

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XIV Número 19, 2012 ISSN: 1817-5996

Versión digital: <http://www.sld.cu/sitios/reumatologia/temas.php?idv=23736>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualizaciones en la etiopatogenia de la artritis séptica

Hernández Cuellar María Victoria*, Torres Lima Ana María**, Hernández Cuellar Isabel María***

*Especialista de primer grado en Inmunología

** Especialista de segundo grado en Inmunología

*** Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Reumatología

Servicio Nacional de Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Docente 10 de Octubre. Facultad de medicina 10 de Octubre, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, La Habana, Cuba

RESUMEN

La artritis séptica es una infección que conlleva una inflamación articular y constituye una emergencia médica que puede destruir rápidamente la articulación causando un daño irreversible de la función articular. Aunque no es una patología común, la magnitud de este problema no ha variado sustancialmente en los últimos 25 años a pesar del desarrollo de mejores agentes antimicrobianos y de una notable mejoría de la atención médica. En este trabajo realizamos una revisión actualizada de los factores etiopatogénicos asociados a la artritis séptica para alertar que el correcto diagnóstico y tratamiento de esta patología mejoraría notablemente su pronóstico

Palabras claves: artritis séptica, inflamación articular

ABSTRACT

Septic arthritis infection with resulting inflammation within a joint is an emergency. Not only can it rapidly destroy a joint or irreversibly impair joint function, it may be fatal. In people of all ages, septic arthritis is usually caused by staphylococci (particularly *Staphylococcus aureus*). We elaborate several extracellular and cell-mediated factors that may be important virulence determinants in septic arthritis. The pathogenesis of acute septic arthritis is multifactorial and depends on the interaction of the host immune response and the adherence factors, toxins, and immunoavoidance strategies of the invading pathogen. By taking into account the steps of bacterial colonization, infection and induction of the host inflammatory response. This review will help us to gain a greater understanding of this joint disease.

Key words: Septic arthritis, pathogenesis, *Staphylococcus aureus*.

INTRODUCCIÓN

La artritis séptica es una infección que conlleva una inflamación articular y constituye una emergencia médica ya que puede destruir rápidamente la articulación y causar un daño irreversible de la función articular que puede ser fatal. La incidencia anual de artritis bacteriana varía entre 2 y 10 por 100 000 en la población general y puede alcanzar entre 30 y 70 por 100 000 en pacientes con artritis reumatoide o con prótesis en las articulaciones. En 35 a 50 % de los pacientes se produce una pérdida irreversible de la función articular. A pesar de existir mejores agentes antimicrobianos y una mejor atención hospitalaria, el índice de mortalidad por esta causa no ha variado sustancialmente oscilando entre 5 y 15 %.¹⁻⁶

La patogenia es multifactorial y depende de la interacción de la respuesta inmune del huésped y de factores de adherencia, toxinas, y estrategias de evitación inmunológicas asociadas al patógeno invasor de la articulación. Los acontecimientos más relevantes durante la infección son la entrada del microorganismo, la invasión y colonización de los tejidos del huésped, la evasión de la inmunidad del huésped, y el daño tisular o deterioro funcional. Algunos microorganismos producen enfermedad mediante la liberación de toxinas, incluso sin una extensa colonización de los tejidos del huésped por lo que la virulencia está determinada por las características de los microorganismos.⁷⁻¹¹ Desde el punto de vista microbiológico los principales patógenos que causan artritis

bacterianas agudas no gonocócicas son los gérmenes cocos Gram positivos y entre ellos el *Staphylococcus aureus* es el agente infeccioso más frecuente incluso en las prótesis articulares.

La interacción entre la bacteria y el huésped es de una importancia extrema en la iniciación y prolongación de la infección y el daño del cartílago. Existe un balance entre la respuesta inmune efectiva para eliminar el agente infeccioso del huésped y la hiperactivación de esta respuesta, que causa la mayor parte de la destrucción articular. Por lo tanto, en la actualidad se sugieren estudios que permitan utilizar agentes que controlen la respuesta inflamatoria asociados a los antimicrobianos.^{12, 17} En esta revisión discutimos los principales enfoques etiopatogénicos asociados a las artritis sépticas necesarios para lograr un mejor tratamiento y pronóstico de esta patología.

