

Osteomielitis: abordaje diagnóstico terapéutico

Osteomyelitis: diagnostic therapeutic approach

Luis Francisco Llerena Freire, MD^{1*}, <https://orcid.org/0000-0002-8383-4099>, Jhonatan Miguel Guaman Gavilanes, MD², <https://orcid.org/0000-0002-8390-371X>, Yesenia Soledad Suárez Caillagua, MD³, <https://orcid.org/0000-0001-8685-0724>, Josué Andrés Martínez López, MD⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4909-9681>, Shirley Julissa Sinchiguano Velasco, MD⁵, <https://orcid.org/0000-0001-6644-7372>, Andrea Maricela Aldaz Vargas, MD⁶, <https://orcid.org/0000-0001-8786-1265>, Daysi Jhomara Acurio Chingo, MD⁷, <https://orcid.org/0000-0003-1277-7485>, Johanna Cristina Lozada Cadme, MD⁷, <https://orcid.org/0000-0003-0269-2728>, Andrea Verónica Castillo Ramírez, MD¹, <https://orcid.org/0000-0002-3478-6238>

¹Médico Residente. Servicio de Traumatología. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital General Ambato. República del Ecuador.

²Médico Residente. Servicio de Pediatría. Hospital General Ambato. República del Ecuador.

³Médico Rural. Centro de Salud Archidona. República del Ecuador.

⁴Médico Rural. Puesto de salud La Canela-Zamora Chinchipe. República del Ecuador.

⁵Médico Rural. Centro de Salud Arosemena Tola. República del Ecuador.

⁶Médico Residente. Servicio de Emergencia. Hospital Básico Pelileo. República del Ecuador.

⁷Médico Rural. Puesto de salud Puruhuyay San Gerardo: Riobamba. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Luis Francisco Llerena Freire, Médico Residente. Servicio de Traumatología. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital General Ambato. República del Ecuador. Teléfono: 0998963913 E-mail: pancho_llerena@hotmail.com

Resumen

La osteomielitis es una patología infecciosa de carácter inflamatorio del hueso, la cual es más frecuente observar en pacientes de países en vías de desarrollo, esta representa un problema de salud pública debido a la elevada morbilidad asociada a la potencial incapacidad en la persona a causa de la enfermedad. Por lo cual, de no ser tratada de forma adecuada tiene efectos devastadores y un pronóstico sombrío para el individuo afectado. Los agentes causales de la osteomielitis por lo general están relacionados con ciertos factores de riesgo que favorecen el crecimiento de un microorganismo en particular. Entre los agentes infecciosos más comúnmente asociados con la enfermedad se encuentran agentes bacterianos como el *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Sin embargo, en algunos casos, en especial cuando hay algún tipo de compromiso del sistema inmunitario o enfermedades crónicas debilitantes, los agentes etiológicos implicados pueden ser bacterias atípicas o agentes micóticos. El protocolo terapéutico a utilizar dependerá ante todo de la correcta clasificación y estadio de la enfermedad, siendo necesario utilizar en la fase aguda inicial tratamiento antibiótico empírico con agentes farmacológicos sistémicos que tengan efecto y buena penetración en el tejido óseo. En algunos casos es necesario también el uso de tratamiento farmacológico local por medio de sistemas e implantes biodegradables y no biodegradables, adicional a un abordaje de desbridamiento quirúrgico.

Palabras Clave: osteomielitis, infección, hueso, antibiótico, microorganismo.

Abstract

Osteomyelitis is an infectious and inflammatory disease of the bone, which is more frequent in patients from developing countries; this represents a public health problem due to the high associated morbidity and the potential disability in affected subjects. Therefore, if not treated adequately, it

has devastating effects and a gloomy prognosis. The causative agents of osteomyelitis are usually related to certain risk factors that favor the growth of a particular microorganism. Among the infectious agents most commonly associated with the disease are bacterial agents such as *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. However, in some cases, especially when there is an immune system compromise or chronic debilitating diseases, the etiologic agents involved may be atypical bacteria or fungi. The therapeutic protocol to be used will depend on the correct disease classification and stage, being necessary to use in the initial acute phase empirical antibiotic treatment with systemic pharmacological agents that have effect and good penetration in bone tissue. In some cases, it is also necessary to use local pharmacological treatment specifically biodegradable and non-biodegradable systems and implants, in addition to a surgical debridement approach.

Keywords: osteomyelitis, infection, bone, antibiotic, microorganism.

Introducción

La osteomielitis consiste en un proceso infeccioso e inflamatorio del hueso, pudiendo verse afectada la corteza, el periostio y la porción medular ósea, el cual puede ser causado por bacterias formadoras de pus, micobacterias u hongos¹, esto conlleva a la necrosis y destrucción del tejido óseo². La osteomielitis es una enfermedad heterogénea en su fisiopatología, presentación clínica y manejo, esta puede extenderse por contigüidad de un sitio de infección de tejidos blandos y articulaciones adyacentes, por vía hematogena, siembra o inoculación directa de bacterias en el hueso como resultado de traumatismo o cirugía^{3,4}. El diagnóstico y tratamiento de la osteomielitis ha mejorado en las últimas décadas y una clasificación sistemática ayuda a definir planes de tratamiento⁵.

El agente causal más frecuentemente asociado a la osteomielitis es el *Staphylococcus aureus*, las infecciones producidas por el *Staphylococcus epidermidis* (*Staphylococcus coagulasa* negativo) se observan principalmente en pacientes expuestos a la colocación de implantes corporales, la *Pseudomona aeruginosa* está relacionada con la aparición de osteomielitis en el paciente con pie diabético, mientras que las infecciones micóticas asociadas al desarrollo de osteomielitis por lo general ocurren en el paciente inmunodeprimido⁶. Las manifestaciones clínicas son poco precisas e incluyen fiebre, escalofríos, dolor crónico, presencia de fistulas, entre otros; al examen físico puede evidenciarse inestabilidad articular, eritema localizado y signos de flogosis. Cada una de estas manifestaciones se presentara en mayor o menor medida dependiendo de si la osteomielitis se encuentra en fase aguda o en fase crónica⁷.

El tratamiento adecuado de la osteomielitis dependerá en gran medida de la capacidad presentada por el antibiótico de elección de penetrar en el tejido óseo, lo ideal en todos los casos es obtener una muestra para cultivo donde se pueda identificar el patógeno y la sensibilidad presentada por el mismo y así optar por un tratamiento farmacológico individualizado para cada paciente⁸. Este tratamiento puede llegar a variar en los casos de osteomielitis aguda, en el cual la duración del mismo oscila entre 4 a 6 semanas y puede acompañarse de otros procedimientos como desbridamiento y limpieza quirúrgica; por su parte en la osteomielitis crónica la antibioticoterapia dura en promedio un periodo de entre 3 a 6 meses; en estos casos siempre debe ir acompañado de desbridamiento quirúrgico, uso de antibióticos a nivel sistémico (por vía oral o parenteral) y el uso de dispositivos de liberación del fármaco de acción local⁹.

