



SECCIÓN ARTÍCULOS DE REVISIÓN DE TEMA  
Año 10 Vol. 1 N° 12 - 2010 (Pags. 135 - 145)

## OSTEOMIELITIS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Mario Andrés Leotau Rodríguez,<sup>1</sup> Harold Alonso Villamizar<sup>2</sup>

Fecha de recepción: Abril 07 - 10

Fecha de aceptación: Septiembre 09 - 10

### RESUMEN

Las infecciones óseas y articulares son doloras además de ser frustrantes para pacientes y médicos, la alta tasa de éxito de la terapia antimicrobiana en la mayoría de las enfermedades infecciosas, no se ha logrado conseguir en infecciones óseas y articulares debido a las características fisiológicas y anatómicas de los huesos; es por esto que los diversos tipos de osteomielitis requieren diferentes estrategias terapéuticas médicas y quirúrgicas para un correcto manejo y la clave para el manejo exitoso de la osteomielitis en general es el diagnóstico precoz, incluyendo el hueso, toma de muestras para análisis microbiológico y patológico para permitir específicas a largo plazo la terapia antimicrobiana duradera, por ello se hace necesario el tener claros y actualizados los conceptos básicos en el manejo de este tema, se realizó una revisión del tema la fisiopatología, diagnóstico y manejo de la osteomielitis con el fin de dar herramientas básicas en el manejo de la osteomielitis para el médico general.

**Palabras clave:** Osteomielitis; infección; enfermedades óseas

### ABSTRACT

Bone and joint infections are painful as well as frustrating for patients and physicians. The high rate of success of antimicrobial therapy in most infectious diseases has failed to achieve in bone and joint infections due to physiological and anatomical characteristics of bones; that is why the various types of osteomyelitis require different medical, surgical and therapeutic strategies for proper management. Besides that, the key to successful management of osteomyelitis in general is early diagnosis, including bone sampling for microbiological and pathological analysis to allow for specific and long-term lasting antibiotic therapy. Therefore, it is necessary to have the basics in handling this issue clear and updated. It was carried out a review of pathophysiology, diagnosis and management of osteomyelitis in order to provide basic tools in the management of osteomyelitis for the doctor.

**Key Words:** Osteomyelitis; infection; bone diseases

- 
1. Médico y Cirujano, estudiante de maestría en estudio y manejo del dolor Universidad Industrial de Santander. e-mail: leotau@gmail.com
  2. Médico y Cirujano Universidad de Caldas, Residente cuarto año de Ortopedia y traumatología, Hospital Universitario de Santander - Universidad Industrial de Santander. e-mail: harold\_villamizar@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La osteomielitis es la infección de huesos causada por organismos piogénicos.<sup>1,2,3</sup> Su incidencia no es alta debido a que el hueso normal es altamente resistente a la infección, ocurre en pacientes con factores de riesgo: diabetes, las úlceras de decúbito, la cirugía, el trauma y el consumo de drogas por vía intravenosa. La infección se produce cuando hay una alta inoculación de microorganismos, cuando hay un trauma que conduce a daño en los huesos o bien por la presencia de cuerpos extraños. Después de una fractura abierta, la incidencia de la osteomielitis puede ir del 2% al 16%, dependiendo del grado de traumatismo y el tipo de tratamiento administrado.<sup>4,5</sup>

En una revisión hecha por Waldvogel y colaboradores, el 19% fue osteomielitis de origen hematógeno, el 47% fue secundario a infección en un foco continuo y el 34% estaba asociado con la insuficiencia vascular.<sup>6</sup> Osteomielitis hematógena ocurre principalmente en niños, posterior al cierre de las epífisis de los huesos largos, estos son menos propensos a la siembra microbiana. Por lo tanto, la osteomielitis hematógena es rara en adultos excepto en huéspedes inmunocomprometidos.<sup>7</sup> El mayor riesgo relativo se encuentra durante la niñez, con otro pico en la adolescencia, y se encuentra una proporción baja constante en los adultos.<sup>8</sup>

Una enfermedad que aumenta de manera significativa la incidencia de osteomielitis es la diabetes, a cerca de un tercio de los pacientes diabéticos en los que se presentan infecciones en los pies, se les encuentra osteomielitis,<sup>9</sup> y teniendo en cuenta que la prevalencia de la diabetes ha aumentado dramáticamente en los últimos años, actualmente afecta a 246 millones de personas en todo el mundo y se estima que esta prevalencia de diabetes en el mundo sea superior a 360 millones en el año 2030. Se calcula que el 45% al 60% de las amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores se producen en los pacientes diabéticos con evidencia de osteomielitis.