CRITERIOS DE REVISIÓN

Los estudios incluidos en esta revisión fueron identificados buscando en el PubMed utilizando las frases: artritis séptica y patogénesis. La búsqueda estuvo restringida a artículos en Inglés restringido a las publicaciones desde el año 2005-2012. Los artículos citados en esta revisión se basaron en la opinión de los autores respecto a su relevancia de acuerdo a los conceptos ilustrados.

DESARROLLO

La artritis séptica o artritis infecciosa se define como la colonización de un germen en una articulación que produce una reacción inflamatoria con tendencia a la supuración y destrucción articular. La artritis séptica aguda puede desarrollarse como resultado de diseminación hematógena, introducción directa del germen, o por extensión de un foco infeccioso contiguo.¹⁻⁶

La patogenia es multifactorial y depende de la interacción de la respuesta inmune del huésped y de factores de adherencia, toxinas, y estrategias de evitación inmunológicas asociadas al patógeno invasor de la articulación. Cualquier agente infeccioso puede ocasionar una artritis pero se utiliza el término artritis séptica para las artritis bacterianas no gonocócicas.^{1, 2, 4-8}

El agente etiológico más común en las artritis sépticas no gonocócicas es el *Staphylococcus aureus*. Este germen es el que más se encuentra en pacientes con antecedentes de artritis reumatoide y de diabetes mellitus. En segundo lugar encontramos, el *Streptococcus pyogenes* que se asocia a casos de artritis séptica en pacientes con enfermedades autoinmunes, infecciones cutáneas crónicas y traumas. También se han aislado estreptococos de los grupos B, G, C y F en pacientes inmunodeficientes, con diabetes mellitus, neoplasias o infecciones severas genitourinarias o gastrointestinales.^{1-4, 6, 9, 10, 11}

Las infecciones por bacilos Gram negativos sólo ocurren en un 10-20 % de los casos de artritis sépticas y se asocian a pacientes con historia de abuso de drogas endovenosas, edades extremas de la vida o inmunodeficientes en general. El microorganismo Gram negativo más frecuente es la *Pseudomonas aeruginosa* y la *Escherichia coli*. Los gérmenes

anaeróbicos corresponden a un pequeño número de casos, generalmente diabéticos y con prótesis articulares. En los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana el germen más frecuente que causa artritis séptica es el *Staphylococcus aureus*, aunque también se aíslan gérmenes oportunistas como *Streptococcus pneumoniae*, micobacterias y hasta hongos.^{1-3, 4, 6, 9, 10}

La evolución de una enfermedad infecciosa en un individuo implica una serie de interacciones complejas entre el microorganismo y el huésped. Los acontecimientos más relevantes durante la infección son la entrada del microorganismo, la invasión y colonización de los tejidos del huésped, la evasión de la inmunidad del huésped, y el daño tisular o deterioro funcional. Algunos microorganismos producen enfermedad mediante la liberación de toxinas, incluso sin una extensa colonización de los tejidos del huésped. Las características específicas de los microorganismos determinan su virulencia.^{7, 12}

Las respuestas inmunes adaptativas medidas por células T (Th 1) y humoral (Th 2) desempeñan un importante papel en la resolución y/o patogénesis de la artritis séptica aguda. Las células T entran a la articulación pocos días después de la infección. El rol de los linfocitos T CD 4 positivos en la destrucción articular ha quedado demostrado cuando la depleción in vivo de estas células conduce a una artritis moderada en los casos de artritis estafilocócicas experimentales. Estos linfocitos son activados específicamente por antígenos bacterianos en asociación a las células presentadoras de antígenos del huésped, o inespecíficamente en presencia de superantígenos bacterianos (ejemplo, toxina del síndrome del shock tóxico 1, es decir, TSST-1). La citoquina gamma interferón aumenta la frecuencia e intensidad de la severidad de la artritis séptica en modelos animales infectados por *Staphylococcus aureus* mientras que simultáneamente tiene un efecto protector de la septicemia.^{1, 4, 8, 10, 11} En realidad, el papel exacto de los linfocitos T en el daño tisular del huésped y en la eliminación de la infección está aún por dilucidarse.^{12, 13}

