

# Morbilidad del *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (SAMR): Tromboembolismo pulmonar como complicación de trombosis venosa profunda en paciente con osteoartritis aguda

Santiago Rossi<sup>a</sup>, Agustina Teves Echazú<sup>b</sup>, Cecilia López Peluso<sup>c</sup>, Micaela Delgado<sup>d</sup>, Carlos Mermelstein<sup>e</sup>, Eduardo Vainstein<sup>f</sup>

## RESUMEN

La emergencia del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente se ha asociado con mayor morbilidad y aumento de las internaciones por infecciones osteo articulares agudas. Se presenta una paciente con osteoartritis de cadera por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente que presentó como complicaciones profunda tromboembolia pulmonar y embolias sépticas de pulmón.

El pediatra debe conocer la patología asociada a las infecciones osteoarticulares por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y su asociación con trombosis venosa profunda. Un elevado índice de sospecha clínico y la solicitud oportuna de exámenes complementarios adecuados, son necesarios para detectar de manera precoz la trombosis venosa profunda y evitar complicaciones graves.

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, infecciones osteo articulares agudas, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar.

## SUMMARY

The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has been associated with increased morbidity and need of admissions for acute osteoarticular infections. We present a patient with hip osteoarthritis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* who developed serious compli-

cations including deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism, and lung septic emboli.

It is important for the pediatrician to know the morbidity of osteoarticular infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with deep vein thrombosis. A high clinical suspicion index is required, as well as timely appropriate diagnostic testing, in order to promptly identify deep vein thrombosis and prevent its associated serious complications.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteo articulares agudas (IOAA) presentan una incidencia de aproximadamente 1/10.000 en niños menores de 12 años.<sup>1</sup> El germen causal más frecuente es el *Staphylococcus aureus* (SA), constituyendo el 67 a 89% de las mismas.<sup>2</sup> Un estudio retrospectivo realizado por Cazés y col. en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) demuestra que en el año 2012 las IOAA por SA fueron en igual medida causadas por SA meticilino sensible (SAMS) y SA meticilino resistente (SAMR).<sup>3</sup> La emergencia de este último germen se ha asociado con mayor morbilidad y aumento de las internaciones por IOAA.<sup>4</sup>

Se presenta una paciente con osteoartritis (OA) de cadera por SAMR que presentó como complicaciones graves trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolia pulmonar (TEP) y embolias sépticas de pulmón (ESP).

## CASO CLÍNICO

Niña de 10 años oriunda de Chaco, previamente sana, comienza su enfermedad con

a. Instructor de Residentes de Clínica Pediátrica.  
b. Residente de Clínica Pediátrica.  
c. Jefe de Residentes de Clínica Pediátrica.  
d. Residente de Infectología Pediátrica.  
e. Médico de Planta. Unidad 5 de Clínica Pediátrica.  
f. Jefe de Sala. Unidad 5 de Clínica Pediátrica.  
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.  
Correo: santiagorossi.pediatria@gmail.com

fiebre, dolor e impotencia funcional de rodilla izquierda. Se le indicó tratamiento ambulatorio sintomático y amoxicilina/clavulánico. Debido a la mala evolución que presenta la paciente luego de 13 días de tratamiento, se decide su internación en un Hospital de Resistencia. Al ingreso, el cuadro clínico evidenciaba franca desmejoría, por lo que se le practica una ecografía donde se observa aumento de líquido intraarticular en cadera izquierda. Al practicarse la punción de dicha articulación se extrae material purulento con cultivo positivo para SAMR, y resultados de hemocultivos (HMC) negativos. Se inicia entonces antibioticoterapia de amplio espectro con vancomicina, clindamicina, rifampicina y eritromicina. A las 24 hs la resonancia magnética nuclear (RMN) evidencia cuello femoral izquierdo con imágenes compatibles con osteomielitis aguda, absceso subperióstico, derrame articular y edema de partes blandas. Se procede a practicar una intervención quirúrgica con limpieza y curetaje del área afectada y se toman muestras para anatomía patológica que confirman el diagnóstico de osteoartritis.

En el posoperatorio inmediato presenta disnea y dolor torácico de forma súbita. Con diagnóstico presuntivo de TEP se inicia anticoagulación con heparina.

Una ecografía doppler de miembros inferiores evidencia trombosis de venas femoral e ilíaca externa adyacentes al sitio quirúrgico, que ya se observaba en la RMN inicial. Dada la complejidad del caso, es derivada al Hospital de Clínicas José de San Martín de Buenos Aires. En dicha institución se realiza angio TAC que muestra un gran trombo en arteria pulmonar derecha sin signos de infarto pulmonar. El tratamiento antibiótico continúa con vancomicina y rifampicina y la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Con diagnóstico de certeza de TEP es derivada al HNRG para abordaje multidisciplinario y eventual colocación de filtro en vena cava inferior.

