

# La osteomielitis: una asignatura pendiente para el siglo XXI

José Barberán

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Gómez Ulla. Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Se acaban de cumplir 30 años desde que Waldvogel publicara en *The New England Journal of Medicine* un magnífico artículo en el que intentaba responder a los problemas que presentaba la osteomielitis, asentando las bases del manejo de esta infección tan antigua como la historia misma. Afortunadamente, a partir de aquí los avances en el conocimiento sobre su patogenia, diagnóstico y tratamiento han sido importantes, pero no del todo satisfactorios.

La creación de modelos experimentales ha permitido conocer la gran resistencia del hueso a la infección, siendo necesarios grandes inóculos que pueden ser menores cuando el tejido óseo sintetiza metabolitos del ácido araquidónico (potentes agonistas de los osteoclastos) como la prostaglandina E<sub>2</sub>. La clasificación de la osteomielitis, de la que se han hecho una gran cantidad de intentos, es un tema no aclarado. Las más utilizadas son la etiológica de Waldvogel que considera 3 clases: a) hematógena, b) por contigüidad y c) asociada a insuficiencia vascular; y la de Cierny y Mader que establece 12 grupos combinando la localización anatómica y la situación del huésped, y cuyo propósito es estandarizar el tratamiento.

En los últimos años se han ido incorporando nuevos grupos de riesgo para padecer infecciones óseas, que en el momento actual constituyen la mayor parte de los casos. A éstos pertenecen los traumatizados, sobre todo los relacionados con fracturas abiertas por accidentes de tráfico; los sometidos a técnicas quirúrgicas invasoras; los portadores de material de osteosíntesis o prótesis articulares; los ancianos con úlceras por presión; los diabéticos que sobreviven más y desarrollan el denominado pie diabético; los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP); los hemodializados y los inmunodeprimidos.

Desde el punto de vista etiológico las cosas también han variado. *Staphylococcus aureus* continúa siendo el agente causal más aislado de manera individual, pero los bacilos gramnegativos le superan en su conjunto, hallándose sobre todo en las osteomielitis postquirúrgicas, posttraumáticas, de evolución crónica, muy manipuladas y de desarrollo nosocomial, donde además, el 20%-40% de los casos suelen ser polimicrobianos. *Pseudomonas aeruginosa* está principalmente vinculada a los UDVP, a las heri-

das por punción en los pies, a las infecciones de la herida quirúrgica, así como a las de las extremidades inferiores de los diabéticos. *Staphylococcus epidermidis* se asocia con la presencia de cuerpos extraños. La participación de anaerobios probablemente sea más alta de lo considerado debido al incorrecto transporte y procesamiento de las muestras, siendo conveniente considerar su participación, aunque no se aislen, en las osteomielitis de los huesos de la cara y en los pies de los diabéticos.

El diagnóstico precoz de la infección es determinante para el pronóstico, aunque permanece como uno de los actuales caballos de batalla. Las manifestaciones clínicas y las anomalías biológicas carecen de especificidad. La radiografía simple es de poca ayuda en los primeros días ya que las alteraciones óseas iniciales no aparecen, al menos, antes de 1 semana. Las técnicas gammagráficas, más rápidas en el diagnóstico, tienen una elevada sensibilidad pero sólo una aceptable especificidad por la posibilidad de falsos positivos y negativos. El tecnecio 99 metaestable metilén difosfonato (<sup>99m</sup>Tc MDP) es el radio-trazador más empleado y en las fases 3 y 4 permite diferenciar las lesiones óseas de las de partes blandas (sensibilidad 90%, especificidad 73%). La asociación con citrato de <sup>67</sup>Ga mejora la especificidad y es útil en el control del tratamiento. Otras técnicas como los leucocitos marcados con <sup>111</sup>In o tecnecio 99 metaestable hexametilpropilena-mina oxima (<sup>99m</sup>Tc HMPAO) parecen ser más específicas. La tomografía computadorizada (TC) y la resonancia magnética (RM) superan a las anteriores pruebas en todos los aspectos, ya que tienen una excelente resolución y revelan edema, daño medular, reacción periosteal, destrucción cortical y afectación de las partes blandas, aun cuando la radiografía simple y la gammagrafía son todavía normales. No obstante, en la TC es común la degradación de la imagen por artefactos debidos al hueso o al metal, y la RM está contraindicada cuando el paciente porta cuerpos extraños de tipo ferromagnético. A pesar de la disponibilidad de todo este conjunto de técnicas diagnósticas, a veces es necesaria la confirmación histopatológica mediante fragmentos óseos obtenidos durante la cirugía o por biopsia, que junto al material extraído por punción de abscesos cerrados y los hemocultivos son muestras fiables para el aislamiento de los microorganismos causales, condición esencial para hacer un correcto tratamiento. El material tomado para cultivo procedente de úlceras o fistulas es a menudo engañoso. El valor predictivo del exudado de la fistula es aproximadamente del 50% y algo superior para *S. aureus*.

