

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**“Infecciones osteoarticulares en pediatría: diagnóstico,  
tratamiento y evaluación del abordaje conservador”**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Rosa M<sup>a</sup> Alcobendas Rueda**

Directores

**Cristina Calvo Rey**  
**Esmeralda Nuñez Cuadros**  
**Andrés Bodas Pinedo**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**“Infecciones osteoarticulares en pediatría:  
diagnóstico, tratamiento y evaluación del  
abordaje conservador”**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Rosa M<sup>a</sup> Alcobendas Rueda

DIRECTORES

Cristina Calvo Rey  
Esmeralda Nuñez Cuadros  
Andrés Bodas Pinedo





# ***INFECCIONES OSTEOARTICULARES EN PEDIATRÍA: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DEL ABORDAJE CONSERVADOR***

Dña. Rosa M<sup>a</sup> Alcobendas Rueda

## **LUGAR DE PRESENTACION**

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría

## **LUGARES DE INVESTIGACION**

Hospital Universitario La Paz (Madrid) en colaboración con: Hospital Universitario del Sureste (Madrid), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Universitario Niño Jesús (Madrid), Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid), Hospital Universitario Severo Ochoa (Madrid), Hospital Universitario Infanta Sofía (Madrid), Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid), Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Madrid), Hospital Universitario General de Villalba (Madrid), Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (Madrid), Hospital Materno-Infantil (Málaga), Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza), Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital General de Granollers (Barcelona), Hospital Sant Joan de Deu (Barcelona), Hospital de Mataró, (Barcelona), Hospital de la Santa Creu i San Pau (Barcelona), Hospital General de Granollers (Barcelona), Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona), Hospital Policlínico HM IMI (Toledo), Hospital San Juan (Alicante), Hospital Quirón Sagrado Corazón (Sevilla), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Complejo Hospitalario Universitario de (Albacete), Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Institut Catalá de la Salut (Tarragona), Hospital Joan XXIII (Tarragona), Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Tarragona), Hospital Universitario de Jaén (Jaén), Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), Hospital Provincial de Pontevedra (Pontevedra), Hospital Clínico Universitario de Santiago, (A Coruña), Hospital Universitario de Guadalajara

(Guadalajara), Hospital Rey Juan Carlos (Cantabria), Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia), Hospital Universitario Son Espases (Mallorca), Hospital Costa del Sol (Marbella), Hospital Universitario de Donostia (Guipuzkoa), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (Girona), Hospital Universitario de Basurto (Bizkaia), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria), Hospital Universitario de Gran Canaria de Doctor Negrin (Gran Canaria).

**DIRECTORES:**

Dra. Cristina Calvo Rey, Dra. Esmeralda Núñez Cuadros y Dr. Andrés Bodas Pinedo

**TITULO A QUE OPTA**

Doctor en Pediatría

**FECHA DE PRESENTACION**

Curso 2021/2022







A mi marido y a mis hijos

A mis padres, gracias por todo



## *Agradecimientos*

Qué duro se hace siempre enfrentarse a un papel en blanco mientras las ideas alborotan tu mente sin tomar todavía una forma definida, porque hay tantas... Esta historia comienza como todo, con una ilusión. De repente, me acuerdo de la primera vez que crucé la puerta de la consulta de Reumatología pediátrica del Hospital Gregorio Marañón, aún como estudiante de medicina, intentando pasar lo más desapercibida posible sentada a la izquierda de los “médicos de verdad”.

Años más tarde, me encontraba delante de la Dra. Merino pidiéndole poder formarme en su servicio durante los tres primeros meses de mi residencia, ya en el Hospital Universitario La Paz. Recuerdo el nudo en el estómago el primer día de rotación, como una niña que comienza a ver el caramelo después de todo lo que le ha costado quitar el envoltorio. De los poquitos meses que coincidí con Julia aprendí que uno puede ser tremendamente organizado y a la vez tremendamente gracioso, siempre siempre siempre sin liar los clips ni manchar la mesa con el desayuno. Y qué puedo decir de Rosa, aparte de que ser su tocaya sea un honor. Su dulzura al explorar a los niños, incansable trabajadora en su mesita del fondo delante de la pantalla del ordenador. Para mí siempre será quien me empujaba con una mano mientras me acariciaba con la otra. Como diría Ismael Serrano “la esencia más pura va en frasco pequeño”. De ambas entendí que cuanto menos se saca de su ambiente a un paciente, menos malo se pone.

Como quien no quiere la cosa me encontraba en congresos internacionales, en países que jamás habría pensado y ciudades que aún tengo que repasar varias veces para saber si están correctamente escritas. Y fue precisamente en una de ellas, Ljubljana, donde pude coincidir más tiempo con Jaime y conocer la hermosa persona que es y la sabiduría que alberga, propia de aquellos afortunados y respetados seres que “se han ido a rotar durante un tiempo al extranjero”.

Siento que en el camino he tenido siempre cerca a los mejores (personas y profesionales) y por ello no puedo dejar de mentar a Sara, Agustín y Clara. Porque estar a su lado durante todo este tiempo ha sido un honor a la vez que un regalo. Nunca han faltado las risas, ni el apoyo ni ninguna de las cualidades del verdadero significado de la palabra compañero, en los buenos y en los no tan buenos momentos que hemos compartido durante estos 9 años. Ir feliz a trabajar, comentar pacientes hasta la madrugada y contar anécdotas de

nuestros hijos en los pequeños ratitos libres, han llenado de esencia el interior del servicio que ya me encantaba por fuera.

