



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

OSTEOMIELITIS

Carlos Eduardo Ugalde Ovares ^{1,2}
Diana Morales Castro ³

Resumen:

La osteomielitis es una infección de hueso y médula ósea, que se debe a la inoculación de un microorganismo ya sea por contigüidad, directa o hematológica. Esta genera inflamación aguda, aumento de la presión intraósea, trombosis e isquemia que derivan en necrosis ósea. Para establecer el diagnóstico son necesarios la historia clínica, el examen físico, estudios de gabinete así como de imagen, entre ellos rayos X, ultrasonido, TAC, RM y estudios de medicina nuclear.

Palabras clave:

Osteomielitis, Staphylococcus Aureus, vía hematológica.

Summary:

Osteomyelitis is an infection of bone and bone marrow, which is caused by the inoculation of a microorganism, either contiguous, directly or by hematogenous dissemination. The infection creates acute inflammation, increased intraosseous pressure, thrombosis and ischemia that result in bone necrosis. To establish the diagnosis medical history, physical examination, imaging studies and imaging, including X-rays, ultrasound, CT, MRI and nuclear medicine studies are needed.

Keywords:

Osteomyelitis, Staphylococcus Aureus, hematogenous dissemination.

1 Medico General. Residente del postgrado de Ortopedia y Traumatología. Universidad de Costa Rica. Hospital México.

2 Profesor Universitario de Grado de la Universidad de Costa Rica, Escuela de Medicina, Departamento de Anatomía.

3 Medico General. Residente del postgrado de Anestesiología y Recuperación. Universidad de Costa Rica. Hospital México.

Para correspondencia:

Dr. Carlos Eduardo Ugalde Ovares. Dirección electrónica: drcarlosugalde@gmail.com. Teléfono: (506) 88 59 89 28.

Recibido para publicación: 04 de febrero de 2014. Aceptado 24 de febrero de 2014



Abreviaturas

Velocidad de eritrosedimentación: VES.

Tomografía axial computarizada: TAC

Resonancia magnética RM

Introducción

La osteomielitis es una infección del hueso y de la medula ósea que puede resultar de la inoculación ya sea directa, por contigüidad, o por diseminación sanguínea (vía hematológica) de un microorganismo.¹ Esta entidad se estudia según la etiología, patogénesis, y/o extensión de hueso involucrado. Pueden verse afectados medula ósea, corteza, periostio, tejidos blandos o incluso permanecer localizada.²

En la osteomielitis aguda la osteonecrosis aún no ha ocurrido, a diferencia de la crónica que se define como la infección ósea con osteonecrosis.³ Este proceso tiene una duración superior a 1-3 meses (dependiendo de los autores), y suele cursar con secuestros óseos.⁴

Etiología y Epidemiología

En una revisión realizada por Waldvogel, se describe que el 19% de las osteomielitis son de origen hematológico, 47% secundario a una infección por contigüidad, y 34% asociado a la insuficiencia vascular. La incidencia presenta 2 picos uno durante la niñez, y otro en la adolescencia. La incidencia de osteomielitis aguda se ha reducido en niños menores de 13 años.

Las infecciones por inoculación directa han aumentado en las últimas décadas, probablemente por un aumento de los traumatismos de alta energía, por ejemplo los accidentes de vehículo con motor, así como por el creciente uso de dispositivos de fijación ortopédica y prótesis articulares.²

La osteomielitis hematológica ocurre principalmente en niños, luego con el cierre de las epífisis de los huesos largos disminuye la susceptibilidad a la colonización microbiana. En adultos la osteomielitis hematológica es infrecuente excepto en huéspedes inmunocomprometidos.^{5,6}

En neonatos las bacterias asociadas a osteomielitis más frecuentemente son: *Streptococcus Agalactiae* (estreptococo del Grupo B), *Staphylococcus Aureus* y los bacilos entéricos gram negativos. En niños en edad escolar (mayores de 4 años), el *Staphylococcus Aureus* es el microorganismo más identificado, seguido por el *Streptococcus pyogenes* (Grupo A). El *Haemophilus influenzae* tipo B ocasionalmente origina osteomielitis y más comúnmente produce artritis; sin embargo, con el advenimiento de la vacuna respectiva, la incidencia ha disminuido considerablemente. Hay otras bacterias que causan osteomielitis en circunstancias especiales; los niños con drepanocitosis tienen una predisposición a presentar infecciones óseas por *Salmonella* spp. Las heridas penetrantes en los pies pueden asociar una osteomielitis por *Pseudomona Aeruginosa*.