Todo lo anterior, hace necesario que los médicos de atención primaria tengan conceptos claros sobre el diagnóstico y manejo de la osteomielitis de una manera clara con el fin de agilizar el estudio y manejo de esta patología. Se realizó una búsqueda en la base de datos de MEDLINE con las palabras claves: osteomielitis, infección, enfermedades óseas, fisiopatología, con las respectivas traducciones en inglés según los *descriptores en Ciencias de la Salud de BIREME-OPS*, de la cual se escogieron los artículos que los autores consideraron aportaban los conceptos actuales sobre el diagnóstico y manejo de esta patología. En esta revisión se exponen los conceptos básicos para realizar una aproximación diagnóstica y terapéutica adecuada de la osteomielitis en general; no se exponen los casos especiales de osteomielitis como son: infección por úlceras de presión, osteomielitis vertebral, osteomielitis en paciente con abuso de drogas endovenosas, osteomielitis secundaria a fracturas abiertas, ni osteomielitis en pacientes con infección por VIH.

### Fisiopatología de la osteomielitis

La patogénesis de la osteomielitis ha sido estudiada en diferentes modelos animales,<sup>10-11</sup> el principal agente de infección es el estafilococo aureus,<sup>12,13</sup> el cual expresa adhesinas para fijarse a diferentes componentes de la matriz ósea (fibronectina, laminina, colágeno, y sialoglicoproteína ósea).<sup>14,15</sup>

La expresión de adhesinas une el patógeno al colágeno y a su vez al cartílago;<sup>16</sup> algunos estudios han encontrado que el estafilococo aureus puede sobrevivir de manera intracelular en los osteoblastos,<sup>17,18</sup> y que la adhesina y la fibronectina juegan un papel importante en su unión a materiales quirúrgicos, lo cual es un motivo por el cual las terapias cortas presentan altos índices de fracaso.<sup>19,20</sup>

El proceso de remodelación tisular; requiere la coordinación de osteoblastos, osteoclastos,<sup>21</sup> y citoquinas (interleukinas 1, 6 y 11 y factor de necrosis tumoral) que al finalizar; genera una reacción inflamatoria local y un gran factor osteolítico, explicando, cómo durante la infección, los fagocitos en el intento de detener los patógenos, liberan radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas, que lisan el tejido óseo circundante.<sup>22, 23</sup>

La presencia de metabolitos del ácido araquidónico como la prostaglandina E2, que es un fuerte agonista de los osteoclastos generados en respuesta a la fractura, disminuye la cantidad de inoculo bacteriano necesario para producir la infección;<sup>24,25</sup> sin embargo esto facilita que la pus se propague a través de los canales vasculares y aumente la presión intraósea, causando alteración en el flujo sanguíneo normal, isquemia y necrosis, que al final puede generar la separación de los fragmentos desvascularizados produciendo el llamado secuestro óseo.<sup>26,27</sup>

La osteomielitis aguda se caracteriza por la presencia de microorganismos, la infiltración de neutrófilos y vasos congestionados o trasvasados, así que una de las diferencias con una osteomielitis crónica es la presencia de necrosis ósea.<sup>28,29</sup>

### Sistemas de clasificación de la osteomielitis

Debido a la complejidad de los estadios, la osteomielitis ha presentado múltiples clasificaciones<sup>30,31</sup> y una de las mas populares es la de *Waldvogel*,<sup>32</sup> quien la divide en: osteomielitis aguda o hematógena, osteomielitis crónica (necrosis ósea) y osteomielitis secundaria a infección de un foco continuo, la cual puede ser con o sin infección vascular generalizada. Esta clasificación se asocia a presencia de trauma y se clasifica como aguda si se desarrolla dos semanas después del trauma; subaguda si se desarrolla posterior a un mes del trauma y crónica después de varios meses.

