

Papel de los grampositivos en las infecciones osteoarticulares

Javier Cobo

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

El amplio campo de las infecciones osteoarticulares representa un enorme reto para los microbiólogos y los clínicos que se enfrentan a ellas. A pesar de décadas de investigación y experiencia sobre estas infecciones, permanecen sin resolver cuestiones básicas, especialmente en el terreno del tratamiento. A diferencia de la mayor parte de las infecciones bacterianas, que pueden tratarse con protocolos relativamente sencillos, las infecciones osteoarticulares no son fáciles de tratar y su abordaje requiere una planificación adecuada, generalmente multidisciplinar, en la que el infectólogo y el microbiólogo deben conocer la patogenia y la clasificación de las diferentes entidades clínicas para integrar de manera adecuada sus conocimientos sobre microbiología y antibioticoterapia. A la difícil sistematización y estudio de la enfermedad osteoarticular séptica hay que añadir las dificultades que, en el terreno del tratamiento, comporta el incremento de las resistencias en las bacterias grampositivas, auténticas protagonistas de estas infecciones. Por ello, revisaremos el papel de nuevos antimicrobianos con actividad frente a bacterias grampositivas multiresistentes —con especial énfasis en linezolid y daptomicina—, así como el de viejos antimicrobianos todavía útiles en el tratamiento de estas complejas enfermedades.

Palabras clave: Osteomielitis. Artritis séptica. Prótesis articulares. Linezolid. Daptomicina. Estafilococos resistentes.

Role of Gram-positive microorganisms in bone and joint infections

The wide variety of bone and joint infections represents an enormous challenge for microbiologists and clinicians dealing with these entities. Despite decades of research and experience of these infections, basic questions remain unresolved, especially in the field of therapeutics. Unlike most bacterial infections, which can be managed with relatively simple protocols, bone and joint infections are not easy to treat and their approach requires adequate

planning – generally multidisciplinary – in which infectious disease specialists and microbiologists should determine the pathogenesis and classification of the distinct clinical entities to integrate their knowledge of microbiology and antibiotic therapy. In addition to the difficulty of classifying and studying septic bone and joint disease, there are also the difficulties posed by the increase in Gram-positive bacterial resistance – the agents of these infections – in the field of therapeutics. Therefore, we review the role of new antimicrobial agents with activity against multiresistant Gram-positive bacteria, with special emphasis on linezolid and daptomycin, as well as the old antimicrobial agents that are still useful in the treatment of these complex diseases

Key words: Osteomyelitis. Septic arthritis. Joint prostheses. Linezolid. Daptomycin. Resistant staphylococci.

Introducción

Las infecciones del aparato locomotor constituyen un vasto campo de entidades clínicas tremendamente heterogéneo, de difícil sistematización y estudio. Aunque la mortalidad asociada con estas infecciones no es elevada, la morbilidad, las secuelas y las alteraciones funcionales asociadas (ocurren hasta en el 50% de los pacientes con artritis séptica) son muy relevantes¹. Además, son muy escasas las pruebas en la literatura médica que ayuden a tomar decisiones, por lo que los clínicos que las tratan suelen enfrentarse con estas situaciones complejas con más preguntas que respuestas². No es de extrañar, por todo ello, que estas infecciones se califiquen como «la pérdida del traumatólogo y el reto del infectólogo»^{3,4}.

Etiología y patogenia

Como veremos, las bacterias grampositivas son las principales protagonistas de las infecciones osteoarticulares, y entre ellas destaca *Staphylococcus aureus*, cuyo tratamiento suscita importantes controversias y dificultades.

Artritis sépticas

La artritis piógena se genera habitualmente por vía hematógena. Los modelos experimentales demuestran que en poco tiempo se produce daño de los cartílagos, lo que indica que es muy importante diagnosticar y tratar precozmente estas infecciones. Aunque ciertos antecedentes o condiciones predisponentes se asocian con patógenos espe-

Correspondencia: Dr. J. Cobo.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100. 28049 Madrid. España.
E-mail: jcobo.hrc@salud.madrid.org

cíficos, es sin duda *S. aureus* (40-50% de los aislamientos) el principal patógeno causante de artritis séptica, tanto en adultos como en niños^{5,6}, por lo que la cobertura de dicho patógeno debe estar siempre asegurada en el tratamiento empírico. Los estreptococos, especialmente *Streptococcus pyogenes* y *S. pneumoniae*, suponen aproximadamente otro 10-20% de los casos.

Osteomielitis

El aumento de la presión y la obliteración de los canales vasculares generados por el proceso inflamatorio reducen sustancialmente el flujo sanguíneo, colaborando a la necrosis del hueso y la formación de sequestratos. La difusión de los antibióticos se reduce y la tensión de oxígeno desciende impidiendo el efecto de los mecanismos bactericidas de los leucocitos polimorfonucleares. Todos estos fenómenos condicionan la persistencia bacteriana, la cronicidad de la infección y el fracaso del tratamiento médico⁷. Por todo ello, la osteomielitis, una vez alcanzados los cambios que caracterizan la cronicidad, constituye una enfermedad básicamente incurable mediante tratamiento médico exclusivo.

Aunque prácticamente cualquier bacteria u hongo patógeno puede causar osteomielitis, es *S. aureus* el más dotado para ello. Posee una gran variedad de factores que le confieren ventajas para adherirse a proteínas (como la fibronectina, la elastina o el propio colágeno) y para degradar la matriz del hueso⁸. La formación de *small colony variants* es otra conocida propiedad de los estafilococos para evadir la respuesta del huésped, resistir a los antibióticos y, en definitiva, ocasionar infecciones crónicas⁹⁻¹¹. Además, la formación de estas mutantes defectivas para el sistema de transporte de electrones tiene implicaciones para el laboratorio de microbiología por el lento y atípico crecimiento que muestran. Finalmente, como otras muchas bacterias, los estafilococos forman biofilms sobre superficies inertes. Todas estas propiedades convierten a *S. aureus* en el principal agente etiológico del variado conjunto de entidades que se agrupan bajo el término de osteomielitis. De hecho, *S. aureus* es el causante de tres cuartas partes de las osteomielitis agudas de los niños¹² y de más del 50% de las osteomielitis vertebrales¹³.

Infecciones de prótesis articulares

Las bacterias puede alcanzar las prótesis articulares mediante 2 mecanismos: por inoculación directa durante la intervención quirúrgica o por vía hematógena. Una vez en contacto con la prótesis, intentarán adaptarse a su superficie con la formación de biopelículas o biofilms. Se trata de comunidades complejas, altamente estructuradas, compuestas por bacterias incluidas en una matriz extracelular polimérica (producida por los propios microorganismos) adheridas a superficies vivas o inertes. Un fenómeno de enorme trascendencia es la resistencia a los antibióticos de las bacterias que forman estos biofilms. Esta resistencia se origina por la baja tasa de multiplicación (crecimiento estacionario) y una mínima actividad metabólica¹⁴. La mayor parte de los antibióticos que inhiben las bacterias en crecimiento logarítmico se muestran inactivos cuando éstas se encuentran en las condiciones de crecimiento estacionario que se dan en el biofilm¹⁵.

Antes de discutir los aspectos diagnósticos y terapéuticos de estas infecciones resulta esencial establecer una clasificación útil. No hay un acuerdo general sobre ello, y de ahí procede gran parte de las dificultades para interpretar la literatura científica y obtener consecuencias concretas, como veremos al analizar los estudios disponibles para el tratamiento. La clasificación más práctica es la empleada por Tsukayama en su estudio descriptivo, que distingue los siguientes tipos¹⁶:

1. Infecciones precoces. Son las infecciones profundas de la herida quirúrgica que se inician en las primeras semanas. Su etiología depende, en gran parte, de la epidemiología local, pero *S. aureus* es, de nuevo, el patógeno fundamental, y no es infrecuente la resistencia a la meticilina¹⁷.

2. Infecciones crónicas tardías. Se manifiestan de forma más indolente, a menudo como fracaso del implante (aflojamiento) o por la aparición de trayectos fistulosos. En este grupo destacan los estafilococos coagulasa negativos y en menor medida *S. aureus*, si bien otros patógenos, como *Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias también pueden estar implicados¹⁶. Recientemente se ha señalado que en una proporción relevante de estas infecciones habría policlonalidad o serían propiamente polimicrobianas^{18,19}, lo que puede suponer implicaciones terapéuticas, dado que no siempre sería sencillo identificar diferentes poblaciones bacterianas. Se postula también que, al menos en una proporción de los casos diagnosticados de aflojamiento protésico «aséptico» (por la negatividad de los cultivos obtenidos en la cirugía de recambio protésico), es posible poner de manifiesto la presencia de bacterias²⁰. En este tipo de infecciones deben considerarse también otras bacterias grampositivas como *Corynebacterium* spp. y *Propionibacterium* spp.²¹. Recientemente se han descrito casos de infecciones persistentes sobre prótesis producidas por *small colony variants* de estafilococos¹¹.