Por lo antes expuesto el objetivo de esta revisión bibliográfica es describir los hallazgos más recientes en relación con la osteomielitis, con un enfoque especial en el tratamiento a base del uso de la antibioticoterapia tanto local como sistémica.

Osteomielitis

La osteomielitis fue descrita en 1852 por el médico investigador Édouard-Pierre-Marie Chassaignac y consiste en un proceso infeccioso e inflamatorio del hueso, donde se ve afectada la corteza, el periostio y la porción medular ósea; es causado por bacterias formadoras de pus, micobacterias o por hongos¹ y desencadena en la necrosis y destrucción del tejido óseo². Las bacterias pueden llegar al hueso mediante inoculación directa posterior a heridas traumáticas, diseminación a través de un foco adyacente afectado por artritis séptica o celulitis, o mediante vía hematogena¹⁰, la osteomielitis es una causa importante de discapacidad permanente en niños y adultos a nivel mundial¹¹.

Epidemiología

En los países con altos ingresos económicos la osteomielitis aguda ocurre en aproximadamente 8 por cada 100.000 niños por año¹². Sin embargo, esta patología es mucho más frecuente en países subdesarrollados. En relación al sexo, la frecuencia de la enfermedad es 2:1 a favor del sexo masculino. La osteomielitis se considera una enfermedad con una

alta tasa de secuelas, en especial en países de bajos recursos económicos, en los cuales los pacientes pueden llegar a desarrollar una enfermedad avanzada, crónica y asociada a complicaciones clínicas importantes y en algunos casos evolucionar hasta la muerte del paciente¹⁰. En la osteomielitis aguda generalmente se ven afectados las metafisis de huesos largos, con predominio especial del fémur (30%), tibia (22%) y húmero (12%). La mayoría de estos casos son unifocales mientras que las infecciones multifocales se observan más frecuentemente en el recién nacido¹³.

En los adultos es una patología menos frecuente y se encuentra mayormente asociada a factores de riesgo como traumatismos con alta probabilidad de infección, siendo la osteomielitis inducida por traumatismo la causa más común, con tasas de infección en fracturas abiertas de huesos largos que oscilan entre el 4% y el 64%, mientras que las tasas de recurrencia después de una infección ósea se han reportado en 20% a 30%. Por otro lado, las infecciones protésicas articulares representan una entidad relativamente nueva de osteomielitis, su incidencia oscila entre 1,5-2,5%, aunque se han reportado tasas de hasta 20% luego de la revisión quirúrgica¹².

Factores de riesgo

Existen ciertos factores predisponentes los cuales hacen a la persona más propensa al desarrollo de osteomielitis, estos factores los podemos dividir en dos grandes grupos: los sistémicos y los locales^{2,7}.

- Factores de riesgo sistémicos: uso de nicotina (es el factor de riesgo sistémico más importante para la adquisición de la enfermedad), obesidad, desnutrición, diabetes mellitus, artritis reumatoide, úlceras por presión, alergias contra los componentes del implante, edad y grado de inmunidad del paciente, uso de drogas intravenosas, hipoxia crónica, alcoholismo, procesos cancerosos, falla renal o hepática.
- Factores de riesgo locales: traumatismo, hipoperfusión del área donde ocurre el traumatismo (arteriopatía oclusiva), estasis venosa, linfaedema crónico, arteritis, fibrosis, cicatrización severa de una cirugía previa, colocación de implantes quirúrgicos.

Etiología

El agente causal más frecuentemente asociado a la osteomielitis es el *Staphylococcus aureus*, bacteria gram positiva la cual se encuentra frecuentemente en las superficies cutáneas y mucosas del cuerpo¹⁴. Las infecciones producidas por el *Staphylococcus epidermidis* (*Staphylococcus coagulasa* negativo) se observan más frecuentemente en pacientes expuestos a la colocación de implantes corporales¹⁵, en el caso del desarrollo de la osteomielitis postquirúrgica, postraumática, de origen nosocomial y de evolución crónica por lo general son los bacilos gram negativos los que están asociados con estos procesos¹⁶. La *Pseudomona aeruginosa* está relacionada con la aparición de osteomielitis en el paciente con pie diabético, mientras que la afectación por parte de microorganismos anaerobios se observa con mayor frecuencia en pacientes con lesiones cercanas a la cavidad oral, pacientes con úlceras por presión, pie diabético isquémico y

lesiones producidas por mordeduras. Finalmente cabe mencionar que las infecciones micóticas asociadas al desarrollo de osteomielitis por lo general ocurren en el paciente inmunodeprimido, dentro de estos agentes causales encontramos con mayor frecuencia a la *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*⁶ (Tabla 1).

Tabla 1. Espectro bacteriano de la osteomielitis

Patógeno	Porcentaje (%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a metilina (MRSE)	13 %
Enterococcus	7,0 %
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (MRSA)	6,0 %
Enterobacteriaceae	5,45 %
<i>Pseudomona spp.</i>	5,0 %
Otros	4,6 %

Fisiopatología

La osteomielitis como ya se mencionó previamente se debe a diversos agentes infecciosos que ingresan y se diseminan por diferentes mecanismos, la evolución de la enfermedad desde la fase aguda hasta la crónica origina diferentes características patológicas las cuales pueden variar según la edad del paciente¹⁷. Los agentes causales pueden llegar mediante la siembra hematológica, la inoculación directa o la contaminación en el aire. La osteomielitis fúngica es más probable que resulte de una infección micótica diseminada que de la inoculación directa del hueso. A su vez, este proceso infeccioso se puede diseminar por diferentes vías²:

- Osteomielitis secundaria a un foco contiguo de infección (por ejemplo, después de un traumatismo, cirugía o inserción de una prótesis articular).
- Osteomielitis secundaria a la propagación hematológica de la infección, el cual representa el principal mecanismo en la osteomielitis vertebral y en los niños.
- Osteomielitis secundaria a un foco contiguo de infección asociada con insuficiencia vascular, la cual se presenta principalmente en pacientes con diabetes mellitus y/o enfermedad vascular periférica

Como ya se mencionó previamente, el *Staphylococcus aureus* representa uno de los principales agentes causales responsables de osteomielitis, este microorganismo cuenta con adhesinas que le permiten adherirse al tejido óseo y componentes de la matriz ósea¹⁸. La expresión de moléculas de adhesión de unión al colágeno permite la unión del patógeno al cartílago; durante la infección aguda, los fagocitos intentan contener microorganismos invasores y, en el proceso, generan radicales libres tóxicos y liberan enzimas proteolíticas que pueden producir lisis de los tejidos circundantes¹⁹. El pus resultante de la respuesta inflamatoria se extiende a los canales vasculares, elevando la presión intraósea y afectando

el flujo sanguíneo. Con la progresión a un estado crónico, la necrosis isquémica del hueso produce la separación de los fragmentos no vascularizados y a esto se lo conoce como secuestro óseo²⁰. Los microorganismos evitan los mecanismos defensivos del sistema inmunitario del huésped y de los antibióticos a través de una multiplicidad de mecanismos que incluyen sobrevivir en un estado latente dentro de los osteoblastos, desarrollar una capa de biofilm protectora y adquiriendo una tasa metabólica muy lenta².

