



Infecciones osteoarticulares en niños

Osteoarticular infections in children

Hernán Guzmán^a, Pablo Meza^b.

^a Departamento de Traumatología y Ortopedia. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Servicio de Cirugía Infantil y Traumatología. Hospital de Puerto Montt. Puerto Montt, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 30 06 2020.
Aceptado: 02 03 2020.

Palabras clave:

Osteomielitis;
Osteomielitis
Hematógena Aguda;
Artritis Séptica;
Osteomielitis
Subaguda.

Key words:

Osteomyelitis; Acute
Hematogenous
Osteomyelitis; Septic
Arthritis; Subacute
Osteomyelitis.

RESUMEN

*Las infecciones osteoarticulares (IOA) en el niño son una causa importante de morbilidad y secuelas. Su pesquisa oportuna y el tratamiento eficiente pueden lograr excelentes resultados. La mejoría en las condiciones de salud de la población, y el cambio de los agentes etiológicos han variado la forma de presentación y tratamiento. La existencia de gérmenes como *Kingella kingae* y *Staphylococcus aureus* multiresistente, contribuyen a la variabilidad de presentación de las infecciones osteoarticulares.*

El manejo de estas patologías requiere de un conocimiento del cuadro clínico, de los métodos de diagnóstico y las herramientas terapéuticas. Para obtener buenos resultados es requisito básico el enfrentamiento de estos pacientes en un equipo multidisciplinario de especialistas.

En este manuscrito revisaremos los aspectos fundamentales de las infecciones osteoarticulares, según el enfoque que aplicamos en nuestros pacientes.

SUMMARY

*Osteoarticular infections are a substantial cause of morbidity and sequelae in children. Early diagnosis and efficient treatment can achieve excellent results. The improvement in the health conditions of the population and the change in the etiological agents have produced changes in their presentation and their required treatment. The existence of germs like *Kingella kingae* and *Staphylococcus aureus* multiresistant contribute to the variability of presentation of osteoarticular infections.*

The appropriate management of these pathologies requires knowledge of the clinical picture, diagnostic methods, and therapeutic tools. To obtain good results, it is a basic requirement that these patients be confronted by a multidisciplinary team of specialists.

In this manuscript we will review the most fundamental aspects of osteoarticular infections according to the approach we apply to our patients.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: hpgguzman@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.03.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El abordaje clásico de las infecciones osteoarticulares se enfocaba en la osteomielitis hematógena aguda (OHA) y la artritis séptica (AS).

Aunque la OHA y la AS siguen siendo formas habituales de infecciones esqueléticas, su expresión clínica es cada vez más variada. La primera descripción de una osteomielitis aguda y su consecuente destrucción ósea la realizó Bromfield en 1773^{1,2}. La infección del esqueleto infantil puede causar destrucción del tejido óseo y cartilaginoso si no se trata oportunamente. A este compromiso local se agrega el riesgo de una enfermedad infecciosa sistémica.

A la OHA y AS se ha sumado cada vez con más frecuencia, la osteomielitis subaguda (OS). Esta es una forma solapada de infección del hueso que, en su manifestación de absceso intraóseo, fue descrita primero por Brodie en 1832³. En 1965 Harris y Kirkaldy-Willis describieron la forma subaguda de osteomielitis, en la cual el *Absceso de Brodie* era una forma de presentación⁴.

La aparición cada vez más frecuente de osteomielitis subaguda junto a formas de artritis séptica de baja virulencia contrastan con la aparición de formas muy graves de infección, que pueden comprometer la vida. Son cuadros asociados a gérmenes agresivos y a resistencia antibiótica⁵⁻⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

La OHA y OS son relativamente frecuentes en pediatría y se estima una incidencia anual aproximada entre 7,9 a 13/100.000 niños menores de 15 años⁸⁻¹⁰. La incidencia de AS está entre 4,3 a 5,2/100.000 niños menores de 15 años⁸⁻¹⁰. La mitad de los casos de OHA ocurren en los niños menores de cinco años de edad y los hombres se afectan el doble que las mujeres^{11,12}.