En adultos el 50% de las infecciones óseas son ocasionadas por *Staphylococcus aureus*, especialmente las de origen hematológico. Otros patógenos menos comunes son los bacilos Gram negativos tanto aeróbicos como anaeróbicos. El *Mycobacterium tuberculosis* y *Brucella* spp afectan especialmente la columna.^{1,7,8}

Las osteomielitis por anaerobios usualmente están asociadas a la extensión directa de un foco infeccioso. Causas infrecuentes de osteomielitis de origen hematológico son las ocasionadas por hongos: *Histoplasmosis*, *coccidioidomicosis* y *blastomicosis*. Personas inmunocomprometidas pueden desarrollar infecciones óseas por *Candida*, *Aspergillus* y *Pneumocystis*.⁷

Fisiopatología

Los factores asociados con la patogénesis de la osteomielitis incluyen la virulencia del organismo, el estado inmune, comorbilidades del paciente, y el hueso afectado.



El microorganismo llega al hueso por diseminación hematológica, por la propagación de un foco contiguo de infección, o por una herida penetrante.⁹

Cuando un microorganismo causa una inflamación aguda en el hueso, se liberan múltiples factores inflamatorios y leucocitos; los canales vasculares se obliteran por el proceso inflamatorio, aumenta la presión intraósea, se genera estasis sanguínea, y trombosis, con la subsecuente necrosis ósea. Esto se asocia a destrucción cortical, elevación del periostio, y a propagación de la infección al tejido adyacente. La infección crónica generalmente es el resultado de una infección aguda no tratada o una infección de baja virulencia que se manifiesta como extensa esclerosis ósea, o en la formación de secuestro (hueso necrótico), involucro (formación de hueso periostico alrededor del secuestro), o una fistula.^{10, 11}

Staphylococcus aureus es el patógeno más común aislado este se adhiere a múltiples componentes de la matriz ósea, incluyendo fibrinógeno, fibronectina, laminina, colágeno, entre otros. Esta adhesión está mediada por las adhesinas de la superficie bacteriana, así mismo posee también múltiples formas de evadir las defensas del huésped; por ejemplo la proteína A que es un componente de la pared celular con propiedad antifagocítica.

El *S. Aureus* induce liberación de factores catabólicos tales como TNF - α , Prostaglandinas, e interleucina - 1, que contribuyen a la osteólisis. Se ha descrito que bacterias como el *S. Aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos del grupo A, y *Pseudomonas aeruginosa*, pueden formar biopelículas que dificultan la erradicación del microorganismo. La biopelícula es una barrera física para las células fagocíticas, así como para el agente antimicrobiano, imposibilitando alcanzar el organismo.^{3, 11, 12, 13}

Clasificación de la Osteomielitis

Hay múltiples formas de clasificar la osteomielitis: adultos vs niños, hematológica vs-exógena, o aguda vs crónica. No existe un sistema de clasificación universal, aunque existen dos sistemas principales de clasificación para la osteomielitis:^{3, 15}

1. Clasificación de Waldvogel: descrita en 1970, se basa en etiología de la enfermedad.
 - Hematológica:
 - a. Más frecuente en niños y adolescentes, se localiza metáfisis de huesos largos.
 - b. En el adulto acostumbra ser a nivel vertebral y en diáfisis de huesos largos.
 - Secundaria a un foco o inoculación directa:
 - a. Fracturas expuestas, cirugía.
 - b. En adultos puede evolucionar hacia la cronicidad.
 - c. La etiología suele ser polimicrobiana.
 - Asociada a insuficiencia vascular y neuropatía:
 - a. Adultos, diabéticos y/o insuficiencia vascular.
 - b. Afecta huesos del pie (Pequeños traumatismos)
 - c. La etiología suele ser polimicrobiana.^{3, 16}
2. Clasificación de Cierny-Mader: se basa en la anatomía del hueso afectado y en el estado fisiológico del huésped.
 - Anatómico:
 - a. Estadio 1: Medular
 - b. Estadio 2: Superficial
 - c. Estadio 3: Localizado
 - d. Estadio 4: Difuso
 - Fisiológico (Hospedero):
 - a. Hospedero A: Huésped normal
 - b. Hospedero B:
 - L: Compromiso local.