Clasificación de la osteomielitis

No existe una clasificación universalmente aceptada para la osteomielitis y esto se debe a la presentación multifacética de la enfermedad, cada especialista médico puede preferir una clasificación diferente de la osteomielitis ya que cada uno de ellos puede enfrentarse a una faceta diferente de la enfermedad²¹.

Clasificación según estadio clínico

Es importante definir la duración de la infección en el paciente con osteomielitis ya que el manejo de esta patología dependerá de acuerdo a su cronicidad. Por lo general la osteomielitis aguda puede ser tratada solo con antibioticoterapia, mientras que la osteomielitis crónica siempre requiere un tratamiento combinado con antibiótico y cirugía²².

Osteomielitis aguda

En términos generales es aquella cuyo proceso infeccioso y afectación ósea tiene una duración menor de 2 semanas¹⁰, la osteomielitis aguda puede desarrollarse después de una bacteriemia, principalmente en niños prepúberes y en pacientes ancianos y su detección temprana es crucial dado que un retraso en el diagnóstico de solo 4 días es un factor de riesgo para secuelas a largo plazo².

La mayor parte de la osteomielitis en edad pediátrica se origina como una infección del torrente sanguíneo, la ruta de entrada puede ser el tracto respiratorio, aquí están implicados en especial agentes como el *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, mientras que la piel puede ser un puerto de entrada común para *S. aureus*. Con menos frecuencia, la osteomielitis aguda se propaga desde tejidos contiguos o desde la inoculación directa después de un traumatismo o cirugía²³.

Osteomielitis subaguda

Se habla de osteomielitis subaguda cuando la duración de la patología oscila entre las 2 semanas y los tres meses¹⁰.

Osteomielitis crónica

La osteomielitis crónica se define como una infección ósea con presencia de osteonecrosis, se clasifica de esta manera cuando la persistencia de la infección es mayor a tres meses¹⁰. Se asocia con la formación de una gran área de hueso muerto no vascularizado y secuestro óseo², puede presentarse como una enfermedad recurrente o intermitente, con periodos de inactividad y duración variable. Los pacientes suelen recaer posterior a una terapia aparentemente exitosa. El agente causal más frecuentemente asociado con la enfermedad crónica es el *Staphylococcus aureus*, sin embargo, últimamente se ha observado un aumento en los casos producidos por las *Enterobacteriaceae* y la *Pseudomona spp.*¹.

Clasificación según su patógenesis

Osteomielitis exógena

La osteomielitis exógena resulta de la inoculación directa de bacterias en el hueso la cual ocurre posterior a un traumatismo o intervención quirúrgica, está relacionada con el uso de dispositivos o cuerpos extraños, como complicación del reemplazo articular (infección articular periprotésica), después del uso de medios de fijación interna o luego del uso de medios de fijación externa. En el caso del desarrollo de este tipo de osteomielitis la persona debe ser manejada quirúrgicamente acompañado de terapia antimicrobiana prolongada²².

Osteomielitis hematógena

Este tipo de osteomielitis se caracteriza porque los agentes causales de la misma se acumulan en la cavidad medular ósea, formando así un foco infeccioso. En los huesos largos, la región que está más predispuesta a la infección es la metáfisis, porque tiene un flujo sanguíneo lento. La metáfisis también es propensa a la infección porque existe una discontinuidad en el revestimiento endotelial de las paredes de los vasos metafisarios, los espacios en los vasos metafisarios permiten que las bacterias escapen del torrente sanguíneo a la cavidad medular. En los huesos planos, las regiones equivalentes donde las infecciones tienden a originarse son las uniones cartilaginosas óseas¹¹.

En la osteomielitis hematógena, los agentes causales ingresan a través de una vía de entrada remota para posteriormente diseminarse por vía sanguínea y eventualmente producir la patología, este tipo afecta con mucha más frecuencia a las poblaciones pediátricas¹¹.

Osteomielitis secundaria a un foco contiguo

Las infecciones que se originan en los tejidos blandos y las articulaciones pueden propagarse de forma contigua al hueso, esto ocurre a menudo en el contexto de insuficiencia vascular, como en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica, en los cuales hay una respuesta inmune disminuida secundaria a la mala perfusión de la región infectada. En estos pacientes, las extremidades inferiores son las más afectadas, ya que hay neuropatía periférica asociada, lo que predispone a microtraumas repetidos²⁴.

En el caso de pacientes con diagnóstico previo de diabetes se deben realizar consideraciones especiales, las infecciones del pie diabético están definidas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) como la presencia de inflamación (p. Ej., enrojecimiento, calor, hinchazón o induración, sensibilidad, dolor y secreción purulenta) en cualquier herida del pie que puede ocurrir debido a la propagación de diversos patógenos a un sitio de la herida, como una úlcera en el pie. Se ha demostrado que la osteomielitis ocurre en el 20% al 29% de la infecciones por pie diabético y puede conllevar a múltiples complicaciones, incluida la amputación de una extremidad en gran parte de los casos²⁵.

Osteomielitis por inoculación directa

La siembra directa de bacterias en el hueso puede ocurrir como resultado de fracturas abiertas, inserción de implantes metálicos o prótesis articulares, mordeduras humanas o animales y heridas por punción¹¹.

Clasificación según anatomía y comorbilidades

Este sistema de estaficación fue descrito por Cierny–Mader y permite la estratificación de la osteomielitis de huesos largos para un adecuado manejo quirúrgico, este tipo de clasificación es útil para determinar el tratamiento de la osteomielitis crónica postraumática, delimitando diversas pautas para un tratamiento quirúrgico correcto, así como pronóstico¹.

En relación al tipo anatómico, el sistema de clasificación según Cierny–Mader (**Tabla 2**), la clasifica en varios tipos. La osteomielitis tipo I indica que la infección está limitada a la médula ósea, incluye infecciones hematógenas primarias. La osteomielitis tipo II ocurre principalmente mediante una inoculación directa o un foco contiguo de infección. La osteomielitis tipo III generalmente involucra hueso cortical; aunque la estabilidad del hueso se mantiene, es necesario eliminar las áreas necróticas. La osteomielitis tipo IV indica que todas las capas de hueso están infectadas y que se debe extraer todo el hueso necrótico, por lo tanto; la estabilidad estructural del hueso está comprometida. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las categorías de osteomielitis de este sistema de clasificación pueden cambiar dinámicamente según la condición del paciente, la administración de terapia con antibióticos y otros tratamientos²⁸; asimismo, el sistema incluye una clasificación según el estado fisiológico (Tabla 2).