Al ingresar al Hospital de Niños, presenta regular estado general, febril, con edema e induración en sitio quirúrgico. Permanece en posición antálgica en decúbito obligado con dolor a la movilización pasiva del miembro afectado. La fiebre persiste en forma intermitente hasta 18 días posteriores al acto quirúrgico. Continúa con el tratamiento antibiótico antes señalado con resultados de HMC negativos en reiteradas ocasiones. La anticoa-

gulación se administra luego por vía oral con dicumarínicos.

Por presentar la paciente una evolución de su cuadro clínico, favorable aunque lenta, se adopta una conducta ortopédica conservadora.

Si bien al ingreso los resultados de laboratorio evidenciaban la presencia de un cuadro infeccioso: leucocitosis  $15.000 /\text{mm}^3$  y proteína C reactiva elevada ( $132,18 \text{ mg/l}$ ), durante la internación junto con la defervescencia del cuadro febril presenta mejoría sostenida de los parámetros de reactantes de fase aguda. Al momento del alta hospitalaria se constata un recuento de leucocitos de  $6.700 /\text{mm}^3$  y una proteína C reactiva de  $7,11 \text{ mg/l}$ . Una nueva angio TAC no muestra cambios en la vascularización pulmonar, pero evidencia múltiples imágenes cavitadas en ambos campos pulmonares compatibles con ESP e imágenes opacas subpleurales compatibles con colapso parenquimatoso, no pudiéndose descartar que correspondan a áreas hipovascularizadas-isquémicas, sin correlato clínico (*Figuras 1 y 2*).

Una nueva RMN (*Figura 3*), y un centellograma óseo en triple fase y SPECT de cadera, demuestran la evolución natural de la OA. Previa al alta, al practicarse una flevocavografía inferior izquierda se evidencia "Imagen compresiva externa de vena iliaca primitiva izquierda por síndrome de Coquett-May-Thurner" (*ver aclaración más adelante*). No se implanta filtro en vena cava inferior por no cumplir criterios.<sup>5</sup>

A los diez días de internada en el Hospital de Niños, se le otorga el alta hospitalaria (luego de 60 días desde el comienzo de la sintomatología), con diagnóstico de enfermedad estafilocócica diseminada (EED). Recibió 6 semanas de tratamiento antibiótico endovenoso efectivo, a completar 6 meses totales con cotrimoxazol y rifampicina vía oral. Continúa con anticoagulantes orales siendo evaluada ambulatoriamente por los servicios de hematología y traumatología.

## DISCUSIÓN

La infección por SA causa un espectro variado de enfermedades en la población pediátrica. Un estudio realizado en el HNRG por Praino y cols., describe una tasa total de infecciones metastásicas del 15,8% en niños con bacteriemia por SA.<sup>6</sup> La forma más severa es la EED, descrita por primera vez por

Figura 1. Angio – TAC de tórax



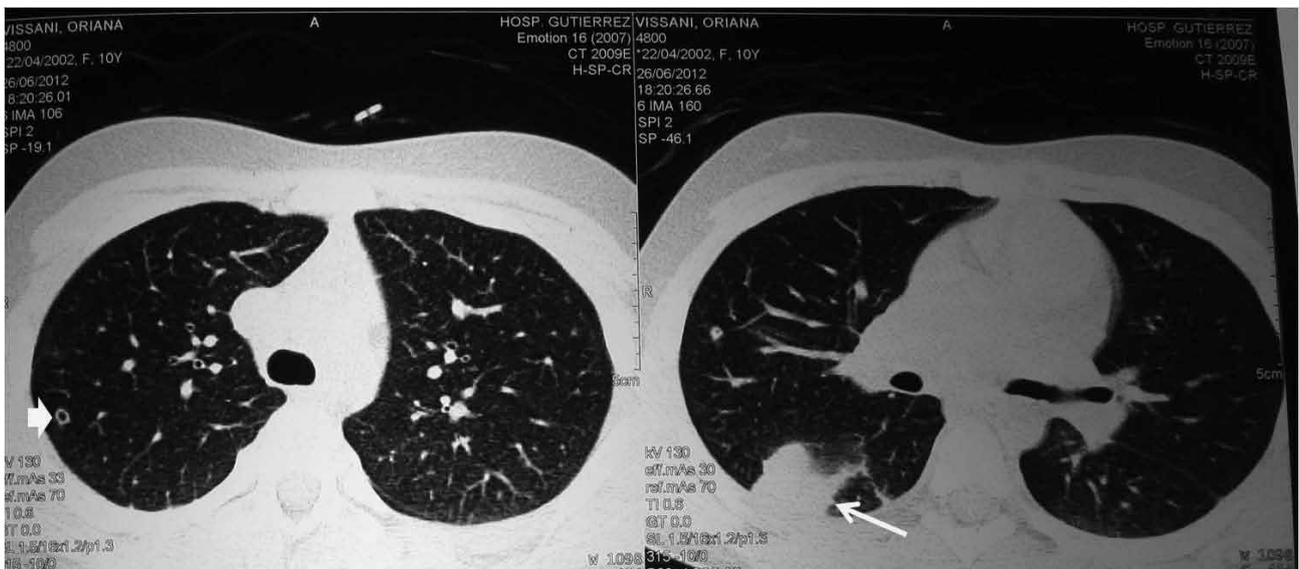
Se observa imagen de defecto de relleno compatible con trombo en proyección de la arteria pulmonar derecha (flecha).

