







UTILIDAD DEL PANEL BIOFIRE® JOINT INFECTION EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON SOSPECHA DE ARTRITIS SÉPTICA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL.

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico de artritis séptica (AS) en pediatría representa un desafío diagnóstico y terapéutico. El objetivo fue evaluar la utilidad del panel de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) multiplex BIOFIRE® JOINT INFECTION (JI) en el diagnóstico y tratamiento de los niños con AS.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal en pacientes menores de 16 años con diagnóstico de AS desde noviembre de 2022 hasta marzo de 2024 atendidos en el H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica". Se realizó el estudio microbiológico de muestras de líquido sinovial (LS) mediante cultivo tradicional y el panel JI. **Resultados:** Se incluyeron 33 pacientes con AS, 20 (60.6%) de sexo masculino; mediana de edad 34 meses (RIC 15.5-70). Las articulaciones más afectadas fueron rodilla (n=19) y cadera (n=11). En el 45.4% se obtuvo aislamiento microbiológico (n=15). El panel JI fue detectable en 13 LS. El principal germen etiológico fue *Kingella kingae* (Kk) (n=5), seguido por *Staphylococcus aureus* (n=3) y *Streptococcus pyogenes* (n=3). En 2 casos se detectó *Mycobacterium tuberculosis complex* mediante PCR Genexpert®. A partir del resultado del panel JI se adecuó en forma temprana

AUTORES:

MAYDANA M¹, 
LAGALA Y¹, 
EGUIGUREN P², 
TREVIÑO N², 
VESCINA C², 
MORALES JC¹, 

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas.
H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

²Sala de Microbiología, Laboratorio Central.
H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

Correspondencia: MARA MAYDANA.

E-mail: mara_maydana@hotmail.com

el tratamiento antimicrobiano en 25 pacientes (75.7%). **Conclusión:** El panel JI fue de gran utilidad para la detección de microorganismos en LS, logrando adecuar la terapia antimicrobiana en más del 70% de los pacientes, incluso ante resultados negativos. Permitió documentar a Kk como primer germen causal de AS en la población estudiada.

PALABRAS CLAVES:

Artritis Séptica. Niños. *Kingella kingae*. *Staphylococcus aureus*.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of septic arthritis (SA) in pediatrics represents a diagnostic and therapeutic challenge. The objective was to evaluate the usefulness of the multiplex BIOFIRE® JOINT INFECTION (JI) Polymerase Chain Reaction (PCR) panel in the diagnosis and treatment of children with AS. **Material and Methods:** Retrospective cross-sectional descriptive study in patients under 16 years of age with AS diagnosis treated at the H.I.A.E.P. "Sor Maria Ludovica" from November 2022 to March 2024. The microbiological study of synovial fluid (SF) samples was carried out using traditional culture and the JI panel. **Results:** Thirty three patients with SA were included, 20 (60.6%) male; median age 34 months (IQR 15.5-70). The most affected joints were the knee (n=19) and the hip (n=11). Microbiological isolation was obtained in 45.4% (n=15). The JI panel was detectable in 13 SF. The main etiological germ was *Kingella kingae* (Kk) (n=5), followed by *Staphylococcus aureus* (n=3) and *Streptococcus pyogenes* (n=3). In 2 cases, *Mycobacterium tuberculosis* complex was detected by Genexpert® PCR. Based on the results of the JI panel, antimicrobial treatment was adapted early in 25 patients (75.7%). **Conclusion:** The JI panel was very useful for the detection of microorganisms in SF, managing to adapt antimicrobial therapy in more than 70% of the patients, even in the face of negative results. It allowed Kk to be documented as the first causative germ of SA in the studied population.

KEYWORDS:

Septic arthritis. Children. *Kingella kingae*. *Staphylococcus aureus*.

INTRODUCCIÓN

La artritis séptica (AS) es una infección potencialmente grave, que afecta la cavidad articular, pudiendo causar secuelas funcionales a largo plazo si no se diagnostica tempranamente. Tiene una incidencia estimada de 4 casos/100.000 niños y año, siendo más frecuente en varones y menores de 5 años¹. La afectación generalmente es monoarticular, de grandes articulaciones como rodilla, seguida de cadera y tobillo². El agente etiológico más frecuente es *Staphylococcus aureus* (Sau); sin embargo, en años recientes, surgen descripciones de *Kingella kingae* (Kk) como principal agente etiológico de AS, sobre todo en niños en edad preescolar, con el antecedente de cuadros de vías aéreas superiores^{3,4}.

El diagnóstico oportuno de la AS y el tratamiento adecuado son imprescindibles.

bles para prevenir la destrucción irreversible de las articulaciones con la consecuente discapacidad a largo plazo. La artrocentesis con o sin artrotomía, con toma de muestra de líquido sinovial (LS), es fundamental para el estudio microbiológico. Si bien el cultivo bacteriológico puede considerarse como el gold estándar para el diagnóstico, su procesamiento requiere tiempo y los resultados demoran por lo menos 24 a 48 hs, retrasando muchas veces el tratamiento correcto. Los resultados negativos no siempre descartan la AS, en particular si se obtienen después del inicio de la terapia antimicrobiana. Los avances en el diagnóstico molecular han permitido a los laboratorios utilizar técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Este método permite acelerar el diagnóstico etiológico, identificando los agentes causales junto con los mecanismos de resistencia de forma precoz y dirigir la terapia antibiótica⁵.