ETIOLOGÍA

El microorganismo involucrado con alta frecuencia es el *Staphylococcus aureus*, siendo el mayor responsable de las infecciones en mayores de cinco años. Aunque lo habitual es que sea meticilino sensible, han aparecido cepas comunitarias meticilino resistentes que se asocian a cuadros más severos⁵⁻⁷. Otros gérmenes involucrados son: *Streptococcus* Grupo B y *Streptococcus pneumoniae*. La incidencia de *Hemophilus influenzae* Tipo B ha disminuido con la inmunización. En los lactantes menores y recién nacidos cobran importancia los bacilos Gram negativos. En las últimas décadas, ha aparecido como agente etiológico *Kingella kingae*, coco bacilo Gram negativo que puede encontrarse en la flora respiratoria y cuyo cultivo es exigente. Se asocia especialmente a AS y se estima que es de mejor pronóstico. Se considera a *Kingella kingae*, como el principal microorganismo causal de infección osteoarticular (IOA) en

menores de cuatro años^{13,14}. Este germen sería el responsable de la mitad de los casos de AS en menores de 2 años^{15,16}.

ETIOPATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La bacteria llega al hueso y/o a la articulación por vía hematológica a través de una bacteremia. La metafisis infantil está formada por tejido óseo esponjoso irrigado por una rica red de capilares arteriales y venosos sinusoidales que conforman un verdadero filtro, donde con cierta facilidad se puede alojar un émbolo séptico^{17,18}.

En la OHA, la multiplicación bacteriana desencadena una respuesta inflamatoria con la formación de edema y pus. En el tejido óseo, por ser inextensible, la inflamación produce un aumento de la presión intraósea que colapsa la microcirculación produciendo isquemia y necrosis¹⁸. La respuesta inflamatoria varía en función de la agresividad del microorganismo. Según la intensidad de esa respuesta de fase aguda, pueden desencadenarse fenómenos sistémicos de daño tisular asociados a cuadros sépticos sistémicos graves, con coagulación intravascular y trombosis venosa¹⁹.

En su diseminación, la infección puede dañar al cartílago de crecimiento, comprometiendo el crecimiento futuro de esa fisis.

En la OS, la reacción inflamatoria es menor, posiblemente debido a factores del germen y del huésped que llevan a una infección de baja virulencia. Se produce una lesión osteolítica que crece lentamente. No se produce gran aumento de la presión intraósea y el compromiso circulatorio es delimitado.

En la AS el germen coloniza la membrana sinovial y de ahí se invade la cavidad articular. La presencia del germen en el espacio articular produce liberación de interleuquina-1 (IL-1), citoquinas y otros factores asociados a la respuesta inflamatoria de fase aguda. Se producen enzimas proteolíticas y aumenta la migración de leucocitos. Todos estos factores atacan la membrana sinovial y la matriz del cartílago hialino articular llevando a su degeneración y a la artrosis^{20,21}. En los recién nacidos y lactantes menores, el pus ataca y destruye las epífisis cartilaginosas. En la AS de cadera del recién nacido se puede producir además la luxación de la articulación y la isquemia de la cabeza femoral por la acción del aumento de la presión intraarticular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor es la manifestación cardinal de una IOA. Suele ser localizado y permanente. En los niños menores el dolor se manifiesta por impotencia funcional, como por ejemplo rehusar la carga y claudicación. Es común que el niño no movilice el miembro afectado²². La fiebre es un signo común, pero puede faltar aún

en cuadros agudos. En un 35% de los casos de artritis séptica de cadera puede no haber fiebre²³.

En la OHA, el dolor metafisiario es el pilar más constante y habitualmente con evolución de algunos días antes de la consulta inicial^{24,25}. De ordinario es intenso y está ubicado en las metafisis de huesos largos. El compromiso es más común en extremidades inferiores: fémur (27%), tibia (22%) y húmero (12%)²⁶⁻²⁸. En AS, en articulaciones superficiales como rodilla y tobillo, puede pesquisar aumento de volumen. En articulaciones profundas como cadera y hombro hay dolor en la movilización pasiva de la articulación.