Tabla 2. Sistema de Clasificación según Cierny–Mader

Tabla 2. Sistema de Clasificación según Cierny–Mader	
Tipo Anatómico	Etapa I: Osteomielitis Medular (limitado a la cavidad medular)
	Etapa II: Osteomielitis superficial (involucra el hueso cortical)
	Etapa III: Osteomielitis localizada (involucra al hueso cortical y a la zona medular, pero no a la totalidad del hueso)
	Etapa IV: Osteomielitis difusa (involucra todo el espesor del hueso)
Estado fisiológico	Anfitrión A: - Anfitrión normal
	Anfitrión B: - Sistemáticamente comprometido - Localmente comprometido - Local y sistemáticamente comprometido
	Anfitrión C: - Tratamiento peor que la enfermedad

Factores Sistémicos y Locales en los Hospedadores Clase B que Afectan la vigilancia inmunitaria, el metabolismo y la vascularización local²⁷.

Comorbilidad Sistémica	Deterioro Local
Malnutrición	Linfedema crónico
Falla renal o hepática	Estasis venoso
Diabetes mellitus	Compromiso de grandes vasos, incluyendo arteritis
Hipoxia crónica	Cicatrización extensa
Enfermedad autoinmunitaria	Fibrosis por radiación
Malignidad	Enfermedad de pequeños vasos
Extremos de la vida	Neuropatía
Inmunosupresión	Abuso de tabaco

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son poco precisas e incluyen dolor crónico, fiebre, escalofríos y presencia de fistulas, al examen físico puede evidenciarse inestabilidad articular, eritema localizado y signos de flogosis. Cada una de estas manifestaciones se presentará en mayor o menor medida dependiendo de si la osteomielitis se encuentra en fase aguda o en fase crónica⁷ (Tabla 3).

Tabla 3. Espectro de manifestaciones clínicas según el tipo de osteomielitis

Episodio Agudo	Manifestación Clínica	Episodio Crónico
+++++	Fiebre	+
++++	Enrojecimiento	++
+++	Hinchazón	+++
++	Leucocitosis	++++
+	Fistula	+++++
	Purulencia	+++++

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente, exámenes de laboratorio y técnicas de imágenes, es importante mencionar que a excepción de la radiografía, los estudios de imágenes más extensos se utilizarán cuando el diagnóstico de la enfermedad no esté del todo claro⁷.

Diagnóstico analítico y microbiológico

Se basa en el uso de hemograma, cultivos bacterianos, Proteína C Reactiva (PCR) e incluso la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR), en todos los casos tienen que apoyarse de estudios de imágenes debido a la falta de especificidad de estos medios diagnósticos bioquímicos⁶. Los marcadores inflamatorios séricos como la ESR, los glóbulos blancos (WBC) y la procalcitonina (PCT) también se han utilizado para el diagnóstico de infecciones tisulares. Sin embargo, aún existe incertidumbre acerca de la utilidad de estos paraclínicos como seguimiento tras el uso de antibioticoterapia. En este sentido, Michail et al., realizaron un estudio prospectivo cuyo objetivo fue examinar el rendimiento de los marcadores inflamatorios séricos para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con osteomielitis, observándose una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de osteomielitis de PCR (valor de corte >14 mg/L) de 0,85 y 0,83, de ESR (valor de corte >67 mm/h) 0,84 y 0,75, de WBC (valor de corte >14×10⁹/L) 0,75 y 0,79, y de PCT (valor de corte >0,30 ng/mL) 0,81 y 0,71, respectivamente. Todos los niveles disminuyeron después del inicio del tratamiento con antibióticos; los valores de WBC, PCR y PCT volvieron a niveles casi normales en el día 7, mientras que los niveles de ESR se mantuvieron altos hasta el tercer mes solo en pacientes con infección ósea, a partir de los marcadores inflamatorios, se recomienda el uso de la ESR para el seguimiento de pacientes con osteomielitis²⁹.

Estudios de imágenes

Radiografía: la radiografía simple tiene baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de osteomielitis aguda, se estima que un 80% de los pacientes que acuden a consulta para realizarse este tipo de estudios de imágenes, presentarán una radiografía normal hasta 2 semanas después de haber adquirido la infección. Una de las primeras caracterís-

ticas patológicas visibles de esta enfermedad es el edema, seguido de una reacción perióstica secundaria a la elevación del periostio. En algunos casos puede llegar a evidenciarse un absceso intraóseo e inflamación de los tejidos blandos. Así como también, fracturas por estrés, tumores óseos o infecciones de tejido blando. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es específico de la osteomielitis¹¹, siendo necesaria la utilización de un examen de rayos x en dos planos⁷.

La radiografía simple puede evidenciar en la osteomielitis crónica un secuestro óseo como una lesión esclerótica focal con un borde lucido, también puede observarse una marcada destrucción cortical con un patrón trabecular desorganizado y áreas de lucidez ósea mal definidas. Estos hallazgos en la enfermedad crónica se evidencian con mayor facilidad en la tomografía computarizada¹¹.

Resonancia magnética (RM): es un estudio de imagen el cual presenta alta sensibilidad para el diagnóstico de la osteomielitis, tiene la ventaja de facilitar la detección de procesos inflamatorios que afecten los tejidos blandos y el periostio. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta la sexta semana posterior a la cirugía los efectos secundarios de la misma son indistinguibles de una lesión *in situ*. Durante este procedimiento es indispensable el uso de material de contraste, secuencias con supresión de grasa e imágenes de sustracción ya que esto aumentará considerablemente la precisión diagnóstica⁷.

En cuanto a los hallazgos en la osteomielitis aguda se menciona la presencia de edema de médula ósea como el primer hallazgo patológico (al igual que en la radiografía), este puede observarse entre 1 a 2 días posteriores al inicio de la infección ósea, en la osteomielitis aguda se produce una congestión de la médula ósea con fluido y secreciones purulentas, también pueden evidenciarse abscesos intraóseos y subperiósticos, localizándose un anillo de bordes delgados, el cual está representado por tejido de granulación hipervasculosa que rodea al mismo. El tracto sinusal se ve como una estructura lineal llena de líquido, la cual se extiende desde el hueso hasta la superficie de la piel. Otro de los hallazgos llamativos es la periostitis, que se observa como una elevación del periostio en la superficie cortical del hueso¹¹.