3. Infecciones «hematógenas». En algunos pacientes se diagnostican infecciones de prótesis articulares implantadas años atrás que se inician de manera súbita, produciéndose un cuadro de artritis séptica sobre el implante protésico. Aunque no siempre se diagnostica una bacteriemia de manera concomitante, se asume que la infección se produce por vía hematógena, sea o no aparente un foco a distancia. De nuevo, la etiología más común es *S. aureus*¹⁶.

Consideraciones sobre el diagnóstico microbiológico

Artritis séptica

No es infrecuente que los cultivos resulten negativos, bien sea por tratamiento antibiótico previo o por otras razones. En los últimos años se han publicado experiencias favorables con el empleo de técnicas de biología molecular para el diagnóstico etiológico de esta entidad^{22,23}. No obstante, también se describe el hallazgo de ADN bacteriano en procesos, en principio, inflamatorios, como la artritis reumatoide y las artritis reactivas²⁴. Aunque se trata de un terreno aún con múltiples interrogantes, puede ser razonable emplear estas técnicas para intentar establecer el diagnóstico de casos con sospecha clara de artritis séptica con cultivos negativos.

Osteomielitis

En estudios recientes se confirma que los resultados de los cultivos procedentes de muestras obtenidos a partir de fistulas son pocos representativos de la etiología que finalmente se puede establecer mediante el cultivo del hueso^{25,26}. Aunque la concordancia es mayor en el caso de cultivarse *S. aureus*, debe mantenerse la idea general de obtener, siempre que sea posible, cultivos procedentes del propio tejido óseo.

Infecciones de prótesis articulares

El diagnóstico microbiológico de las infecciones precoces y hematógenas no presenta demasiadas dificultades, pues se trata de bacterias propiamente patógenas y suele existir material purulento en la articulación. En las infecciones crónicas tardías donde, por otra parte, la clínica y los estudios perioperatorios pueden no ser concluyentes, hay muchas más dificultades y controversias que revisamos someramente a continuación.

Sensibilidad reducida de los cultivos

La sensibilidad de los cultivos intraoperatorios oscila entre el 69 y el 94%¹⁷. Los cultivos pueden resultar negativos por el bajo inóculo real de estas infecciones, la afectación parcheada de los tejidos periprotésicos, la formación de biofilm o por que se trate de microorganismos de crecimiento difícil o lento, incluidos *small colony variants* y estreptococos nutricionalmente deficientes, pero también por razones evitables, como el tratamiento antibiótico previo²⁷, deficiencias en la toma de muestras o en su envío y procesamiento. Para incrementar la sensibilidad se recomienda enviar varias muestras de diferentes localizaciones de los tejidos periprotésicos²⁸, el sonicado de la prótesis²⁹ y el empleo de medios enriquecidos³⁰.

Distinción entre bacterias causantes de la infección y contaminantes

El incremento en la sensibilidad derivado de los procedimientos anteriores lleva parejo un mayor riesgo de falsos positivos. Mediante un exhaustivo estudio, Atkins et al³¹ establecieron que 3 cultivos positivos (con aislamiento de un mismo tipo de cepa) de 5 muestras obtenidas en la cirugía de extracción de la prótesis permitían alcanzar un valor predictivo positivo superior al 90%, que desciende al 80% en el caso de 2 cultivos positivos. En cualquier caso, es fundamental poner en el contexto clínico los resultados del laboratorio para interpretarlos correctamente y tener en cuenta también los hallazgos histológicos.

Presencia de heterogeneidad en la población de estafilococos causantes de la infección (policlonalidad)

De la confirmación y caracterización de este hecho que hemos comentado anteriormente pueden derivarse interesantes consecuencias, tanto para los procedimientos de diagnóstico (en especial por el riesgo de pasar por alto subpoblaciones resistentes) como por las estrategias de tratamiento antibiótico.

Interpretación de cultivos positivos obtenidos tras la retirada del implante y la administración de antibióticos

La indicación de realizar cultivos antes del segundo tiempo quirúrgico en el curso del tratamiento de infecciones protésicas (v. el apartado de tratamiento) no está bien

establecida. En opinión de Mont et al³², la realización de estos cultivos es beneficiosa, pues identifica a un 9-14% de pacientes que, de otra forma, podrían presentar una recaída de la infección. Hay diferentes explicaciones posibles para el aislamiento de bacterias (prácticamente siempre la misma especie que en el cultivo inicial, aunque con diferente antibiograma) tras la retirada de la prótesis y un tratamiento antibiótico prolongado que, además, no son incompatibles entre sí. Podría deberse a fracaso microbiológico del tratamiento debido (o no) al desarrollo de resistencia, pero también a la presencia de clones preexistentes no identificados en los cultivos convencionales y resistentes al tratamiento empleado. Otra posibilidad es que ocurran reinfecciones originadas en el momento de la retirada del implante y, finalmente, es posible que la positividad de estos cultivos represente, sin más, una contaminación. Se dispone de pocos estudios en los que se haya revisado este hecho³³.

Implicaciones de la resistencia de grampositivos en las infecciones osteoarticulares

Como ocurre en otros terrenos de la antibioticoterapia, no es sencillo investigar la relación entre la resistencia, en general, y los resultados clínicos, dado que los factores que condicionan un mayor riesgo de fracaso terapéutico también se asocian con una mayor incidencia de infección por bacterias resistentes. Aunque la literatura médica es controvertida al respecto³⁴⁻³⁶, no cabe duda de que la resistencia a los antibióticos dificulta sustancialmente el tratamiento de los pacientes. La resistencia a la meticilina en *S. aureus* se asocia, al igual que en otros tipos de infecciones, con una gran morbilidad y un incremento de los costes. Según un estudio reciente, los pacientes con fractura proximal del fémur que presentaron infección por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) permanecieron 50 días más en el hospital que los controles emparejados que no la presentaban³⁷. En otro trabajo se ha puesto de manifiesto que los colonizados o infectados por esta bacteria prolongan su hospitalización 77 días más que el resto³⁸. Con independencia de que la propia colonización por SARM confiera un mayor riesgo de experimentar infecciones a los pacientes que la presentan³⁹, las tasas de infección pueden también aumentar por la administración de una profilaxis antibiótica subóptima, dado que en muchos casos los pacientes son intervenidos antes de que se conozca la colonización por SARM y, por tanto, reciben betalactámicos. Por todo ello, es importante considerar, en estas áreas quirúrgicas, políticas más agresivas de detección precoz y descolonización⁴⁰⁻⁴². La resistencia a la meticilina en los estafilococos coagulasa negativos que colonizan la piel de los pacientes alcanza porcentajes muy elevados en los que han sido hospitalizados en el último año y reciben antibióticos⁴³. Por tanto, es muy probable que muchos pacientes con factores de riesgo estén recibiendo profilaxis subóptimas. Aunque no es sencillo implementar estrategias de profilaxis individualizadas, sería deseable disponer de estudios que investigaran su impacto.

En otro capítulo de esta monografía se revisan los problemas actuales de resistencia en grampositivos. Desde el

punto de vista de las infecciones osteoarticulares, los problemas más relevantes se resumen en la tabla 1.

Consideraciones generales sobre el tratamiento

El tratamiento de las cepas de SARM merece una discusión previa especial común a los diferentes tipos de infecciones osteoarticulares que vamos a mencionar. La descripción de fracasos terapéuticos con vancomicina asociada con la selección de cepas heterorresistentes (hVISA) o con sensibilidad intermedia (VISA) a la vancomicina es un fenómeno cada vez más descrito⁴⁴⁻⁴⁶, cuyas bases fenotípicas y genotípicas comienzan a dilucidarse⁴⁷. Se trata de subpoblaciones que emergen a partir de cepas sensibles que muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) más elevadas —si bien su detección en el laboratorio no es sencilla— y que responden mal a la vancomicina. En el origen de la aparición de este fenómeno se encuentra, muy probablemente, la exposición prolongada a concentraciones subinhibitorias de vancomicina, por lo que la tendencia actual es mantener concentraciones mínimas más elevadas, en cualquier caso siempre superiores a 10 µg/ml⁴⁸ y, tal vez, a 15 µg/ml⁴⁹. Está aún por demostrar que este tipo de dosificación, incluida la perfusión continua, permita obtener mejores resultados clínicos^{50,51}.