Desde noviembre de 2022 el laboratorio de Microbiología del H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" incorporó el panel de PCR multiplex BIOFIRE® JOINT INFECTION (JI) para el estudio de los LS de pacientes con sospecha de AS. Esta es una prueba diagnóstica in vitro basada en la técnica de PCR múltiple para la detección e identificación cualitativas simultáneas de varios ácidos nucleicos de bacterias y levaduras y genes de resistencia a los antibióticos. El panel permite analizar un grupo completo de 29 bacterias gram positivas y gram negativas, 2 levaduras y 8 genes de resistencia a antibióticos comúnmente asociados a infecciones articulares. Presenta la ventaja de que no se ve afectado por el uso previo de antibióticos y es capaz de detectar organismos fastidiosos y anaerobios difíciles de cultivar.

El objetivo del trabajo fue evaluar la utilidad del panel de PCR multiplex BIOFIRE® JI en el diagnóstico y tratamiento de los niños con sospecha de AS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes menores de 16 años con diagnóstico de AS admitidos en H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" de La Plata, desde noviembre de 2022 hasta marzo de 2024. Se incluyeron pacientes con criterios clínicos (fiebre, dolor, tumefacción y/o impotencia funcional) o alteraciones en estudios complementarios de imágenes (aumento del LS) compatibles con AS. En todos los pacientes los especialistas del servicio de Traumatología realizaron artrocentesis con o sin artrotomía y enviaron muestras de LS para estudio microbiológico. Se excluyeron pacientes con antecedentes de cirugía previa, inmunocomprometidos, presencia de material protésico y enfermedad ósea conocida.

Se revisaron las historias clínicas (HC) y los resultados de los registros del laboratorio de Microbiología. De las HC se registró información de relevancia para este tipo de infecciones: edad, sexo, días de internación, antecedente de cuadro respiratorio previo y articulación comprometida. Se evaluaron variables de laboratorio que incluyeron los resultados de los cultivos y biología molecular de los LS, hemocultivos y la susceptibilidad antimicrobiana de los

agentes involucrados, valores de proteína C reactiva y glóbulos blancos al ingreso.

Las muestras de LS se sembraron en agar chocolate y caldo tioglicolato e incubadas a 37°C por un período de 96 hs. Para el diagnóstico de Kk, el LS se inoculó en frascos de hemocultivos y se procesó mediante el sistema automatizado Bact/alert 3D. Las pruebas de sensibilidad a los distintos antimicrobianos se realizaron por métodos automatizados Vitek 2 Biomérieux y por el método de difusión con discos, según las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Las muestras de LS también se procesaron mediante el panel de PCR JI. Según epidemiología se derivaron las muestras de LS para cultivo de micobacterias y PCR Genexpert para *Mycobacterium tuberculosis* (M.TBC) complex.

RESULTADOS

Se incluyeron muestras de LS de 33 pacientes con AS, el 60.6% (n=20) de sexo masculino; con una mediana de edad de 34 meses (RIC 15.5-70). Las articulaciones más afectadas fueron rodilla (n=19) y cadera (n=11). En el 45.4% (n=15) de las muestras se obtuvo aislamiento microbiológico. Se observó que el panel JI detectó microorganismos en una proporción mayor (13/15 muestras) en comparación con el cultivo tradicional (6/15 muestras), Tabla 1.

Tabla1: Aislamiento microbiológicos en muestras de líquido sinovial

Total Aislamientos (n=15)	Panel Joint Infection (n=13)	Cultivo (n=6)
Kk	5	0
SAMS	3	2
<i>S.pyogenes</i>	3	2
<i>E. coli</i>	1	1
<i>C. perfringens</i>	1	1
MTBC*	0	0

*Positivo mediante Genexpert.

Kk. *Kingella kingae*, SAMS. *Staphylococcus aureus* meticilino MBTC. *Mycobacterium tuberculosis* complex

El principal germen etiológico fue Kk (n=5), seguido por *Sau* (n=3), *Streptococcus pyogenes* (n=3), *Escherichia coli* (n=1) y *Clostridium perfringens* (n=1). El diagnóstico de Kk se obtuvo sólo a través del panel JI, ningún cultivo fue positivo para esta bacteria. Los aislamientos no detectados por el panel JI (2/15 muestras) fueron positivos para M.TBC mediante PCR Genexpert® (microorganismo no incluido).

A partir del resultado del panel JI, se ajustó en forma temprana el tratamiento antimicrobiano en 25 pacientes (75.7%), desescalando o adecuando según aislamiento en resultados positivos (n=12) y suspendiendo antibioticoterapia (n=9) o no iniciando el tratamiento antibiótico ante resultados negativos (n=4).

