

CORTICOESTEROIDES EN ARTRITIS SÉPTICA EN NIÑOS

CORTICOSTEROIDS FOR SEPTIC ARTHRITIS IN CHILDREN

Jessica María Forero Delgadillo MD¹, Alexis Antonio Franco Moreno MD¹,
Mario Delgado-Noguera MD, PhD²

RESUMEN

La artritis séptica es una enfermedad grave con curso clínico rápido y progresivo; el patógeno aislado con mayor frecuencia es el Staphylococcus aureus en un 56%. Al llegar al espacio articular genera gran cantidad de señales que exacerbaban la respuesta inmune humoral que activa linfocitos T CD4 y aumenta la expresión de TNF e IL 6 citoquinas involucradas en la destrucción articular, proceso que se desarrolla en un lapso aproximado de 7 días y que se extiende de forma progresiva a través del tiempo aun con el tratamiento antibiótico adecuado. La respuesta inflamatoria es intensa llevando a la destrucción articular similar a lo ocurrido en otros procesos no infecciosos como la artritis reumatoide, donde los corticoesteroides son el pilar de manejo. Los corticoesteroides sistémicos han demostrado ser benéficos en modelos murinos con artritis séptica por Staphylococcus aureus, ya que el uso de dexametasona endovenosa disminuye la severidad de la artritis séptica modificando el curso de la enfermedad. A la fecha se han encontrado dos ensayos clínicos controlados que pretenden demostrar el beneficio del uso de Corticoesteroides; Odio en el 2003, estableció que el uso de dexametasona disminuía la duración de la sintomatología y la disfunción residual articular; y por su parte Harel en el 2011, demostró como el uso de la dexametasona endovenosa reducía la estancia hospitalaria sin los efectos adversos atribuidos a ésta

ABSTRACT

Septic arthritis is a serious disease with rapidly progressive clinical course; the most frequently isolated pathogen is Staphylococcus aureus by 56%. To reach the joint space evade the immune response using a variety of virulence factors, while large number of signals triggered exacerbating the humoral immune response that activates CD4 and increases expression of cytokines TNF and IL-6 involved in the destruction articular process that develops over a period of approximately seven days and extending gradually over time even with appropriate antibiotic treatment. Inflammatory response leading to joint destruction. Systemic corticosteroids have proven to be beneficial in murine models with Staphylococcus aureus septic arthritis, where the use of corticosteroid therapy reduces the severity of septic arthritis modifying the course of disease. To date there have been two controlled clinical trials aim to demonstrate the benefit of using corticosteroids; in 2003, states that the use of Dexamethasone reduces the duration of symptoms and residual joint dysfunction, later Harel in 2011, shows as the use of intravenous dexamethasone reduces hospital stay without the adverse effects attributed to this therapy. It is necessary to carry out further studies with greater evidence establishing the benefit of the use of corticosteroids in septic arthritis.

¹ Médicos residentes Universidad del Cauca, Programa de Pediatría, Facultad Ciencias de la Salud.

² Profesor titular, Universidad del Cauca, Departamento de Pediatría, Facultad Ciencias de la Salud.

Correspondencia: Mario Delgado-Noguera, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San José, Carrera 6 N° 10N-142, Popayán, Colombia. Correo electrónico: mariodelg@gmail.com

terapia. Ante los pocos estudios publicados es necesario la realización de otros, ya que a mayor evidencia se puede establecer los beneficios del uso de corticoesteroides en la artritis séptica y pueden ser recomendados.

Palabras claves: Artritis séptica, corticoesteroides, dexametasona, niños.

Keywords: Septic arthritis, Corticosteroids, Dexamethasone, children.

