

Sensibilidad y resistencia antibiótica en infecciones de sistema musculoesquelético

Argenis Mata-Hernández,^a Adrian Huematzin Rivera-Villa,^b
Adrian Miguel-Pérez,^c José Manuel Pérez-Atanasio,^d
Rubén Torres-González^e

Sensitivity and antibiotic resistance in infections of the musculoskeletal system

Background: Infections of the musculoskeletal system are a devastating complication for patients, due to its long rehabilitation process and even sometimes the removal of the implant, the chronicity of infection, is often due to lack of coverage in empirical antibiotics.

Methods: A retrospective, observational, descriptive cohort study was performed. All cultures from musculoskeletal system infected patients reported of sensitivity and resistance of germs isolated were analyzed.

Results: A total of 143 positive results were included. Reported more frequent germ *Staphylococcus aureus* accounted for 75 positive cases, followed by *Escherichia coli* with 31 positive results. Antibiotics with better sensitivity according to the type of microorganisms were trimethoprim-sulfamethoxazole and vancomycin, levofloxacin and linezolid, gentamicin, erythromycin and amikacin. Regarding antibiotic resistance, those reported with the highest percentage were penicillin G, amoxicillin with clavulanic acid and ampicillin.

Conclusions: We recommend using empirical treatments in musculoskeletal system infections, trimethoprim-sulfamethoxazole are the best choice because they have the same sensitivity compare with vancomycin and a resistance rate of 7.6%. Betalactamics have a high percentage of resistance and low sensitivity so we must consider alternatives.

Keywords	Palabras clave
Drug Resistance	Resistencia a medicamentos
Anti-bacterial agents	Antibacterianos
Infection	Infección
Bone and bones	Huesos

La osteomielitis es una entidad patológica de difícil control y manejo para los médicos y pacientes, con una incidencia de 21.8 por cada 100 000 personas por año en los Estados Unidos de Norteamérica.¹ Es un estado inflamatorio del hueso causado por un microorganismo; puede implicar la región trabecular o bien el hueso cortical, la médula ósea y el periostio.² La osteomielitis puede ser clasificada en cuatro categorías: aguda, crónica, asociada a pie diabético o asociada a implantes.³ Se entiende por infección del sistema musculoesquelético a toda infección superficial y/o profunda de músculo, aponeurosis, hueso y cartílago, así como nervios, vasos y cualquier otro tejido o cubierta cutánea relacionada con el aparato locomotor.

El 30% de los pacientes hospitalizados en algún momento de su estancia requerirán el uso de antibióticos para el tratamiento de sus patologías. En la actualidad, se han desarrollado diferentes técnicas capaces de determinar la susceptibilidad antimicrobiana.⁴

La infección en cirugía ortopédica y traumatológica se considera un problema desastroso y de graves consecuencias si no se detecta y soluciona a tiempo, ya que implica una serie de alteraciones clínicas que impiden la rehabilitación del paciente obligando, incluso, al retiro del implante y requiriendo la realización de múltiples intervenciones quirúrgicas, prolongando el tiempo de recuperación con el subsecuente incremento del costo para la salud, con impacto directo para la institución y desgaste para el paciente y su familia.

Actualmente el ambiente quirúrgico se ve desafiado por nuevos agentes patógenos o microorganismos conocidos con patrones de resistencia complicados. Todos los miembros del personal de salud deben entender el impacto de las infecciones asociadas a implantes y deben implementar estrategias preventivas basadas en la evidencia para reducir la incidencia de estas infecciones.⁵

La alta tasa de fracaso de la irrigación y el desbridamiento en infección articular periprotésica sugiere que

^aMédico residente de Ortopedia

^bDepartamento clínico de remplazo articular, Hospital de Ortopedia

^cDepartamento clínico de rescate osteo articular, Hospital de Ortopedia

^dDivisión de Investigación en Salud

^eDirección de Educación e Investigación en Salud

^{a-e}Unidad Médica de Alta Especialidad de Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Rubén Torres-González

Teléfono: (55) 5747 3500, extensión 25583

Correo electrónico: ruben.torres@imss.gob.mx

Introducción: las infecciones de sistema musculoesquelético son una complicación grave para el paciente, debido a que prolongan el tiempo de recuperación y pueden llegar al retiro del implante o a la cronicidad de la infección con gasto excesivo para la institución y desgaste para el paciente y su familia.