Daba igual que la informática fallara porque Vicky se sabía de memoria cada paciente, tenía registrado cada diagnóstico, poseía listas enormes de los tratamientos de cada uno de ellos y lo más importante, se había ganado el corazón de todos. Su música de fondo, sus regalitos post-infiltración y su constante sonrisa hicieron que su jubilación fuera un coloso al que temer. Pero lo dejó todo atado, y como regalo de despedida consiguió a Mónica. Sencilla y humilde, pero capaz de levantar 50 veces su peso.

Aún recuerdo cuando conocí a Cristina, como aquel ser a quien su fama le precede y aún así no le hace justicia. Porque es mucho más que una triunfadora entre los pediatras, porque es buena y generosa, y capaz de corregirte un artículo al detalle mientras se deja el alma viendo un partido del Atleti. Creo que sólo por eso “nunca ha dejado de creer” en mí.

Gracias a Andrés por estar siempre presente al otro lado del móvil. Gracias a Esmeralda, que cual célula totipotente nada le resulta imposible y es capaz de gestionar y sacar adelante cualquier proyecto que delante de ella se presente. Gracias a Jesús, a Laura, a Belén y a cada una de las personas que han dedicado su tiempo y han hecho posible que este proyecto saliera adelante. Después de esto, creo que ya podré darle vacaciones a Lucía a quien creo hago temblar cuando aparece mi nombre en la bandeja de entrada de su mail, pidiendo que combine nuevas variables como quien intenta averiguar la pócima secreta de Astérix y Obélix.

Nada de esto sería posible sin mi marido, sin toda la dedicación y tiempo que como padre destina. Con su amor y con su apoyo, intentando como hormiguitas ir siempre hacia delante. A mis hijos, que son la sal de mi vida y capaces de sacarme una sonrisa aunque esté exhausta, porque en ellos descanso aunque desde fuera pueda resultar incomprensible.

Y delante para guiarme, al lado para acompañarme y por detrás para empujarme siempre ha estado mi familia, y en especial mis padres. La última etapa no ha sido fácil, más sin embargo, es un honor tener tales compañeros de batalla. No me cabe duda de que darían su vida por mí. Es por ellos que estoy hoy aquí y a ellos se lo dedico.





# ***ÍNDICE***





<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>21</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>25</b>
<b>LISTADO DE PUBLICACIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>Epidemiología y características generales.....</b>	<b>41</b>
<b>Fisiopatología.....</b>	<b>41</b>
<b>Etiología.....</b>	<b>45</b>
<b>Presentación clínica.....</b>	<b>58</b>
<b>Diagnóstico analítico, microbiológico y de imagen.....</b>	<b>61</b>
<b>Diagnóstico diferencial.....</b>	<b>67</b>
<b>Tratamiento.....</b>	<b>68</b>
<b>Pronóstico.....</b>	<b>74</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>79</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>83</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>87</b>
<b>PUBLICACIONES</b>	
<b>Capítulo 1: Características clínicas y microbiológicas de los pacientes menores de 4 años.....</b>	<b>95</b>
ARTÍCULO 1: Pacientes y métodos, resultados y conclusiones	
ARTÍCULO 2: Pacientes y métodos, resultados y conclusiones	
<b>Capítulo 2: Tratamiento oral en pacientes diagnosticados de infección osteoarticular y sospecha de <i>Kingella kingae</i>.....</b>	<b>105</b>
ARTÍCULO 3: Pacientes y métodos, resultados y conclusiones	
<b>Capítulo 3: Comparación entre abordaje quirúrgico y mínimamente invasivo en pacientes con diagnóstico de artritis séptica.....</b>	<b>109</b>

ARTÍCULO 4: Pacientes y métodos, resultados y conclusiones

**Capítulo 4: Comparación de características clínicas y pronóstico de los pacientes que reciben tratamiento conservador respecto a los pacientes que son tratados de manera tradicional.....117**

ARTÍCULO 5: Pacientes y métodos, resultados y conclusiones

ARTÍCULO 6: Pacientes y métodos, resultados y conclusiones

**DISCUSIÓN.....155**

**CONCLUSIONES.....167**

**BIBLIOGRAFÍA.....173**





# ***ABREVIATURAS***



**AIJ:** Artritis idiopática juvenil

**AS:** Artritis séptica

**CA-SARM:** *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina asociados a la comunidad

**ECG:** Enfermedad crónica granulomatosa

**IOA:** Infecciones osteoarticulares

**IV:** Intravenoso

**N- SARM:** *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina adquiridos nosocomialmente

**OM:** Osteomielitis

**OM-AS:** Osteomielitis + artritis séptica

**OMERACT:** Outcome Measures in Rheumatology

**PCR:** Proteína C reactiva

**PSI:** Inhibidor de la síntesis de proteínas

**PVL:** Complejo leucocidina panton valentine

**RCP:** Reacción en cadena de la polimerasa

**RIOPed:** Red de estudio de las Infecciones Osteoarticulares en Pediatría

**RM:** Resonancia magnética

**SASM:** *Staphylococcus aureus* meticilin sensibles

**SARM:** *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina

**SBHGA:** *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico grupo A

**SBHGB:** *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico grupo B

**SEIP:** Sociedad Española de Infectología Pediátrica

**SEOP:** Sociedad Española de Ortopedia Infantil

**SERPE:** Sociedad Española de Reumatología Pediátrica

**SI:** Sacroilitis

**TAC:** Tomografía axial computerizada

**VO:** vía oral

**Vs:** versus

**VSG:** velocidad de sedimentación globular





# ***RESUMEN***



# **INFECCIONES OSTEOARTICULARES EN PEDIATRÍA: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DEL ABORDAJE CONSERVADOR**