Por su parte, en la osteomielitis crónica el médico puede sospechar la presencia de secuestro óseo, el cual a pesar de que es difícil de evidenciar, ya que se corresponde con un fragmento necrótico de apariencia oscura en el estudio de imágenes, la región afectada está rodeada por tejido de granulación hipervasculosa. Al tratar de crear una nueva formación ósea en esta zona de necrosis aparece el *involucrum*, el cual se observa como una nueva capa de hueso engrosada alrededor del área de secuestro. La cloaca por otro lado, puede evidenciarse tanto en la osteomielitis aguda como en la osteomielitis crónica y aparece como un defecto cortical que drena pus desde la médula hasta los tejidos blandos circundantes¹¹.

Tomografía computarizada (TC): es útil para examinar especialmente la morfología ósea, este estudio de imágenes resulta más eficiente para determinar la presencia de dife-

rentes cambios óseos como la destrucción cortical, secuestro óseo y reacciones periólicas. En algunos casos también puede evidenciarse gas intramedular, por estas razones este estudio es más utilizado que la RM³⁰.

Escintigrafía ósea: este método de detección es para excluir la infección y para detectar la afectación articular³¹.

Tomografía por emisión de positrones (PET): se utiliza para detectar procesos infecciosos en los tejidos hipermetabólicos que tienen una alta captación por la glucosa, esta prueba tiene una mayor sensibilidad que otras técnicas radionucleares para detectar la osteomielitis crónica³². Existen otros métodos de diagnóstico nucleares como técnicas de gammagrafía (Tc⁹⁹ en tres fases, galio y leucocitos marcados) los cuales a pesar de su elevada sensibilidad, no se utilizan como método de rutina para el diagnóstico de la osteomielitis⁶.

PET-TC: la combinación de ambas se considera actualmente como el mejor método diagnóstico disponible, sin embargo; debido a su alto costo es de difícil acceso⁷.

Ultrasonido: la ecografía presenta múltiples limitaciones en el diagnóstico de la osteomielitis ya que esta no puede valorar el estado del hueso. Sin embargo, puede ser útil para estudiar colecciones de tejidos blandos o abscesos subperiólicos, el edema de tejidos blandos se observa como áreas de hipervascularidad alrededor del hueso afectado¹¹.

Tratamiento empírico de la osteomielitis

En comparación con otras enfermedades infecciosas la osteomielitis presenta una peor respuesta frente a la antibioticoterapia, esto se debe en parte a la mayor dificultad por parte del fármaco a penetrar en los tejidos y foco infeccioso. El tratamiento empírico se utiliza con la finalidad de evitar la evolución de los casos de osteomielitis aguda a una osteomielitis crónica y la elección del fármaco a utilizar dependerá del agente causal sospechado que esté produciendo la infección aguda. En los casos de osteomielitis producida por *Staphylococcus aureus*, se recomienda el uso de linezolid, daptomicina o vancomicina. Tanto el linezolid como la daptomicina presentan una alta penetración y concentración ósea; por su parte, si se opta por el uso de la vancomicina se recomienda la administración de dosis altas debido a la baja penetración y concentración ósea que alcanza a nivel tisular. Si se sospecha de osteomielitis hematógena, postraumática o postquirúrgica está aconsejado el uso de fármacos que cubran bacilos gram negativos y estafilococos, dentro de los más recomendados se encuentran las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como también de fluoroquinolonas. En los casos de pacientes con pie diabético, úlceras por presión e infección posterior a mordeduras, se deben anexar antibióticos que tengan eficacia contra bacterias anaerobias; como por ejemplo el uso de ertapenem o amoxicilina/ácido clavulánico⁶.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento adecuado de la osteomielitis dependerá en gran medida de la capacidad presentada por el antibiótico de elección de penetrar en el tejido óseo (**Tabla 4**), lo ideal en todos los casos es obtener una muestra por cultivo bacteria-

no donde se pueda identificar el patógeno y la sensibilidad presentada por el mismo y así optar por un tratamiento farmacológico adecuado e individualizado para cada paciente. Este tratamiento puede llegar a variar en los casos de osteomielitis aguda, en el cual la duración del mismo oscila entre 4 a 6 semanas y puede acompañarse, según cada caso, de procedimientos de desbridamiento y limpieza quirúrgica. Por su parte en la osteomielitis crónica la antibioticoterapia debe utilizarse en promedio un periodo de 3 a 6 meses, en estos casos siempre debe ir acompañado de desbridamiento quirúrgico, uso de antibióticos a nivel sistémico (por vía oral o parenteral) y el uso de dispositivos de liberación del fármaco de acción local⁹. La extensión del desbridamiento quirúrgico debe ser planeada teniendo en cuenta el tipo de huésped, el área implicada y la probable necesidad de cobertura y estabilización de los tejidos blandos, un desbridamiento adecuado es la clave para el éxito del tratamiento, y todos los tejidos muertos e isquémicos deben eliminarse³³.

Tabla 4. Penetración de antibióticos a nivel óseo

Antibiótico	Intervalo de Tiempo desde la Última Dosis (horas)	Proporción de Concentración Hueso/Suero
Amoxicilina	2	0,17 – 0,31
Amoxicilina + Clavulánico	0,5 – 6	0,01 – 0,09
Ampicilina	0,25 – 4	0,11 – 0,71
Sulbactam	0,25 – 4	0,11 – 0,71
Piperacilina	1	0,18 – 0,23
Tazobactam	1	0,22 – 0,26
Oxacilina	1	0,11
Ertapenem	1,6 – 23,8	0,13 – 0,19
Ceftriaxona	0,2 – 8	0,07 – 0,17
Cefazolina	0,9	0,17
Cefepime	1 – 2	0,46 – 0,76
Ceftazidima	2	0,54
Eritromicina	0,25 – 2	0,18 – 0,28
Azitromicina	0,5 – 6 días	2,5 – 6,3
Clindamicina	1 – 2	0,21 – 0,45
Rifampicina	2 – 14	0,08 – 0,56
Rifampicina (osteomielitis)	3,5 – 4,5	0,57
Tigaciclina	4 – 24	0,35 – 1,95
Levofloxacina	0,7 – 2	0,36 – 1,0
Ciprofloxacina	0,5 – 13	0,27 – 1,2
Ciprofloxacina (osteomielitis)	2 – 4,5	0,42
Vancomicina	0,7 – 6	0,05 – 0,67
Vancomicina (osteomielitis)	1 - 7	0,27
Linezolid	0,5 – 1,5	0,4 – 0,51
Linezolid (osteomielitis)	0,9	0,23
Daptomicina	2	1,08
Teicoplanina	4 - 16	0,5 – 0,64