INTRODUCCIÓN

La artritis séptica se define como la infección del espacio articular, con presentación en cualquier edad, pero con gran afectación en la población pediátrica (1). En la población general de países desarrollados se ha encontrado una incidencia de hasta 10 casos por 100.000 persona/año (2) y de 5-12 casos en niños (3). En Colombia no hay datos epidemiológicos claros, sin embargo un estudio realizado en 1994, que incluyó población desde los 12 años de edad con diagnóstico de artritis séptica no gonocócica, describió algunos factores asociados al desarrollo de ésta patología (4).

El grupo etario de mayor compromiso son los lactantes y preescolares (5), con más afectación en el sexo masculino (6); las articulaciones más involucradas han sido cadera y rodilla, siguiendo en orden de frecuencia la articulación del codo y del tobillo (7).

Por lo general los gérmenes causantes de la enfermedad varían con la edad, comorbilidades, estrato socioeconómico, estado inmunológico y de vacunas (8); el *Staphylococcus aureus* se describe como el de mayor protagonismo, aislado en 37-56% de los casos (3); gérmenes Gram negativos como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* y *Enterobacterias* han sido reportadas en algunas series de casos como responsables del 60 % de las infecciones musculoesqueléticas en menores de 4 años; importante aclarar que, en general, las infecciones por *Streptococcus* grupo A han sido modificadas por el plan de vacunación masiva (9).

En los últimos años, la etiología ha cambiado y a microorganismos como el *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente (SAMR) se le atribuye entre el 30 al 40% de infecciones osteoarticulares en países como Estados Unidos (8). En otros estudios ésta bacteria ha sido identificada como responsable del 25 % de los casos de artritis séptica en el área urbana (3). La *Kingella Kingae* es considerada como un germen emergente de artritis séptica, con una forma de presentación clínica no usual, siendo difícil su diagnóstico por cultivo, pero se ha podido identificar mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) (8). Otros patógenos como *Haemophilus Influenza* tipo B, *Neisseria gonorrhoeae* y *Cándida albicans* también se han involucrado en el desarrollo de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

La vía más frecuente de invasión de la articulación por los microorganismos es la hematógena, también se ha descrito la inoculación directa a través de una herida o por vecindad de una infección de tejido circundante (9).

Trueta, demostró que existe mayor riesgo de complicaciones en niños menores de dos años, debido a que la epífisis está permeada por vasos sanguíneos, lo que genera la posibilidad de la llegada de las bacterias a través de la placa de crecimiento (10).

Los componentes fisiológicos más importantes relacionados con la artritis séptica son el líquido, la membrana y la cápsula sinoviales que se encuentran en un estado inmunológico precario, pues cuentan solamente con monocitos y escasos polimorfonucleares (11). La membrana sinovial además no contiene membrana basal limitante por lo que los microorganismos acceden al espacio articular fácilmente (11).

Una vez que el germen se encuentra en la membrana sinovial inicia su reproducción de tal forma que en un período de 24 a 48 horas se produce derrame intraarticular. La membrana sinovial reacciona con hiperplasia; los neutrófilos y monocitos que llegan al área comprometida, liberan citoquinas y proteasas dando origen al exudado purulento (11). Posteriormente, producen la degradación e inhibición de la síntesis del cartílago, así como la destrucción de la articulación en un período corto, de aproximadamente 7 días. Puede haber infiltración al hueso adyacente y se puede lesionar incluso el cartílago de crecimiento, presentándose el llamado complejo de osteoartritis (1).

La cápsula sinovial se encarga de capturar alrededor de 90% de los microorganismos que intentan llegar a la articulación pero puede ser destruida por la misma actividad bacteriana o simplemente por el exudado purulento ya que éste tiene propiedades condrolíticas. Por lo tanto, como medida terapéutica, el exudado debe ser evacuado para evitar mayor destrucción (10).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Dentro de la forma de presentación clínica se resalta la presencia de signos inflamatorios locales sobre la articulación afectada, síntomas como: dolor, edema, eritema y limitación

funcional, asociado o no a síntomas generalizados como escalofrío, náuseas/vómitos y fiebre; esta última se presenta en un tercio de los pacientes. Se debe tener en cuenta que en lactantes menores la sintomatología puede variar (12-13).