## **Introducción**

Las infecciones osteoarticulares (IOA) son relativamente comunes. No obstante, pueden ser potencialmente severas. Tradicionalmente, el manejo de esta patología estaba basado en antibioterapia prolongada, inicialmente intravenosa, asociando cirugía en caso de afectación articular o mala evolución. Sin embargo, en los últimos años, se ha descrito como opción igual de segura y eficaz disminuir la duración de tratamiento intravenoso a 2-4 días, especialmente en pacientes menores de 3 años sin factores de riesgo y fuera del periodo neonatal. Además, de manera progresiva, se han ido publicando nuevas series de pacientes con compromiso articular que presentaban buena evolución clínica habiendo sido abordados mediante artroscopia, artrocentesis con lavado articular o incluso únicamente con actitud expectante, reservando la cirugía únicamente para aquellos casos con evolución tórpida días después de haber iniciado antibioterapia. Asimismo, la implementación progresiva de las técnicas de detección molecular ha permitido la detección de gérmenes de crecimiento difícil en métodos de cultivo convencionales, como *Kingella kingae*. De hecho, actualmente este germen se ha descrito como el principal agente etiológico en pacientes entre 6 meses y 4 años de edad. La poca repercusión clínica y analítica que suele acompañar a este microorganismo, cuestiona si los pacientes con sospecha de IOA por *K. kingae*, o con bajo riesgo de secuelas, deberían ser manejados siguiendo las recomendaciones clásicas o si un abordaje mínimamente invasivo podría ser suficiente.

Por este motivo, en 2008, el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz comenzó a tratar pacientes de manera exclusivamente oral desde el diagnóstico siempre que presentaran buen estado general y tolerancia oral y se asegurase un estrecho control ambulatorio. Además, se instauró como práctica habitual, la realización de artrocentesis y lavado articular en caso de afectación articular, realizado a demanda según evolución clínica del paciente. Aunque los resultados derivados de la instauración de esta práctica parecían prometedores, no existían estudios comparativos en

cuanto a seguridad y eficacia con respecto a los pacientes manejados de manera convencional.

### **Objetivos**

El objetivo del estudio es, mediante la creación de un registro prospectivo multicéntrico nacional, comparar las características clínicas, analíticas, de tratamiento y evolutivas de los pacientes que reciben tratamiento conservador o mínimamente invasivo vs tratamiento clásico. Asimismo, se pretende analizar la efectividad y seguridad del tratamiento conservador y seleccionar qué pacientes podrían ser candidatos a recibirlo, proponiendo unos criterios de bajo riesgo.

### **Resultados**

Las infecciones osteoarticulares en la edad pediátrica afectaron de manera preferente a niños con edad inferior a 5 años, siendo *K. kingae* el principal agente etiológico en este grupo de edad. Estos pacientes se caracterizaron por presentar repercusión leve tanto clínica como analítica, asociando fiebre en menor porcentaje, así como valores ligeramente elevados de proteína C reactiva (PCR). *S. aureus* fue el principal agente identificado en pacientes mayores, acompañándose frecuentemente de mayor elevación de reactantes de fase aguda.

El manejo clásico mediante tratamiento intravenoso inicial y abordaje quirúrgico en caso de afectación articular, es el abordaje más ampliamente empleado en nuestro país. Sin embargo, los pacientes que fueron tratados de manera conservadora, mediante tratamiento oral exclusivo y artrocentesis con lavado articular en caso de artritis, presentaron buena evolución clínica, sin asociar secuelas ni complicaciones durante el seguimiento.

Los criterios finalmente propuestos para la realización del abordaje conservador pretenden seleccionar pacientes con alta sospecha de etiología por *K.kingae* que no asocian factores de riesgo de peor evolución al diagnóstico. Entre ellos se incluyen: buen estado general y tolerancia oral, ausencia de enfermedad subyacente, edad comprendida entre 6 meses y 3 años, PCR al diagnóstico  $\leq 80$  mg/L, relación VSG/PCR  $\geq 0,67$ , sin antecedente de cirugía reciente, herida o infección cutánea, no identificación de complicaciones locales al inicio, localización no cervical, así como posibilidad de seguimiento estrecho. La aplicación de estos criterios a la muestra de nuestra cohorte permitió discernir pacientes con bajo riesgo de secuela y etiología por *S. aureus*.

## **OSTEOARTICULAR INFECTIONS IN PEDIATRICS: DIAGNOSIS, TREATMENT AND EVALUATION OF THE CONSERVATIVE APPROACH**

### **Introduction**

Osteoarticular infections (OAI) are relatively common. However, they can be potentially serious. Traditionally, the management of this pathology was based on prolonged antibiotic therapy, initially intravenous, followed by surgery in case of joint involvement or poor evolution. However, recently, reducing the duration of intravenous treatment to 2-4 days has been described as an equally safe and effective option, especially in patients younger than 3 years without risk factors and outside the neonatal period. In addition, progressively, new series of patients with joint involvement who presented good clinical evolution have been published. Those patients had been approached by arthroscopy, arthrocentesis with joint lavage or even only with an expectant attitude, reserving surgery only for those cases with torpid evolution days after having started antibiotic therapy.