Efectividad del tratamiento oral versus tratamiento parenteral

Tanto para la osteomielitis aguda como crónica está indicado el uso de antibióticos tanto por vía oral como por vía parenteral, existen estudios que han evaluado la relación entre la efectividad de estos antibióticos y su vía de administración en pacientes con osteomielitis aguda posterior al alta hospitalaria. En una investigación que tuvo una muestra poblacional de 2060 niños y adolescentes diagnosticados con osteomielitis, de los cuales 1005 recibieron antibióticos administrados por vía oral, mientras que a los otros 1055 pacientes se les administró un esquema de antibioticoterapia por vía parenteral, se demostró que los pacientes tratados con antibióticos por vía oral no presentaron un mayor fracaso terapéutico en relación a aquellos que recibieron tratamiento por vía parenteral (IC95%: -0,1% a 2,5% en el grupo de pacientes extrahospitalarios y un IC95%: -0,2% a 3,0% en los casos intrahospitalarios). Además, las tasas de efectos adversos fueron ligeramente superiores en pacientes con tratamiento parenteral (IC95%: 0,1% a 3,3% en pacientes extrahospitalarios y IC95%: 0,3% a 3,8% en los intrahospitalarios). Finalmente, con respecto a la aparición de complicaciones, 158 pacientes que recibieron antibioticoterapia parenteral a través de catéter intravenoso presentaron algún tipo de complicación, la cual requirió de una nueva visita al departamento de emergencia (n=96), rehospitalización (n=38) o ambas (n=24). Con lo cual se pudo concluir que debido a las complicaciones presentadas por el grupo de pacientes que fueron expuestos a tratamiento parenteral y al no observar una diferencia estadísticamente significativa en relación a la efectividad del tratamiento por vía oral, el médico debe de reconsiderar la vía de administración indicada de los diferentes antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis posterior al alta hospitalaria³⁴.

Tratamiento farmacológico local de la osteomielitis crónica

La osteomielitis crónica muestra una alta resistencia a los antibióticos, incluso en aquellos casos en los que la bacteria no es resistente *per se* a la actividad del mismo. Esto se debe a la formación de una biopelícula que se adhiere al hueso o a un cuerpo extraño implantado en el paciente (prótesis, medios de fijación, entre otros). Esta capa protege a las bacterias del propio sistema inmune del huésped, así como también de la antibioticoterapia. Es debido a ello que para una correcta acción del medicamento, este debe contar con una alta disponibilidad a nivel óseo, las dificultades para el correcto tratamiento con fármacos en los casos de osteomielitis crónica, se ha optado por un tratamiento combinado el cual consiste en realizar desbridamiento quirúrgico acompañado de tratamiento antibiótico sistémico prolongado (de 4 a 6 semanas) y antibioticoterapia local, la cual esta mediada por dispositivos capaces de liberar una dosis activa del fármaco localmente en el área afectada³⁵⁻³⁷.

En este sentido, Jiang et al. realizaron un estudio retrospectivo en el sur de China, para determinar las características clínicas y el tratamiento implementado para la osteomielitis crónica, en total se incluyeron 394 pacientes (307 hombres y 87 mujeres), y un promedio de edad de 42 años. El tipo

más frecuente fue la osteomielitis por inoculación directa posterior a traumatismo (66,5%), que fue causada principalmente por lesiones abiertas (63,4%) y durante un accidente de tráfico (34,7%). La infección en un solo sitio anatómico representó el 81,9%, con tibia, fémur, calcáneo y dedos de los pies como los sitios principales. La tasa positiva de cultivo intraoperatorio fue de 70,6%, de las cuales un 78,9% fueron una infección monomicrobiana; las bacterias más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. El grupo de antibióticos más comúnmente utilizados fueron las cefalosporinas, tratamiento que fue complementado por diferentes procedimientos quirúrgicos; la tasa de curación general fue del 77,7% y una tasa de amputación total del 16,8%³⁸.

Sistemas no biodegradables

Estos sistemas tienen la ventaja de tener un efecto local en el hueso y disminuir los efectos secundarios adversos tras la administración de antibióticos sistémicos tanto por vía oral como parenteral. Sin embargo, presentan la notable desventaja de ser considerados como un medio útil para la eventual colonización bacteriana cuando este pierde su efectividad farmacológica. El sistema local no biodegradable más comúnmente utilizado para la antibioticoterapia es el polimetilmetacrilato (PMMA), este compuesto es conocido por su capacidad de producir una consolidación adecuada entre implante y el hueso (razón por la que también se le llama cemento óseo) y fue Buchholz y Gartmann quienes propusieron en 1970 cargar el PMMA con antibióticos de forma profiláctica para combatir diferentes tipos de infecciones y colonización bacteriana. El agente antibiótico a utilizar debe presentar por norma general un amplio espectro antibacteriano, debe ser biocompatible con el tejido, capaz de difundirse a través de los poros de la matriz del polímero y su forma de presentación debe ser en polvo, soluble en agua e hidrófilo para facilitar su liberación. Dentro de los fármacos más comúnmente utilizados en el PMMA encontramos a los aminoglicósidos, en especial a la gentamicina y la tobramicina. Otros antibióticos que han sido utilizados son la vancomicina y la eritromicina. Un aspecto a considerar con el uso de la vancomicina es que debido a su tamaño molecular produce una liberación inadecuada por parte del PMMA, llegando a niveles indetectables hasta 12 días después de la colocación del implante (el resto de los antibióticos tienen una media de liberación de 90 días). Sin embargo, el uso de la vancomicina aumenta con el paso del tiempo debido a la necesidad de combatir pacientes con diagnóstico de osteomielitis cuyo agente causal sea el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina; otros fármacos utilizados son la ampicilina, cefoxitina, cefazolina, clindamicina, estreptomina o combinaciones de vancomicina más clindamicina³⁷.

Por su parte, Wang et al. llevaron a cabo una investigación retrospectiva mediante el uso de técnicas de membrana inducida por medio de la implantación de cemento de PMMA en los defectos óseos para inducir la formación de membranas después del desbridamiento radical y la reconstrucción de los defectos óseos utilizando un injerto de hueso esponjoso autólogo en un lapso de cuatro a ocho semanas. Un total de 32 casos de osteomielitis postraumática fueron estudiados

con una edad media de 40 años a los cuales se les insertó cemento de PMMA cargado de antibióticos en los defectos posterior al desbridamiento radical. Después de aproximadamente ocho semanas, los defectos se implantaron con injerto óseo, los pacientes fueron seguidos durante 27,5 meses (24 a 32). La unión ósea radiográfica se produjo a los seis meses en 81% de los casos y la curación clínica se produjo en 90% a los diez meses. Un total de seis casos tuvieron un segundo desbridamiento antes del injerto óseo debido a la recurrencia de la infección y un paciente requirió un tercer desbridamiento, demostrando con esto que la técnica de membrana inducida para el tratamiento de la osteomielitis postraumática es un método simple y confiable, con buenos resultados iniciales³⁹.

