

# Casos de Microbiología Clínica

## Caso nº 486

### Infección protésica subclínica asociada a *Staphylococcus aureus* variante colonia pequeña (SCV).

#### Descripción

Varón de 53 años sin antecedentes de interés hasta 2004 cuando, debido a una necrosis isquémica de cabeza femoral, se le coloca prótesis total de cadera izquierda complicada con fractura periprótésica y de fémur, siendo reintervenido para colocación de nuevo vástago. Acude a valoración en febrero de 2007 por dolor a la deambulación en la pierna izquierda y marcha claudicante con ayuda. Se realiza gammagrafía ósea donde describen signos de actividad en torno a la prótesis y en fémur proximal sin observar alteraciones distales ni signos de infección. No se evidencian signos de osteolisis en la radiografía simple.

Ocho meses después acude para revisión, con la misma sintomatología, persistiendo la radiografía simple sin cambios significativos. A la vista de la falta de respuesta al tratamiento conservador aplicado, se decide reintervenir al paciente para recambio del vástago femoral.

Se realiza la cirugía programada en un solo tiempo. La evolución postquirúrgica es adecuada y sin incidencias, permaneciendo afebril durante su ingreso. Se inició rehabilitación y deambulación precoz siguiendo los protocolos establecidos.

Dentro del estudio quirúrgico, se envía el implante para cultivo mediante sonicación y concentración y posterior siembra en agar triptosa soja-5% de sangre de carne-

ro, agar chocolate, agar Schaedler-5% sangre de carnero y agar McConkey. Tras 4 días de incubación, se obtiene crecimiento en los 3 primeros medios de todas las muestras procesadas de más de  $10^5$  ufc/ml de colonias de alrededor de 0,5-1 mm de diámetro de un coco grampositivo catalasa positiva, que se identifica posteriormente como un *Staphylococcus aureus* variante de colonia pequeña (*small colony variant*, SCV) mediante las características fenotípicas, pruebas bioquímicas convencionales y la galería comercial API-STAPH (bioMérieux). El estudio de sensibilidad evidenció que la cepa era resistente a meticilina, así como a macrólidos y quinolonas, siendo sensible a glucopéptidos, rifampicina, clindamicina, aminoglucósidos, cotrimoxazol, linezolid y daptomicina.

El paciente se diagnosticó de infección protésica subclínica, dado de alta con tratamiento antibiótico con linezolid, 600 mg/12 horas, y rifampicina, 600 mg/día. A los 6 meses del postoperatorio tenía una VSG de 35 mm por lo cual se mantiene el tratamiento antibiótico hasta un total de 9 meses, momento en el que el paciente está asintomático y las pruebas de seguimiento analítico revelan valores de VSG de 1 mm y proteína C reactiva (PCR) de 0,6 mg/l, suspendiéndose entonces el tratamiento antibiótico. ■

#### Caso descrito y discutido por:

María Carolina Isea Peña y  
Jaime Esteban Moreno

Departamento de Microbiología Clínica  
IIS-Fundación Jiménez Díaz  
Madrid

Correo electrónico:  
[jestebanmoreno@gmail.com](mailto:jestebanmoreno@gmail.com)

#### CON LA COLABORACIÓN EDITORIAL DE:

Dr. JUAN IGNACIO ALÓS

Servicio de Microbiología.  
Hospital Universitario de Getafe  
Getafe - Madrid.

#### Editado por:

 FRANCISCO  
SORIA  
MELGUIZO, S.A.

Caramuel 38, 28011 Madrid  
Tel. 91 464 94 50  
Fax. 91 464 62 58  
<http://www.f-soria.es>

## 1. ¿Cuál es el probable agente causal de este tipo de infecciones?

Las infecciones de prótesis osteoarticulares están habitualmente causadas por microorganismos pertenecientes a la microbiota de la piel, dado que la patogenia sugiere que la mayoría de estas infecciones tiene lugar por contaminación de la prótesis durante el momento de su implante. Las diversas series publicadas suelen coincidir en atribuir más del 50-60% de las infecciones a cocos grampositivos de esta localización, especialmente del género *Staphylococcus*. El resto de los cuadros clínicos se deben a bacilos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias), y a una amplia miscelánea de organismos. Es de

destacar que un porcentaje variable (10-20%) de estas infecciones es polimicrobiano, pudiendo aislarse en las mismas tanto bacterias aerobias como anaerobias.