Desde el punto de vista inmunológico, una vez que las bacterias llegan a la articulación son capaces de proliferar rápidamente y activar una respuesta inflamatoria aguda. Inicialmente, las citoquinas inflamatorias del huésped incluyen interleuquina 1-beta e interleuquina 6, y son liberadas al fluido articular por las células sinoviales.^{1, 4, 9, 12, 13} Estas citoquinas activan la liberación de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva del hígado y se unen a las células bacterianas promoviendo la opsonización y la activación del sistema del complemento.¹⁴ También hay gran cantidad de células inflamatorias en la membrana sinovial en etapas tempranas de la infección. Ocurre la fagocitosis de las bacterias mediante los macrófagos, sinoviocitos y células polimorfonucleares y ello se asocia a la liberación de citoquinas inflamatorias que incluyen factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), interleuquina 8, factor estimulante de las colonias granulocito-macrófagos, y además aumentan los niveles de interleuquina 1 beta e interleuquina 6, que también son pro-inflamatorias. La presencia de infiltrado linfocitario articular evidencia el rol de la inmunidad celular (mediada por Th 1) y humoral (mediada por TH 2) en la patogenia de la artritis séptica.^{1, 4, 9, 12, 13}

La interacción entre la bacteria y el huésped es definitiva en la iniciación y prolongación de la infección y el daño del cartílago. Existe un balance sutil entre la respuesta inmune efectiva para eliminar el agente infeccioso del huésped y la hiperactivación de esta respuesta, que causa la mayor parte de la destrucción articular relacionada con la infección. Por lo tanto, en la actualidad se sugieren estudios minuciosos que permitan en un futuro utilizar agentes que controlen la respuesta inflamatoria asociados a los antimicrobianos para tratar las infecciones articulares.^{12, 13}

Existen algunas evidencias experimentales sobre la importancia que tienen las células fagocíticas mononucleares en su doble rol en la patogénesis de las artritis sépticas producidas por *Staphylococcus aureus*. Por una parte, la ausencia de macrófagos conduciría a una evolución favorable de la severidad de las lesiones artríticas, pero a la vez disminuiría la eliminación de la bacteria al interferir la fagocitosis monocito- macrófago y la presentación antigénica, lo que se traduciría en perpetuación y aumento de la gravedad de la sepsis. La mayor parte de las células sinoviales que participan en el proceso destructivo secundario a sepsis en la unión cartilago sinovium tienen la apariencia de macrófagos.^{15, 16}

Los macrófagos activados eliminan las bacterias por fagocitosis y generación de especies oxígeno reactivas, llegando a ser mejores células presentadoras de antígenos, y producen mediadores tales como citoquinas y factores de crecimiento que condicionan la reacción inflamatoria local. El resultado de estas acciones mediadas por macrófagos es la destrucción tisular. En realidad en la artritis séptica se encuentran macrófagos activados en tejido sinovial en etapa temprana y su cantidad se incrementa durante el proceso destructivo inflamatorio.^{15, 16}

Teniendo en cuenta estos hallazgos sobre el doble rol de las poblaciones monocitos—macrófagos en las artritis inducidas por *Staphylococcus aureus* algunos autores están recomendando para el futuro el uso de una combinación terapéutica de etoposide (un nuevo fármaco en estudio, que reduce la agresividad de la acción macrofágica) y antibióticos.^{13, 17}

La virulencia de las bacterias extracelulares se ha relacionado con diversos mecanismos que favorecen la invasión y colonización de los tejidos y que resisten la inmunidad innata. Estos incluyen a las proteínas adhesivas de la superficie bacteriana que favorecen la entrada a las células, los mecanismos antifagocíticos, y la inhibición del complemento o inactivación de sus productos. Por ejemplo, las cápsulas de muchas bacterias Gram positivas y Gram negativas contienen uno o más residuos de ácido siálico que inhiben la activación del complemento por la vía alternativa. Las bacterias con cápsulas de polisacáridos también resisten la fagocitosis y por lo tanto, son mucho más virulentas que cepas semejantes sin cápsulas. Con ello puede considerarse como las bacterias extracelulares al evadir algunos mecanismos de defensa del organismo pueden causar grandes daños tisulares.^{2, 18}

Los productos bacterianos tienen un rol patogénico reconocido en la artritis séptica. Mientras las proteínas de unión bacterianas promueven la colonización e inician el proceso infeccioso, una gran cantidad de productos bacterianos activan

la respuesta inmune del huésped e incrementan el daño tisular en los casos de artritis séptica. El *Staphylococcus aureus* posee una gran variedad de factores, que están implicados en la virulencia del huésped. Se ha comprobado en modelos experimentales murinos que numerosos de estos factores pueden aumentar la mortalidad y morbilidad asociada a la artritis séptica.^{2, 12, 16, 18-20}