Sistemas biodegradables

Estos dispositivos presentan una ventaja muy clara en relación a los sistemas no biodegradables y es que estos al utilizarse como medios locales para la administración de antibióticos para tratar los casos de osteomielitis crónica, se degradan luego de liberar toda su carga antibiótica, sin dejar un medio fijo viable para la colonización bacteriana. Los sistemas biodegradables se clasifican en tres grandes grupos:

Polímeros naturales: están hechos a partir de proteínas como el quitosán, trombina, coágulo de sangre autólogo y colágeno; siendo esta última la más estudiada debido a su alta biocompatibilidad. La degradación del colágeno ocurre en las primeras 8 semanas y dentro de los antibióticos que se difunden más rápidamente a través de este tipo de sistema biodegradable se encuentra la gentamicina, con una velocidad de liberación de 1,5 horas del 94% de este fármaco.

Materiales de injerto óseo y sustitutos: comprendidos por materiales de hueso autólogo, aloinjertos y sustitutos de injerto óseo, son necesarios para el tratamiento de algunos casos de osteomielitis crónica posterior al desbridamiento radical de grandes cantidades de hueso necrosado. Estos materiales de injerto óseo autólogo además de estar cargados con grandes cantidades de antibióticos para actuar frente el agente infeccioso, también poseen propiedades osteogénicas y osteoinductoras, las cuales promueven la formación de tejido óseo sano. Los injertos óseos impregnados con antibióticos tienen la característica de presentar una alta liberación del fármaco basada en la difusión, especialmente en las primeras horas posterior a su implementación. Uno de los sustitutos de injerto óseo más frecuentemente utilizados es el hemihidrato ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$), el cual es una biocerámica natural formada a partir de sulfato de calcio, durante la intervención quirúrgica también se suelen utilizar cristales de alfa hemihidrato, cuya velocidad de degradación dependerá de la densidad del cristal. Estos cristales usualmente pueden estar impregnados de diversos antibióticos como aminoglucósidos, vancomicina, daptomicina y teicoplanina. La liberación de estos antibióticos por parte del sulfato de calcio suele ocurrir en una proporción de 45-80% del fármaco durante las primeras 24 horas.

Polímeros sintéticos: estos están representados por los poliésteres como el ácido poliglicólico, polidiláctico amorfo y

copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico. Todos estos poliésteres tienen la ventaja de ayudar en la reparación ósea, además de servir como medios de liberación local de antibióticos. En el caso del polidiláctico amorfo este tarda más de un año en degradarse mediante un proceso de difusión simple en el que la mayoría de los fármacos es liberada. Por su parte, el copolímero de ácido poliláctico y poliglicólico se degrada en un periodo comprendido entre 1 a 6 meses; la administración de estos antibióticos ocurre principalmente en forma de microesferas, microcápsulas, nanoesferas o nanofibras y la liberación de los fármacos se produce mediante un proceso de difusión o de erosión en masa, mientras que otros compuestos sintéticos como el policarbonato de trimetileno son más biocompatibles, fáciles de trabajar y promueven la regeneración ósea⁴⁰.

Conclusión

La osteomielitis es una patología infecciosa del hueso que genera una elevada morbilidad en los afectados, su abordaje diagnóstico oportuno permitiría el inicio de una antibioterapia efectiva guiada por la correcta clasificación e interpretación de manifestaciones clínicas que permitan establecer cuál es el agente infeccioso potencialmente involucrado, siempre conociendo el gran arsenal diagnóstico disponible no solo para determinar el pronóstico sino también para identificar el patógeno responsable de la enfermedad y establecer posibles estrategias terapéuticas adicionales a la farmacoterapia.

Referencias

1. Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 de septiembre de 2013;(9):CD004439.
2. Gomes D, Pereira M, Bettencourt AF. Osteomyelitis: an overview of antimicrobial therapy. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet].* Marzo de 2013 [citado 13 de febrero de 2019];49(1):13-27. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1984-82502013000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-wentz CM, Joseph L, Iii M, et al. Trends in the Epidemiology of Osteomyelitis A Population-Based Study, 1969 to 2009. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(1):837-45.
4. Chui M, Peralta D, García J, Cortez H, Dávila M, Velasco M, et al. Complicaciones y factores de riesgo en pacientes con prótesis total de cadera en un hospital de Guayaquil-Ecuador en el periodo 2010-2014. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* 2018;13(4):390-5.
5. Bharti A, Saroj UK, Kumar V, Kumar S, Omar BJ. A simple method for fashioning an antibiotic impregnated cemented rod for intramedullary placement in infected non-union of long bones. *J Clin Orthop Trauma [Internet].* 2016 [citado 13 de febrero de 2019];7(Suppl 2):171-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5197058/>
6. Barberán J, Chillotti FM, Aguila G. Protocolo de tratamiento empírico de la osteomielitis. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet].* 2014 [citado 13 de febrero de 2019];11(59):3511-4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4874012>