- S: Compromiso sistémico.
- LS: compromiso local y sistémico.
- c. Hospedero C: El tratamiento causaría más daño que la enfermedad. ¹⁷

Diagnostico

El diagnóstico de osteomielitis se basa en la historia clínica, examen físico, hallazgos de laboratorio y estudios de imagen.

Anamnesis

Se deben conocer datos generales del paciente entre ellos edad, actividad laboral, actividades deportivas, antecedentes patológicos, antecedente de traumatismo, nivel de discapacidad, limitación funcional, hueso afectado, tiempo de evolución, características del dolor, síntomas asociados, uso de drogas intravenosas.

Exploración física

En el examen físico del paciente con osteomielitis se encuentra dolor a la palpación de la región afectada, edema, rubor, aumento del calor local, en algunos casos se encuentran signos de infección de tejidos blandos, secreción local, fistulas, datos de traumatismo previo; en los pacientes con diabetes mellitus, la presencia de úlceras en miembros inferiores está fuertemente relacionada con presencia de osteomielitis hasta en un 60% de los casos. ^{18, 19, 20} El paciente puede asociar fiebre, síntomas constitucionales importantes, sin que se correlacione con la gravedad de la osteomielitis. Se debe valorar sensibilidad y sistema vascular periférico. ²¹

Estudios Complementarios

Laboratorios

Entre los hallazgos de las pruebas de laboratorio se pueden encontrar elevación en la velocidad de eritrosedimentación(VES). La VES es muy sensible pero poco específica, pues se normaliza a las 3-4 semanas en casos de osteomielitis no complicada y en un 25% de los casos, no presenta incremento en fases iniciales. La proteína C reactiva se eleva en las primeras 8 horas, alcanza el valor máximo a los 2 días y se normaliza a la semana de haber iniciado el tratamiento; es útil para el seguimiento y para diferenciar formas complicadas. Estas dos pruebas de laboratorio se utilizan tanto para diagnóstico como para seguimiento al tratamiento. Otros exámenes de que se utilizan, son el conteo de glóbulos blancos, dado que se encuentra aumento en los leucocitos hasta en el 60% de los casos y los hemocultivos que son positivos entre el 20 y el 50% de los casos de osteomielitis aguda. ¹⁹

El mejor criterio diagnostico para la osteomielitis es un cultivo positivo de la biopsia de hueso, y una histopatología consistente con necrosis, sin embargo los hemocultivos positivos, pueden obviar la necesidad de una biopsia ósea, si existe evidencia clínica y radiológica compatible con osteomielitis. ^{20, 22}

Radiografías

En la radiografía simple se pueden observar signos indirectos como el aumento de partes blandas y/o atenuación de las líneas grasas situadas entre los músculos. Los signos específicos de reacción perióstica (elevación del periostio, formación de hueso nuevo, destrucción ósea, osteopenia, pérdida de la arquitectura trabecular) tardan en ser visibles aproximadamente 2 semanas desde el inicio de la infección, cuando cerca del 50% del contenido mineral óseo se ha perdido en adultos, y 7 días en niños. ^{19, 20, 23}



Ultrasonido

La ecografía, es una técnica rápida e inocua, útil en regiones de difícil valoración por la instrumentación ortopédica, no utiliza radiación ionizante, y ofrece imágenes en tiempo real. También es capaz de localizar el sitio y la extensión de la infección, identificar factores tales como cuerpos extraños o fístulas, y proporciona una guía para la aspiración o biopsia. Puede detectar características de la osteomielitis varios días antes de lo que lo hacen las radiografías convencionales (predominantemente en los niños).