Otra clasificación de la osteomielitis es el sistema de *Cierny-Mader*,<sup>33,34</sup> el cual es dinámico y se basa en los cambios de la condición médica general, comorbilidades y respuesta del paciente al tratamiento (Tabla 1); orienta la necesidad o no de cirugía y no tiene en cuenta los términos agudo o crónico y no es aplicable en circunstancias especiales como presencia de infección en prótesis, materiales implantados e infección en pequeños huesos y tampoco se puede utilizar en casos de tipos especiales de osteomielitis como la osteomielitis vertebral. En este sistema de clasificación se tienen en cuenta los factores que afectan la respuesta inmune, la vascularización local y el metabolismo. Dichos factores pueden ser sistémicos para el estadio BS: desnutrición, insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus, hipoxia crónica (ejemplo la EPOC), enfermedades inmunes, edades extremas, inmunosupresión o deficiencias inmunes; o también pueden ser locales para el estadio Bl: linfedema crónico, éxtasis venoso, compromiso arterial. fibrosis radioactiva, enfermedad de pequeños vasos, neuropatía y abuso de tabaco.

**Tabla 1. Sistema de clasificación de la osteomielitis Cierny-Mader**

<b>Tipo anatómico</b>	
Estadio 1	Osteomielitis medular
Estadio 2	Osteomielitis superficial
Estadio 3	Osteomielitis localizada
Estadio 4	Osteomielitis difusa
<b>Clase fisiológica</b>	
Hospedero A	Saludable
Hospedero B	Bs: compromiso sistémico Bl: compromiso local Bls: compromiso local y sistémico
Hospedero C:	El tratamiento resulta más grave que la enfermedad

### Estudio diagnóstico de la osteomielitis

El diagnóstico de osteomielitis se basa en la historia clínica, examen físico y hallazgos de laboratorio, las manifestaciones clínicas varían según la edad del paciente, la localización y el tipo de hueso implicado.<sup>35</sup> El dolor constante y los signos inflamatorios locales como el aumento local de la temperatura y el edema de tejidos blandos, afecta con mayor frecuencia las extremidades inferiores y las zonas metafisarias. En la fase bacteriémica puede haber desde febrícula y debilidad, hasta fiebre de 40°C y síndrome constitucional importante, sin que se correlacione con la gravedad de la osteomielitis.<sup>36</sup> También es importante el interrogar sobre la existencia de antecedentes de traumatismo.

En el examen físico del paciente con osteomielitis se encuentra dolor a la palpación de la región infectada, en algunos casos se encuentran signos de infección de tejidos blandos que se encuentran sobre el área de infección ósea; en los pacientes con diabetes mellitus, la presencia de úlceras en miembros inferiores está fuertemente relacionada con presencia de osteomielitis (sensibilidad del 66% y especificidad del 85% con un valor predictivo positivo del 89% y un valor predictivo negativo del 56%).<sup>37,38</sup> Esto hace que al palpar el hueso a través de una úlcera en miembros inferiores, en un paciente diabético se correlaciona de manera muy fuerte con la presencia de osteomielitis y no se recomienda solicitar ayudas diagnósticas, si no la toma de una muestra directa, para realizar cultivo y determinar el diagnóstico etiológico exacto, que facilitará el tratamiento.<sup>39, 40</sup>

Entre los hallazgos de las pruebas de laboratorio se puede encontrar, elevación en la velocidad de sedimentación glomerular (VSG). La VSG es muy sensible pero poco específica, pues se normaliza a las 3-4 semanas en casos de osteomielitis no complicada y en un 25% de los casos, no presenta incremento en fases iniciales. La proteína C

reactiva se eleva en las primeras 8 horas, alcanza el valor máximo a los 2 días y se normaliza a la semana de haber iniciado el tratamiento; es útil para el seguimiento y para diferenciar formas complicadas. Estas dos ayudas diagnósticas se utilizan tanto para diagnóstico como para seguimiento al tratamiento. Otros exámenes de laboratorio que se utilizan, son el conteo de glóbulos blancos, dado que se encuentra aumento en los leucocitos hasta en el 60% de los casos y los hemocultivos que son positivos entre el 20 y el 50% de los casos de osteomielitis aguda.<sup>41, 42</sup>

En el caso de infecciones en extremidades superiores o inferiores, las radiografías convencionales y la gammagrafía son los principales métodos diagnósticos,<sup>43,44</sup> y las sensibilidades y especificidades varían de una a otra.