7. Hogan A, Heppert VG, Suda AJ. Osteomyelitis. Arch Orthop Trauma Surg [Internet]. 1 de septiembre de 2013 [citado 13 de febrero de 2019];133(9):1183-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00402-013-1785-7>
8. Walter G, Kemmerer M, Kappler C, Hoffmann R. Treatment Algorithms for Chronic Osteomyelitis. Dtsch Arztebl Int [Internet]. Abril de 2012 [citado 13 de febrero de 2019];109(14):257-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3336146/>
9. Lima ALL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E, Lima ALL, et al. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. Brazilian Journal of Infectious Diseases [Internet]. Octubre de 2014 [citado 13 de febrero de 2019];18(5):526-34. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1413-86702014000500526&lng=en&nrm=iso&tlng=en
10. Peltola H, Pääkkönen M. Acute Osteomyelitis in Children. New England Journal of Medicine [Internet]. 23 de enero de 2014 [citado 13 de febrero de 2019];370(4):352-60. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1213956>
11. Lee YJ, Sadigh S, Mankad K, Kapse N, Rajeswaran G. The imaging of osteomyelitis. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery [Internet]. 14 de abril de 2016 [citado 13 de febrero de 2019];6(2):184-198-198. Disponible en: <http://qims.amegroups.com/article/view/9839>
12. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ, Huddleston PM. Trends in the Epidemiology of Osteomyelitis. J Bone Joint Surg Am [Internet]. 20 de mayo de 2015 [citado 14 de febrero de 2019];97(10):837-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642868/>
13. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de Consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiopatogenia y diagnóstico de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. Anales de Pediatría [Internet]. Septiembre de 2015 [citado 13 de febrero de 2019];83(3):216.e1-216.e10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403314004172>
14. Nair N, Biswas R, Götz F, Biswas L. Impact of Staphylococcus aureus on Pathogenesis in Polymicrobial Infections. Infect Immun [Internet]. Junio de 2014 [citado 13 de febrero de 2019];82(6):2162-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019155/>
15. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. Clin Microbiol Rev [Internet]. Octubre de 2014 [citado 13 de febrero de 2019];27(4):870-926. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4187637/>
16. Mohapatra NC, Jain S. Antibiotic laden bone cement in chronic osteomyelitis. Journal of Orthopedics, Traumatology and Rehabilitation [Internet]. 7 de enero de 2017 [citado 13 de febrero de 2019];9(2):74. Disponible en: <http://www.jotr.in/article.asp?issn=0975-7341;year=2017;volume=9;issue=2;spage=74;epage=77;aulast=Mohapatra;ty pe=0>
17. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, Sexton G, Fennell J, O'Rourke S, et al. Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions. Clinical Microbiology Reviews [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 13 de febrero de 2019];31(2):e00084-17. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/31/2/e00084-17>
18. Birt MC, Anderson DW, Toby EB, Wang J. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. J Orthop [Internet]. 26 de octubre de 2016 [citado 13 de febrero de 2019];14(1):45-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5090239/>
19. Avilés-Reyes A, Miller JH, Lemos JA, Abranches J. The Collagen Binding Proteins of Streptococcus mutans and Related Streptococci. Mol Oral Microbiol [Internet]. Abril de 2017 [citado 13 de febrero de 2019];32(2):89-106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025393/>
20. Tripathy SK, Goyal T, Sen RK. Management of femoral head osteonecrosis: Current concepts. Indian J Orthop [Internet]. 2015 [citado 13 de febrero de 2019];49(1):28-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292325/>
21. Ikpeme I, Ngim N, Ikpeme A. Diagnosis and treatment of pyogenic bone infections. Afr Health Sci [Internet]. Marzo de 2010 [citado 13 de febrero de 2019];10(1):82-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895795/>
22. Hotchen AJ, McNally MA, Sendi P. The Classification of Long Bone Osteomyelitis: A Systemic Review of the Literature. Journal of Bone and Joint Infection [Internet]. 2017 [citado 13 de febrero de 2019];2(4):167-74. Disponible en: <http://www.jbji.net/v02p0167.htm>
23. Chiappini E, Mastrangelo G, Lazzeri S. A Case of Acute Osteomyelitis: An Update on Diagnosis and Treatment. Int J Environ Res Public Health [Internet]. junio de 2016 [citado 13 de febrero de 2019];13(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923996/>
24. Jaramillo D, Dormans JP, Delgado J, Laor T, St Geme JW. Hematogenous Osteomyelitis in Infants and Children: Imaging of a Changing Disease. Radiology [Internet]. Junio de 2017 [citado 13 de febrero de 2019];283(3):629-43. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017151929>
25. Ashong CN, Raheem SA, Hunter AS, Mindru C, Barshes NR. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Foot Osteomyelitis. Surg Infect (Larchmt). Marzo de 2017;18(2):143-8.
26. Marais LC, Ferreira N, Aldous C, le Roux TLB. The classification of chronic osteomyelitis. SA Orthopaedic Journal [Internet]. Marzo de 2014 [citado 13 de febrero de 2019];13(1):22-8. Disponible en: http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1681-150X2014000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
27. Michno A, Nowak A, Królicki L. Review of contemporary knowledge of Osteomyelitis diagnosis. 2018;11.
28. The Korean Society for Chemotherapy, The Korean Society of Infectious Diseases, The Korean Orthopaedic Association. Clinical Guidelines for the Antimicrobial Treatment of Bone and Joint Infections in Korea. Infection & Chemotherapy [Internet]. 2014 [citado 13 de febrero de 2019];46(2):125. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2014.46.2.125>
29. Michail M, Jude E, Liaskos C, Karamagiolis S, Makrilakis K, Dimitroulis D, et al. Patients With Osteomyelitis.
30. Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic Imaging in Osteomyelitis: The Role of Plain Radiography, Computed Tomography, Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, and Scintigraphy. Semin Plast Surg [Internet]. Mayo de 2009 [citado 13 de febrero de 2019];23(2):80-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2884903/>
31. Beaman FD, von Herrmann PF, Kransdorf MJ, Adler RS, Amini B, Appel M, et al. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Osteomyelitis, Septic Arthritis, or Soft Tissue Infection (Excluding Spine and Diabetic Foot). Journal of the American College of Radiology [Internet]. Mayo de 2017 [citado 13 de febrero de 2019];14(5):S326-37. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1546144017301850>
32. van Vliet KE, de Jong VM, Termaat MF, Schepers T, van Eck-Smit BLF, Goslings JC, et al. FDG-PET/CT for differentiating between aseptic and septic delayed union in the lower extremity. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery [Internet]. Febrero de 2018 [cita-

do 13 de febrero de 2019];138(2):189-94. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00402-017-2806-8>

33. Sanders J, Mauffrey C. Long bone osteomyelitis in adults: fundamental concepts and current techniques. *Orthopedics*. Mayo de 2013;36(5):368-75.
34. Keren R, Shah SS, Srivastava R, Rangel S, Bendel-Stenzel M, Harik N, et al. Comparative Effectiveness of Intravenous vs Oral Antibiotics for Postdischarge Treatment of Acute Osteomyelitis in Children. *JAMA Pediatr* [Internet]. 1 de febrero de 2015 [citado 13 de febrero de 2019];169(2):120-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2022276>
35. van Vugt T a. G, Geurts J, Arts JJ. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis [Internet]. *BioMed Research International*. 2016 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/6984656/>
36. Krishnan AG, Jayaram L, Biswas R, Nair M. Evaluation of Antibacterial Activity and Cytocompatibility of Ciprofloxacin Loaded Gelatin-Hydroxyapatite Scaffolds as a Local Drug Delivery System for Osteomyelitis Treatment. *Tissue Engineering Part A* [Internet]. 8 de enero de 2015 [citado 13 de febrero de 2019];21(7-8):1422-31. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ten.tea.2014.0605>
37. Neut D, Kluijn OS, Crielaard BJ, van der Mei HC, Busscher HJ, Grijpma DW. A biodegradable antibiotic delivery system based on poly-(trimethylene carbonate) for the treatment of osteomyelitis. *Acta Orthop* [Internet]. 1 de octubre de 2009 [citado 13 de febrero de 2019];80(5):514-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823332/>
38. Jiang N, Ma Y-F, Jiang Y, Zhao X-Q, Xie G-P, Hu Y-J, et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)*. octubre de 2015;94(42):e1874.
39. Wang X, Luo F, Huang K, Xie Z. Induced membrane technique for the treatment of bone defects due to post-traumatic osteomyelitis. *Bone Joint Res*. marzo de 2016;5(3):101-5.
40. Kluijn OS, van der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Biodegradable vs non-biodegradable antibiotic delivery devices in the treatment of osteomyelitis. *Expert Opin Drug Deliv*. marzo de 2013;10(3):341-51.