En la osteomielitis aguda se observa una elevación del periostio por una capa hipoeoica de material purulento. En la osteomielitis crónica, se pueden valorar los tejidos blandos adyacentes; los abscesos relacionados se identifican como colecciones líquidas hipoeoicas o anecoicas, pueden extenderse alrededor del contorno óseo, además es posible que se evidencien erosiones corticales.²³

Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada (TAC) ofrece excelentes reconstrucciones multiplanares. En la osteomielitis crónica, el TAC demuestra engrosamiento anormal del hueso cortical afectado, cambios escleróticos, invasión de la cavidad medular, trayectos fistulosos y secuestros.

En una revisión sistemática para evaluar la precisión de diferentes técnicas de imagen para la evaluación de la osteomielitis crónica, el TAC demostró una sensibilidad de 0,67 con un intervalo de confianza del 95%, y la especificidad de 0,50 (0,03 a 0,97). Cuando hay metal presente en o cerca de la zona de la osteomielitis, hay una pérdida importante de la resolución de la imagen.^{23, 24}

Resonancia Magnética

La Resonancia magnética (RM) permite la detección precoz de la osteomielitis, y la evaluación de la extensión del tejido desvitalizado. Se considera la técnica de imagen más útil para evaluar sospecha de osteomielitis, debido a su capacidad para demostrar los cambios en el contenido de agua de la médula ósea con una excelente definición estructural y espacial. RM es muy sensible para la detección de la osteomielitis del día 3 al 5 posterior a la infección.^{23, 25} La sensibilidad y especificidad de la RM para el diagnóstico de la Osteomielitis es cercana al 90%.^{26, 27}

Estudios de Medicina Nuclear

Los estudios de medicina nuclear puede detectar la osteomielitis de 10 a 14 días antes de que los cambios sean visibles en las radiografías simples. Varios agentes han sido estudiados, incluyendo difosfonato de tecnecio-99m (99mTc-MDP), citrato de galio-67, y leucocitos marcados con indio-111. Estos estudios son muy sensibles, pero tienen el inconveniente de baja especificidad. En consecuencia, es difícil diferenciar la osteomielitis de otras condiciones tales como la artritis, artropatías por cristales, fracturas, neoplasias, entre otros.²³

En la Gammagrafía ósea con tecnecio 99 se observa un aumento focal de la captación del marcador en áreas con mayor vascularización y actividad osteoblástica del hueso. Sin embargo esta puede ser negativa en las primeras 48 horas (por la existencia de zonas de infarto y/o isquemia) y no es útil en el diagnóstico de osteomielitis neonatal. Si la gammagrafía con Tc99 no es definitiva, se recomienda realizar gammagrafía con galio-67 o con leucocitos marcados In111, muy sensibles como marcadores de inflamación aguda.¹⁹

Tratamiento

El tratamiento de la osteomielitis depende de una adecuada terapia antibiótica y usualmente requiere resección quirúrgica del tejido infectado y necrótico. La terapia antibiótica debería escogerse con base en el cultivo y la sensibilidad antibiótica. En ausencia del mismo deben administrarse antibióticos de amplio espectro. Un cultivo de hueso afectado o sanguíneo puede estar falsamente negativo en pacientes que iniciaron terapia antibiótica.^{20, 28, 29}