Para su diagnóstico paraclínico, se han empleado exámenes como hemograma, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, procalcitonina y hemocultivos (12-13).

En cuanto a las imágenes, se ha descrito que la ecografía tiene una sensibilidad del 95%. Otros exámenes usados son la radiografía, resonancia magnética, gammagrafías y evaluación del líquido sinovial (14).

CORTICOSTEROIDES Y ARTRITIS SÉPTICA EN NIÑOS

La respuesta inmune innata, desempeña un papel importante como primer mecanismo de defensa ante un microorganismo invasor y se considera como protectora. Cuando éste la sobrepasa, se activan otros mecanismos humorales de defensa representados por los linfocitos T y B, sistema conocido como inmunidad adaptativa (14).

El *Staphylococcus aureus* por medio de factores de virulencia, evade la respuesta inmune innata; así mismo, dispara una cantidad de señales que exacerban la respuesta inmune humoral; es ésta la que finalmente facilita en la artritis séptica, la destrucción total o subtotal del cartílago y del hueso condral, de forma rápida y progresiva, generando las manifestaciones clínicas y secuelas relacionadas con la artritis séptica (15).

En ratones infectados por *S. aureus*, se ha observado un aumento en la expresión de TNF e IL 6, las cuales inducen destrucción articular a través de una respuesta inflamatoria intensa. Por otro lado, la IL 10 actúa en el control de la inmunidad excesiva durante la infección, porque inhibe la diferenciación de los osteoclastos implicados en el proceso inflamatorio articular (16).

Por su parte los linfocitos T CDA4 también están involucrados en la destrucción

articular. Sakiniene, experto en procesos inmunológicos relacionados con infecciones por Gram positivos, usando un modelo murino, demostró que el daño articular residual es consecuencia de la respuesta inmune del huésped, especialmente de la activación de los linfocitos T CDA4 inducidos por las exotoxinas del *Staphylococcus* (16).

La administración de corticoides sistémicos en conjunto a la terapia antibiótica ha demostrado ser benéfica en ratones en el curso y resolución de la enfermedad. Los Corticoesteroides, han sido la base para el manejo de los procesos reumatoideos no infecciosos. Pero también, son importantes en el tratamiento coadyuvante de enfermedades infecciosas como la meningitis bacteriana, donde se demostró que evita la hipoacusia neurosensorial profunda (15). Aun cuando la infección articular es erradicada con el tratamiento antibiótico, el proceso inflamatorio, sigue generando un daño articular residual. Por lo tanto para atenuar la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas e interleuquinas, se considera que los Corticoesteroides podrían tener un papel terapéutico para evitar las secuelas.

Esta hipótesis ha sido estudiada en dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego a partir de la década de los 90. El primero fue llevado a cabo en el 2003 por Odio, quién estableció que un tratamiento corto con dexametasona a dosis de 0,2mg/kg/dosis c/8h IV por 4 días en niños con diagnóstico de artritis séptica y en conjunto con terapia antibiótica, disminuyó la duración de la sintomatología y la disfunción residual de la articulación afectada, medida por la realización de los arcos de movimiento articular (12).

Posteriormente, en 2011, Harel comprobó que una terapia por 4 días con dexametasona a dosis de 0,15 mg/kg/dosis c/6h IV previo al inicio del antibiótico, disminuyó los días de estancia hospitalaria sin generar eventos adversos atribuidos a usos de corticoides sistémicos (13), como supresión adrenocortical, sangrado gastrointestinal, osteopenia y fallas en el crecimiento (17). Además el estudio

demostró la disminución de los síntomas inflamatorios locales en la articulación afectada durante la fase aguda de la enfermedad, síntomas como dolor, calor, edema, limitación de la movilidad y grado de claudicación y disminución de los niveles de reactantes de fase aguda como leucocitosis, elevación de VSG y PCR (13).