Durante la artritis séptica aguda, el sistema inmune innato responde a la presencia de la pared de peptidoglicano del *Staphylococcus aureus*, para producir citoquinas pro-inflamatorias (tales como interleucina 1 beta, interleucina 6, e interferón gamma) y proteína C reactiva. El ADN bacteriano también provoca una intensa respuesta inflamatoria.^{13, 16, 18, 19-21}

Se ha demostrado que los superantígenos bacterianos tales como el TSST-1 del estafilococo y las enterotoxinas, juegan un papel de gran importancia en la potente activación de la respuesta inflamatoria del huésped, y por tanto, su presencia está asociada a mayores tasas de mortalidad, exacerbación de la invasión de células inflamatorias, liberación de citoquinas y degradación del tejido articular.¹³

Los superantígenos actúan uniéndose a las regiones laterales conservadas de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad clase II y los receptores de células T. Un superantígeno puede activar del 2 al 20 % de todos los linfocitos T.^{12, 13} Estas células T activadas son capaces de aumentar notablemente la liberación de citoquinas tales como interleucina 2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa.^{12, 13} Esta superproducción causa una toxicidad sistémica significativa y suprime las respuestas inmunes adaptativas e inhibe la diferenciación de las células plasmáticas. Las células T estimuladas proliferan y luego desaparecen rápidamente, lo que se asocia probablemente a un fenómeno de apoptosis.^{4, 12, 13} Por tanto, puede ocurrir una inmunosupresión secundaria a una depleción de células T. Las células B humanas también son estimuladas por esos superantígenos estafilocócicos.^{4, 12, 13}

Los superantígenos microbianos son una familia de exotoxinas de naturaleza proteica que comparten la capacidad de desencadenar una activación aberrante y excesiva de células T. Tienen un importante papel en la etiopatogenia de las enfermedades infecciosas ya que son causas de síndrome de shock séptico. Solamente el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus pyogenes* producen 19 superantígenos diferentes. El futuro tratamiento de las enfermedades infecciosas estará inevitablemente basado en bloquear la superantigenicidad.^{12, 13, 22}

Otras toxinas estafilocócicas también pueden contribuir al proceso infeccioso; un ejemplo es la alfa-hemolisina que se considera un mediador significativo de la virulencia en la artritis.^{12, 13} Se secreta como un monómero que se une a las membranas del huésped y cuando se une a los eritrocitos humanos puede mediar la lisis celular durante la infección.^{13, 21} Esta hemolisina también promueve la coagulación sanguínea, la adhesión de neutrófilos y la agregación plaquetaria.^{13, 21} La alfa-hemolisina puede formar canales en las células nucleadas (como las endoteliales) a través de los cuales pasan libremente los iones de calcio^{13, 21} y ello conduce a trastornos del proceso vasoregulatorio e inflamatorio, lo que se evidencia en las infecciones severas. La alfa hemolisina también interfiere con la replicación del ADN linfocitario. Estos múltiples efectos de

esta toxina contribuyen a los trastornos vasculares y a la inmunodeficiencia observada secundaria a las infecciones estafilocócicas.¹⁸

Las propiedades patogénicas de la alfa hemolisina ocurren combinadas con la presencia de otra toxina estafilocócica, la gamma-toxina leucocito-específica. Esta toxina lisa específicamente a los leucocitos, y por tanto contribuye a inhibir la respuesta inmune del huésped y permite la persistencia de la infección estafilocócica. Por tanto, los efectos combinados de la hemolisina y las leucotoxinas, aumentan la capacidad del *Staphylococcus aureus* para causar artritis sépticas. Cuando la infección no es eliminada por el sistema inmune el *Staphylococcus aureus* puede existir a expensas de sus factores de virulencia y estrategias para evadir la respuesta inmune, que incluyen, ocultarse en el interior de una biopelícula o producir una gruesa capa antifagocítica.¹⁸

La dificultad en tratar la artritis séptica y la capacidad de la bacteria para evadir la respuesta inmune del huésped reside en los numerosos mecanismos de defensa del estafilococo. La proteína A está unida covalentemente a la capa externa del peptidoglicano de las paredes celulares de la bacteria. Este receptor se une a la porción Fc de la inmunoglobulina G y presenta el fragmento Fab del anticuerpo al medio exterior. Por tanto, la porción Fc no está disponible para unirse al complemento ni a los leucocitos polimorfonucleares y por ello, se interfiere la opsonización y fagocitosis del estafilococo. Esto se ha demostrado en modelos animales e in vitro. En consecuencia, la proteína A en la artritis séptica por *Staphylococcus aureus* constituye un factor de virulencia que causa mayor inflamación y destrucción del cartílago.^{13, 18, 19}