Tratamiento de las diferentes infecciones osteoarticulares

Artritis séptica

Si la tinción de Gram es negativa y el contexto clínico epidemiológico no orienta en alguna dirección específica, la antibioticoterapia empírica deberá proporcionar una buena cobertura de los principales patógenos: *S. aureus*, enterobacterias y estreptococos. El tratamiento debe iniciarse precozmente, dado el riesgo de daño sobre el cartílago articular.

Aunque hay diferentes opciones, tanto en combinación como en monoterapia (como la administración de amoxici-

lina/ácido clavulámico si la infección es extrahospitalaria o cefepima si es de adquisición intrahospitalaria, p. ej.), la elección más establecida en textos y manuales es la asociación de cloxacilina con una cefalosporina de tercera generación. En esta entidad, la tinción de Gram puede ser útil en la elección del tratamiento empírico. Así, si se observan cocos grampositivos con morfología de estafilococo podría iniciarse cloxacilina; si se observan cocos grampositivos con morfología de estreptococo o cocos gramnegativos, las cefalosporinas de tercera generación serían una buena opción terapéutica, mientras que si se visualizan bacilos gramnegativos, la terapia podría iniciarse con cef-tazidima o una fluoroquinolona (en caso de alergia). Este tratamiento deberá ajustarse posteriormente a la información microbiológica.

Como en otras infecciones graves, es habitual comenzar el tratamiento por vía intravenosa. La mayor parte de las guías y revisiones aconseja al menos 2 semanas de tratamiento parenteral, para completarlo luego por vía oral^{52,53}. En realidad, la penetración de los antibióticos en la articulación es buena y, de hecho, hay una tendencia en los últimos años a acortar la duración del tratamiento intravenoso, particularmente en los niños, ya que en un par de estudios se ha comprobado que en esta población la evolución es similar con una sola semana de tratamiento parenteral^{54,55}. En los adultos, la información es aún muy escasa, pero tal vez sea posible obtener resultados similares a los referidos en la población pediátrica. La combinación de quinolonas con rifampicina es una opción atractiva que ha mostrado una eficacia similar a la terapia estándar en una serie amplia de infecciones estafilocócicas que incluyó infecciones osteoarticulares⁵⁶. No obstante, se precisan estudios que lo confirmen y nos enseñen cuándo y cómo hacerlo. En cuanto a la duración total del tratamiento, la mayor parte de los clínicos prescribe tratamientos superiores a las 4 semanas⁵⁷, pero es probable que tratamientos más cortos sean suficientes (en especial en las infecciones estreptocócicas, por *Neisseria gonorrhoeae* o por *Haemophilus influenzae*) y, de hecho, hay series pediátricas con bastantes pacientes tratados durante 2-3 semanas con éxito⁵⁸.

El tratamiento de la artritis séptica requiere, además de antibióticos, un drenaje precoz. En ocasiones podrá

TABLA 1. Principales problemas de resistencia en bacterias grampositivas causantes de infecciones osteoarticulares

Problema	Implicaciones
Resistencia a la meticilina (<i>Staphylococcus aureus</i> y SCN)	Frecuente resistencia asociada con quinolonas, macrólidos y lincosaminas. Disminución de las alternativas de tratamiento por vía oral. Incremento de los costes y la toxicidad. Reducción de la eficacia de la profilaxis quirúrgica
Resistencia a rifampicina en estafilococos	Pérdida del antibiótico que muestra mejor actividad frente a estafilococos en crecimiento estacionario. Probable disminución de la probabilidad de «salvar» implantes. Riesgo de emergencia de resistencia a ciprofloxacino en monoterapia
Resistencia a la vancomicina (VISA) y heterorresistencia (hVISA) en <i>S. aureus</i> . Resistencia a glucopéptidos en SCN	Fracasos terapéuticos con glucopéptidos. Escasas alternativas. Incremento de los costes y de la toxicidad. Reducción de la eficacia de la profilaxis quirúrgica estándar
Resistencia a vancomicina en <i>Enterococcus</i>	Escasas alternativas. Incremento de costes y toxicidad
Resistencia a macrólidos en estafilococos	Posibilidad de fracaso terapéutico con clindamicina

SCN: estafilococos coagulasa negativo.

ser suficiente la aspiración, pero en articulaciones grandes, como la rodilla o el hombro, la artroscopia o la artrotomía permiten explorar y drenar mejor la articulación. El empleo de corticoides se muestra útil en estudios experimentales, pero hasta el momento disponemos de un sólo un ensayo clínico en el que se hayan demostrado beneficios sobre la función articular en artritis sépticas de los niños⁵⁹.

Osteomielitis

Como mencionamos anteriormente, el tratamiento antibiótico es ineficaz por sí solo en las osteomielitis crónicas, por lo que la clave del éxito en gran parte de las situaciones reside en los aspectos quirúrgicos, especialmente en los casos más crónicos y complejos. Sin embargo, ello no debe hacernos menospreciar al tratamiento antibiótico, cuya misión será completar y asegurar el éxito de las medidas quirúrgicas. El tratamiento global del paciente con osteomielitis debe incluir siempre 7 elementos que mencionamos en la tabla 2. Aunque no todos los tipos de osteomielitis se encuadran de manera fácil en la clasificación de Cierny y Mader (tabla 3), ésta resulta de gran utilidad para diseñar el tratamiento general y, por ende, el tratamiento antimicrobiano.

Las principales cuestiones que deben precisarse sobre el tratamiento antibiótico (elección, vía de administración y duración) no están suficientemente resueltas en las osteomielitis o, al menos, las pruebas científicas disponibles son escasas (tabla 4)^{2,60}. Por tanto, deben evitarse dogmatismos en la discusión de estos aspectos.

Elección

Se dispone de muy pocos ensayos comparativos aleatorizados que permitan establecer pautas específicas de elección frente a cada microorganismo en las osteomielitis. Por ello se infiere, en general, lo aceptado para otras enfermedades. De este modo, las penicilinas constituyen el tratamiento de elección para los estreptococos y enterococos sensibles, y las isoxazolilpenicilinas y las cefalosporinas de primera generación, para los estafilococos sensibles⁴. No obstante, la habitual duración prolon-

gada del tratamiento (v. más adelante), la reducida biodisponibilidad de la mayor parte de los betalactámicos por vía oral y la necesidad de administrar varias dosis al día de dichos fármacos pueden matizar la elección, de modo que merece la pena considerar otros antibióticos antiestafilocócos, tal como mencionaremos al final de esta revisión.

Duración

La duración del tratamiento antibiótico debe establecerse en función de la estrategia global de tratamiento del paciente.

– Si el paciente va a recibir tratamiento quirúrgico para obtener la curación de la osteomielitis (tipos 3 y 4 de Cierny-Mader), el tratamiento previo a dicha intervención no aportará nada, salvo que el paciente esté muy sintomático y, por tanto, se contabilizará la duración a partir de la limpieza quirúrgica. La recomendación de administrar

TABLA 3. Clasificación de Cierny y Mader (Clin Infect Dis 1997; 25: 1303-9), aplicable a osteomielitis de huesos largos

Tipo anatómico
Estadio 1. Osteomielitis medular
Estadio 2. Osteomielitis superficial
Estadio 3. Osteomielitis localizada ^a
Estadio 4. Osteomielitis difusa ^b
Clase fisiológica
A. Huésped normal
B. Huésped comprometido
Bs: compromiso sistémico ^c
Bl: compromiso local ^d
C. Tratamiento peor que enfermedad

^aLa osteomielitis afecta al espesor del hueso sin comprometer la estabilidad.

^bLa osteomielitis afecta al espesor del hueso comprometiendo la estabilidad.

^cCompromiso sistémico: desnutrición, insuficiencia renal o hepática, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inmunológica, inmunodeficiencia, neoplasia, edades extremas.

^dCompromiso local: linfedema crónico, estasis venosa, compromiso vascular, arteritis, cicatrices extensas, fibrosis por radiación, neuropatía, enfermedad de pequeño vaso, tabaquismo (> 40 cigarrillos/día).