En la radiografía simple se pueden observar signos indirectos como el aumento de partes blandas y/o atenuación de las líneas grasas situadas entre los músculos. Los signos específicos de reacción perióstica (elevación del periostio, formación de hueso nuevo) o destrucción ósea (rarefacción, lisis) tardan en ser visibles (De 7 a 14 días desde el inicio de la clínica).<sup>45,46</sup>

La Gammagrafía ósea con tecnecio 99 (Tc99m) es la técnica diagnóstica de elección; en ella se muestra un aumento focal de la captación del marcador en áreas con mayor vascularización y actividad osteoblástica del hueso.<sup>47</sup> Sin embargo esta puede ser negativa en las primeras 48 horas (por la existencia de zonas de infarto y/o isquemia) y no es útil en el diagnóstico de osteomielitis neonatal. Si la gammagrafía con Tc99 no es definitiva, se recomienda realizar gammagrafía con galio67 o con leucocitos marcados In111, muy sensibles como marcadores de inflamación aguda (es mejor en osteomielitis de huesos de la pelvis).<sup>48</sup>

La ultrasonografía, es una técnica rápida e inocua, en la que se puede evidenciar el engrosamiento y elevación del periostio con zonas hipoeoicas profundas y superficiales. Su gran ventaja es que puede detectar alteraciones en tejidos blandos tan sólo 24 horas después del comienzo de la clínica.<sup>49,50</sup>

La Tomografía Computarizada (TAC), proporciona una buena definición de la destrucción del hueso cortical, reacción perióstica y cambios en los tejidos blandos; es el mejor método para detectar pequeños focos de gas dentro del canal medular, áreas de erosión o destrucción cortical, pequeños cuerpos extraños que actúan como un nido de la infección, la extensión de la fístula, y la formación de secuestro.<sup>51,52</sup> La sensibilidad y especificidad no están claramente establecidas, aunque se sabe, que la sensibilidad es menor que en la resonancia magnética.<sup>53,54</sup> La TAC no se recomienda de manera rutinaria en el diagnóstico de osteomielitis, pero es la imagen de elección cuando la RMN no está disponible.<sup>55</sup> La Resonancia Magnética Nuclear (RMN), proporciona una excelente delimitación entre el

hueso y los tejidos blandos, así como entre tejido normal y anormal y de médula ósea normal o alterada y detecta osteomielitis entre los 3-5 días de infección;<sup>56,57</sup> obtiene datos anatómicos exactos, sirve para descartar lesión medular y resulta útil en osteomielitis vertebral.<sup>58,59</sup> Sin embargo, posee poca especificidad, pues no diferencia infección de neoplasia. En un metanálisis, Dinh y colaboradores encontraron que la RMN fue la prueba de imagen más precisa para el diagnóstico de osteomielitis y que además es capaz de detectar un absceso epidural o flemón y compresión de la médula espinal en los casos de osteomielitis vertebral.<sup>60</sup> En los casos en que una resonancia magnética está contraindicada, la técnica de elección es la tomografía computarizada.<sup>61,62</sup>

En cuanto a la determinación de las etiologías, los microorganismos específicos aislados en los pacientes con osteomielitis bacteriana, varían según la edad del paciente y el contexto en el cual se presenta la infección (Tablas 2 y 3).<sup>63,64</sup>

**Tabla 2. Microorganismos aislados según estado clínico de personas**

Microorganismo	Asociación clínica común
S. aureus (susceptible o resistente a meticilina)	Personas sanas
Staphylococco cuagulasa negativo o propionibacterium	Relacionados en infecciones por cuerpo extraño
Especies de enterobacterias o Pseudomonas aeruginosa	Común en infecciones nosocomiales
Streptococco o bacterias anaerobias	Se asocia a mordeduras de serpientes, lesiones por mordeduras de personas, personas diabéticas y úlceras por presión
Especies de Salmonella o Streptococcus pneumoniae	En enfermedad de células falciformes
Bartonella henselae	En infección por virus de inmunodeficiencia adquirida
Pasteurella multocida o Eikenella corrodens	Mordeuras animales o humanas
Aspergillus, Mycobacterium avium complex, o	Pacientes inmunocomprometidos
Candida albicans	Poblaciones en las que la tuberculosis es prevalente
Mycobacterium tuberculosis	Poblaciones en las que estos agentes son prevalentes
Brucella, Coxiella burnetii ( fiebre Q crónica ), u hongos de áreas geográficas específicas	Poblaciones en las que estos agentes son prevalentes