En OS el cuadro suele ser solapado, con dolor leve pero persistente y que no exista fiebre ni compromiso funcional. No es raro ver niños con dos o más semanas con dolor vago o claudicación en la marcha que finalmente tienen una OS²⁹.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

El pronóstico de una infección osteoarticular depende de la precocidad de su pesquisa, de la identificación del germen y del tratamiento médico quirúrgico adecuado. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y es fundamental el uso de exámenes de laboratorio, bacteriológicos y de imágenes para realizar un tratamiento adecuado y eficaz.

Se han descrito algoritmos predictivos de la enfermedad, como los criterios de Kocher para diagnóstico de AS de cadera³⁰. Originalmente compuestos por cuatro predictores independientes: fiebre, incapacidad de cargar peso, velocidad hemática de sedimentación (VHS) y leucocitosis. Estos parámetros permiten diferenciar entre artritis séptica y sinovitis transitoria de cadera. Posteriormente, se agrega la proteína C reactiva (PCR), la cual pasa a ser el predictor más importante^{31,32}. La probabilidad de que haya una AS es < al 1% en ausencia de estos cinco predictores, con la presencia de solo dos de ellos, existe un 74% de probabilidad de que haya AS³³. Sin embargo, deben ser utilizados e interpretados con juicio clínico antes de tomar cualquier decisión³³. La elevación del recuento de blancos tiene una sensibilidad de solo 36%, la que aumenta a 91% con VHS elevada y si sumamos la PCR, sube hasta en un 98%³⁴.

La PCR no es específica para infección osteoarticular, pero es muy útil para evaluar la intensidad de la respuesta de fase aguda. Tiene una vida corta lo que cambia más rápido que la VHS³⁵. Se ve menos afectada por factores externos y requiere solo volúmenes pequeños de sangre para el estudio^{36,37}. Las elevaciones importantes de PCR y su mantención en el tiempo se han asociado a infecciones graves, con riesgo de trombosis venosas, como son los cuadros causados por *Stafilococo aureus* multiresistente³⁸.

Los estudios de imágenes, deben solicitarse en forma secuencial, para identificar el foco de infección, su localización y si amerita drenaje³⁹. La radiografía, debe ser el primer paso y aunque no demostrará alteraciones en OHA inicial, sirve para el diagnóstico diferencial y para el seguimiento de las eventuales complicaciones o secuelas^{40,41}. En los casos de AS de cadera en el recién nacido, la radiología simple puede demostrar una lateralización del extremo proximal del fémur provocada por el pus. En OS la radiografía puede estar alterada desde la segunda semana de evolución demostrando la existencia de una lesión osteolítica u otras alteraciones⁴².

La ecotomografía sirve para objetivar la presencia de derrame articular en articulaciones profundas. En artritis de cadera tiene alta sensibilidad^{43,44}. En OHA, puede servir para identificar abscesos subperiósticos.

La tomografía axial computada se ha utilizado para evaluar lesiones osteolíticas que aparecen en la OS. Su utilidad es limitada, y se han reportado falsos negativos hasta en 50% de los casos⁴⁵. Su menor sensibilidad asociada a la alta radiación, ha determinado que su uso sea muy limitado.

La resonancia magnética es un elemento de gran utilidad en la evaluación de los cuadros de OHA, especialmente en los casos precoces¹⁰. Su alta sensibilidad permite el diagnóstico precoz y es de gran ayuda para determinar si existen colecciones purulentas que sea necesario drenar o la asociación de focos de osteomielitis y artritis séptica. Especialmente útil ha sido la introducción de protocolos de estudio de cuerpo total donde se hace una secuencia coronal de pocos cortes, obteniendo una visión general. Si el caso lo requiere, se pueden realizar cortes sagitales en zonas específicas, lo cual aumenta la sensibilidad del estudio. Este protocolo permite hacer diagnósticos de infecciones con múltiples ubicaciones o localizaciones poco habituales^{39,46,47}. Es de gran ayuda en la evaluación de niños pequeños o en los casos en los que el cuadro clínico puede ser confuso o en ubicaciones difíciles de detectar como son la pelvis y columna.