Figura 3. R.M.N de pelvis y cadera izquierda



Señal proveniente de la médula ósea de la cabeza y cuello femoral alterada, hiperintensa en técnica de STIR, correspondiente a edema óseo (flecha). Se observan algunos cambios erosivos en el hueso cortical. Hallazgos compatibles con osteomielitis. Ensanchamiento y señal alterada en el plano muscular profundo de la región anterior (flecha bidireccional).

Figura 2. Angio – TAC de tórax



Se observa opacidad que toma contacto con la superficie pleural visceral que podría corresponder a área hipovascularizada – isquémica (flecha). Coexisten múltiples opacidades pseudo nodulares que evidencian incipiente cavitación, compatibles con ESP (flecha gruesa).

Hieber en 1977.<sup>7</sup> Esta entidad ocurre en niños de entre 5 y 15 años previamente sanos, evoluciona rápidamente, y puede ocasionar elevada mortalidad.

Los criterios diagnósticos para EED son:

- Infección en dos o más sitios anatómicos.
- Rescate de *S. aureus* en sangre o en el sitio de infección.

La paciente cumplió los criterios de EED, presentando focos osteoarticular, pulmonar y endovascular, con rescate de germen en el sitio de infección. Si bien clásicamente la TVP no ha sido descripta como blanco de infección en EED, algunos autores describieron casos de TVP asociada a IOAA por SAMR similares al de la paciente presentada.<sup>8-10</sup> Una reciente revisión realizada por Mantadakis y cols., confirma dicha asociación e informa que el 93% de las TVP asociadas a infecciones musculoesqueléticas fueron a partir de OM de huesos largos, siendo el SAMR el germen más frecuente.<sup>11</sup>

Desde la emergencia del SAMR se ha producido un incremento en la incidencia y en la gravedad de las IOAA. Hawkshead describe un aumento en las internaciones por IOAA de 2,6 a 6 casos/mil pacientes internados en el período 2000-2004, a expensas de un incremento en el rescate de SAMR.<sup>12</sup> La mayor morbilidad asociada al cambio de patrón epidemiológico es atribuible a la alta virulencia del SAMR, debido probablemente a la producción de exotoxinas como la leucocidina de Pantón-Valentine, la alfa-hemolisina, y la toxina de síndrome de shock tóxico.<sup>13,14</sup>

Las IOAA por SAMR presentan un cuadro más florido que las causadas por SAMS. Presentan fiebre más alta y de mayor duración, requiriendo internaciones y tratamientos antibióticos más prolongados, un mayor número de intervenciones quirúrgicas, y más complicaciones locales, como el caso de esta paciente. Son frecuentes las bacteriemias persistentes como causa o consecuencia de complicaciones locales como absceso subperióstico, TVP y absceso muscular; así como de impactos metastáticos como endocarditis y ESP.<sup>3,4,6,12,15</sup> Las ESP son generalmente a partir de IOAA y en menor medida asociadas a TVP. El compromiso pulmonar puede causar neumonía necrotizante, enfisema pulmonar, neumatocele, neumotórax y fístula bronco-pleural.<sup>16,17</sup>

En la población pediátrica la asociación entre IOAA y TVP presenta una incidencia

menor al 0,01%.<sup>9</sup> Existen factores de la noxa que condicionan y factores del huésped que predisponen a dicha complicación. El SAMR favorece *per se* el estado pro trombótico. Exotoxinas propias como la alfa toxina actúan sobre las membranas celulares estimulando la agregación plaquetaria y el vasoespasmo espasmo; y una variedad de enzimas segregadas, entre ellas la coagulasa, actúan específicamente activando el fibrinógeno.<sup>16</sup>