TABLA 2. Elementos del tratamiento de las osteomielitis

Elemento	Comentarios
Clasificación y estadificación	La duración del tratamiento y la indicación quirúrgica dependen esencialmente de la estadificación/clasificación de la osteomielitis
Identificación microbiológica	Casi siempre es posible. Permite realizar tratamientos dirigidos
Administración de antibióticos	Habitualmente se trata de pautas prolongadas, por lo que la seguridad, tolerabilidad, coste y facilidad de administración y cumplimiento deben tenerse muy en cuenta
Drenaje y desbridamiento adecuados	Aspecto crítico para obtener la curación en las formas crónicas
Obliteración del espacio muerto y revascularización	Los defectos y espacios han de rellenarse mediante injertos cutáneos o colgajos musculares
Estabilización mediante procedimientos de fijación	No puede olvidarse que el principal objetivo es la funcionalidad y evitar la seudoartrosis en el caso de las fracturas
Tratamiento global del paciente	Aunque con frecuencia deben intervenir varios especialistas, es esencial la comunicación y coordinación entre ellos para asegurar un tratamiento general adecuado

TABLA 4. Tratamiento en función de la clasificación

Tipo de osteomielitis	Tratamiento quirúrgico	Tratamiento médico	Observaciones
Tipo 1 (hematógena)	No precisa salvo mala evolución o complicaciones	4-6 semanas. En los niños puede ser suficiente con 1 semana parenteral	Menos información sobre tratamiento oral en el adulto (individualizar)*
Tipo 1 (asociada a clavo endomedular) y otras asociadas a material de osteosíntesis	Retirada del material tras obtener la consolidación de la fractura	Tratamiento prolongado (oral) hasta consolidación de la fractura, completando 4 semanas más después de la retirada. Posiblemente útiles otras opciones de duración más corta (v. texto)	Otra opción es retirar el material y colocar un fijador externo, completando 4-6 semanas de antibioticoterapia tras la retirada*
Espondilodisicitis	Indicado en casos de inestabilidad de la columna, compromiso neurológico o abscesos	4-6 semanas. Probablemente parte del tratamiento puede ser por vía oral*	Algunos autores recomiendan tratamientos más prolongados en casos seleccionados
Tipo 2	Desbridamiento y cobertura	2-4 semanas tras el desbridamiento y la cobertura*	También hay experiencias favorables en la osteomielitis del pie diabético con pautas antibióticas de 10 o más semanas
Tipo 3 y 4 (clases A y B)	Quirúrgico (desbridamiento, estabilización obliteración del espacio muerto)	4-6 semanas tras la cirugía. No bien establecida la vía de administración*	
Tipo 3 y 4 (clase C)	No indicado	Tratamiento supresor indefinido o intermitente en caso de síntomas	

*Si el microorganismo es sensible a antibióticos con buena biodisponibilidad por vía oral (cefalexina, cotrimoxazol, clindamicina, levofloxacino, linezolid), parte del tratamiento puede realizarse por vía oral

4-6 semanas se ha establecido por datos de series clásicas en las que se apreciaron más recaídas en pacientes con pautas inferiores a 4 semanas⁶¹, por la dinámica de la remodelación y revascularización del hueso y por datos procedentes de modelos animales⁶².

– En las osteomielitis agudas hematógenas se recomienda la misma duración. Si bien algunos autores recomiendan individualizar y proponen prolongar la duración en ciertos pacientes con osteomielitis vertebral¹³, recientemente se ha señalado que el tratamiento podría acortarse⁶³. En este sentido, en un estudio reciente, el pronóstico y las tasas de recidivas fueron similares en los pacientes tratados más de 6 o menos de 6 semanas⁶⁴.

– En las osteomielitis crónicas que no van a ser intervenidas pueden realizarse pautas supresoras indefinidas o pautas intermitentes en las reagudizaciones, para las cuales no hay recomendaciones concretas.

– En las infecciones asociadas a clavos endomediales —o material de osteosíntesis en general— en las que se opte por no retirar el material y esperar a la consolidación de la fractura, algunos autores recomiendan mantener el tratamiento antibiótico hasta la consolidación^{65,66}, aunque otros emplean pautas de duración definida (6-9 semanas o 3 meses)^{67,68}.

– En las osteomielitis corticales (tipo 2 de Cierny y Mader) pueden realizarse tratamientos más cortos tras el desbridamiento y la cobertura de las partes blandas⁶⁵. También se indican pautas conservadoras de tratamiento antibiótico oral prolongado como estrategia práctica en infecciones del pie diabético con sospecha de osteomielitis^{69,70}.

Vía de administración

La mayor parte de los pacientes con osteomielitis no precisa permanecer en el hospital por otro motivo que la administración de antibióticos. Dada la relevancia de responder a la cuestión sobre la vía de administración, sorprende la poca información disponible basada en pruebas científicas suficientes. Recientemente, Daver et al⁷¹ han revisado la evolución de pacientes con osteomielitis estafilocócicas tratadas en su institución y han observado tasas de curación similares, con independencia de la duración del tratamiento parenteral. Esta observación se confirma en otras series y estudios en adultos^{72,73}, en los recientes ensayos con linezolid, así como experiencias antiguas con clindamicina (v. más adelante). Es en el ámbito de la pediatría donde hay más pruebas científicas de que no se precisan cursos prolongados de tratamiento parenteral para la terapia de la mayor parte de las osteomielitis, incluidas las estafilocócicas^{74,75}. Finalmente, en el caso de que la administración oral no sea posible o no se estime conveniente, la administración parenteral de antibióticos en el domicilio constituye una excelente alternativa⁷⁶.

Infecciones de prótesis articulares

La elección de la antibioterapia dependerá esencialmente de la estrategia global que se decida con el paciente. La complejidad del problema hace aconsejable una colaboración multidisciplinar coordinada por un traumatólogo con amplia experiencia. Para poder establecer ésta será preciso integrar los siguientes aspectos:

– Tipo de infección (siguiendo la clasificación de Tsukayama)¹⁶.

- Situación general del paciente: esperanza de vida, comorbilidad, riesgo quirúrgico, etc.
- Aspectos quirúrgicos; estabilidad del implante, reserva ósea, número de intervenciones, estado de las partes blandas, problemas ligamentosos asociados, etc.
- Microorganismo: virulencia, antibiograma y opciones terapéuticas por vía oral.
- Expectativas y deseos del paciente.

Las opciones de tratamiento son las siguientes:

1. Desbridamiento, retención de la prótesis y tratamiento antibiótico con intención de erradicar la infección. La interpretación de la literatura científica respecto a esta estrategia no es sencilla. El principal factor asociado al éxito en varios estudios es la duración de los síntomas antes de realizar la limpieza quirúrgica⁷⁷⁻⁸⁰. Sin embargo, debido a la ausencia de definiciones homogéneas es posible que este factor simplemente esté identificando el fracaso en las infecciones crónicas, concepto ya previamente establecido en trabajos y experiencias anteriores⁸¹. En algunas series, además, no se distingue entre la estrategia de salvar la prótesis con erradicación de la infección y el empleo de una terapia crónica supresora (que asumiría el fracaso microbiológico)⁸⁰. La mayor parte de los expertos acepta el intento de «salvar» la prótesis mediante la erradicación de la infección en casos de infecciones precoces o hematógenas, con implante estable y que sean diagnosticadas y sometidas a desbridamiento exhaustivo precoz. No obstante, en algunas series se cuestionan los resultados cuando el agente etiológico es *S. aureus*⁸², especialmente si se trata de cepas resistentes a la meticilina⁷⁹. Los resultados parecen más alentadores en el caso de la etiología estreptocócica^{83,84}.

Los esquemas de tratamiento médico varían mucho según las diversas series, oscilando entre 4-6 semanas y 9 meses^{16,68}. Para las cepas sensibles a la meticilina, el tratamiento de elección sería la cloxacilina por vía intravenosa seguida por una quinolona (levofloxacino o moxifloxacino), asociando lo antes posible rifampicina (v. más adelante). Parece prudente (tal es el esquema propuesto en el estudio de Zimmerli) administrar al menos las primeras 2 semanas de tratamiento intravenoso. Para las cepas resistentes a la meticilina el tratamiento de elección sería la vancomicina asociada con rifampicina, si la cepa se muestra sensible. Es probable que antibióticos con buena biodisponibilidad oral, como el cotrimoxazol, el linezolid o —si la cepa fuera sensible— la clindamicina, puedan proporcionar resultados similares a los conseguidos con vancomicina (que, por otra parte, son modestos), pero no hay estudios comparativos.

En ocasiones, el infectólogo es consultado por el hallazgo de cultivos intraoperatorios positivos (uniformemente por microorganismos grampositivos de baja virulencia) en una cirugía de revisión en la que se ha implantado una nueva prótesis al no sospecharse el origen infeccioso del aflojamiento. Estas situaciones pueden ser interpretadas, en función del contexto clínico y el resto de la información, como infecciones reales (suelen tratarse con antibióticos solamente) o como contaminaciones. Sea como fuere, el pronóstico de estos pacientes parece favorable sin retirar el implante^{16,85}.