Métodos: estudio observacional en cirugías limpias programadas por patología crónica degenerativa en el 2015. Se seleccionaron 225, que fueron reportadas como infectadas, a las que se les realizó cultivo. Se revisó la sensibilidad y resistencia de los microorganismos aislados con mayor frecuencia.

Resultados: se incluyeron los cultivos y antibiogramas realizados a 225 pacientes, cumpliendo criterios de selección 143 resultados positivos. Se reportó

Staphylococcus aureus, y *Escherichia coli*. Los antibióticos con mejor sensibilidad de acuerdo al tipo de microorganismos fueron trimetoprim-sulfametoxazol y vancomicina, levofloxacin y linezolid, gentamicina, eritromicina y amikacina. Respecto a la resistencia antibiótica, los de mayor porcentaje fueron la penicilina, amoxicilina con ácido clavulánico y ampicilina.

Conclusiones: en las infecciones del sistema musculoesquelético estudiadas con cultivo y antibiograma, los dos microorganismos con mayor incidencia fueron *S. aureus* y *E. coli*, mostrando una mayor sensibilidad antibiótica para el trimetoprim-sulfametoxazol, muy similar a la vancomicina, así también el TMP-SMX mostró una resistencia baja. Los betalactámicos mostraron un alto porcentaje de resistencia y baja sensibilidad.

Resumen

los microorganismos aislados tienen una alta tasa de resistencia a los antibióticos.⁶⁻⁹

La resistencia bacteriana se define como una subpoblación presente en las especies bacterianas que tienen fenotípicamente alta tolerancia a los antibióticos, alcanzando su concentración máxima en el organismo receptor sin que este inhiba su crecimiento.¹⁰

Varias bacterias y hongos son microorganismos infectantes comúnmente aislados en los cultivos. El *Staphylococcus aureus* y el *Staphylococcus epidermidis* son los patógenos más comunes, debido a su presencia en la flora normal de la piel. Otras bacterias relevantes son el *Enterococcus spp.*, y *Streptococcus spp.*; entre los hongos se ha informado de *Candida* y *Aspergillus*.¹¹ El diagnóstico de osteomielitis se realiza desde un enfoque multidisciplinario, utilizando métodos clínicos, de imagen y patología.⁶

El tratamiento también exige manejo multidisciplinario con terapia antibiótica, así como desbridamientos quirúrgicos. La epidemiología de los agentes bacterianos etiológicos ha cambiado con el avance de los antibióticos y con el desarrollo de resistencia a los mismos; para la década de los cincuenta, con la introducción de la penicilina y sulfonamidas, los estreptococos fueron desplazados por los estafilococos como agentes principales de la infección hospitalaria, posteriormente en los años setenta pasaron a predominar los bacilos Gram negativos, situación que se revirtió con la utilización de aminoglucósidos y cefalosporinas, el uso de catéteres endovenosos y terapia inmunosupresora favorecieron la reaparición de infecciones por cocos Gram positivos, especialmente el *Stafilococcus aureus* (*S. Aureus*), resistentes a la metilicina.¹²

En las últimas décadas, los reemplazos quirúrgicos articulares (endoprótesis) han supuesto una importante mejora en la capacidad funcional de los pacientes con artropatías, pero también los han expuesto a un mayor riesgo de infección asociada a implante.