La detección rápida de la osteomielitis permite iniciar precozmente el tratamiento evitando la evolución a la cronicidad. En las primeras fases aparecen micronecrosis fruto de la acción de determinados componente bacteria-

Correspondencia: J. Barberán.  
Hospital Gómez Ulla.  
Glorieta del Ejército s/n.  
Madrid.  
Correo electrónico: josebarbera@teleline.es

Manuscrito recibido el 25-05-2001; aceptado 25-05-2001.

*Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 247-248.

nos y de la respuesta inflamatoria del huésped (citoquinas, enzimas proteolíticas y radicales de oxígeno), que pueden responder bien a los antibióticos en solitario. Más adelante con la cronicación, generalmente a partir de la segunda semana, por la adición de la isquemia resultante del daño vascular provocado por la anterior reacción, se transforman en macronecrosis con zonas desvitalizadas o necrosadas y secuestros, que van a necesitar de la cirugía además de los antibióticos para la curación.

Los resultados terapéuticos no son todo lo buenos que cabría esperar. Así, de nuevo, el propio Waldvogel en 1980 comenzaba otra revisión en *The New England Journal of Medicine* con una frase poco halagüeña: *The high success rate observed with antibiotic therapy in most bacterial diseases contrasts with the substantial failure rate in the treatment of bone infections...* que atribuía a los problemas tan específicos de diagnóstico y tratamiento que la osteomielitis posee. En este mismo sentido se expresaban Cierny y Mader cuando en 1984 afirmaban que no se puede esterilizar el hueso en más del 70% de los casos, a pesar de realizar una antibioterapia específica una vez confirmado el diagnóstico mediante biopsias óseas pre-desbridamiento. En la actualidad sabemos que el éxito terapéutico se relaciona con la precocidad en el diagnóstico, el tipo evolutivo (aguda o crónica), el agente causal, las características del foco de infección, la presencia de material de implante y el acierto en las medidas tomadas.

La osteomielitis aguda requiere una actuación empírica inmediata, previa recogida de muestras adecuadas, mientras que en la crónica es preferible aguardar a conocer el agente causal. Las pautas y duración de la antibioterapia no están bien establecidas por la falta de ensayos clínicos definitivos, aunque se acepta la necesidad de dosis altas durante períodos prolongados (al menos 6 semanas). Los cambios en la etiología de la osteomielitis, el desarrollo de resistencias y la aparición de nuevos antibióticos, sobre todo orales con excelente biodisponibilidad, hacen necesaria la revisión periódica de la idoneidad del tratamiento. En la actualidad existe un gran número de antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis, algunos de los cuales han demostrado su eficacia en ensayos clínicos poco valorables y de escaso rigor científico, por lo que la *Infectious Disease Society of America* y la *Food and Drug Administration* en 1992 establecieron una serie de condiciones que los investigadores deben seguir en el diseño de trabajos en este campo.