Likewise, the progressive implementation of molecular detection techniques has allowed the detection of difficult-to-grow germs in conventional culture methods, such as *Kingella kingae*. In fact, this germ has now been described as the main etiological agent in patients between 6 months and 4 years of age.

The subtle clinical and analytical repercussion that usually accompanies this microorganism, questions whether patients with suspected OAI due to *K. kingae* or with low risk of sequelae should be managed following the classic recommendations or if a minimally invasive approach could be sufficient.

For this reason, in 2008, the Pediatric Rheumatology Service of the Hospital Universitario La Paz began treating patients exclusively orally from the time of diagnosis, provided they were in good general condition and oral tolerance and a close outpatient control was ensured. In addition, it was established as usual practice the performance of arthrocentesis and joint lavage in case of joint involvement, as required according to the clinical evolution of the patient. Although the results derived from the establishment of this practice seemed promising, there were no comparative studies in terms of safety and efficacy with respect to patients managed in a conventional manner.

## **Objectives**

The objective of the study is, through the creation of a national multicenter prospective registry, to compare the baseline characteristics, laboratory test values, treatment patterns and clinical outcomes of patients receiving conservative or minimally invasive versus classic treatment. In addition, it is intended to analyze the efficacy and safety of conservative treatment and select which patients could be candidates for this therapeutic approach, proposing low-risk criteria for patient selection.

## **Results**

OAI in children preferably affect children under 5 years of age, being *K. kingae* the main etiological agent in this age group. These patients are characterized by the presentation of mild clinical and analytical repercussions, association of fever in a lower percentage, as well as slightly elevated values of C-reactive protein (CRP). *S. aureus* is the main agent identified in older patients, and it usually causes a greater elevation of acute phase reactants.

The classic management through initial intravenous treatment and surgical approach in case of joint involvement was the most widely used. However, patients who were treated conservatively, with exclusive oral treatment and arthrocentesis with joint lavage in the case of arthritis, presented good clinical evolution, without associated sequelae or complications during follow-up.

The criteria finally proposed to carry out the conservative approach try to select patients with a high suspicion of etiology due to *K. kingae* without associated risk factors with a worse evolution at diagnosis. They include: good general condition and oral tolerance, absence of underlying disease, age between 6 months and 3 years, CRP at diagnosis <80 mg/L, ESR/CRP ratio > 0.67, no history of recent surgery, wound or skin infection, failure to identify local complications at the beginning, non-cervical location, as well as the possibility of close monitoring. The application of these criteria to the children of our cohort allowed us to discern patients with low risk of sequelae and OAI secondary to *S. aureus*.







# ***LISTADO DE PUBLICACIONES***



La presente tesis doctoral, de acuerdo con el informe correspondiente autorizado por los directores de tesis, y en cumplimiento con la normativa aprobada por el Órgano Responsable del Programa de Doctorado, se presenta como un compendio de seis publicaciones. Cinco ya publicadas. La quinta en revisión en el momento de redacción de esta Memoria. Las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis son los siguientes:

1. Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, Mayol L, Soler-Palacin P, Oscoz M, Saavedra-Lozano J; Collaborative Group. **Epidemiology and Management of Acute, Uncomplicated Septic Arthritis and Osteomyelitis: Spanish Multicenter Study**. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Dec;35(12):1288-1293.
2. Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. **The Contemporary Microbiology of Osteoarticular Infections in Young Children**. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jun;36(6):621.
3. Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. **Oral treatment of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children**. *Eur J Rheumatol*. 2018 Jul;5(2):147-148.
4. Alcobendas R, Remesal A, Murias S, Núñez E, Calvo C. **Outpatients with acute osteoarticular infections had favourable outcomes when they received just oral antibiotics without intravenous antibiotics**. *Acta Paediatr*. 2018 Oct;107(10):1792-1797.
5. Alcobendas RM, Loza SM, Camba AR, Gascon CU, Rey CC. **Sacroilitis in Preschool Children: A Case Series and Review of the Literature**. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Sep;39(9):e272-e274.
6. Alcobendas R, Núñez E, Martín L, Hernández MB, Saavedra-Lozano J, Udaondo C, Murias S, Remesal A, Calvo C. Collaborative Group. **Oral versus intravenous**

**antibiotics for pediatric osteoarticular infection: when and to whom?** En  
revisión.

Asimismo, se ha considerado oportuno mencionar los resultados expuestos en esta Memoria que han sido presentados en forma de Conferencia oral en foros científicos y que han sido merecedores de premio.