En España se colocan alrededor de 30 000 endoprótesis, la mayoría de rodilla y cadera, y en todo el mundo, más de un millón. En el estudio relatado se obtuvo una tasa de infección global para las artroplastias del 2.4%. Los principales microorganismos aislados fueron cocos Gram positivos (64.2%), siendo cerca de la mitad de ellos *Staphylococcus coagulasa* negativos.¹³

En una revisión realizada en 2008 en un hospital en Barcelona, España, reportaron que las infecciones a 2 años del posoperatorio en prótesis total primaria, así como en artroplastia de revisión, el 75% de los casos son causados por cocos Gram positivos, con gran predominio de *Estafilococcus* (60%), en 25% son *S. Aureus* resistentes a la metilicina y el 35% *Staphylococcus coagulasa* negativos; las enterobacterias y *pseudomonas aeruginosa* causan del 10 al 15% de los casos. En los últimos años se describen con mayor frecuencia las infecciones por diversas especies de *streptococcus* y *enterococcus fecalis* (10-15%) y, entre las bacterias anaerobias, *Propionibacterium acnés* (> 5%). Más del 10% son infecciones polimicrobianas y en el 10-15% de los casos los cultivos son negativos. *S. aureus* y los bacilos Gram negativos tienen un especial protagonismo en las infecciones posquirúrgicas precoces, mientras que en las posquirúrgicas tardías predominan organismos poco agresivos, como *staphylococcus coagulasa* negativos y *P. acnés*. En las infecciones hematógenas son frecuentes *S. aureus*, *S. agalactiae* y otros como enterobacterias diversas.¹⁴ En un estudio realizado en el servicio de Rescate Osteoarticular de un hospital de ortopedia en 2012, se reporta que en 123 pacientes ingresados al servicio con algún proceso infeccioso, el 72% reportaron desarrollo, mientras que el 28% no mostraron crecimiento alguno; de los microorganismos aislados se reportó que el de mayor prevalencia fue el *Staphylococcus aureus* con el 43%, seguido de *Staphylococcus coagulasa* negativa con 12% y *E. coli* con 12%.⁴

El tratamiento de las infecciones de sistema musculoesquelético depende de una adecuada terapia antibiótica y, usualmente, requiere resección quirúrgica del tejido infectado y necrótico. La terapia antibiótica debería escogerse con base en el cultivo y la sensibilidad antibiótica.¹⁵⁻¹⁸ En la mayoría de los pacientes la antibioticoterapia inicial produce buenos resultados y su administración debe ser, cuando menos, por cuatro semanas (idealmente se sugieren seis semanas).¹⁹⁻²¹

Ante la sospecha de una infección musculoesquelética, la antibioticoterapia empírica parenteral inicial incluye la nafcilina con cefotaxima o ceftriaxona, y en el momento de conocer el resultado de los cultivos se debe ajustar el tratamiento.^{22,23} Para el manejo de infecciones periprotésicas se recomienda el uso de rifampicina asociada a otro antibiótico, especialmente en aquellas donde el responsable sea el *Staphylococcus aureus* metilcilino-resistente y cuando se haya conservado el implante.²⁴⁻²⁶

Métodos

Previo evaluación y autorización por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud (CLIEIS) 3401, se realizó en la UMAE de Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” del IMSS, en la Ciudad de México, un estudio de observacional, en una cohorte retrospectiva, en las cirugías limpias programadas por patología crónica degenerativa en la torre de Ortopedia durante el 2015 (17 591 cirugías); de las cuales se seleccionaron 225 casos (1.2%) que fueron reportadas como infectadas y a las que se les realizó cultivo. Cabe mencionar que en la UMAE, incluyendo ambas torres durante el 2015, se realizaron 36 535 procedimientos. En la muestra seleccionada se identificaron los principales microorganismos aislados en pacientes con diagnóstico de infección del sistema musculoes-

quelético, analizándose la sensibilidad y la resistencia a los antibióticos mediante reportes automatizados (estandarizados de forma automatizada) cuantitativos de cultivo, tomando como sensible donde se reportó una concentración mínima inhibitoria (CMI) / concentración mínima bactericida (CMB) < 2, y resistente donde se reportará una CMI / CMB > 2, se realizaron pruebas con 16 antibióticos, posteriormente mediante estadística descriptiva se estimaron medidas de tendencia central, así como de dispersión.