**Tabla 1. Terapia de Antibiótico inicial para el tratamiento de Osteomielitis en Adulto**

| Organismo | Terapia inicial | Terapia alternativa |
|--|---|---|
| <i>Anaerobios</i> | <i>Clindamicina 600mg IV c/6 horas</i> | <i>Metronidazole 500mg IV c/6 horas Anaerobios gran negativos Amoxicilina con clavulanato</i> |
| <i>Enterobacilos gran negativos</i> | <i>Fluoroquinolonas Ciproflouxacina 400 IV c/ 8 o 12 horas, o 750 mg VO c/ 12 horas.</i> | <i>Cefalosporinas de tercera generación Ceftriaxone 2 gr IV cada día</i> |
| <i>Enterococos gran negativos</i> | <i>Ampicilina 1 gr IV c/ 6 horas Vancomicina 1gr IV c/12 horas</i> | <i>Ampicilina + Sulbactan</i> |
| <i>Staphylococcus aureus metilino sensible</i> | <i>Clindamicina 900mg IV c/8 horas Oxacilina 1-2 gr IV c/4-6 horas</i> | <i>Ceftriaxone 2 gr IV cada día Vancomicina 1gr IV c/12 horas</i> |
| <i>Staphylococcus aureus metilino resistente</i> | <i>Vancomicina 1gr IV c/12 horas Linezolid 600mg Iv c/12 horaS</i> | <i>Trimetropin Sulfametoxazol 1 tableta VO c/ 12 horas Levofluoxacina 750mg IV cada día + Rifampicina 600mg IV c/12 horas Minociclina + Rifampicina</i> |
| <i>Pseudomona Aeuriginosa</i> | <i>Cefepime 2 gr IV c/ 8 o 12 horas, + ciprofloxacina 400 mg IV c/ 8 o 12 horas Ceftazidime 2 gr IV c/ 8 horas + Aminogluconido</i> | <i>Imipenem 1 gr IV c/ 8 horas, plus aminogluconido</i> |
| <i>Streptococos</i> | <i>Penicilina G 4 millones de U IV c/6 horas</i> | <i>Cefotaxime 1 gr IV c/6 horas Ceftriaxona 2 gr IV cada día Clindamicina 600 IV c/ 6 horas</i> |

Adaptado de 3, 20, 30



Pese a que la osteomielitis es una infección relativamente común, existen pocos estudios comparativos acerca del tratamiento, con muestras pequeñas y no aleatorizados.

Existe controversia entre la duración de la terapia antibiótica así como la duración de la terapia parenteral con el posterior cambio a oral, en la siguiente tabla se ejemplifica una guía de duración, cabe resaltar que muchos de los estudios se realiza el cambio de terapia parenteral a oral según la disminución de marcadores como lo es la PCR, VES y leucograma.^{3, 20, 30, 31}

Tabla 2. Duración de la Terapia antibiótica

| Hueso o articulación, severidad, infección | Ruta de administración | Duración |
|--|--|-----------------------|
| <i>Sin tejido infectado residual (Ej. Post amputación)</i> | <i>Parenteral u Oral</i> | <i>2 a 5 días</i> |
| <i>Tejidos blandos residuales infectados (pero no hueso)</i> | <i>Parenteral u Oral</i> | <i>2 a 4 semanas</i> |
| <i>Hueso residual infectado pero viable</i> | <i>Inicial Parenteral luego cambiar a oral</i> | <i>4 a 6 semanas</i> |
| <i>Sin cirugía o hueso muerto residual post operatorio</i> | <i>Inicial Parenteral luego cambiar a oral</i> | <i>Más de 3 meses</i> |

Tomado de 3

Para la osteomielitis crónica se recomiendan 2 a 4 semanas parenteral y luego completar vía oral

Manejo Quirúrgico

Los principios quirúrgicos incluyen un adecuado drenaje, desbridamiento extenso de todo el tejido infectado, retiro del material de instrumentación, manejo del espacio muerto, adecuada cobertura de tejidos blandos, estabilidad de la fractura.

Múltiples estudios demuestran que el fallo en el tratamiento es más probable si no se realiza desbridamiento quirúrgico.³

Pronostico

El pronóstico depende de las comorbilidades del paciente, de la modalidad de tratamiento, y del patógeno. Existe una mayor recurrencia en pacientes diabéticos, y con enfermedad vascular periférica.³

Conclusiones

La osteomielitis es una patología frecuente sobre la que existe una deficiencia de estudios aleatorizados que comparen los diferentes esquemas terapéuticos y el plazo de los mismos.

Para el diagnóstico es necesaria la historia clínica, examen físico, estudios de imagen e idealmente deben obtenerse cultivos óseos o hemocultivos y la terapia antibiótica guiarse por las pruebas de sensibilidad de estos mismos, de no ser así se recomienda utilizar antibióticos de amplio espectro.