La cápsula polisacárida del *Staphylococcus aureus* también puede interferir la opsonización y fagocitosis. Se ha demostrado experimentalmente que las cepas sin encapsular y microencapsuladas, presentan un ritmo mayor de eliminación que las cepas totalmente encapsuladas. Por lo tanto, siempre se ha cuestionado el rol de los polisacáridos capsulares en la opsonización y fagocitosis.^{2, 18} Al parecer, una vez que estos microorganismos se adhieren a las superficies sólidas (como el hueso) ,tanto in vitro como in vivo, el estafilococo produce grandes cantidades de células asociadas a la cápsula, mucho más que al crecer el microorganismo en medio líquido de cultivo.^{13, 19} Los serotipos 5 y 8 son los que más crecen a expensas de la cápsula durante la fase post-exponencial al crecimiento (es decir, después de la adhesión y colonización) y esta cápsula también contribuye a la supervivencia intracelular bacteriana.^{16, 19, 20} Esta sobreproducción de polisacáridos capsulares, hace más resistente al *Staphylococcus aureus* frente a los tratamientos antibióticos y a la respuesta inmune del huésped.¹⁸

La membrana sinovial carece de un límite biológicamente definido bajo el sinovium que está muy bien vascularizado y esto permite fácilmente la entrada de una bacteria por vía hematogena, ya sea por introducción directa o por extensión de una infección contigua. Una vez que la bacteria llega al estrecho espacio articular, el escaso fluido existente permite la adherencia e infección bacteriana. La colonización bacteriana también puede favorecerse si ha ocurrido un daño o traumatismo articular reciente. En este medio, la producción de proteínas extracelulares derivadas de la matriz que permite la conservación biológica articular tales como la fibronectina,

pueden promover la adherencia bacteriana y la progresión de la infección. La virulencia y el tropismo de los microorganismos, combinado con la resistencia o susceptibilidad del sinovium a la invasión bacteriana, son los principales factores determinantes para la infección articular. Los *Staphylococcus aureus* y los *Streptococcus spp* son ejemplos de bacterias que presentan una alta selectividad para el sinovium y probablemente esto esté relacionado con las características de adherencia y de producción de toxinas de estos gérmenes.^{16, 19, 20} Cuando la infección no es eliminada rápidamente, la potente activación de la respuesta inmune con los altos niveles asociados de citoquinas y especies oxígeno reactivas conduce a la destrucción articular. Las elevadas concentraciones de citoquinas aumentan la liberación de enzimas metaloproteinasas de la matriz (incluyendo estromelina y gelatinasas A y B) y otras enzimas degradantes del colágeno. Cuando se usan anticuerpos monoclonales o esteroides que atenúan estas citoquinas, se minimiza la degradación del cartílago. La articulación también se daña por la liberación de enzimas lisosomales y toxinas bacterianas.^{1, 2} Las primeras estructuras en degradarse son los proteoglicanos del huésped y posteriormente el colágeno. La respuesta de los polimorfonucleares, con la subsiguiente liberación de estas enzimas proteolíticas, puede conducir a una permanente destrucción del cartílago intrarticular y pérdida del hueso subcondral en un período de tiempo tan escaso como tres días. Las metaloproteinasas y la respuesta inflamatoria inducida por el antígeno pueden persistir y continuar dañando la arquitectura articular aún después de haber sido resuelta la infección.^{9, 3, 4, 6}

En resumen, la infección por *Staphylococcus aureus* provoca una intensa respuesta inmune nativa, liberación de citoquinas, y una gran activación de linfocitos T. Este patógeno utiliza una serie de mecanismos de evasión de la respuesta inmune, mientras que simultáneamente el sistema inmune del huésped causa un intenso daño a sus propios tejidos y a los vasos sanguíneos en el área de infección. Este daño causa compromiso circulatorio local y del sistema inmune. La intensa activación de los linfocitos T eventualmente resulta en apoptosis y debilidad del sistema inmune, permitiendo a la bacteria producir una mantenida y destructiva infección. A pesar de que ya se han demostrado numerosos productos que incrementan el daño articular en la artritis séptica aguda, existen aún numerosos factores asociados a la virulencia del *Staphylococcus aureus* que no han sido probados científicamente, por lo que aparecerán en el futuro nuevos productos de este germen relacionados con el desarrollo de las artritis sépticas.^{1, 2, 9, 11, 16, 17, 19, 23- 31}