2. Retirada de la prótesis con implante de otra nueva. Es el tratamiento de elección para las infecciones crónicas

tardías en las que sea factible obtener buenos resultados funcionales con un nuevo implante. También constituiría una buena opción terapéutica para infecciones precoces o hematógenas que no cumplan criterios para retener el implante. La mayor parte de los centros emplea el recambio en 2 tiempos con antibioticoterapia durante 6 semanas entre ambos, aunque se han comunicado buenos resultados con recambio en un solo tiempo⁸⁶. Por otra parte, la probable policlonalidad de muchas de estas infecciones puede llevar a cuestionar pautas basadas exclusivamente en el antibiograma obtenido con el procesamiento convencional de los cultivos.

3. Retirada definitiva de la prótesis (Girdlestone, en las prótesis de cadera o artrodesis en la de rodilla). En ocasiones (lesiones tendinosas graves, malas expectativas funcionales o vitales, etc.), la reimplantación de una nueva prótesis puede no estar indicada. En estos casos, los esquemas de tratamiento antibiótico serían similares a los descritos en el punto anterior.

4. Tratamiento antibiótico supresor. La administración indefinida de antibióticos tras el desbridamiento o incluso como único tratamiento puede constituir también una opción válida en pacientes seleccionados. En estos casos debe entenderse que no se pretende obtener la curación de la infección, sino tan sólo un cierto control de los síntomas o, tal vez, enlentecer el proceso, que pueda desembocar en aflojamiento del implante. Se asume, por tanto, que tras una eventual suspensión del tratamiento, la probabilidad de que reaparezcan los signos o síntomas es muy elevada. Pueden ser candidatos los pacientes con infecciones crónicas e implantes estables en los que el intento erradicador de la infección podría ocasionar un resultado funcional peor o, también, pacientes con una escasa expectativa vital. En la literatura científica hay algunas series con resultados aceptables para esta estrategia^{87,88}. En general, puede emplearse cualquier antibiótico activo por vía oral frente a los microorganismos causantes de la infección, sin que puedan establecerse pautas concretas. Obviamente, deben buscarse tratamientos de baja toxicidad y de fácil posología.

5. Amputación. Excepcionalmente puede ser la mejor solución para casos que no puedan ser tratados con otras opciones.

Aportaciones de nuevos y viejos antimicrobianos

Las limitaciones del tratamiento y los problemas de resistencia mencionados previamente están suscitando el interés por disponer de alternativas para el tratamiento de estas infecciones. Comentaremos, someramente, la información más relevante publicada sobre varios antibióticos de reciente comercialización y también la de otros antiguos con renovado interés por haber mantenido una actividad considerable frente a las cepas y especies multirresistentes.

Antibióticos de reciente comercialización

Linezolid

Su excelente biodisponibilidad oral, su adecuada penetración en tejidos, incluido el hueso⁸⁹, y su actividad frente a los grampositivos resistentes a otros antibióticos

lo sitúan como un fármaco, inicialmente, muy atractivo para las infecciones osteoarticulares. En algunos estudios se ha destacado su actividad en modelos experimentales frente a bacterias en biofilms^{90,91}, aunque en otros no se confirma⁹². En los últimos años se ha acumulado bastante información sobre la utilidad de este antimicrobiano en la infecciones osteoarticulares (tabla 5)⁹³⁻¹⁰⁰. Deben reconocerse, no obstante, ciertas limitaciones, ya que los resultados en cuanto a la eficacia y la toxicidad son muy variables. Si emplean más allá de 4-6 semanas es posible observar cierta toxicidad hematológica (especialmente en pacientes mayores de 58 años o con cifras basales de hemoglobina bajas o insuficiencia renal)¹⁰¹. Con usos más prolongados se describen efectos adversos muy relevantes (neuropatía periférica y óptica y cuadros de acidosis metabólica)^{102,103}, si bien infrecuentes, debidos a toxicidad mitocondrial¹⁰⁴. Por otra parte, su coste es muy elevado, si bien esto puede verse compensado por una mayor facilidad para el tratamiento extrahospitalario de los pacientes. En resumen, se trata de un fármaco útil para el tratamiento de estas infecciones, con una experiencia favorable acumulada en estudios no comparativos y que puede utilizarse con bastante seguridad hasta las 4-6 semanas, tiempo a

partir del cual debe suspensarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de su utilización (tabla 5).

Daptomicina y nuevos glucopéptidos

Daptomicina es un antibiótico lipopeptídico con un mecanismo de acción diferente al de la vancomicina y acción bactericida dependiente de la concentración. Su actividad frente a bacterias grampositivas multirresistentes y frente a microorganismos en fase estacionaria ha despertado el interés sobre su posible papel en las infecciones osteoarticulares⁹². En un modelo de osteomielitis experimental por SARM, la daptomicina ha mostrado una eficacia similar a la de vancomicina¹⁰⁵. En una comunicación realizada en el 46° ICAAC, la tasa de curación en pacientes con osteomielitis tratados con una dosis media de 5,3 mg/kg durante un promedio de 35 días fue del 63%, y un 19% adicional de los pacientes mejoró. Los fallos terapéuticos fueron más frecuentes en los pacientes en los que no se realizó desbramamiento y en los enfermos que recibieron una dosis < 4 mg/kg (el 27 frente al 6%)¹⁰⁶. Sin embargo, el seguimiento postratamiento de estos pacientes fue corto (4 meses), por lo que no pueden descartarse recidivas de la infección a largo plazo. En una reciente revisión se ha

TABLA 5. Principales experiencias con linezolid en el tratamiento de infecciones osteoarticulares

Autor y referencia bibliográfica	Entidades clínicas	N.º de casos	Duración (días)	Microorganismos	Curación	Efectos adversos
Aneizokoro et al ⁹³	Osteomielitis	20	42-126	SAMR(9), SAMS(2) ERV (2) ESV(2)	55%	Trombopenia (10%), anemia (10%)
Bassetti et al ⁹⁴	Infecciones sobre prótesis	20	42-72	SAMR (14) SCNMR (5), ESV (1)	80%	Ninguno que llevara a suspender el tratamiento
Seneville et al ⁹⁵	Infecciones sobre prótesis (27)/ osteomielitis	66	35-252	SSMR (49)	79%	Anemia (32%), neuropatía periférica (9%)
Rao et al ⁹⁶	Infecciones sobre prótesis(23)/ osteomielitis (25)	53	42-133	SSMR (38) ERV (1) ESV (1)	65%	Neuropatía (1), trombopenia (5), anemia (5)
Rayner et al ⁹⁷	Osteomielitis hueso largo (29), pie diabético (10), estereotomía (8), espondilitis (8)	55	ND	SAMR (11) ERV (6) otros (6)	82 (en 22 evaluables)	Gastrointestinales
Razonable et al ⁹⁸	Infecciones sobre material de osteosíntesis (15)/ osteomielitis (5)	20	28-422	SAMR (6) SAMS (1) SCNMR(7) ERV (4) ESV (2)	55	Mielodepresión (40%), neuropatía periférica (1 paciente)
Herruzo et al ⁹⁹	Osteomielitis (19 sobre implantes)	23	30-360	SCNMR (21), SAMR (2)	52,2%	Retirada tratamiento (43%) Anemia (26%), digestiva (26%); acidosis láctica (2 casos)
Soriano et al ¹⁰⁰	Osteomielitis en implantes	85	17-300	SCNMR (44), SAMR (9), SSMR (2), SAMS (6) ESV (5)	Retirada implante –Aguda: 100% –Crónica: 92% Sin retirar implante –Aguda: 72% –Crónica: 43%	Anemia (5,8%) Trombopenia (4,7%)

ERV: enterococo resistente a vancomicina; ESV: enterococo sensible a vancomicina; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, SAMS: *S. aureus* sensible a la meticilina; SCNMR: estafilococo coagulasa negativo resistente a meticilina; SSMR: especies de estafilococos sensibles a la meticilina.

recogido toda la experiencia publicada con este antibiótico en las infecciones osteoarticulares¹⁰⁷. Por una parte se revisan 12 casos, producidos fundamentalmente por SARM, que habían fracasado previamente con vancomicina y que han sido publicados como casos aislados. En 3 pacientes se consiguió la curación, en 2 hubo efectos adversos que condicionaron la suspensión del fármaco y en 7 no se obtuvo éxito, a menudo por recidiva de la infección con desarrollo de resistencia. Cuando se analizan, sin embargo, los datos procedentes de varias series (una de ellas prospectiva), los resultados son más prometedores, pues la tasa de curación alcanzó el 81% (43/53 casos), siendo del 100% en las osteomielitis y artritis sépticas, frente al 60% en las infecciones sobre prótesis. En esta ocasión, el desarrollo de resistencia fue muy infrecuente, a pesar de que en la mayor parte de los casos la infección estaba producida por SARM y que muchos pacientes habían fracasado con tratamientos previos, incluida la vancomicina. Aunque la duración media del tratamiento fue de 37 días, apenas se observaron problemas de toxicidad. Por tanto, se necesitan más estudios que permitan establecer la utilidad de daptomicina en estas infecciones, aunque en caso de utilizarla parece recomendable administrar una dosis superior a los 4 mg/kg. Puesto que el desarrollo de resistencia puede suponer una de las principales limitaciones¹⁰⁸, será de gran interés estudiar su empleo en combinación con otros antimicrobianos, especialmente con rifampicina¹⁰⁹.