Aunque las dificultades de acceso a la resonancia magnética, su costo y la necesidad de sedación o anestesia en los niños pequeños son problemas reales, su uso se ha ido extendiendo cada vez más gracias a sus ventajas. En los casos precoces su indicación es casi imperativa ya que puede evitar procedimientos invasivos innecesarios y respaldar el tratamiento médico de la infección.

La cintigrafía ósea con Tecnecio 99 tiene utilidad en determinar la localización de procesos inflamatorios en lugares de difícil acceso clínico como pelvis y columna, es altamente sensible pero su especificidad es baja.

Determinar el microorganismo causal es esencial para el manejo adecuado y el pronóstico de una IOA. Los estudios bacteriológicos son esenciales para la identificación de la bacteria y deben realizarse en medios de cultivos adecuados y sembrados de inmediato una vez obtenida la muestra.

Numerosos estudios coinciden en que la identificación de la bacteria no supera el 70% de los casos³⁴. Las muestras que mayor positividad brindan son las de tejido óseo y/o articular, que requieren un procedimiento invasivo. Los hemocultivos no superan el 45% de positividad³⁴. Lo ideal es obtener una muestra del sitio de la infección, pero la indicación de hacer un procedimiento invasivo dependerá de la severidad y tipo de la infección, tiempo de evolución, lugar afectado y experiencia del cirujano en procedimientos mínimamente invasivos.

Cuando se aborde el foco de la infección siempre debe obtenerse muestra para estudio histológico, que sirve tanto para diagnóstico diferencial como para la identificación de algunas infecciones específicas (BCG - TBC).

El desarrollo de medios de cultivos enriquecidos para cepas de cultivo difícil, así como medios especiales cuando se están usando antibióticos, han mejorado el rendimiento de los estudios bacteriológicos, pero persiste una alta proporción de casos en los que no se desarrolla la bacteria.

Los avances en biología molecular y el estudio genético de los agentes infecciosos han significado un gran avance en la identificación de cepas especiales en las IOA. Estas técnicas aún no son accesibles con facilidad en nuestra práctica clínica pero su uso se está extendiendo en el mundo desarrollado y deberíamos acceder a ellas en el futuro.

Gracias al uso de técnicas de reacción de polimerasa en cadena específicas, en muestras obtenidas para cultivos, se ha podido identificar la presencia de *Kingella kingae* en pacientes en los cuales los cultivos habían sido negativos^{15,16}. Estos estudios han permitido establecer el rol principal de esta bacteria en las IOA de menores de cuatro años. En la práctica clínica, la incorporación de esta técnica en el estudio de las muestras obtenidas para cultivos, permiten aumentar el porcentaje de identificación de esta bacteria de difícil cultivo.

La identificación en la faringe de *Kingella kingae* a través de PCR específica, se ha estado utilizando en el diagnóstico de infecciones osteoarticulares en niños pequeños¹⁴. Debido a que esta bacteria puede estar en forma habitual en la faringe, su sola identificación no permite sostener que se esté en presencia de una IOA, pero su ausencia podría ayudar a descartarla. Aun se necesita mayor evidencia para determinar su real valor en el uso clínico. En caso de infecciones por *Stafilococo aureus*, es conocida la asociación de cepas meticilino resistentes con cuadros graves de

IOA⁵⁻⁷. Las técnicas de biología molecular han permitido identificar en forma más precisa las cepas agresivas responsables de cuadros sistémicos graves. La presencia del gen responsable de la toxina conocida como leucocidina de Panton-Valentine confiere esa especial agresividad al *Stafilococo aureus*. Este gen se encuentra de preferencia en las cepas meticilino resistentes pero también pueden aparecer en cepas sensibles. Las técnicas de biología molecular son capaces de identificar la presencia del gen responsable de la leucocidina de Panton-Valentine sin considerar la sensibilidad de la bacteria a la meticilina⁴⁸.

TRATAMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico de una infección osteoarticular, y antes de iniciar tratamiento antibiótico, lo ideal es tomar hemocultivos y una muestra de la zona afectada (hueso, membrana sinovial) para realizar el estudio bacteriológico adecuado y, si es posible, realizar un estudio histológico complementario.