Estas consideraciones deben tenerse en cuenta porque aunque su importancia es mayor en las sepsis generalizadas, el hecho de que predomine la presencia del *Staphylococcus aureus* entre los microorganismos que ocasionan artritis séptica; demostrado en numerosos trabajos realizados por diferentes autores,^{4, 9, 25, 29- 37} debe alertarnos ante la decisión de administrar siempre un antibiótico de amplio espectro que evite mayores complicaciones.

CONCLUSIONES

La patogenia de la artritis séptica es multifactorial y depende de la interacción de la respuesta inmune del huésped y de factores de adherencia, toxinas, y estrategias de evitación inmunológicas asociadas al patógeno invasor. En la actualidad

se sugieren estudios que permitan utilizar agentes que controlen la respuesta inflamatoria asociados a los antimicrobianos. El agente etiológico más común en las artritis sépticas no gonocócicas es el *Staphylococcus aureus*. La infección por este germen provoca una intensa respuesta inmune nativa, liberación de citoquinas, y una gran activación de linfocitos T. Este patógeno utiliza mecanismos de evasión de la respuesta inmune, mientras que simultáneamente el sistema inmune del huésped causa un intenso daño a sus propios tejidos y a los vasos sanguíneos en el área infectada. Este daño ocasiona compromiso circulatorio local y del sistema inmune. La intensa activación de los linfocitos T eventualmente resulta en apoptosis y debilidad del sistema inmune, permitiendo a la bacteria producir una mantenida y destructiva infección. El predominio de la presencia del *Staphylococcus aureus* entre los microorganismos que ocasionan artritis séptica debe orientar la terapéutica hacia la administración de un antibiótico de amplio espectro que evite importantes complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riley J., Smith L., Schurman D.J. Septic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 33(4): 533-41.
2. Williams R.J., Smith L., Schurman D.J. Septic Arthritis. *Arth and Rheum*. 2005; 33(4): 533-41.
3. Zeller J.L., Lynn C., Glass R.M. Septic Arthritis. *JAMA* 2007; 297:1.
4. Dubost JJ, Soubrier M, Sauvezie B. Pyogenic arthritis in adults. *Joint Bone Spine*. 2000; 67(1):11-21
5. Ogunlusi JD, Ogunlusi OO, Oginni LM, Olowookere JA. Septic arthritis in a Nigerian tertiary hospital. *Iowa Orthop J*. 2006; 26: 45-7
6. Pertuiset E. [Acute septic arthritis] *Rev Prat*. 2007 May 15; 57(9):37-41.
7. Ross J.J. Septic arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2005; 19(4): 799-817.
8. Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med*. 2011 Aug; 18(8):781-96.
9. Sadowski C.M., Gabay C. Septic Arthritis. *Rev Med Suisse*. 2006; 2(57): 2- 3.
10. Abid N., Bhatti M. Septic arthritis in a tertiary care hospital. *A J Pak Med Assoc*. 2006; 56(3): 95-8.
11. Duggal L, Khosla P. Etiological presentation of inflammatory arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2011 Feb; 59: 87-90.
12. Colectivo de autores *Inmunología Celular y Molecular*. 2da Parte. 2006. La Habana. Capítulo 16. Inmunidad frente a los microorganismos. Sección IV La inmunidad en la defensa y la enfermedad: 380- 84.
13. Mathews C.J., Weston V.C., Kingsley G.H., Coakley G. Future management of septic arthritis. *Future Rheumatology*. 2008; Febr. 3(1): 23- 27.
14. Ernst AA, Weiss SJ, Tracy LA, Weiss NR. Usefulness of CRP and ESR in predicting septic joints. *South Med J*. 2010 Jun; 103 (6):522-6.
15. Breedveld FC, Lafeber G. Phagocytosis and intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear cells from synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr And Rheuma*. 2005; 29(2): 166-73.
16. Kanangat S, Postlethwaite A, Hasty K, Kang A, Smeltzer M, Appling W, Schaberg D. Induction of multiple matrix metalloproteinases in human dermal and synovial fibroblasts by *Staphylococcus aureus*: implications in the pathogenesis of septic arthritis and other soft tissue infections. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(6): R176
17. Kauss T., Moynet D., Rmbert J. Rutoside decreases human macrophage-derived inflammatory mediators and improves clinical signs in adjuvant-induced arthritis. *Arth Resear And Thera*. 2008; 10: R 19.
18. Cassat JE, Lee CY. Investigation of biofilm formation in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Methods Mol Biol*. 2007; 391: 460-77.
19. Campbell S. J., Deshmukh H. S., Nelson C. L., In-Gyu Bae, Stryjewski M. E., Federspiel J J., Genotypic Characteristics of *Staphylococcus aureus* Isolates from a Multinational Trial of Complicated Skin and Skin Structure Infections. *J.Clin Microbiol*. 2008; 46(2): 34- 40.
20. Josefsson Elisabet, Juuti Katri, Bokarewa Maria, Kuusela Pentti. The Surface Protein Pls of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Is a Virulence Factor in Septic Arthritis. *Infect Immun*. 2005 May; 73(5): 2812– 2817.
21. Chang WS, Chiu NC, Chi H, Li WC, Huang FY. Comparison of the characteristics of culture-negative versus culture-positive septic arthritis in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005; Jun; 38(3):189- 93.
22. Oettinger CW, D'souza MJ. Microencapsulated drug delivery: a new approach to pro-inflammatory cytokine inhibition. *J Microencapsul*. 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]
23. Davis D. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. 2005; 35: 79- 96.
24. Cheryl M. Treatment of septic arthritis. *Can Med Assoc J* 2007; 177(8): 45- 53.
25. Ward J., Cohen A, S., Bauer W. The diagnosis and therapy of suppurative arthritis. *Arthr And Rheum* 2005; 3(6): 522-35.
26. Mac Kenzie I., Lever A. Management of sepsis. *BMJ* 2007;335: 929-32.
27. Mathews C.J., Kinngstey G., Field M. Management of septic arthritis: a systematic review. *Ann Reum Dis*. 2007; (66): 67- 72.
28. Coakley G., Mathews C., Field M., Jones A., Kingsley G., Walker D., Phillips M., et.al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology*. 2006; 45(8): 13- 5.
29. Ross J. J. , Davidson L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septic arthritis: an emerging clinical syndrome. *Rheumatol*. 2005; 44(9): 12.
30. Beam JW, Buckley B. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Prevalence and Risk Factors. *J Athl Train*. 2006; 41(3):337-40.
31. Vostrel P, Legout L, Hoffmeyer P. [Septic arthritis (non gonococcal) of the adult: practical aspects] *Rev Med Suisse*. 2006; 2(92):2924-30.