Tigeciclina

Muestra actividad frente a grampositivos multirresistentes y posee una amplia difusión a los tejidos. Su uso, exclusivamente por vía intravenosa, en 2 dosis diarias y los efectos adversos gastrointestinales suponen una cierta limitación para tratar este tipo de infecciones. De momento, únicamente disponemos de los datos favorables de un estudio experimental¹¹⁰.

«Viejos antibióticos» en el tratamiento de infecciones osteoarticulares por grampositivos

Teicoplanina

Las limitaciones microbiológicas de la teicoplanina son similares a las de la vancomicina. Por tanto, su aportación se encuentra determinada por una posología más cómoda que permite el tratamiento ambulatorio con una dosis diaria intravenosa o intramuscular. En diversos estudios no comparativos con varias decenas de casos estudiados se avala la eficacia de este antimicrobiano en las infecciones osteoarticulares¹¹¹⁻¹¹³. La dosificación no está bien establecida y se proponen dosis desde 6 a 15 mg/kg. Utilizando dosis superiores a 10 mg/kg los efectos adversos se incrementan, especialmente por la aparición de fiebre y erupción cutánea.

Cotrimoxazol

Su eficacia en infecciones estafilocócicas se comparó con la de vancomicina en un estudio antiguo en el que se incluyó a pacientes usuarios de drogas por vía parenteral. Hubo más fracasos entre los pacientes tratados con cotrimoxazol, esencialmente en casos de endocarditis¹¹⁴. La emergencia de infecciones por SARM de origen comunitario ha obligado a rescatar este antimicrobiano para el tratamiento de las infecciones de la piel y las partes blandas¹¹⁵. Desde hace mucho tiempo constituía (hasta la

comercialización de linezolid) el único agente disponible por vía oral para tratar gran parte de las infecciones osteoarticulares por grampositivos. Sin embargo, sorprende la escasa información disponible sobre su papel en ellas. Sánchez et al¹¹⁶ comunicaron su experiencia favorable en 28 episodios tratados con cotrimoxazol (7 mg/kg/día de trimetoprim) asociado con rifampicina durante una media de 5 semanas. Sólo 3 pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos. En otro estudio posterior, Stein et al¹¹⁷ emplearon dosis muy superiores (20 mg/kg/día de trimetoprim), también en asociación con rifampicina, durante períodos variables de 3 a 9 meses, con un 20% de abandonos del tratamiento por efectos adversos. Es difícil analizar la eficacia del tratamiento debido al diseño del estudio. Por tanto, a pesar de una extensa utilización real de cotrimoxazol en el tratamiento de este grupo de infecciones, desconocemos aspectos esenciales como, por ejemplo, la dosificación óptima, si es preciso emplearlo en combinación o no, y la frecuencia con la que se desarrollan resistencias.

Clindamicina

En la década de 1970 se publicaron varios estudios en los que se comunicaron resultados similares a los obtenidos con betalactámicos para el tratamiento de las osteomielitis agudas y artritis sépticas en los niños¹¹⁸⁻¹²⁰. Su utilidad en estas infecciones se basa en la buena actividad antiestafilocócica, su penetración en el tejido óseo y su capacidad para evitar la colonización de la superficie del hueso en modelos experimentales^{121,122}. Entre sus limitaciones debemos destacar su asociación con la diarrea por *Clostridium difficile* y la frecuente resistencia entre las cepas resistentes a la metilicina. Además, es importante recordar el riesgo de fracasos terapéuticos por resistencia inducible en las cepas resistentes a eritromicina¹²³.

Quinolonas

La aparición de las fluoroquinolonas en el armamentario terapéutico supuso un hito en el tratamiento de la osteomielitis al demostrarse similares resultados que con las pautas de betalactámicos intravenosos. A pesar de ello, en recientes revisiones se ha cuestionado su aplicabilidad al caso de *S. aureus*, puesto que la monoterapia con dichos compuestos se asocia con desarrollo de resistencias y no se dispone de series extensas en las que se haya explorado específicamente su eficacia en las osteomielitis estafilocócicas⁴. Es probable que las modernas fluoroquinolonas presenten menor riesgo de seleccionar resistencia en las infecciones estafilocócicas^{124,125}, pero se necesitan más datos procedentes de la práctica clínica. Por ejemplo, los estudios farmacodinámicos indican que la dosis de levofloxacino debe ser reconsiderada^{126,127} pero no disponemos de datos de seguridad con usos prolongados de dicho fármaco en dosis superiores a las convencionales, ni apenas sobre la seguridad de moxifloxacino en tratamientos prolongados. A lo largo de esta revisión se comentan diferentes estudios en los que se han empleado fluoroquinolonas en combinación con rifampicina. Sin duda, la mayor limitación en el momento actual no es otra que la frecuente resistencia a estos compuestos entre los grampositivos multirresistentes. Entre los aspectos que quedan por dilucidar destacan el conocimiento de la seguridad en tratamientos prolongados, la defi-

nición de las situaciones en las que pueden emplearse en monoterapia y la dosificación de levofloxacino.

Rifampicina

En diversos experimentos, la rifampicina disminuye el número de bacterias, con independencia de que los estafilococos se encuentren en crecimiento logarítmico o estacionario^{128,129}. El fenómeno, además, es corroborado *in vivo* en modelos animales con material extraño^{130,131}. Estas experiencias han constituido la base para investigar el papel de la rifampicina en el tratamiento de las infecciones osteoarticulares asociadas con material ortopédico. La primera experiencia, publicada por Widmer et al en 1992¹³², consistió en un estudio piloto con 11 pacientes con infecciones estafilocócicas cuyos implantes (material de osteosíntesis o prótesis de rodilla) no podían ser retirados. Los pacientes recibieron combinaciones con rifampicina durante, al menos, 2 meses. En 9 de los 11 casos tratados se produjo la curación y los 2 fracasos ocurrieron en pacientes con infecciones tardías. El grupo de Drancourt y Roullet ha publicado 3 estudios en los que se explora la eficacia de combinaciones de rifampicina con quinolonas¹³³, cotrimoxazol¹¹⁷ y ácido fusídico¹³⁴. Debido al diseño de estos estudios, en los que se administran los antibióticos durante períodos muy prolongados, decidiéndose posteriormente la retirada o no del implante, resulta muy difícil extraer conclusiones pues, además, se incluyen diferentes tipos de infecciones. Con posterioridad, de nuevo Widmer et al⁶⁸ publicaron un ensayo clínico controlado en el que exploraron la utilidad de ciprofloxacino con rifampicina. La población estudiada contaba con ciertas probabilidades de éxito a priori, pues eligieron a pacientes con infecciones estafilocócicas precoces e implantes (8 prótesis de cadera, 7 prótesis de rodilla y 18 con material de osteosíntesis) estables. Los pacientes recibieron desbridamiento y limpieza del lecho quirúrgico (manteniendo el implante) y un tratamiento médico con cloxacilina o vancomicina durante 2 semanas, seguido de ciprofloxacino por vía oral hasta completar 3-6 meses. Durante el curso completo del tratamiento se asociaron rifampicina (grupo experimental) o placebo (grupo control). Se consiguió la curación en los 12 pacientes que completaron el tratamiento con ciprofloxacino y rifampicina, mientras que sólo 7 de los 12 (58%) pacientes del grupo ciprofloxacino y placebo se curaron, con una diferencia entre ambos grupos significativa. En la mayor parte de los fracasos se encontró desarrollo de resistencia a ciprofloxacino.