1. Núñez E, Calvo C, Saavedra J, Camacho MS, Alcobendas R, RioPED. **Etiopatogenia diagnóstica de las infecciones osteoarticulares. Estudio multicéntrico nacional.** 63 Congreso AEP. Junio 2015. Bilbao, España. Primer Premio Profesor Enrique Casado de Frías a la mejor Comunicación Libre.
2. García Fontecha, Núñez Cuadros E, Downey Carmona FJ, López Molina I, Garrot Llanos E, García Mazarío MJ, Calvo Rey C. **Impacto en práctica clínica del document de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre el abordaje de las infecciones osteoarticulares a través de la red de infecciones osteoarticulares pediátrica (RIOPed).** Premio a la mejor comunicación oral. XI Congreso de la Sociedad Española de Ortopedia Pediátrica (SEOP). Junio 2017.
3. Núñez Cuadros E, Calvo Rey C, Arranz Arana L, Urraca Camps S, Melendo Pérez S, Alcañiz Rodríguez P. **Evaluación del impacto del documento de consenso español sobre el abordaje de las infecciones osteoarticulares a través de la Red de Infecciones osteoarticulares pediátricas RIOPed.** Premio mejores comunicaciones orales del 6 Congreso AEP. Junio 2017.
4. Rodríguez C, Fernández P, González I, Alcobendas R. **Osteomielitis aguda como complicación de proceso cutáneo local.** 33º Congreso nacional de la SEPEAP. Octubre 2019. Toledo, España. PREMIO 2º ACCESIT.
5. Hernández MB, Calvo C, Núñez E, Alcobendas R, Guerrero C, Martín L, Melendo S, Clemente D, García A, Fumadó V, Méndez M, Menasalvas A, García C, Fernández-Cooke E, Calavia O, Guarch B, Garrote E, Camacho M, García MD, Coll MT, Rius N, Tagarro A, Colino E, Saavedra-Lozano J, Grupo RIOPed. **Características epidemiológicas de la infección osteoarticular en niños: Estudio Multicéntrico Nacional (RIOPED).** X Congreso SEIP. Marzo 2021. Edición virtual. 2º PREMIO a la MEJOR COMUNICACIÓN ORAL del X CONGRESO NACIONAL de la SEIP.



# ***INTRODUCCIÓN***





Se entiende como infección osteoarticular a la inflamación de huesos y articulaciones causada por diversos gérmenes, generalmente bacterias. Según la zona afectada, recibirá el nombre de osteomielitis (OM) (hueso), artritis séptica (AS) (membrana sinovial y espacio articular), osteomielitis asociada a artritis séptica (OM-AS) (articulación y hueso), sacroilitis (SI) (articulación sacroilíaca) o espondilodiscitis (ED) (vértebra +/- disco intervertebral).

En función del tiempo de evolución, pueden dividirse en agudas (menos de dos semanas de evolución), subagudas (entre 2 semanas-3 meses) y crónicas (más de tres meses) (1).

### ***Epidemiología y características generales***

Este tipo de infecciones afecta de manera más frecuente al paciente en edad pediátrica, sobre todo a varones (1,5-3:1) menores de 5 años (1-4). En países desarrollados, se estima una incidencia anual de 1-4 casos/100.000 niños en el caso de las artritis sépticas (5) y de 2-13 casos/100.000 niños para las osteomielitis (6-8). Se ha descrito un aumento del número de casos de osteomielitis de hasta 2,8 veces en los últimos 20 años, lo que podría deberse a la mejora de las técnicas diagnósticas (5, 9). A menudo el diagnóstico es tardío, y con frecuencia requieren múltiples consultas a servicios médicos antes de que se éste se realice (10). El retraso diagnóstico es especialmente frecuente entre los pacientes con espondilodiscitis, en los que hasta en el 70% de los casos presentan más de cuatro semanas de evolución desde el inicio de la clínica (11).

En general, la afectación suele ser unifocal, siendo la localización un dato de particular importancia en este grupo etario por el potencial daño al cartílago de crecimiento en un hueso que se encuentra en continuo desarrollo. La localización predominante de las artritis sépticas son los miembros inferiores, especialmente rodilla, cadera y tobillo (12) y en las espondilodiscitis, la región lumbar (13).

### ***Fisiopatología***

El hueso pediátrico se encuentra ampliamente vascularizado por estar en continuo crecimiento y es precisamente la hematógena la principal vía de diseminación. Ésta suele suceder en pacientes previamente sanos en los que se produce una bacteriemia que puede ser sintomática o no. La bacteriemia es secundaria al paso al torrente sanguíneo de, generalmente, bacterias colonizadoras habituales de orofaringe como *Streptococcus*

*pneumoniae*, *Haemophilus influenza b* o *Kingella kingae*. La colonización previa del tracto respiratorio superior por estos gérmenes se considera un prerrequisito indispensable para que esto suceda (14-15). En esos pacientes, determinadas condiciones, como infecciones de vías respiratorias o lesiones aftosas, pueden precipitar este proceso (16). Aunque la hematógena sea la vía de diseminación más frecuente, la infección puede también originarse por diferentes vías (herida penetrante, cirugía, contigüidad, etc).

Existen algunos factores que pueden influir en el tipo y localización de la infección:

La afectación a miembros inferiores se ha descrito como la más frecuente en pacientes con IOA. No obstante, a menor edad del paciente, mayor probabilidad de afectar a miembros superiores (17- 20), particularmente el hombro en menores de un año de edad, y en especial en pacientes en edad neonatal (18) (Figura 1 y 2).