La trombosis es menos frecuente en niños pequeños, posiblemente debido a la inmadurez característica de la cascada de coagulación en la temprana infancia. La presencia de trombosis en niños infectados no necesariamente implica trombofilia primaria. Estados patológicos como la sepsis y la deshidratación son condiciones pro trombóticas. En dichas situaciones se produce un déficit transitorio de AT III y proteína C por inhibición de su síntesis (debido a la acción de la interleucina 6 y la interleucina 1), y por aumento de su consumo (formación de complejos trombina-antitrombina y aumento de la permeabilidad capilar).<sup>10,18,19</sup>

Los cambios inflamatorios que presentan los vasos adyacentes al foco infeccioso y el reposo obligado que se requiere por la IOAA aumentan aún más el riesgo de trombosis. La flebografía realizada a nuestra paciente mostró otro factor de riesgo llamado "Síndrome de compresión ilíaca". Descripto por Cockett y cols.,<sup>20</sup> se observa que la TVP ocurre más frecuentemente en el miembro inferior izquierdo, presumiblemente debido a que la vena ilíaca común izquierda presenta un punto de fácil compresión donde es cruzada por la arteria ilíaca común derecha, generando un factor mecánico de riesgo de trombosis.

Tal como ocurrió en nuestro caso, y considerando que la paciente presentaba todos los factores de riesgo enumerados, la TVP puede desencadenar un TEP, especialmente si se realizan prácticas quirúrgicas adyacentes al sitio de trombosis.

La dificultad en el diagnóstico clínico de la TVP rige en la similitud signosintomatólogica que presenta con las IOAA (tétrada de Virchow: calor, dolor, rubor y tumor locales), lo cual genera que el diagnóstico de la TVP pase inadvertido hasta estadios avanzados.

## CONCLUSIÓN

Frente a una IOAA el SAMR debe ser considerado como un posible causal. Tenien-

do en cuenta el aumento en la incidencia de IOAA por dicho germen, es importante que el pediatra conozca la patología asociada al mismo y su asociación con TVP. Es necesario un alto índice de sospecha clínico y realizar oportunamente los exámenes complementarios adecuados, con el fin de detectar de manera precoz la TVP y evitar complicaciones graves.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dahl LB, Hoyland AL, Dramsdahl H, et al. Acute osteomyelitis in children: a population-based retrospective study 1965 to 1994. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(6):573-7.
- Floyed RL, Steele RW. Culture-negative osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(8):731-6.
- Cazes C, Álvarez MS, Vázquez M, et al. Infecciones osteoarticulares en Pediatría. Revisión de 3 años. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Trabajo Libre. III Congreso internacional de Infectología Pediátrica y Vacunas. SADIP. 2012.
- Arnold SR, Elías D, Buckingham SC, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis. *J Pediatr Orthop* 2006; 26(6):703-8.
- Bonillo Perales A, Battles Garrido T, Rubí Ruiz Y, et al. Tromboembolismo pulmonar. *An Pediatr* 2003; 58(Supl 1):22-9.
- Praino ML, Neyro SE, Procopio A, et al. Localización metastásica en niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110(4):323-37.
- Hieber JP, Nelson AJ, Mc Cracken GH. Acute disseminated staphylococcal disease in childhood. *Am J Dis Child* 1977; 131:181-5.
- Gorenstein A, Gross E, Houry S, et al. The pivotal role of deep vein thrombophlebitis in the development of acute disseminated staphylococcal disease in children. *Pediatrics* 2000; 106(6):e87.
- Walsh S, Phillips F. Deep vein thrombosis associated with pediatric musculoskeletal sepsis. *J Pediatric Orthop* 2002; 22:329-32.
- Vergara-Amador E, Ardila Buitrago K, Medina González F, et al. Trombosis venosa profunda asociada a infección osteoarticular en dos hermanos con deficiencia de antitrombina III. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68(1):45.
- Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou E, et al. Deep venous thrombosis in children with musculoskeletal infections: the clinical evidence. *Int Jour Inf Dis* 2012;(16):e236-43.
- Hawkshead, JH, Patel NB, Steele RW, et al. Comparative severity of pediatric osteomyelitis attributable to methicillin-resistant versus methicillin-sensitive *staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2009; 29(1):85-90.
- Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007; 195 (2):202-11.
- John CC, Schreiber JR. Tratamientos y vacunas para las infecciones bacterianas emergentes: aprendamos del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53:699-713.
- Chang FY, Mc Donald BB, Peacock JE, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5):322-32.
- Todd J. *Staphylococcus*. En: Kligeman: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th. Ed. Copyright © 2007 Saunders, An Imprint of Elsevier.
- González BE, Hulten KG, Dishop MK, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5):583-90.
- White B, Perry D. Acquired antithrombin deficiency in sepsis. *Rev Br J Haematol* 2001; 112(1):26-31.
- Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res* 2004;114: 321-7.
- Cockett FB, Thomas ML, Negus D. Iliac vein compression-its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Br Med J* 1967; 2:14-19.