En resumen, aunque habitualmente se invoca la utilización de la rifampicina en cualquier infección osteoarticular estafilocócica (nunca en monoterapia, por el rápido desarrollo de resistencias)¹³⁵, aún no conocemos bien su verdadero papel. Su empleo se justifica básicamente por 2 razones. Por una parte, sabemos que, administrada junto con ciprofloxacino en infecciones estafilocócicas, reduce el riesgo de desarrollo de resistencias a dicho fármaco, al tiempo que disminuye también el propio desarrollo de resistencia a la rifampicina. Este efecto se puede aplicar a otras fluoroquinolonas, aunque tal vez las más modernas no lo «necesiten» tanto, tal como hemos comentado. Probablemente también esta propiedad pueda hacerse extensiva a otros antiestafilocócicos, como el cotrimoxazol, la clindamicina o el ácido fusídico. Por otra parte, empleamos rifampicina por su actividad frente a bacterias en creci-

miento estacionario, propio de los biofilms. Debemos reconocer, no obstante, que su eficacia en infecciones asociadas a implantes parece limitarse a las infecciones precoces y que falta por establecer en qué circunstancias no es preciso asociar rifampicina a otros antiestafilocócicos para el tratamiento de estas infecciones. Finalmente, disponemos de pocos datos que nos permitan establecer la dosificación y la posología más apropiadas.

Ácido fusídico

Posee una buena actividad antiestafilocócica, incluidas cepas resistentes a la meticilina, con CMI < 0,5 mg/l. Su biodisponibilidad por vía oral es buena, alcanzándose valores séricos de hasta 14 mg/l tras la administración de 500 mg. Hay bastante experiencia en el terreno de las infecciones osteoarticulares, aunque prácticamente siempre en estudios no comparativos¹³⁶. En la mayor parte de las series, el ácido fusídico se empleó en combinación con otros antimicrobianos, dado el riesgo de desarrollo de resistencia en monoterapia. En el único estudio comparativo disponible, ya comentado anteriormente, la combinación de ácido fusídico y rifampicina obtuvo tasas de curación similares a la combinación de ofloxacino con rifampicina, y fue bien tolerado¹³⁴. El ácido fusídico está comercializado en España (comprimidos de 250 mg). Sin embargo, sea por razones comerciales o por la ausencia de información en los antibiogramas sistemáticos, la realidad es que apenas es empleado, al menos para estas indicaciones. Los efectos gastrointestinales son, además, frecuentes (Pigrau, comunicación personal).

Pristinamicina

Esta estreptogramina no está comercializada en nuestro país. Se dispone de muy poca información publicada. En Australia se utiliza como alternativa al ácido fusídico para infecciones por cepas resistentes a la meticilina y parece mostrar una eficacia similar a la de otros antiestafilocócicos¹³⁷.

Bibliografía

- Ziran BH, Rao N, Hall RA. A dedicated team approach enhances outcomes of osteomyelitis treatment. *Clin Orthop*. 2003;414:31-6.
- Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:175-88.
- Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1157-61.
- Davis JS. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J*. 2005;35 Suppl 2:S79-96.
- Weston VC, Jones AC, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District. 1982-1991. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:214-9.
- Caksen H, Oztürk MK, Uzüm K, Yüksel S, Ustünbafı H, Per H. Septic arthritis in childhood. *Pediatr Int*. 2000;42:434-40.
- Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? *Postgrad Med J*. 2000;76:479-83.
- Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med*. 1997;336:999-1007.
- Von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept: the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury*. 2006;37 Suppl 2:S26-33.
- Ellington JK, Harris M, Hudson MC, Vishin S, Webb LX, Sherertz R. Intracellular *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance: implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis. *J Orthop Res*. 2006;24:87-93.
- Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43:961-7.
- Dahl LB, Hyland AL, Dramsdahl H, Kaarensen PI. Acute osteomyelitis in children: a population-based retrospective study 1965 to 1994. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:573-7.

13. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1342-50.
14. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001;358:135-8.
15. Naylor PT, Myrvic QN, Gristina A. Antibiotic resistance of biomaterial-adherent coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci. *Clin Orthop*. 1990;261:126-33.
16. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78:512-23.
17. Trampuz A, Steckelberg JM, Osmon DR, Cockerill FR, Hanssen AD, Paten R. Advances in the laboratory diagnosis joint infection. *Rev Med Microbiol*. 2003;14:1-14.
18. Nilsson-Augustinsson A, Koskela A, Ohman L, Söderquist B. Characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from patients with infected hip prostheses: use of phenotypic and genotypic analyses, including tests for the presence of the *ica* operon. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:255-65.
19. Marín M, Murillo O, Calatayud L, Ochiuzzi ME, Domínguez MA, Verdaguier R, et al. Problemática del diagnóstico microbiológico de la infección tardía de las prótesis articulares por *Staphylococcus coagulans* negativo (SCN). XI Congreso SEIMC. Bilbao, mayo 2004.
20. Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, Johnson JW, Smeltzer MS. Is aseptic loosening truly aseptic? *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(437):25-30.
21. Marculescu CE, Berbari EF, Cockerill FR, Osmon DR. Unusual aerobic and anaerobic bacteria associated with prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;451:55-63.
22. Van der Heijden IM, Wilbrink B, Vije AE, Schouls LM, Breedveld FC, Tak PP. Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2198-203.
23. Fenollar F, Roux V, Stei A, Drancourt M, Raouf D. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1018-28.
24. Gerard HC, Wang Z, Wang GF, El-Gabalawy H, Goldbach-Mansky R, Li Y, et al. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with various forms of arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1689-97.
25. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimés F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2002;162:8.
26. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 2006;42:57-62.
27. Spanghehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81:672-83.
28. Mikkelsen DB, Pedersen C, Højbjerg T, Schonheyder HC. Culture of multiple preoperative biopsies and diagnosis of infected knee arthroplasties. *APMIS*. 2006;114:449-52.
29. Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, Osmon DR, Cockerill FR, Steckelberg JM, et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol*. 2006;44:628-31.
30. Senneville E, Savage C, Nallet I, Yazdanpanah Y, Giraud F, Migaud H, et al. Improved aero-anaerobe recovery from infected prosthetic joint samples taken from 72 patients and collected intraoperatively in Rosenow's broth. *Acta Orthop*. 2006;77:120-4.
31. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2932-9.
32. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. *J Bone Joint Surg*. 2000;82-A:1152-7.
33. Murillo O, Marín M, Calatayud L, Ochiuzzi ME, Domínguez MA, Verdaguier R, et al. Resistencia de *Staphylococcus coagulans* negativo a fluorquinolonas y rifampicina en el tratamiento de infecciones protésicas tardías: unseudofallo terapéutico. XI Congreso SEIMC. Bilbao, mayo 2004.
34. Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A. Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(404):116-24.
35. Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(427):94-100.
36. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 [Epub ahead of print].
37. Nixon M, Jackson B, Varghese P, Jenkins D, Taylor G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on orthopaedic wards: incidence, spread, mortality, cost and control. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88:812-7.
38. Tai CC, Nirvani AA, Holmes A, Hughes SP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in orthopaedic surgery. *Int Orthop*. 2004;28:32-5.
39. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis*. 2003;36:281-5.
40. Sankar B, Hopgood P, Bell KM. The role of MRSA screening in joint-replacement surgery. *Int Orthop*. 2005;29:160-3.
41. Wilcox MH, Hall J, Pike H, Templeton PA, Fawley WN, Parnell P, et al. Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect*. 2003;54:193-201.
42. De Lucas-Villarrubia JC, López-Franco M, Granizo JJ, de Lucas-García JC, Gómez-Barrena E. Strategy to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* post-operative infection in orthopaedic surgery. *Int Orthop*. 2004;28:16-20.
43. Jensen PB, Bak B, Møller JK. Carriage of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in two orthopaedic wards differing in antibiotic usage. *Microbiol Ecol Health Dis*. 2001;13:100-4.
44. Ariza J, Pujol M, Cabo J, Pena C, Fernández N, Linares J, et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet*. 1999;353:1587-8.
45. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3039-47.
46. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2004;38:448-51.
47. Sakoulas G, Moellering RC, Eliopoulos GM. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S40-50.
48. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:699-704.
49. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166:2138-44.
50. Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, Schuhmacher H, Duong M, Hoffmeyer P, et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29:351-7.
51. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2460-7.
52. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet*. 1998;351:197-202.
53. Nade S. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:183-200.
54. Jaber FM, Shahcheraghi GH, Ahadzadeh M. 1 Short-term intravenous antibiotic treatment of acute hematogenous bone and joint infection in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Orthop*. 2002;22:317-20.
55. Syrogiannopoulos GA, Nelson JD. Duration of antimicrobial therapy for acute suppurative osteoarticular infections. *Lancet*. 1988;1:37-40.
56. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, Genne D, Bregenzer T, Flueckiger U, et al. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1285-92.
57. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:24-30.
58. Vinod MB, Matussek J, Curtis N, Graham HK, Carapetis JR. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Paediatr Child Health*. 2002;38:363-7.
59. Odio CM, Ramirez T, Arias G, Abdelnour A, Hidalgo I, Herrera ML, et al. Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:883-8.
60. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis*. 2005;9:127-38.
61. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Treatment of osteomyelitis. *N Engl J Med*. 1970;283:822.
62. Norden CW, Shinnors E, Niederriter K. Clindamycin treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 1986;153:956-9.

63. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodríguez D, Gasser I, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med.* 2005;118:1287.e17-e24.
64. Roblot F, Besnier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:269-77.
65. Mader JT, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. En: Calhoun JH, Mader JT, editors. *Musculoskeletal Infections.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 2003. p. 63-7.
66. García San Miguel L, Cobo J, Pérez García M, Cornide L, Pintado V, Grill F, et al. Conservative medical treatment of orthopedic implant-associated infections. 44th ICAAC. Washington, Oct.30-Nov.3, 2004.
67. Chen CE, Ko JY, Wang JW, Wang CJ. Infection after intramedullary nailing of the femur. *J Trauma.* 2003;55:338-44.
68. Zimmerli W, Widmer A, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related *Staphylococcal* infections. *JAMA.* 1998;270:1537-41.
69. Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, Wong JB, Kaplan S, Sullivan L, et al. Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analyses. *JAMA.* 1995;273:712-20.
70. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 1999;26:159:851-6.
71. Daver NG, Shelburne SA, Atmar RL, Giordano TP, Stager CE, Reitman CA, et al. Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect.* 2007;54:539-44.
72. Javaloyas de Morlius M, Monreal Portella M. Tratamiento antibiótico por vía oral de la osteomielitis bacteriana del adulto: resultados tras dos años de seguimiento. *Med Clin (Barc).* 1999;113:488-9.
73. Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB, Schwappach JR. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81:1046-50.
74. Karwowska A, Davies HD, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. *Pediatr Infect Dis. J.* 1998;17:1021-6.
75. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, Gaboury I, Sampson M, Moher D. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2002;142:16.
76. Tice AD. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12:903-19.
77. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis.* 1997;24:914-9.
78. Tattavin P, Cremieux AC, Pottier P, Hutten D, Carbon C. Prosthetic joint infection: when can prosthesis salvage be considered? *Clin Infect Dis.* 1999;29:292-5.
79. Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez MJ, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med.* 2006;119:993.e7-10.
80. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis.* 2006;42:471-8.
81. Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:1306-13.
82. Deirmengian C, Greenbaum J, Lotke PA, Booth RE Jr, Lonner JH. Limited success with open debridement and retention of components in the treatment of acute *Staphylococcus aureus* infections after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003;18 Suppl 1:22-6.
83. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:845-9.
84. Soriano A, García S, Bori G, Almela M, Gallart X, Maculé F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:930-3.
85. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection diagnosed postoperatively by intraoperative culture. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;439:38-42.
86. Siney PD, Wroblewski BM, Raut VV. One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection. Long-term follow up. *Clin Orthop.* 1995;321:202-7.
87. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis.* 1998;274:711-3.
88. Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(414):55-60.
89. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Köller M. Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3964-6.
90. Edmiston CE Jr, Goheen MP, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR, et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg.* 2006;192:344-54.
91. Curtin J, Cormican M, Fleming G, Keelehan J, Collieran E. Linezolid compared with eperzolid, vancomycin, and gentamicin in an in vitro model of antimicrobial lock therapy for *Staphylococcus epidermidis* central venous catheter-related biofilm infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3145-8.
92. Raad II, Hanna HA, Boktour M, Chaiban G, Hachem RY, Dvorak T, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: catheter colonization, esp gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:5046-50.
93. Aneziochoro CO, Cannon JP, Pachucki CT, Lentino JR. The effectiveness and safety of oral linezolid for the primary and secondary treatment of osteomyelitis. *J Chemother.* 2005;17:643-50.
94. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, di Biagio A, Molletta L, et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:387-90.
95. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Bertrand E, Caillaux M, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther.* 2006;28:1155-63.
96. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 [Epub ahead of print].
97. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection.* 2004;32:8-14.
98. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1137-44.
99. Herruzo A, Rodríguez D, Pigrau C, Villar M, Pahissa A, Flores X. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis. 26th European bone and bone infection society. Corfu, septiembre 2007.
100. Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26:353-6.
101. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Bertrand E, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:798-802.
102. Rho JP, Sia IG, Crum BA, Dekutoski MB, Trousdale RT. Linezolid-associated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:927-30.
103. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology.* 2006;66:595-8.
104. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, Seneca S, Lovering A, van Haute LL, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1111-7.
105. Mader JT, Adams K. Comparative evaluation of daptomycin (LY146032) and vancomycin in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:689-92.
106. Lamp KC, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin for the treatment of osteomyelitis in patients with post-therapy follow-up (post L-1557). 46th ICAAC, San Francisco, sept 2006.
107. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 [Epub ahead of print].
108. Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, Venkataraman L, Albano E, Alyea EP, et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol.* 2006;44:595-7.
109. Burns CA. Daptomycin-rifampin for a recurrent MRSA joint infection unresponsive to vancomycin-based therapy. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:133-6.
110. Yin LY, Lazzarini L, Li F, Stevens CM, Calhoun JH. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:995-1002.
111. LeFrock J, Ristuccia A. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: an open study. *J Infect Chemother.* 1999;5:32-9.
112. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:2392-7.
113. Weinberg WG. Safety and efficacy of teicoplanin for bone and joint infections: results of a community-based trial. *South Med J.* 1993;86:891-7.
114. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med.* 1992;117:390-8.

115. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, Mayer KH. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:423-8.
116. Sánchez C, Matamala A, Salavert M, Cuchi E, Pons M, Anglés F, et al. Co-trimoxazol más rifampicina en el tratamiento de infecciones osteoarticulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1997;15:10-3.
117. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:3086-91.
118. Kaplan SL, Mason EO, Feigin RD. Clindamycin versus nafcillin or methicillin in the treatment of *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *South Med J.* 1982;75:138-42.
119. Feigin RD, Pickering LK, Anderson D, Keeney RE, Shackelford PG. Clindamycin treatment of osteomyelitis and septic arthritis in children. *Pediatrics.* 1975;55:213-23.
120. Rodríguez W, Ross S, Khan W, McKay D, Moskowitz P. Clindamycin in the treatment of osteomyelitis in children: a report of 29 cases. *Am J Dis Child.* 1977;131:1088-93.
121. Mader JT, Adams K, Morrison L. Comparative evaluation of cefazolin and clindamycin in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:1760-4.
122. Mayberry-Carson KJ, Mayberry WR, Tober-Meyer BK, Costerton JW, Lambe DW. An electron microscopic study of the effect of clindamycin on adherence of *Staphylococcus aureus* to bone surfaces. *Microbios.* 1986;45:21-32.
123. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1257-60.
124. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* 1991;163:1279-85.
125. Gilbert DN, Kohlhepp SJ, Slama KA, Grunkemeier G, Lewis G, Dworkin RJ, et al. Phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus*, selected Enterobacteriaceae, and *Pseudomonas aeruginosa* after single and multiple in vitro exposures to ciprofloxacin, levofloxacin, and trovafloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:883-92.
126. Firsov AA, Lubenko IY, Vostrov SN, Portnoy YA, Zinner SH. Antistaphylococcal effect related to the area under the curve/MIC ratio in an in vitro dynamic model: predicted breakpoints versus clinically achievable values for seven fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49:2642-7.
127. Murillo O, Domenech A, García A, Tubau F, Cabellos C, Gudiol F, et al. Efficacy of high doses of levofloxacin in experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:4011-7.
128. Bahl D, Miller DA, Leviton I, Gialanella P, Wolin MJ, Liu W, et al. In vitro activities of ciprofloxacin and rifampin alone and in combination against growing and nongrowing strains of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1293-7.
129. Blaser J, Vergeres P, Widmer A, Zimmerli W. In vivo verification of in vitro model of antibiotic treatment of device-related infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1134-9.
130. Zimmerli W, Frei R, Widmer A, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33:959-67.
131. Kadurugamuwa JL, Sin LV, Yu J, Francis KP, Kimura R, Purchio T, et al. Rapid direct method for monitoring antibiotics in a mouse model of bacterial biofilm infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3130-7.
132. Widmer A, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis.* 1992;14:1251-3.
133. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Zannier A, Curvale G, Raoult D. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of *Staphylococcus*-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1214-8.
134. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:235-40.
135. Kaatz GW, Seo SM, Barriere SL, Albrecht LM, Rybak MJ. Ciprofloxacin and rifampin, alone and in combination, for therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:1184-7.
136. Atkins B, Gottlieb T. Fusidic acid in bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;12 Suppl 2:S79-93.
137. Ng J, Gosbell IB. Successful oral pristinamycin therapy for osteoarticular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and other *Staphylococcus* spp. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:1008-12.