Bibliografía

1. Mark D. Miller, Jennifer A. Hart. (2009). Ortopedia y Traumatología. Revisión Sistemática. (5 E.d). España: Elsevier.
2. Pineda C, Vargas A, Rodriguez AV. (2006) Imaging of osteomyelitis: current concepts. *Infect Dis Clin N Am*; 20:789-825.
3. Shingo Chihara, John Segreti. (2010). Osteomyelitis. *Dis Mon* 2010; 56:6-31.
4. Manuel Javaloyas Morlius. (2003). Osteomielitis. LXIV (1.479).
5. Lew DP, Waldvogel FA. (2004). Osteomyelitis. *Lancet*; 364: 369–79.
6. Chihara S, Segreti J. (2010). Osteomyelitis. *Dis mon*; 56(1); 6-31.
7. H Reyes, P Navarro, E Jiménez. (2001). Osteomielitis: Revisión Y Actualización. *RFM*; 24 (1). ISSN 0798-0469.
8. Luciana Souza Jorge, Alceu Gomes Chueire, Andrea Baptista Rossit. (2010). Osteomyelitis: a current challenge. *Braz J Infect Dis*; 14(3):310-315.
9. Longo D, Kasper D, Jameson L, Fauci A, Hauser S, et all. (2012) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill Medical. New York. Ed. 18.
10. Schmit P, Glorion C. (2004). Osteomyelitis in infant and children. *Eur Radiol*;14:L44–54.
11. Kothari Na, Pelchovitz DJ, Meyer JS. (2001). Imaging of musculoskeletal infections. *Radiol Clin North Am*;4:112–7.
12. Foster TJ, Hook M. (1998). Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*; 6:484-8.
13. Sumit Pruthi, Mahesh M. Thapa. (2009). Infectious and Inflammatory Disorders. *Radiol Clin N Am* 47 911–926.
14. Ziran BH. (2007). Osteomyelitis. *J Trauma*; 62:S59-60.
15. Browner BD. (2003). *Skeletal trauma basic science, management, and reconstruction*. Philadelphia, EDD. 3. Saunders.
16. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. (1970). Osteomyelitis: A review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med* 282: 198-206.
17. Cierny G III, Mader JT, Penninck JJ. (2003). A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 7-24.
18. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995; 273(9):721-3.
19. Leotau Mario, Alonso Harold. (2010). Osteomielitis: una revisión de la literatura. *Rev Univ. salud*. 12 (1).
20. John Hatzenbuehler, Thomas J. Pulling. (2011). *Diagnosis and Management of Osteomyelitis*. American Family Physician. 84 (9).
21. Carek P, Dickerson LM, Sack JL. (2001). Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am fam physician*. 63(12):2413-20.
22. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, et al. (2006). Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 42(1): 57-62.
23. Pineda C, Espinosa R, Pena A. (2009). Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Semin Plast Surg*. 23(2): 80-89.
24. Termaat M F, Raijmakers P G, Scholte H J, et al. (2005). The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 87:2464–2471.
25. Kocher M S, Lee B, Dolan M, Weinberg J, Shulman S T. (2006). Pediatric orthopedic infections; early detection and treatment. *Pediatr Ann*. 35:112–122.
26. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. (2007). Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 167(2): 125-132.
27. Termaat MF, Raijmakers PG, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ. (2005). The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 87(11): 2464-2471.
28. Roblot F, Besnier JM, Juhel L, et al. (2007). Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum*. 36(5): 269-277.



29. Karamanis EM, Matthaiou DK, Moraitis LI, Falagas ME. (2008). Fluoroquinolones versus beta-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis: a meta-analysis of randomized controlled trials *Spine*. 33(10): 297-304.
30. Peter J. Carek, Lori M. Dickerson, Jonathan L. Sack. (2001). Diagnosis and Management of Osteomyelitis. *American Family Physician*. 63 (12).
31. Luca Lazzarini, Benjamin Lipsky, Jon T. Mader. (2005). Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials?. *International Journal of Infectious Diseases*. 9, 127-138.