**Table 1**  
Septic arthritis at different sites.

Bone involved	n	Joint				
		Hip	Knee	Shoulder	Elbow	Ankle
Femur	24	12	12			
Tibia	7		6			1
Humerus	18			18		
Ulna/radius	2				2	
Septic arthritis without bone involved	5	1	4			
Total	56	13 (23.2%)	22 (39.2%)	18 (32.1%)	2 (3.6%)	1 (1.8%)

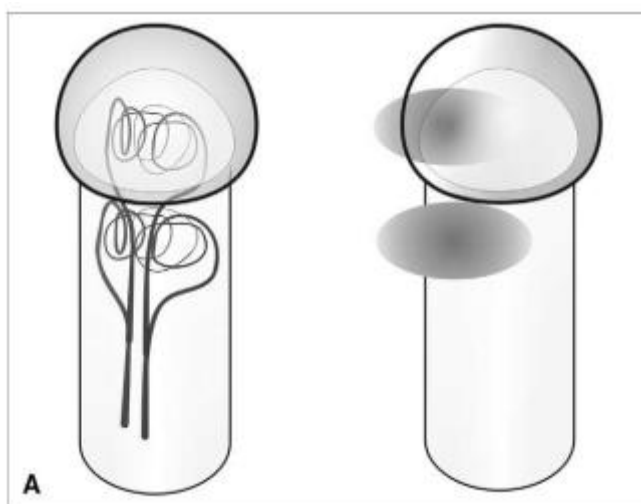
**Figura 1:** Frecuencias en la localización de las AS en neonato. El húmero como segunda localización más frecuente en niños de esta edad (18)

**Table II.** Location of the infection related to the age.

	0-1 years of age (yrs)	2-4 yrs	5-17 yrs	Total
Mandible	0	0	1	1
Humerus	9	0	2	11
Clavicle	0	0	2	2
Femur	10	10	26	46
Fibula	2	1	6	9
Tibia	5	5	17	27
Talus	6	3	6	15
Ulna	0	0	2	2
Radius	2	0	3	5
Hip	0	1	5	6
Spine	7 (1C, 2D, 3L, 1S)	11 (0C, 0D, 7L, 4S)	11 (0C, 2D, 6L, 3S)	29 (1C, 4D, 16L, 8S)
Calcaneus	5	9	7	21
	46	40	88	174

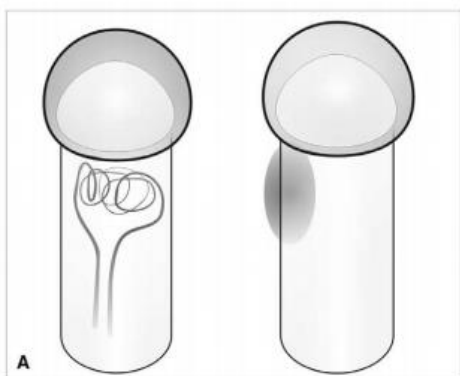
**Figura 2:** Localización de las OM según edad. El húmero como segunda localización más frecuente en niños menores de 1 año (19).

Existe mayor riesgo de que la infección se presente en forma de osteomielitis asociada a artritis sépticas en aquellas localizaciones donde el hueso metafisario es intracapsular, como la región proximal del fémur, húmero o la región distal de tibia y peroné (21), así como en aquellos niños menores de 18 meses debido a que, hasta esa edad, la vascularización de metafisis y epífisis es común (Figura 3). Con la edad, el cartílago de crecimiento se hará avascular, creando así una “barrera fisiológica” que dificultará la propagación de la infección (22-23).

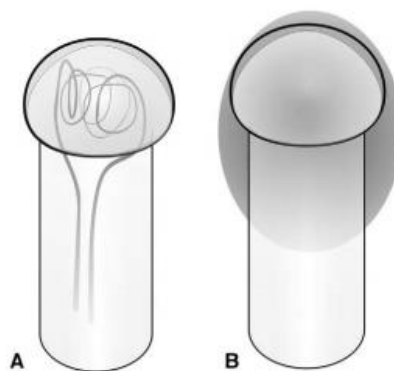


**Figura 3:** Vascularización común de epífisis y metafisis en menores de 18 meses (24)

En los niños mayores de 18 meses, la fisis ya no está atravesada por estructuras vasculares, lo que hace que las metafisis de huesos largos sean el sitio más común de infección (en particular el fémur, la tibia y el húmero), debido al flujo turbulento que las venas sinusoidales tienen a ese nivel (Figura 4) (25-26). En el adulto, con el cierre de la placa epifisaria, los sinusoides vuelven a alcanzar el hueso subcondral, permitiendo la afectación conjunta de epífisis y diáfisis (Figura 5) (24). Además, en pacientes mayores (6-16 años) no son infrecuentes la afectación de las apófisis de huesos largos y sincondrosis de huesos planos como la pelvis debido a la intensa vascularización de esas localizaciones en esas edades.).



**Figura 4:** Vascularización en niños mayores de 18 meses (24)



**Figura 5:** Vascularización en adultos (24)

Las espondilodiscitis son más frecuentes en zona lumbar y en niños menores de 5 años. En los niños, debido a la red de anastomosis arteriales que se extiende hacia el disco desde la vértebra adyacente, la afectación en forma de discitis de manera exclusiva no es común. En su lugar, la infección comienza normalmente en el disco y se disemina posteriormente a las placas vertebrales (13). Esta vascularización común desaparecerá con la edad, favoreciendo la contención de la infección en el disco (discitis) o en el hueso (espondilits).

Además, en los pacientes recién nacidos, niños con inmunodeficiencia, anemia falciforme o en aquellos con enfermedad causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se ha descrito mayor riesgo de afectación multifocal (26-27).

## **Etiología**

El agente etiológico variará en función de la edad del paciente, su competencia inmunitaria y la manera en la que el microorganismo accede al sitio de infección.

La distribución de los agentes patógenos en los diferentes países, la vacunación y los factores de riesgo (como fracturas abiertas, diabetes o inmunodeficiencia) pueden modificar de manera sustancial la etiología de las infecciones osteoarticulares.