En el hueso normal no existe ninguna barrera anatómica o funcional que impida la penetración de los antibióticos. Incluso se ha visto una estrecha relación entre la concentración sérica y la ósea, de tal manera que los hallazgos en el suero en la fase de meseta pueden predecir la cantidad de antibiótico en el hueso. Sin embargo, en la osteomielitis hay que considerar las peculiaridades del foco de infección (acidez, isquemia y bajo potencial redox) que pueden hacer fracasar la acción beneficiosa del antibiótico. También hay que tener presente que estamos ante una infección por bacterias adherentes que colonizan las superficies pasivas y expresan receptores (adhesinas) a ciertos componentes del hueso (fibronectina, laminina, colágeno, sialoglicoproteína, etc.) a los que se une. Posteriormente los microorganismos elaboran un exopolisacárido muy hidratado, denominado *glucocalyx*,

que forma una biopelícula, *biofilm* o *slime*, donde encuentran un lugar apropiado para vivir en diferentes estadios evolutivos, interrelacionarse, multiplicarse y estar protegidos de la acción de los antibióticos y los mecanismos de defensa naturales, siendo en definitiva una garantía de supervivencia. Estas peculiaridades junto a la supervivencia intracelular y la capacidad de mostrar resistencias fenotípicas de algunos agentes causales como *S. aureus* explican el fracaso de los antimicrobianos, la persistencia de la infección y la necesidad de altas dosis y tratamientos prolongados.

El antibiótico seleccionado debe ser activo frente al microorganismo causal, alcanzar concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) en el foco de infección, mantenerlas en los intervalos entre dosis y permanecer estable en el medio. Además, por la larga duración del tratamiento y las dosis elevadas que se emplean hay que tener en mente su tolerabilidad y la vía de administración. En situaciones de refractariedad o recurrencia ha tenido utilidad la medición del poder bactericida del suero en el pico y en el valle, como dato indirecto de las cifras en el suero y para poder predecir la respuesta al tratamiento. Título  $\geq 1/4$  en las formas agudas y  $\geq 1/2$  en las crónicas se relacionan con buenos resultados. El seguimiento de estas normas puede ser suficiente para alcanzar la curación de las formas agudas, pero no así en las crónicas que generalmente precisan cirugía. Los betalactámicos han confirmado su eficacia en numerosos trabajos, pero sin duda algunas las fluorquinolonas han supuesto la revolución más importante en el tratamiento de la osteomielitis en los últimos años. Sus excelentes características farmacocinéticas (alta biodisponibilidad por vía oral, prolongada hemivida que incluso permiten una dosis diaria, excelente penetración ósea e intracelular) han posibilitado hacer tratamientos ambulatorios, total o parcialmente, con buenas tasas de curación y pocos efectos adversos. Sin embargo, las nada apreciables tasas de resistencia surgidas en algunos microorganismos obliga a usarlas con cautela. Frente a *S. aureus* no son la primera opción y se desaconseja la monoterapia. En el caso de *Escherichia coli* sensible se pueden emplear con seguridad, pero no en el de *P. aeruginosa*, donde habrá que vigilar la selección de cepas resistentes. Los aminoglucósidos no son recomendables en la osteomielitis si tenemos en cuenta que el foco de infección tiene un pH ácido, un potencial redox bajo y una tensión de oxígeno reducida, condiciones que inactivan a estos antibióticos. La progresiva insensibilidad de los estafilococos a los antibióticos está llevando a la búsqueda de nuevas moléculas activas como sinergistinas (dal-fopristina/quinupristina) y oxazolidinonas (linezolid) entre otras, con las que todavía no hay suficiente experiencia en osteomielitis.

En estos próximos años es de esperar una mejora en el pronóstico de la osteomielitis gracias al desarrollo de técnicas diagnósticas más precoces, sensibles y específicas, y de sistemas que impidan la creación o sean capaces de eliminar la adherencia bacteriana y la síntesis de *biofilms*. Algunos antibióticos como las fluorquinolonas, los macrólidos, la rifampicina y la clindamicina ya han demostrado alguna acción en estos aspectos, pero lo verdaderamente eficaz está por llegar y es deseable que sea cuanto antes por el bien de nuestros enfermos.