Dentro del género *Staphylococcus* se describen como principales agentes etiológicos las especies *S. aureus* y *S. epidermidis*, si bien pueden aislarse muchas otras, tales como *S. lugdunensis* o *S. warnerii*. Dentro de la primera de ellas, se ha descrito como agente causante de infección relacionada con prótesis las denominadas SCV de *S. aureus*, que en algunos casos pueden ser, además, multirresistentes. ■

## 2. ¿Qué características del agente causal permiten su identificación en el laboratorio a nivel de especie?

Las infecciones de material protésico asociadas a *S. aureus* SCV son recurrentes o persistentes, y acarrearán retraso y demora en la identificación en vista de las características morfológicas y fenotípicas de este microorganismo.

Las cepas SCV se caracterizan por una tasa de crecimiento lenta, con colonias hasta menos del 10% del tamaño habitual, con disminución en la pigmentación y en la hemólisis y resultados de las pruebas bioquímicas diferentes (con disminución en la velocidad de positividad de la coagulasa y alfa-toxina así como en la utilización de fructosa y glucosa pero no de manitol). Las cepas SCV tienen fenotipo auxotrófico, con deficiencia de hemina (derivado de la hemoglobina precursor de los citocromos bacterianos), menadiona y tiamina (precursores de la timidina, necesaria para la cadena transportadora de electrones que conlleva la alteración de la fosforilación oxidativa y generación de ATP bacteriano). Por ello, la detección de estos fenotipos requiere el enriquecimiento de los medios de cultivo con hemina, menadiona y tiamina.

Asimismo, la identificación de estos organismos puede ser complicada, siendo en algunos casos necesaria la realización de técnicas moleculares específicas.

Se suele creer que al ser colonias más pequeñas y de crecimiento más lento estas cepas son menos virulentas. Sin embargo, son capaces de presentar localización intracelular (ya que al secretar menos alfa-toxina no inducen la lisis celular y se pueden localizar en las células endoteliales, fibroblastos u osteoblastos), lo que les permite tener un escudo ante los fagocitos y células de ataque macrófagos, así como también disminuye su exposición a los antibióticos. Por otra parte, la reducción en el transporte de electrones disminuye el gradiente electroquímico en la membrana bacteriana por lo que disminuye el aporte antibiótico asociado a la eficacia de cargas positivas (aminoglucósidos) y el crecimiento lento dificulta la acción de los beta-lactámicos.

Es importante tener en cuenta que este fenotipo de *S. aureus* puede ser seleccionado mediante tratamientos antibióticos. ■

## 3. ¿Cuáles son las técnicas diagnósticas recomendadas en este tipo de infecciones?

El diagnóstico de la infección crónica asociada a material de osteosíntesis y protésico es complicado.

Dentro de las pruebas de laboratorio, la PCR es un parámetro ampliamente usado para detectar infección protésica osteoarticular. Para el diagnóstico de infección en prótesis de rodilla, el punto de corte es de 13,5 mg/l, presentando una sensibilidad del 73-91% y una especificidad del 81-86%. Para el diagnóstico de infección en prótesis de cadera, el punto de corte de 5 mg/l tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 62%.

En cuanto a las pruebas de imagen, la radiografía simple tiene muy baja sensibilidad y especificidad, por lo que la normalidad en este tipo de prueba no descarta la existencia de infección osteoarticular subyacen-

te. Otras pruebas como la Tomografía Axial Computerizada (TAC) o la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) presentan el problema de la aparición de artefactos asociados a la presencia de los implantes ferromagnéticos, que dan lugar a distorsión de las imágenes, por lo que no pueden ser evaluadas adecuadamente. Si el paciente posee una prótesis metálica de este tipo la prueba puede no ser diagnóstica debido a esta circunstancia.

El estudio del líquido sinovial es una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico de infección preoperatoria. El punto de corte de recuento leucocitario para el diagnóstico de infección en prótesis de rodilla es de  $1,7 \times 10^3$  células/mm<sup>3</sup>, o un recuento diferencial de más de 65% de neutrófilos; para el diagnóstico de infección en prótesis de cadera, el

recuento es de  $4,2 \times 10^3$  células/mm<sup>3</sup>, o un recuento diferencial mayor de 80% de neutrófilos. El cultivo tiene una sensibilidad del 56-75% y una especificidad del 95-100% y se recomienda la inoculación en botellas de hemocultivo.

