objetivo de este trabajo.

El diagnóstico de egreso predominante fue OM vs AS que no se condice con lo ampliamente publicado en la literatura médica<sup>1,11,17</sup>; contrariamente, la localización de las IOA observada, principalmente en extremidades inferiores seguido de extremidades superiores, es esperable según lo señala la literatura médica<sup>4,11</sup>.

Cabe destacar que existió un caso con aislamiento de SARM Pantón Valantine positivo. Estas cepas se caracterizan por poseer mayor virulencia. La literatura médica internacional describe un aumento de su detección en la población pediátrica, y que produce infección con mayor morbi-mortalidad<sup>25</sup>. Requiere de alta sospecha y tratamiento antimicrobiano agresivo<sup>26</sup>. En este caso, se observó un comportamiento agresivo del microorganismo, que requirió el uso de tres agentes anti-estafilocócicos simultáneos por persistencia de cultivos positivos, mayor duración de la antibioterapia (30 días EV) y hospitalización (35 días), tres intervenciones quirúrgicas por persistencia de colecciones y un mayor número de complicaciones (neumonía por diseminación hematogena, TVP, abscesos, *shock*).

Limitaciones del presente estudio. Por su carácter retrospectivo, no podemos correlacionar los hallazgos

clínicos con los análisis de laboratorio. Sin embargo, para el objetivo principal del trabajo, descripción epidemiológica de los pacientes con IOA, el análisis retrospectivo es suficiente para sacar conclusiones acerca de las características de la población analizada. Como fuera comentado con anterioridad, la falta de técnicas microbiológicas recomendadas para estudio de bacilos gramnegativos de crecimiento fastidioso—cultivo en medios enriquecidos—y realización de reacción de polimerasa en cadena (RPC) para *K. kingae*, podría explicar la falta de hallazgo de este microorganismo en esta muestra. Además, la ausencia de seguimiento a largo plazo de los pacientes con énfasis en la búsqueda de complicaciones tardías es una limitación para la detección de eventuales complicaciones.

En suma, los resultados sugieren que, dado que el microorganismo aislado más frecuentes es SASM, un esquema antimicrobiano EV con β-lactámico anti-estafilocócico es la indicación como tratamiento empírico para esta población y se debe asociar a una cefalosporina 3<sup>era</sup> generación para cobertura de especies gramnegativas en pacientes bajo 5 años de edad, acorde con las guías internacionales vigentes.

La duración del tratamiento EV podría acortarse a cinco días si hay resolución clínica y normalización del laboratorio, completando en total dos a tres semanas en AS y cuatro a seis semanas en OM.

Es necesario realizar estudios multicéntricos, prospectivos y randomizados, para evaluar plazos de terapia antimicrobiana más breves y seguimiento a largo plazo de las complicaciones, con el fin de estandarizar protocolos de manejo de los pacientes con IOA.

## Referencias bibliográficas

- Grammatico-Guillon L, Maakaroun Vermesse Z, Baron S, Gettner S, Rusch E, Bernard L. Paediatric bone and joint infections are more common in boys and toddlers: a national epidemiology study. *Acta Paediatrica* 2013; 102 (3):e 120-5. doi: 10.1111/apa.12115.
- Moumille K, Merckx J, Glorion C, Pouliquen J C, Berche P, Ferroni A. Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children. *Acta Paediatrica*. 2005; 94 (4): 419-22. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01911.x
- Arnold J C, Bradley J S. Osteoarticular infections in children. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29 (3): 557-74. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.012.
- Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, et al. Epidemiology and management of acute, uncomplicated septic arthritis and osteomyelitis: Spanish multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35 (12): 1288-93. doi: 10.1097/INF.0000000000001309.
- Blyth M J G, Kincaid R, Craigen M A C, Bennet G C. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *Bone Joint J [Br]* 2001; 83 (1): 99-102. doi: 10.1302/0301-620X.83B1.10699.
- Stockmann C, Ampofo K, Pavia AT, Byington C L, Blaschke A J, Sherwin C M, et al. National trends in the incidence, outcomes and charges of pediatric osteoarticular infections, 1997-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34 (6): 672-4 doi: 10.1097/INF.0000000000000686.
- Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36 (8): 788-99. doi: 10.1097/INF.0000000000001635.
- Zunino C, Vomero A, Pandolfo S, Gutiérrez C, Algorta G, Pérez C, et al. Etiología y evolución de las infecciones osteo-articulares. Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay. *Rev Chilena Infectol*. 2017; 34 (3): 235-42. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000300005>.
- Eich G F, Superti-Furga A, Umbricht F S, Willi U V. The painful hip: evaluation of criteria for clinical decision-making. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (11): 923-8. doi:10.1007/s004310051243.
- Arnold S R, Elias D, Buckingham S C, Thomas E D, Novais E, Arkader A, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26 (6): 703-8. doi: 10.1097/01.bpo.0000242431.91489.b4.
- Prado A, Lizama M, Peña A, Valenzuela C, Viviani T. Tratamiento intravenoso inicial abreviado en 70 pacientes pediátricos con infecciones osteo-articulares. *Rev Chilena Infectol*. 2008; 25 (1): 30-36. doi: 10.4067/S0716-10182008000100007.