Los objetivos del tratamiento son la erradicación del microorganismo causal y la prevención de las secuelas en el esqueleto del niño. Para cambiar el curso natural de la infección debe evitarse la formación de pus o drenar las colecciones purulentas si éstas ya se han producido. Para lograr esos objetivos contamos con el uso adecuado de antibióticos y la cirugía.

La selección del esquema antibiótico inicial, depende de la edad del niño y de las condiciones epidemiológicas de cada región. Debe considerarse la prevalencia de *Kingella kingae* en los menores de cinco años. Se deben iniciar lo antes posible, una vez hecho el diagnóstico y tomado las muestras adecuadamente⁴⁹.

La vía de administración del antibiótico será inicialmente endovenosa para pasar posteriormente a terapia oral. La duración del tratamiento endovenoso y el tiempo total de uso del antibiótico se ha basado en consideraciones empíricas y sigue siendo tema de controversia entre los especialistas. En casos no complicados con adecuada respuesta clínica, se aboga por tratamientos endovenosos de duración corta y transición a la vía oral lo más pronto posible⁴⁹⁻⁵¹. El tiempo mínimo recomendado en la terapia antibiótica para AS es tres semanas. Para OHA y OS es de cuatro semanas⁵¹. Lo razonable es considerar las circunstancias de cada caso, el tipo y gravedad de la infección y la respuesta a las medidas terapéuticas.

En todas las edades deberá incluirse el uso de un antiestafilocócico (cloxacilina) o una cefalosporina de 1ª generación (cefazolina), ya que es esta bacteria el agente etiológico más frecuente^{42,51,52}. Si se identifica *Staphilococcus aureus*, deberá hacerse una confirmación de su sensibilidad debido a la presencia creciente de

cepas comunitarias resistentes⁴⁹. Si hay sospecha de infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente se debe incluir clindamicina⁵¹⁻⁵³. En los recién nacidos hay que considerar a los bacilos gram negativos y debe elegirse un antibiótico que cubra este tipo de bacterias, puede ser cloxacilina combinada con una cefalosporina de 3ª generación⁵¹.

En los niños mayores, la bacteria principal es *Staphylococcus aureus* al cual se le asocian el Neumococo y Streptococo del Grupo A. La mayoría de las OHA de detección precoz, pueden ser tratados satisfactoriamente con tratamiento antibiótico sin necesidad de cirugía¹⁰.

Para el tratamiento antibiótico definitivo, lo ideal es contar con la participación de un especialista en enfermedades infecciosas de la infancia para elegir el mejor antibacteriano de acuerdo al caso, uso de las dosis adecuadas, así como la evaluación de la respuesta y duración del tratamiento.

El tratamiento quirúrgico tiene un rol fundamental en el control local de la infección y la prevención de secuelas esqueléticas. El drenaje eficiente del pus es uno de los elementos más importantes en el tratamiento de una infección osteoarticular.

En AS, debe drenarse la articulación comprometida y eso puede lograrse de varias maneras. Las punciones articulares repetidas se han usado en AS, pero ese método requiere procedimientos invasivos frecuentes, con la consecuente repercusión en el estado anímico y psicológico del niño y la familia. En articulaciones profundas como la cadera requiere de anestesia o sedación profunda, y son técnicamente exigentes. Lo más eficiente es el abordaje quirúrgico a través de una artrotomía dejando un drenaje al exterior. Este procedimiento permite la toma de muestra de tejido sinovial para cultivo, el cual tiene mejor rendimiento que el estudio bacteriológico aislado del líquido sinovial. En rodilla puede realizarse el drenaje a través de una artrotomía o de un aseo artroscópico, dejando instalado un drenaje. Un retraso en el drenaje puede ser devastador para el paciente.

En OHA debe realizarse un drenaje eficiente del pus intraóseo y subperióstico. Debe realizarse un abordaje quirúrgico metafisiario y practicar una fenestración del hueso cortical que permita llegar al hueso esponjoso metafisiario. La toma de muestra de tejido para biopsia y cultivo son parte del procedimiento. En el lugar de la ventana ósea se deja un drenaje que impedirá la formación de nuevas colecciones.