Resultados

Se analizó un total de 225 muestras correspondientes a pacientes con diagnóstico inicial de infección musculoesquelética. Se excluyeron 82 resultados con reporte “sin desarrollo” o porque no contaban con informe automatizado (estandarizado con control de calidad) de sensibilidad y resistencia antibiótica. Consecuentemente, se incluyeron un total de 143 resultados positivos. De este número, el germen reportado más frecuente correspondió a *Staphylococcus aureus* con 75 casos positivos (52.44%), seguido de *Escherichia coli* con 31 resultados positivos (21.67%).

La distribución de las infecciones del sistema musculoesquelético de acuerdo al género mostró una mayor incidencia en hombres, con una relación hombre-mujer de 2.6 a 1. La distribución por edades de pacientes con diagnóstico de infección del sistema musculoesquelético demuestra una mayor prevalencia en hombres con un pico de edad entre 60-69 años. El diagnóstico que prevaleció en la población de estudio fue la infección periprotésica, la cual se clasificó como infección de partes blandas cuando no había involucro directo a hueso.

Como se muestra en la figura 1, los antibióticos con mejor sensibilidad de acuerdo al tipo de microorganismos fueron trimetoprim-sulfametoxazol y vancomicina

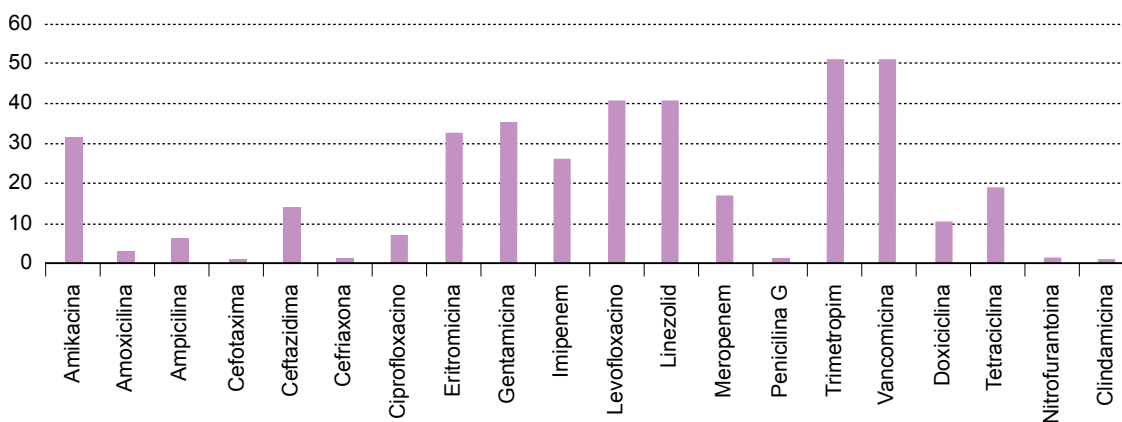


Figura 1 Sensibilidad de acuerdo al tipo de micro-organismo

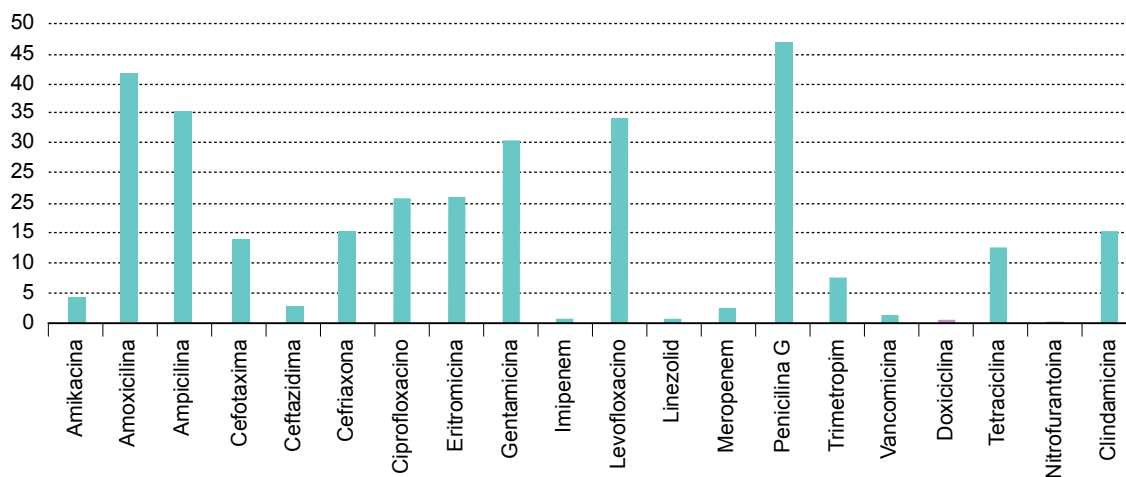


Figura 2 Resistencia antibiótica

(51.74%), levofloxacino y linezolid (41.25%), gentamicina (51%), eritromicina (48%) y amikacina (46%).

En la figura 2 podemos observar la resistencia antibiótica, los reportados con mayor porcentaje fueron la penicilina G (67%), amoxicilina con ácido clavulánico (60%) y ampicilina (51%).

Discusión

Las infecciones de sistema musculoesquelético son una complicación devastadora para el paciente y el cirujano ortopédico, debido a que condicionan una reincorporación prolongada, pudiendo llegar incluso al retiro del implante lo cual afectaría el resultado del procedimiento original, la cronicidad de las infecciones, muchas veces, es debida a la falta de cobertura en los antibióticos empíricos.