**Tabla 3. Etiología de osteomielitis según edad de paciente**

Edad	Gérmenes
Recién nacidos	S.aureus Bacilos Gram(-), Streptococcus del grupo A y B
Menores de 5 años	S. aureus H. influenzae (no vacunados) y Streptococcus
Mayores de 5 años	S.aureus
Mayores de 16 años	Staphylococcus epidermidis, S. aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, E. coli

El *Staphylococcus aureus* es el más frecuente en los casos de osteomielitis hematógena y corresponde al 90% de los casos.<sup>65,66</sup> *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus*

*aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y la *Escherichia coli* son los agentes comúnmente encontrados en osteomielitis crónica.<sup>67, 68, 69</sup>

### Tratamiento de la osteomielitis

Después de realizar la evaluación inicial y de establecer la etiología y la susceptibilidad según la edad y los grupos de riesgo para determinados patógenos, se inicia el tratamiento con antibioticoterapia según se recomienda en la tabla 4 y se procede a realizar desbridamiento del tejido muerto y la estabilización del hueso según el caso.<sup>70,71</sup> En la mayoría de los pacientes la antibioticoterapia inicial produce buenos resultados y su administración mínima debe ser por cuatro semanas (idealmente seis semanas).<sup>72,73</sup>

**Tabla 4. Regímenes antibióticos iniciales para pacientes con osteomielitis**

Agente	Antibiótico de primera línea	Antibiótico de segunda línea
Estafilococo aureus o cuagulasa negativo metilino sensible	Nafcilina 2 g IV cada 6 horas, o clindamicina 900 mg IV cada 8 horas	Cefalosporina de primera generación o vancomicina
Estafilococo cuagulasa negativo metilino resistente	Vancomicina 1 g cada 12 horas	Teicoplanina rimetropin sulfametoxazol o minociclina mas rifampicina
Varios estreptococos (estreptococo del grupo A y estreptococo beta hemolítico organismos penicilino sensible, neumococo)	Penicilina G, 4 millones de unidades IV cada 6 horas	Clindamicina, eritromicina, vancomicina o ceftriaxona
Estreptococo neumonie penicilino con resistencia intermedia	Cefotaxime, 1 g IV cada 6 horas o ceftriaxona 2 g IV cada día	Eritromicina o clindamicina
Estreptococo neumonie penicilino resistente	Vancomicina 1 g cada 12 horas	levofloxacina
Especies de Enterococcus	Ampicilina 1 g IV cada 6 horas o vancomicina 1 g IV cada 12 horas	Ampicilina sulbactam
Bacilos entéricos gran negativos	Fluoroquinolonas (ej ciprofloxacina 750 mg oral cada 12 horas)	Cefalosporina de tercera generacion
Especies serratias o pseudomona aureginosas	Ceftazidime 2 g IV cada 8 horas (con un aminoglucósido se administra una vez al dia IV once o en múltiples dosis por 2 semanas)	Imipenem, piperacilina-tazobactam o cefepime con una minoglucosido
Anaerobios	Clindamicina 600 mg IV u oral cada 6 horas	Para organism gram negativos: amoxicililina-clavulanato o metronidazol
Flora mixta organismo aeróbicos y anaeróbicos	Amoxicililina-clavulanato 875 /125 oral cada 12 horas	Imipenem

La delimitación de tratamiento ha sido difícil por varias razones: El desbridamiento desestima el impacto de los antibióticos; los agentes patógenos y las situaciones clínicas son muy heterogéneas, y se necesitan años de seguimiento para demostrar la remisión sostenida. Muchos estudios no presentan buena calidad o incluyen un pequeño número de pacientes. Por lo tanto, la mayoría de las recomendaciones para el tratamiento de la osteomielitis se basa en la opinión de los expertos.<sup>74, 75</sup>

En los casos en que el diagnóstico de osteomielitis hematógena es hecho de manera inicial no es necesario realizar el desbridamiento quirúrgico; sin embargo en caso de fallar el tratamiento antibiótico inicial se debe realizar el desbridamiento o repetirlo en caso de que se halla hecho y dar un nuevo ciclo de antibioticoterapia parenteral.<sup>76, 77</sup>