DISCUSIÓN

La AS es poco frecuente en pediatría, pero requiere un alto índice de sospecha debido a la posibilidad de desarrollar complicaciones y secuelas en caso de no instaurar un tratamiento precoz. La identificación del agente etiológico causal es de suma importancia para el manejo óptimo del paciente. Los enfoques actuales incluyen la microscopía y el cultivo, que es lento y puede verse afectado en las muestras de pacientes tratados previamente con antibióticos. Por otro lado, el panel de PCR JI permite una rápida detección de patógenos con el potencial de adecuar tempranamente la terapia antimicrobiana⁵.

Aunque el agente etiológico más frecuente es el Sau, Kk es una bacteria colonizante común de la orofaringe en niños, y puede causar brotes en jardines y guarderías. Las infecciones invasivas ocurren casi exclusivamente entre los 6 meses y 4 años de vida y afectan principalmente al aparato osteoarticular y, con menor frecuencia, otras localizaciones⁶.

La implementación de los métodos moleculares ha permitido mejorar el rédito diagnóstico de Kk, permitiendo identificarla como el principal agente causal en los pacientes de 6 a 48 meses⁵. En el presente estudio el panel JI permitió establecer la presencia de KK en 5 de 13 muestras de LS. A diferencia de estos hallazgos, en un trabajo realizado en nuestra institución desde 2019 a 2022, previo a la incorporación del panel JI, en el que se analizaron 80 LS 37 presentaron diagnóstico etiológico, posicionando a Sau como primer germen (32/37), mientras que una sola muestra resultó positiva para Kk mediante cultivo de LS⁷.

En otros estudios de investigación publicados recientemente se observó un alto valor predictivo positivo y negativo de la técnica de PCR en comparación con el cultivo tradicional (100%; IC 95%, 97,6-100% y 82,6%; IC 95%, 75,7-88,2%, respectivamente)^{8,9}.

La AS constituye una urgencia médica en pediatría por el riesgo de destrucción articular y sus consecuentes secuelas a largo plazo. Si bien el principal microorganismo responsable identificado es Sau, las nuevas técnicas de laboratorio que utilizan biología molecular han llevado a la identificación de Kk como un agente infeccioso significativamente más importante de lo que se pensaba anteriormente, siendo un factor determinante a la hora de adecuar la antibioticoterapia.

CONCLUSIÓN

En nuestra experiencia, el panel JI fue de gran utilidad para la detección de microorganismos en LS respecto al cultivo, permitiendo documentar a Kk como primer germen causal de AS en la población estudiada. Se logró adecuar la terapia antimicrobiana en más del 70% de los pacientes estudiados, incluso ante resultados negativos.

AGRADECIMIENTOS:

A los integrantes del equipo de profesionales del Servicio de Infectología del H.I.A.E.P. Torre Valeria, Alancay Alejandra, Esposto Sofia, Sormani María Ines, Lovano Fiorella, Regalado Anastasia, Pichinenda Micaela, Fagnani Marcio, Uriarte Valeria, Garcia Mariel y Sosa María Fernanda, quienes colaboraron en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pääkkönen M, Peltola H. Management of a child with suspected acute septic arthritis. *Arch Dis Child* 2012;97(3):287-92.
2. Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(1):58-63.
3. Hoffman T, Kriger O, Cohen S, Gefen-Halevi S, Yahav D, Amit S. Real-Life Experience and Diagnostic Utility of the BioFire Joint Infection PCR Panel in Bone and Joint Infections: Analysis of a Prospective Validation Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(5):1437-1443.
4. Principi N, Esposito S. Kingella kingae infections in children. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:260.
5. Benito N, Martínez-Pastor JC, Lora-Tamayo J, Ariza J, Baeza J, Belzunegui-Otano J, Cobo J, Del-Toro MD, Fontecha CG, Font-Vizcarra L, Horcajada JP, Morata L, Murillo O, Nolla JM, Núñez-Cuadros E, Pigrau C, Portillo ME, Rodríguez-Pardo D, Sobrino-Díaz B, Saavedra-Lozano J. Executive summary: Ginuideles for the diagnosis and treatment of septic arthritis in adults and children, developed by the GEIO (SEIMC), SEIP and SECOT. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2024;42(4):208-214.
6. Berinson B, Spence L, Krivec L, et al. Performance and Hypothetical Impact on Joint Infection Management of the BioFire Joint Infection Panel: a Retrospective Analysis. *J Clin Microbiol*. 2023;61(8):e0059223.
7. Resumen presentado en Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología 2023, sesión de Pósters.
8. Principi N, Esposito S. Kingella kingae infections in children. *BMC Infect Dis*. 2015 Jul 7;15:260.
9. Gaillard T, Dupieux-Chabert C, Roux AL, Tessier E, Boutet-Dubois A, Courboulès C, Corvec S, Bémer P, Lavigne JP, El Sayed F, Marchandin H, Munier C, Chanard E, Gazzano V, Loiez C, Laurent F. A prospective multicentre evaluation of BioFire® Joint Infection Panel for the rapid microbiological documentation of acute arthritis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(7):905-910.