En las últimas décadas, se señala que el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina es responsable del 35% de las infecciones, junto con el *Staphylococcus coagulasa negativos*, las enterobacterias y pseudomonas aeruginosa causan del 10 al 15% de los casos.^{6-8,27} En el presente estudio, se identificó una incidencia mucho mayor, ya que el *Staphylococcus aureus* fue positivo en el 52.4%, seguido de *E. Coli* con 21.67% de los casos.

El tratamiento de las infecciones de sistema musculoesquelético depende de una adecuada terapia antibiótica, la antibioticoterapia empírica parenteral inicial incluye la nafcilina con cefotaxima o ceftriaxona, y en el momento de conocer el resultado de los cultivos se debe ajustar el tratamiento.^{22,23} Para el manejo de las infecciones periprotésicas se recomienda el uso de rifampicina asociada a otro antibiótico, especialmente en aquellas donde el responsable sea el *Staphylococcus aureus* metilcilino-resistente y cuando se haya

conservado el implante;²⁴⁻²⁶ lo que contrasta con los resultados identificados en el presente estudio, pues el trimetoprim-sulfametoxazol y la vancomicina mostraron una mayor sensibilidad (51.74%).

Conclusiones

Debido a que nuestro hospital es un centro de referencia nacional, consideramos que los resultados obtenidos en nuestra cohorte se pueden aplicar al resto de las zonas del país, así como a países con similares condiciones a las nuestras. Es muy importante el contrastar y tomar decisiones con base en la epidemiología local, la cual en muchas ocasiones podrá ser similar a lo reportado en la literatura, pero en otros casos podrá ser diferente, como lo identificado en este estudio. En las infecciones del sistema musculoesquelético estudiadas con cultivo y antibiograma, los dos microorganismos con mayor incidencia fueron *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, mostrando una mayor sensibilidad antibiótica para el trimetoprim-sulfametoxazol, muy similar a la vancomicina, así también el TMP-SMX mostró una resistencia baja (7.6%). Los betalactámicos mostraron un alto porcentaje de resistencia y baja sensibilidad.