Si no se han obtenido muestras para cultivo microbiológico previo a la cirugía, las mismas deben ser recogidas durante ésta. Para ello, el tratamiento antimicrobiano debe suspenderse al menos 2 semanas antes de la cirugía. Las muestras de tractos fistulosos y exudados de los mismos deben evitarse ya que habitualmente están colonizadas por microorganismos potencialmente patógenos, y su interpretación es virtualmente imposible.

Si se obtiene tejido periprotésico, se deben enviar al menos 5-6 muestras y ser sembradas tanto para bacterias aerobias como anaerobias. El hallazgo del mismo organismo en 2-3 o más muestras se consi-

dera diagnóstico.

Si se retira la prótesis se puede procesar la misma. Para ello la técnica más recomendada es la sonicación del implante en envases de material rígido estéril. Se puede aumentar la sensibilidad concentrando el sonificado mediante centrifugación. La sonicación favorece el desprendimiento de la biopelícula de la prótesis, probablemente el más importante mecanismo de patogenidad en estas infecciones. La sensibilidad del cultivo del sonificado (habitualmente tras concentración de éste) se encuentra en torno al 75-80% cuando se compara con el diagnóstico clínico-analítico de infección, y es habitualmente mayor que la sensibilidad de las técnicas convencionales de cultivos periprotésicos.

El empleo de técnicas moleculares para el diagnóstico de estas infecciones se encuentra en la actualidad en fase experimental. ■

#### 4. ¿Qué alternativas terapéuticas se pueden plantear en este caso? ¿Qué factores habría que tener en cuenta a la hora de elegir los antibióticos para el tratamiento?

La terapia recomendada es combinada para evitar la selección de resistencias. Deben asimismo ser protocolos de tratamiento prolongados. En todos los casos, los tratamientos deberán adaptarse al microorganismo responsable y a las características del paciente.

La rifampicina se considera el tratamiento más efectivo para las infecciones asociadas con biopelículas y/o microorganismos intracelulares, pero la monoterapia se asocia a una alta selección de resistencias.

En cepas sensibles, la combinación con una fluoroquinolona podría ser la opción más adecuada. Actualmente las pautas de tratamiento recomendadas son rifampicina 600 mg/día junto con levofloxaci-

no 500 mg/día. Los tratamientos pueden iniciarse de manera intravenosa y luego continuar vía oral dada la buena biodisponibilidad de ambos antibióticos.

En caso de cepas de estafilococos multiresistentes (en particular cepas resistentes a meticilina) se han empleado vancomicina, daptomicina, cotrimoxazol y linezolid, asociados o no a rifampicina. Dentro de los nuevos antibióticos, linezolid presenta la ventaja de su administración oral, si bien debe vigilarse atentamente la aparición de posibles efectos secundarios, sobre todo de carácter hematológico o neurológico. ■

#### 5. ¿Cómo se puede realizar el seguimiento de estos pacientes hasta determinar su posible curación?

Es difícil definir el momento de la curación de estos pacientes. Inicialmente puede realizarse un seguimiento clínico, evaluando la variabilidad de los síntomas presentes en el momento del diagnóstico. Sin embargo, el carácter oligosintomático de alguna de estas infecciones dificulta notablemente esta aproximación.

Se puede realizar además el seguimiento analítico con valores seriados de PCR y VSG hasta su normalización, aunque ésta no sea necesariamente sinónimo de curación. El seguimiento mediante prue-

bas de imagen puede ser asimismo de utilidad en algunos casos.

Se ha postulado por algunos autores la realización de cultivos de control antes del segundo tiempo quirúrgico. Sin embargo, la realización de los mismos es difícil debido a la necesidad de una intervención quirúrgica previa y un tiempo de espera prolongado para obtener resultados. Debido a las complicaciones que este procedimiento añade al manejo de los pacientes, no se recomienda en la actualidad la realización de esta prueba de forma sistemática. ■

### Bibliografía

- 1 Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009; 361: 787-94.
- 2 Sendi P, Rohrbach M, Graber P, et al. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 961-7.