- 12.- Dallman P R. Blood-forming tissues. In Rudolph AM (ed.): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p 1178.
- 13.- Pääkkönen M, Kallio M J T, Kallio P E, Peltola H. Sensivity of eritrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. Clin Orthop Relat Res. 2010; 468 (3): 861-6. doi: 10.1007/s11999-009-0936-1.
- 14.- Chiappini E, Camposampiero C, Lazzeri S, Indolfi G, De Martino M, Galli L. Epidemiology and management of acute haematogenous osteomyelitis in a tertiary paediatric center. Int J Environ Res Public Health. 2017; 14 (5): 477. doi: 10.3390/ijerph14050477.
- 15.- Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. J Bone Joint Surg Br. 2012; 94 (5): 584-95. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.28523.
- 16.- Lorrot M, Fitoussi F, Faye A, Mariani P, Job-Deslandre C, Penneçot G F, et al. Laboratory studies in pediatric bone and joint infections. Arch Pediatr. 2007; 14: S86-90. doi: 10.1016/S0929-693X(07)80040-6.
- 17.- Rosanova MT, Berberian G, Bologna R, Giménez S, Sarkis C, Buchovsky A, et al. Estudio descriptivo de infecciones osteo-articulares en niños en tiempos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de la comunidad (SARM-Co) Rev Chilena Infectol. 2015; 32 (3): 321-5. doi: 10.4067/S0716-10182015000400010.
- 18.- Jaña-Neto F, Santori-Ortega C, De Oliveira-Goiano E. Epidemiological study of osteoarticular infections in children. Acta Ortop Bras. 2008; 26 (3): 201-5. doi: 10.1590/1413-785220182603145650.
- 19.- Chou A C, Mahadev A. The use of C-reactive protein as a guide for transitioning to oral antibiotics in pediatric osteoarticular infections. J Pediatr Orthop. 2016; 36 (2): 173-7. doi: 10.1097/BPO.0000000000000427.
- 20.- Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio M J T. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. Pediatr Infect Dis J 2010; 29 (12): 1123-8. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f55a89.
- 21.- Moumile K, Merckx J, Glorion C, Pouliquen J C, Berche P, Ferroni A. Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children. Acta Paediatrica 2005; 94 (4): 419-22. https://doi.org/10.1080/08035250410023278.
- 22.- Von Graevenitz A, Zbinden R, Mutters R. Chapter 40: *Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Kingella*, *Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA editors. Manual of Clinical Microbiology, 9<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM Press; 2007, p. 621-635.
- 23.- Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Bérard J, et al. Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26 (5): 377-81. doi: 10.1097/01.inf.0000259954.88139.f4.
- 24.- Karwowska A, Davies HD, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 1021-6. doi: 10.1097/00006454-199811000-00012.
- 25.- Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, et al. Pediatric bone and joint infections caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26: 1042-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318133a85e.
- 26.- Hawkshead J J, Patel N B, Steele RW, Heinrich S D. Comparative severity of pediatric osteomyelitis attributable to methicillin-resistant versus methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. J Pediatr Orthop 2009; 29 (1): 85-90. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181901c3a.