Ante la sospecha de osteomielitis, la antibioticoterapia empírica parenteral inicial, incluye la nafcillina con cefotaxima o ceftriaxona y en el momento de conocer el resultado de los cultivos se debe ajustar el tratamiento.<sup>78, 79</sup> Los niños con osteomielitis aguda deben recibir inicialmente dos semanas de antibiótico parenteral, para luego continuar con manejo por vía oral.<sup>80, 81, 82</sup>

La osteomielitis crónica en adultos es mas refractaria y generalmente es tratada con antibiótico y desbridamiento quirúrgico.<sup>83</sup> No se recomienda la antibioticoterapia empírica dado que el manejo depende del tipo de osteomielitis y se requiere administración parenteral de cuatro a seis semanas. Sin un desbridamiento adecuado, no se logra una adecuada respuesta a los antibióticos.<sup>84, 85</sup> Las fluoroquinolonas son antibióticos utilizados vía oral, contra bacterias gram negativas, aunque no sean óptimas para el tratamiento de anaerobios.<sup>86</sup> Ninguna de las fluoroquinolonas disponibles en la actualidad, proporciona una cobertura óptima contra el estafilococo, lo cual es una desventaja

importante, en vista de la creciente incidencia de infección por estafilococo nosocomial.<sup>87, 88</sup>

### Manejo quirúrgico

Los principios de cirugía en la osteomielitis incluyen, un drenaje adecuado y desbridamiento amplio del tejido infectado, la gestión del espacio muerto, cierre completo de la herida, y la estabilización de la fractura. Múltiples estudios manifiestan, que es más probable el fracaso del tratamiento, si no se realiza el desbridamiento quirúrgico.<sup>89, 90</sup>

El desbridamiento quirúrgico en pacientes con osteomielitis crónica puede ser técnicamente difícil,<sup>91</sup> y la calidad de este procedimiento es un factor crucial para el manejo. Después de la escisión con el desbridamiento de hueso, es necesario borrar el espacio muerto creado por la extracción de tejidos. El manejo del espacio vacío incluye mioplastia, transferencia de tejido libre y la utilización de vendas impregnadas de antibiótico.<sup>92, 93</sup> Posterior al desbridamiento, se debe continuar el tratamiento con antibióticos para la infección de los tejidos blandos cuando ésta se presente.<sup>94</sup>

### Pronóstico de los pacientes con osteomielitis

En la era preantibiótica, la osteomielitis aguda por estafilococo, tenía una tasa de mortalidad del 50%.<sup>95</sup> En la actualidad el pronóstico depende de los factores del huésped, las modalidades de tratamiento y el agente patógeno. La mayor tasa de recurrencia se presenta en pacientes con diabetes y enfermedad vascular periférica.<sup>96</sup> En la osteomielitis por *S. aureus*, el riesgo de recurrencia es más del doble, cuando es necesario el tratamiento con vancomicina, comparado a cuando se utilizan  $\beta$ -lactámicos, mientras que no hay diferencia entre estos últimos (ceftriaxona, cefazolina y penicilinas resistentes a penicilinas).<sup>97</sup> En un estudio de Dombrowski y colaboradores, el fracaso terapéutico en

osteomielitis por *estafilococcus aureus* resistente a metilcilina, fue del 46% (37/81), y la falla en el tratamiento se asoció significativamente al uso de solo vancomicina.<sup>98</sup> La *P. aeruginosa* es un patógeno conocido por tener alta tasa de fracaso, en su tratamiento, Tice y col. encontraron que tiene una tasa significativamente mayor de recurrencia en comparación con *S. aureus* y mayor correlación con la amputación.<sup>99</sup>