Este estudio debe replicarse en diferentes unidades de concentración para determinar la epidemiología de los agentes causales en infecciones, asimismo se debe repetir cada 5 años para verificar tanto la sensibilidad como la resistencia en los mismos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):2992-4.
2. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(9):1869-75.
3. Urish KL, Bs PWD, Kwan BW, Craft DW, Ma D, Haider H, et al. Antibiotic-tolerant *Staphylococcus aureus* Biofilm Persists on Arthroplasty Materials. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(7):1649-56.
4. Ramírez-Pérez SE, Aurelio MC, Serrano T, Saúl MC, León R. Perfil sociomédico y epidemiológico del paciente con infección ósea. Informe de 202 casos. *Revista Mexicana de Traumatología y Ortopedia.* 2002; 16(3):154-160.
5. Ghanem E, Ketonis C, Restrepo C, Joshi A, Barrack R, Parvizi J. Periprosthetic infection: where do we stand with regard to Gram stain? *Acta Orthop.* 2009; 80(1):37-40.
6. Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, Hanssen A, Azzam K, Parvizi J, et al. The fate of acute methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty.* 2009;24 (Suppl 6):101-4.
7. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(5):914-9.
8. Hartman MB, Fehring TK, Jordan L, Norton HJ. Periprosthetic knee sepsis. The role of irrigation and debridement. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(273):113-8.
9. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis.* 2006;42(4):471-8.
10. Amato SM, Fazen CH, Henry TC, Mok WWK, Orman MA, Sandvik EL, et al. The role of metabolism in bacterial persistence. *Front Microbiol.* 2014;5:70.
11. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia.* 2008;51(11):1962-70.
12. González-Cruz J, Kafatti R, López-Flores A. Frecuencia de infecciones nosocomiales en pacientes postoperados selectivos del servicio de ortopedia y traumatología del bloque médico quirúrgico (bmq) del hospital escuela durante el periodo de marzo 2000 a septiembre del año 2002. *Rev Med Post UNAH.* 2003;8(1):1-6.
13. Jover-Sáenz A, Barcenilla-Gaite F, Torres-Puig Gros J, Mas-Atance J, Garrido-Calvo S, Porcel-Pérez JM. Infección de prótesis total de rodilla y cadera. Epidemiología descriptiva, terapéutica y evolución en un hospital de segundo nivel durante 10 años. *An Med Interna.* 2007;24(1):19-23.
14. Padgett D, Luque MT, Rivera DM, Zepeda LM, Hernandez AL. Vigilancia de infecciones nosocomiales: Experiencia de un hospital de especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social 2006-2012. *Rev Medica Honduras.* 2013;81(2):68-72.
15. Kłuciński P, Ekiel A, Wilk I, Martirosian G. Re: Karmanis EM, Matthaïou DK, Moraitis LI, et al. Fluoroquinolones versus beta-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine* 2008;33:E297-E304. *Spine.* 2009;34(4):420-1.
16. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis.* 2005;9(3): 127-38.
17. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis Mon.* 2010; 56(1):5-31.
18. Waldvogel FA, Medoff G, Schwartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. 3. Osteomyelitis associated with vascular insufficiency. *N Engl J Med.* 1970;282(6):316-22.
19. Pääkkönen M, Kallio MJ, Peltola H, Kallio PE. Antibiotic Treatment and Surgery for Acute Hematogenous Calcaneal Osteomyelitis of Childhood. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54(5):840-3.
20. Godley DR. Managing musculoskeletal infections in children in the era of increasing bacterial resistance. *JAAPA.* 2015;28(4):24-9.
21. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (second of three parts). *N Engl J Med.* 1970;282(5):260-6.
22. Mader JT, Cantrell JS, Calhoun J. Oral ciprofloxacin compared with standard parenteral antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(1):104-10.
23. Gentry LO, Rodriguez GG. Oral ciprofloxacin compared with parenteral antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34(1):40-3.
24. Farhad R, Roger PM, Albert C, Pelligri C, Touati C, Dellamonica P, et al. Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(2):217-22.
25. Esposito S, Leone S, Bassetti M, Borrè S, Leoncini F, Meani E, et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection.* 2009;37(6):478-96.
26. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA.* 1998;279(19):1537-41.
27. Krenn V, Morawietz L, Kienapfel H, Ascherl R, Matzolis G, Hassenpflug J, et al. Revised consensus classification. Histopathological classification of diseases associated with joint endoprostheses. *Z Rheumatol.* 2013;72(4):383-92.