De manera excepcional, en las IOA secundarias a contigüidad se han descrito casos de etiología polimicrobiana. Entre los patógenos involucrados cuando esto sucede, se encuentran la microbiota cutánea normal que contamina la herida, microorganismos procedentes del suelo donde ocurrió el accidente o adquiridos tras efectuarse procedimientos quirúrgicos.

### ***Staphylococcus aureus***

Es una bacteria coco Gram positiva, que puede ser observada al microscopio en pares o en racimos, aerobios y anaerobios facultativos. Pertenece a la familia Micrococcaceae, género *Staphylococcus*.

El género *Staphylococcus* está compuesto por 35 especies y 17 subespecies, siendo el *S. aureus* la especie más patógena y virulenta. Se encuentra ampliamente distribuida por todo el mundo, donde su principal reservorio es el ser humano. Aunque puede colonizar otras áreas del cuerpo como la epidermis íntegra, la región perineal o la faringe, la localización fundamental es la cavidad nasal. La prevalencia del transporte nasal de *S. aureus* varía según el país, la profesión y el grupo demográfico. En la población general, los valores van del 17.8% al 21.6% en los países europeos, a una prevalencia del 31.6% en los Estados Unidos. Se describen 3 tipos de portadores entre los individuos sanos: persistentes (20%), intermitentes (30%) y no portadores (50%), estando los niños colonizados de manera persistente más frecuentemente que los adultos. Las manos son el principal vector de transmisión desde las superficies a la fosa nasal. Además, en portadores persistentes, la carga de *S. aureus* es generalmente alta, por lo que existe mayor riesgo de dispersión, así como de infección (28).

*Staphylococcus aureus* es una bacteria oportunista, capaz de producir gran variedad de infecciones en diversos órganos y sistemas. Se caracteriza por una sorprendente

capacidad de adaptación a los nuevos entornos gracias a los diversos factores de virulencia que presenta (29), tanto estructurales (cápsula mucoide, peptidoglucano, coagulasa, etc) como no estructurales (enzimas y toxinas) (30-34).

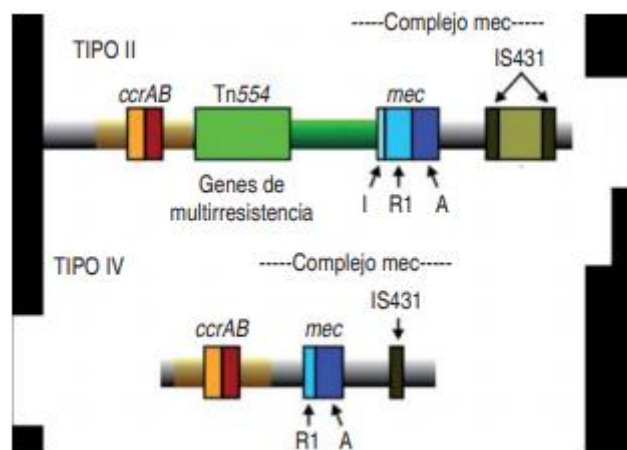
A nivel mundial, se describe como el principal microorganismo etiopatogénico de IOA en todas las edades, causando el 30-45% del total de casos entre los que el agente es identificado (2). Son dos hechos intrínsecamente relacionados los que determinan principalmente la gravedad, el curso y el tratamiento de las mismas: 1) el aumento de incidencia de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM) en determinadas áreas que se asocia a formas severas o múltiples de osteomielitis, así como a manifestaciones extraóseas y 2) el complejo leucocidina panton valentine (PVL), una citotoxina capaz de ser sintetizada por algunos *S. aureus* (más frecuentemente SARM) y que es considerada, igualmente, un biomarcador independiente de mayor morbi-mortalidad.

**Resistencia a meticilina:** La particularidad que caracteriza a los SARM es la existencia de un elemento genético móvil, denominado *casette* cromosómico del estafilococo (SCCmec), que contiene el gen *mecA*, que codifica para una proteína ligadora de penicilina, PBP2a, con afinidad reducida por los  $\beta$ -lactámicos. De esta manera, no se permite la unión del germen con este tipo de antibióticos, impidiendo por lo tanto realizar su acción sobre las bacterias.

La importancia de este patógeno radica en que asocia formas más severas, en ocasiones con localizaciones múltiples, en comparación a los pacientes con *S. aureus* sensible a meticilina (SASM). Se relaciona con una mayor duración de la fiebre y bacteriemia, del tiempo de ingreso, así como de necesidad de cirugía. Además, tiene mayor tasa de complicaciones a nivel local en forma de absceso subperióstico o piomiositis, y a nivel extraóseas y sistémicas como trombosis venosa profunda, tromboflebitis séptica, embolia pulmonar séptica, empiema pleural y pericárdico o endocarditis entre otros (4, 35-36).

Diferentes estudios han encontrado mayores tasas de *S. aureus* en individuos de raza negra o afroamericana (37). Sin embargo, el aumento de prevalencia de comorbilidades asociadas (diabetes, infección por VIH), diferencias en la respuesta inmune, así como de nivel socio - económico (aglomeración en el hogar o disminución del acceso a la atención médica), podrían contribuir a estos resultados (38).