### REFERENCIAS

1. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
2. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79
3. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
4. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79
5. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
6. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
7. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79
8. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
9. Op, cit
10. Op, cit
11. Jauregui LE. Diagnosis and management of bone infections. New York: Marcel Dekker, 1995.
12. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79
13. Norden CW. Lessons learned from animal models of osteomyelitis. *Rev Infect Dis* 1988;10:103-10.
14. Jauregui LE. Diagnosis and management of bone infections. New York: Marcel Dekker, 1995.
15. Belmatoug N, Crémieux AC, Bleton R, et al. A new model of experimental prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a microbiologic, histopathologic, and magnetic resonance imaging characterization. *J Infect Dis* 1996;174:414-7.
16. Hermann M, Vaudaux PE, Pittet D, et al. Fibronectin, fibrinogen and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J Infect Dis* 1988;158:693-701.
17. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT. Internalization of *Staphylococcus aureus* by cultured osteoblasts. *Microbial Pathogenesis* 1995;19:409-19.
18. Proctor RA, van Langevelde P, Kristjansson M, Maslow JN, Arbeit RD. Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995;20:95-102
19. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT. Internalization of *Staphylococcus aureus* by cultured osteoblasts. *Microbial Pathogenesis* 1995;19:409-19.
20. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
21. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT. Internalization of *Staphylococcus aureus* by cultured osteoblasts. *Microbial Pathogenesis* 1995;19:409-19.
22. Proctor RA, van Langevelde P, Kristjansson M, Maslow JN, Arbeit RD. Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995;20:95-102.
23. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
24. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT. Internalization of *Staphylococcus aureus* by cultured osteoblasts. *Microbial pathogenesis* 1995;19:409-19.
25. Proctor RA, van Langevelde P, Kristjansson M, Maslow JN, Arbeit RD. Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clin infect Dis* 1995;20:95-102.
26. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
27. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
28. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
29. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79

30. Ibid
31. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
32. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
33. Cierny G, Mader JT, Pennick JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Contemp orthop* 1985;10:17-37
34. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 999-1007.
35. Peltola H, Vahvanen V. A comparative study of osteomyelitis and purulent arthritis with special reference to aetiology and recovery. *Infection* 1984;12(2):75-9.
36. CAREK P, DICKERSON LM, SACK JL. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am fam physician* 2001;63:2413-20
37. Cierny G, Mader JT, Pennick JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Contemp orthop* 1985;10:17-37
38. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. *JAMA* 1995;273:721-3.
39. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA* 1978;239:2772-5.
40. Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, Wong JB, Kaplan S, Sullivan L, et al. Foot infections in diabetic patients. *JAMA* 1995;273:712-20
41. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. *JAMA* 1995;273:721-3.
42. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
43. Belmatoug N, Crémieux AC, Bleton R, et al. A new model of experimental prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a microbiologic, histopathologic, and magnetic resonance imaging characterization. *J Infect Dis* 1996;174:414-7.
44. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79
45. Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, Wong JB, Kaplan S, Sullivan L, et al. Foot infections in diabetic patients. *JAMA* 1995;273:712-20
46. Gold RH, Hawkins RA, Katz RD. Bacterial osteomyelitis: findings on plain radiography, CT, MR, and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 365-70.
47. Pineda C, Vargas A, Vargas-Rodríguez A. Imaging of osteomyelitis: Current concepts. *Infect dis clin N Am* 20 (2006) 789-825
48. Tumeh SS, Tohmeh AG. Nuclear medicine techniques in septic arthritis and osteomyelitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:559-83.
49. Gold RH, Hawkins RA, Katz RD. Bacterial osteomyelitis: findings on plain radiography, CT, MR, and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 365-70.
50. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
51. Pineda C, Vargas A, Vargas-Rodríguez A. Imaging of osteomyelitis: current concepts. *Infect dis clin N Am* 20 (2006) 789-825
52. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis Mon.* 2010; 56(1); 6-31
53. Littenberg B, Mushlin AI. Technetium bone scanning in the diagnosis of osteomyelitis: a meta-analysis of test performance. Diagnostic technology assessment consortium. *J Gen Intern Med* 1992;7:158-64.
54. Pineda C., Vargas A., Rodriguez A.V.: Imaging of osteomyelitis: Current concepts. *Infect dis clin North Am* 20. 789-825.2006
55. Littenberg B, Mushlin AI. Technetium bone scanning in the diagnosis of osteomyelitis: a meta-analysis of test performance. Diagnostic technology assessment consortium. *J Gen Intern Med* 1992;7:158-64.
56. Pineda C., Vargas A., Rodriguez A.V.: Imaging of osteomyelitis: Current concepts. *Infect dis clin North Am* 20. 789-825.2006
57. Meyers SP, Wiener SN. Diagnosis of hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis by magnetic resonance imaging. *Arch intern med* 1991;151:683-7.
58. Pineda C., Vargas A., Rodriguez A.V.: Imaging of osteomyelitis: Current concepts. *Infect dis clin North Am* 20. 789-825.2006
59. Dinh M.T., Abad C.L., Safdar N.: Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: Meta-analysis. *Clin infect Dis* 47. 519-527.2008
60. Ibid