Una búsqueda bibliográfica más minuciosa en PubMed, Tripdatabase, Lilacs y Google Académico y que incluyó los términos: artritis séptica, niños, corticoesteroides, ensayos clínicos aleatorizados con términos controlados MeSH (Medical Subject Headings) y libres, encontró sólo los dos ECAS descritos anteriormente (12,13). Ante estos resultados, se considera pertinente proponer una revisión sistemática donde se establezca la efectividad de corticoesteroides en el tratamiento del paciente con artritis séptica, puesto que en la actualidad su uso no se recomienda por la escasa evidencia.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, analizando los posibles beneficios del establecimiento de ésta terapia en el curso clínico de la artritis séptica y reconociendo que su efecto genera un impacto positivo en la calidad de la vida de estos pacientes, se considera necesaria la realización de más estudios clínicos controlados y revisar periódicamente la literatura médica y posibles ECAS sobre el tema que permitan establecer la pertinencia de su uso en protocolos y guías de manejo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de artritis séptica.

REFERENCIAS

1. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010; 375: 846-5.
2. Frank G, Mahoney HM, Eppes SC. Musculoskeletal infections in children. *Pediatric Clinics of North America* 2005; 52: 1083-106.
3. García M, Balsa A, Martín E. Septic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011; 407-42.
4. Sierra M, Manjarrez C, Ramírez L, Felipe O, Uribe U. Artritis séptica no

- gonocócica en el Hospital Universitario San Vicente de Paul 1984-1992. *Iatreia* 1994; 7:1.
5. Hernández T, Zarzoso S, Navarro M, Santos S, González F, Lozano G. Osteomielitis y artritis séptica. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid. 2010.
 6. Fandiño O. Infección osteoarticular. *Precep SCP. CCAP*; 9:2. [Http // www.scp.com.co/precop/precop_files/.../Infeccion_osteoarticular.pdf](http://www.scp.com.co/precop/precop_files/.../Infeccion_osteoarticular.pdf) (consultado el 17 de septiembre del 2012).
 7. Young T, Maas L, Thorp A, Brown L. Etiology of septic arthritis in children: an update for the new millennium. *American Journal of Emergency Medicine* 2011; 29, 899-902.
 8. Dodwell E R. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Orthopedics*. 2013; 25:1.
 9. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jul; 20(4): 457-62.
 10. Mathews CJ, Kingsley G, Field M, Jones A, Weston VC, Phillips D, et al. Management of septic arthritis: a systematic review. *Postgrad Med J*. 2008 May; 84 (991): 265-70.
 11. Kang SN, Sanghera T, Mangwani J, Paterson JM, Ramachandran M. The management of septic arthritis in children: systematic review of the English language literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91(9):1127-33.
 12. Harel L, Prais D, Bar E, Livni G, Hoffer V, Uziel, Amir J. Dexamethasone Therapy for Septic Arthritis in Children Results of a Randomized Double-blind Placebo-controlled Study. *J Pediatr Orthop* 2011; 31:211-215
 13. Odio C, Ramirez T, Arias G, Abdelnour A, Hidalgo I, Herrera M, et al. Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22:883-8.
 14. Muslim M, Saadi A, Fahad A, Zamil A, Bokhary N, Shamsan L, et al. Acute septic arthritis in children. *Pediatrics International* 2009; 51, 377-380.
 15. Bremell, T., Abdelnour, A., Tarkowski, A. Histopathological and serological progression of experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Infect. Immun.* 1992; 60, 2976 - 2985.
 16. Gjertsson I, Lagerquist MK, Kristiansson E, Carlsten H, Lindholm C. Estradiol ameliorates arthritis and protects against systemic bone loss in *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 16; 14(2):R76.
 17. Mankin HJ, Conger KA. The acute effects of intra-articular hydrocortisone on articular cartilage in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1966; 48:1383-8.