En OS, lo más importante es la identificación y erradicación del microorganismo. El abordaje quirúrgico no requiere ser agresivo ya que el proceso está localizado. Si el proceso está cerca de la cortical puede hacerse una pequeña ventana, pero si está en el interior del hueso esponjoso, es suficiente una toma de muestra y drenaje a través de un trocar de biopsia ósea.

CONCLUSIÓN

Las infecciones osteoarticulares por microorganismos inespecíficos que producen pus siguen siendo frecuentes en la población infantil. Su potencialidad de producir tanto cuadros sistémicos agudos graves como secuelas severas en el aparato locomotor exigen a los especialistas que atienden niños a estar preparados para su sospecha y diagnóstico precoz.

Sus formas de presentación son variadas y dependen del microbio involucrado, de la edad del paciente y de las condiciones epidemiológicas de la región geográfica.

El cuadro clínico sigue siendo la base para el diagnóstico inicial. El uso racional de los métodos de estudio de laboratorio y de imágenes permitirán identificar el tipo de microorganismo, la extensión y gravedad de la infección.

Tanto el proceso diagnóstico como el manejo de estos cuadros, requieren de un enfrentamiento multidisciplinario para obtener los mejores resultados en la fase aguda, como para evitar las secuelas que a largo plazo pueden ser desastrosas para estos pacientes.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klenerman L. A history of osteomyelitis from the *Journal of Bone and Joint Surgery* [Br] 2007;89-B:667-70. doi:10.1302/0301-620X.89B5.19170
2. Bromfield W. Chirurgical observations and cases. In: Cadall T. London. Vol II. 1773:19-24.
3. Brodie BC. An account of some cases of chronic abscess of the tibia. *Med Chir Trans.* 1832;17:239-49.
4. Harris NH, Kirkaldy-Willis WH. Primary subacute pyogenic osteomyelitis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1965; 47-B:526-32.
5. Martínez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Aug;23(8):701-6. doi: 10.1097/01.inf.0000133044.79130.2a
6. Hollmig ST, Copley LA, Browne RH, Grande LM, Wilson PL. Deep venous thrombosis associated with osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jul;89(7):1517-23. doi: 10.2106/JBJS.F.01102
7. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003 Jan 1;36(1):53-9. doi: 10.1086/345476
8. Safdieh G, Silberman J, Nguyen J, Doyle SM, Blanco JS, Scher DM, Green DW, et al. Pediatric Septic Arthritis and Osteomyelitis in the USA: A National KID Database Analysis. *HSS J.* 2019 Jul;15(2):159-166. doi: 10.1007/s11420-018-9644-2
9. Riise ØR, Kirkhus E, Handeland KS, Flatø B, Reisetter T, Cvancarova M, et al. Childhood osteomyelitis—incidence and differentiation from other acute onset musculoskeletal features in a population-based study. *BMC Pediatr.* 2008 Oct 20;8:45. doi: 10.1186/1471-2431-8-45
- 10.- Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr.* 2013 Feb;25(1):58-63. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835c2b42
11. van Schuppen J, van Doorn MM, van Rijn RR. Childhood osteomyelitis: imaging characteristics. *Insights Imaging.* 2012 Oct;3(5):519-33. doi: 10.1007/s13244-012-0186-8
12. Gutierrez K. Bone and joint infections in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005 Jun;52(3):779-94, vi. doi: 10.1016/j.pcl.2005.02.005
13. Yagupsky P, El Houtami N, Fournier PE. Outbreaks of Invasive *Kingella kingae* Infections in Daycare Facilities: Approach to Investigation and Management. *J Pediatr.* 2017 Mar;182:14-20. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.016
14. Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Cherkaoui A, Gesuele R, Combesure C, Lamah L, Manzano S, Hibbs et al. Detection of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children by oropharyngeal swab PCR. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):e230-5. doi: 10.1542/peds.2012-081
15. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, Kaelin A, Schrenzel J. *Kingella kingae* osteoarticular infections in young children: Clinical features and contribution of a new specific real-time PCR assay to the diagnosis. *J Pediatr Orthop* 2010;30(3):301-304. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181d4732f
16. Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, Even J, Mariani-Kurkdjian P, Liguori S, et al. New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. *J Clin Microbiol.* 2009 Jun;47(6):1837-41. doi: 10.1128/JCM.00144-09
17. Hobo T. Zur pathogenese de akuten haematogenen osteomyelitis, mit berucksichtigungder vitalfarbungs leher. *Acta Scolar Met Kicto* 1921;4:1-2.
18. Trueta L. The three types of acute haematogenous osteomyelitis: A Clinical and Vascular Study *J Bone Joint Surg.* 1959 41-B(4):671-680. doi:10.1302/0301-620X.41B4.671
19. An TJ, Benvenuti MA, Mignemi ME, Thomsen IP, Schoenecker JG. Pediatric Musculoskeletal Infection: Hijacking the Acute-Phase Response. *JBJS Rev.* 2016 Sep 27;4(9):01874474-201609000-00001. doi: 10.2106/JBJS.RVV.15.00099
20. Curtiss P, Klein L. Destruction of articular cartilage in septic arthritis. II. In vitro studies. *J Bone Joint Surg Am* 1965;47:1595-604.
21. Fell HB, Jubb RW. The effect of synovial tissue on the breakdown of articular cartilage in organ culture. *Arthritis Rheum.* 1977 Sep-Oct;20(7):1359-71. doi: 10.1002/art.1780200710
22. Frank G, Mahoney HM, Eppes SC. Musculoskeletal infections in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(4):1083-ix. doi:10.1016/j.pcl.2005.04.003
23. Klein DM, Barbera C, Gray ST, Spero CR, Perrier G, Teicher JL. Sensitivity of objective parameters in the diagnosis of pediatric septic hips. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 May;338:153-9. doi: 10.1097/00003086-199705000-00022
24. Dahl LB, Høyland AL, Dramsdahl H, Kaaresen PI. Acute osteomyelitis in children: a population-based retrospective study 1965 to 1994. *Scand J Infect Dis.* 1998;30(6):573-7. doi: 10.1080/00365549850161124
25. Malcius D, Trumpulyte G, Barauskas V, Kilda A. Two decades of acute hematogenous osteomyelitis in children: are there any changes? *Pediatr Surg Int.* 2005 May;21(5):356-9. doi: 10.1007/s00383-005-1432-7
- 26.- Song KM, Sloboda JF. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Am Acad Orthop Surg.* 2001 May-Jun;9(3):166-75. doi: 10.5435/00124635-200105000-00003
27. Street M. Pediatric Humeral Osteomyelitis. *J Pediatr Orthop Volume 35, Number 6, September 2015.* doi: 10.1097/BPO.0000000000000347
28. Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST, Browne RH, Thornton LA, Crawford SE. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. *J Pediatr Orthop.* 2008 Oct-Nov;28(7):777-85. doi: 10.1097/BPO.0b013e318186eb4b
29. Faust SN, Clark J, Pallett A, Clarke NM. Managing bone and joint infection in children. *Arch Dis Child.* 2012 Jun;97(6):545-53. doi: 10.1136/archdischild-2011-301089
30. Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg Am.* 1999 Dec;81(12):1662-70. doi: 10.2106/00004623-199912000-00002
31. Caird MS, Flynn JM, Leung YL, Millman JE, D'Italia JG, Dormans JP. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Jun;88(6):1251-7. doi: 10.2106/JBJS.E.00216
32. Kocher MS, Mandiga R, Zurakowski D, Barnewolt C, Kasser JR. Validation of a clinical prediction rule for the differentiation between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Aug;86(8):1629-35. doi: 10.2106/00004623-200408000-00005
33. Sultan J, Hughes PJ. Septic arthritis or transient synovitis of the hip in children: the value of clinical prediction algorithms. *J Bone Joint Surg Br.* 2010 Sep;92(9):1289-93. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.24286
34. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 May;94(5):584-95. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.2852
35. Pääkkönen M, Kallio MJ, Kallio PE, Peltola H. Sensitivity of erythrocyte

- sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Mar;468(3):861-6. doi: 10.1007/s11999-009-0936-1
36. Journeau P, Wein F, Popkov D, Philippe R, Haumont T, Lascombes P. Hip septic arthritis in children: assessment of treatment using needle aspiration/irrigation. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2011 May;97(3):308-13. doi: 10.1016/j.otsr.2011.01.009
 37. Arnold JC, Cannavino CR, Ross MK, Westley B, Miller TC, Riffenburgh RH, Bradley J. Acute bacterial osteoarticular infections: eight-year analysis of C-reactive protein for oral step-down therapy. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e821-8. doi: 10.1542/peds.2012-0220
 38. Amaro E, Marvi TK, Posey SL, Benvenuti MA, An TJ, Dale KM, et al. C-Reactive Protein Predicts Risk of Venous Thromboembolism in Pediatric Musculoskeletal Infection. *J Pediatr Orthop*. 2019 Jan;39(1):e62-e67. doi: 10.1097/BPO.0000000000001256
 39. Jaramillo D, Dormans JP, Delgado J, Laor T, St Geme JW 3rd. Hematogenous Osteomyelitis in Infants and Children: Imaging of a Changing Disease. *Radiology*. 2017 Jun;283(3):629-643. doi: 10.1148/radiol.2017151929
 40. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Peltola H. Acute haematogenous osteomyelitis in children in Finland. Finnish Study Group. *Ann Med* 1993;25(6):545-549.
 41. Malcius D, Jonkus M, Kuprionis G, et al. The accuracy of different imaging techniques in diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45(8):624-631.
 42. Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med*. 2014 Jan 23;370(4):352-60. doi: 10.1056/NEJMra1213956
 43. Vieira RL, Levy JA. Bedside ultrasonography to identify hip effusions in pediatric patients. *Ann Emerg Med*. 2010 Mar;55(3):284-9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.06.527
 44. Tsung JW, Blaivas M. Emergency department diagnosis of pediatric hip effusion and guided arthrocentesis using point-of-care ultrasound. *J Emerg Med*. 2008 Nov;35(4):393-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.10.054.
 45. Browne LP, Mason EO, Kaplan SL, Cassady CI, Krishnamurthy R, Guilleman RP. Optimal imaging strategy for community-acquired *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Radiol*. 2008 Aug;38(8):841-7. doi: 10.1007/s00247-008-0888-8
 46. Falip C, Alison M, Boutry N, Job-Deslandre C, Cotten A, Azoulay R, Adamsbaum C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol*. 2013 Mar;43(3):355-75. doi: 10.1007/s00247-012-2544-6
 47. Damasio MB, Magnaguagno F, Stagnaro G. Whole-body MRI: non-oncological applications in paediatrics. *Radiol Med*. 2016 May;121(5):454-61. doi: 10.1007/s11547-015-0619-9
 48. Abdel-Haq N, Al-Tatari H, Chearskul P, Salimnia H, Asmar BI, Fairfax MR, Amjad M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized children: correlation of molecular analysis with clinical presentation and antibiotic susceptibility testing (ABST) results. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 May;28(5):547-51. doi: 10.1007/s10096-008-0658-4
 49. Grimby C, Odenbach J, Vandermeer B, Forgie S, Curtis S. Parenteral and oral antibiotic duration for treatment of pediatric osteomyelitis: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2013 Oct 7;2:92. doi: 10.1186/2046-4053-2-92
 50. Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, Bache CE. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop*. 2009 Jul-Aug;29(5):518-25. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181ab472d.
 51. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, Lorrot M, Mantadakis E, Peltola H, Rojo P, Zaoutis T, LeMair A. Bone and Joint Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Aug;36(8):788-799. doi: 10.1097/INF.0000000000001635
 52. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al.; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):e18-55. doi: 10.1093/cid/ciq146
 53. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ; OM-SA Study Group. Clindamycin vs. first-generation cephalosporins for acute osteoarticular infections of childhood—a prospective quasi-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jun;18(6):582-589. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03643.x.