61. Pineda C., Vargas A., Rodriguez A.V.: Imaging of osteomyelitis: Current concepts. *Infect dis clin North Am* 20. 789-825.2006
62. Meyers SP, Wiener SN. Diagnosis of hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis by magnetic resonance imaging. *Arch intern med* 1991;151:683-7.
63. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
64. Pineda C., Vargas A., Rodriguez A.V.: Imaging of osteomyelitis: Current concepts. *Infect dis clin North Am* 20. 789-825.2006
65. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
66. Pineda C., Vargas A., Rodriguez A.V.: Imaging of osteomyelitis: Current concepts. *Infect dis clin North Am* 20. 789-825.2006
67. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
68. Littenberg B, Mushlin AI. Technetium bone scanning in the diagnosis of osteomyelitis: a meta-analysis of test performance. *Diagnostic technology assessment consortium. J Gen Intern Med* 1992;7:158-64.
69. Pineda C., Vargas A., Rodriguez A.V.: Imaging of osteomyelitis: Current concepts. *Infect dis clin North Am* 20. 789-825.2006
70. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
71. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis Mon.* 2010; 56(1); 6-31
72. Cole WG, Dalziel RE, Leidl S. Treatment of acute osteomyelitis in childhood. *J Bone Joint Surg [Br]* 1982;64:218-23.
73. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
74. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206
75. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 999-1007.
76. Gentry LO, Rodriguez-Gomez GG. Oral ciprofloxacin compared with parenteral antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Antimicrob agents Chemother* 1990;34:40-3.
77. Gentry LO, Rodriguez-Gomez GG. Ofloxacin versus parenteral therapy for chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:538-41
78. Mader JT, Cantrell JS, Calhoun J. Oral ciprofloxacin compared with standard parenteral antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *J Bone Joint Surg [Am]* 1990;72:104-10
79. Gentry LO, Rodriguez-Gomez GG. Oral ciprofloxacin compared with parenteral antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:40-3.
80. Carek P, Dickerson LM, Sack JL. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am fam physician* 2001;63:2413-20
81. Mader JT, Mohan D, Calhoun J. A practical guide to the diagnosis and management of bone and joint infections. *Drugs* 1997;54:253-64.
82. Tetzlaff TR, McCracken GH, Nelson JD. Oral antibiotic therapy for skeletal infections in children. II. Therapy of osteomyelitis and suppurative arthritis. *J Pediatr* 1978;92:485-90.
83. Cierny G, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis. *Orthopedics* 1984;7:1557-64.
84. Ibid
85. Stein H, Lerner A. Advances in the treatment of chronic osteomyelitis. *Current orthopaedics* (2001) 15,451-6
86. Cierny G, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis. *Orthopedics* 1984;7:1557-64.
87. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. *Clin Infect Dis* 1997;25:1327-33.
88. Cierny G, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis. *Orthopedics* 1984;7:1557-64.
89. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 999-1007.
90. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. *Dis mon.* 2010; 56(1); 6-31
91. Mader JT, Mohan D, Calhoun J. A practical guide to the diagnosis and management of bone and joint infections. *Drugs* 1997;54:253-64.
92. Tetsworth K, Cierny G 3d. Osteomyelitis debridement techniques. *Clin orthop* 1999;(360):87-96.
93. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79
94. Cierny G, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis. *Orthopedics* 1984;7:1557-64.

95. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. Dis mon. 2010; 56(1); 6-31
96. Tice A.D., Hoaglund P.A., Shoultz D.A.: Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. Am J Med 114. 723-728.2003
97. Tice A.D., Hoaglund P.A., Shoultz D.A.: Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. J. Antimicrob chemother 51. 1261-1268.2003
98. Dombrowski J.C., Winston L.G.: Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. J Infect 57. 110-115.2008
99. Tice A.D., Hoaglund P.A., Shoultz D.A.: Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. J. Antimicrob chemother 51. 1261-1268.2003.