32. Kaandorp C.J., Kirjnen P., Bernelot H.J., Habbema J. *The outcome of bacterial arthritis. A prospective community-based study. Arth And Rheum.* 2005; 40(5): 884-92.
33. Li S.F., Cassidy C., Chang C., Gharib S., Torres J. *Diagnostic utility of laboratory test in septic arthritis. Emerg Med Jour.* 2007; 24: 62- 4.
34. Wei-Yao Wang, Shih-Yi Lee, Tzong-Shi Chiueh, and Jang-Jih Lu. *Molecular and Phenotypic Characteristics of Methicillin-Resistant and Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus Isolates from Patients with Septic Arthritis . J Clin Microbiol.* 2009; 47(11): 3617–23.
35. Konno A, Kanno M, Suzuki E, Kashiwabara T, Ishikawa A, Fujiyama J. *Self-limited septic arthritis caused by Staphylococcus aureus. Pediatr.Int.* 2010; 52(3):496-8.
36. De Leo FR, Diep BA, Otto M. *Host defense and pathogenesis in Staphylococcus aureus infections. Infect.Dis.Clin.North Am.* 2009 Mar; 23(1):17-25.
37. Gjertsson I, Jonsson IM, Peschel A, Tarkowski A, Lindholm C. *Formylated peptides are important virulence factors in Staphylococcus aureus arthritis in mice. J.Infect.Dis.* 2012; 205 (2):305-11.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 11 de marzo

Aprobado: 23 de abril

Contacto para correspondencia: Dra. María Victoria Hernández Cuellar

E-mail: mvh@infomed.sld.cu

Calle 21 # 1451 Apto.4 Esquina 28 Vedado, Plaza, Ciudad Habana