Aunque inicialmente, las cepas SARM eran típicas del ambiente intrahospitalario o de pacientes con factores de riesgo (hospitalización previa, enfermos crónicos, diálisis, cirugía, colocación de dispositivos médicos o residencia en instituciones), a partir de la década de los 90 comenzaron a describirse infecciones adquiridas en la comunidad, así como portadores nasales de SARM en personas previamente sanas (39), recibiendo el nombre de SARM asociadas a la comunidad (CA-SARM). Los aislados de estos pacientes son menos resistentes a los antibióticos no  $\beta$ -lactámicos que los aislados de SARM adquiridos nosocomialmente (N- SARM), esto se debe al tipo SCCmec que portan: tipos IV y V en los CA-SARM, tipos I a III en N- SARM (Figura 6) (40).



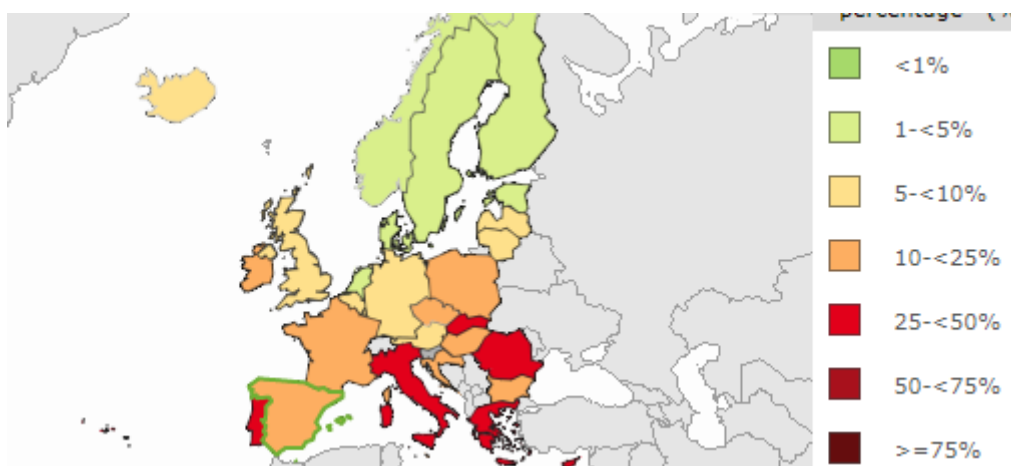
**Figura 6:** Ejemplo de cassette Tipo II hospitalario y IV de la comunidad (35)

Por otro lado, los CA-SARM difieren de las cepas hospitalarias en el espectro de enfermedad y en la epidemiología. El cuadro clínico de las cepas CA-SARM está asociado comúnmente a infecciones piógenas de piel y tejidos blandos, y en ocasiones neumonía necrosante grave en niños y adultos jóvenes sanos. A diferencia de los causados por N- SARM que se caracterizan por neumonías y sepsis.

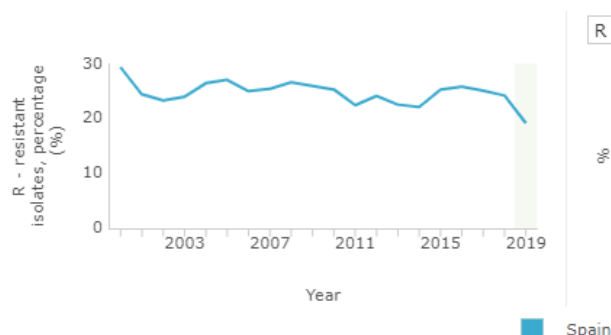
A día de hoy, la diseminación del SARM es tal, que se ha descrito como responsable de entre el 30-63% de las IOA en niños en EE.UU (4, 36, 41), aunque parece haber disminuido en los últimos años (42) posiblemente en relación con las iniciativas puestas

en marcha para ayudar a la prevención, detección y tratamiento de este patógeno (43-44). Asimismo, se ha producido un aumento en la incidencia de IOA causadas por este germen en países de Sudamérica como Uruguay, Argentina, Chile (45-47) y Brasil, donde se han descrito tasas de incidencia de hasta el 20-45% en pacientes en edad pediátrica con este tipo de infecciones (48-49).

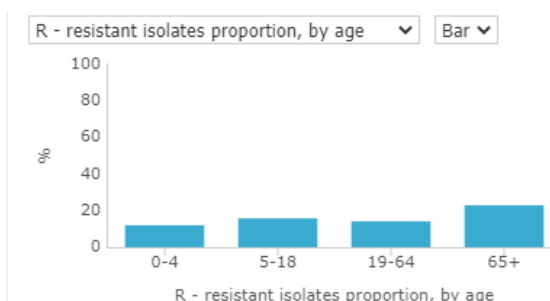
Sin embargo, los países europeos parecen mantener todavía prevalencias de SARM relativamente bajas. Según el European Antimicrobial Resistance Surveillance System, el porcentaje de resistencia a la meticilina entre los aislamientos de *S. aureus* en España a lo largo del 2019 fue del 19.2% (Figura 7), cifra que se ha mantenido más o menos estable en los últimos años (Figura 8), afectando de manera predominante a personas mayores (Figura 9). En el estudio retrospectivo multicéntrico nacional español que recogió pacientes con infección osteoarticular en edad pediátrica publicado en 2016, la etiología por SARM supuso un 1.6% (50).



**Figura 7:** Porcentaje de resistencia a la meticilina en *S. aureus* en España (44)



**Figura 8:** Evolución de porcentaje de resistencia a la meticilina en *S. aureus* en España (44)



**Figura 9:** Distribución por edades de resistencia a la meticilina (44)



**PVL** es una citotoxina que determinados *S. aureus* son capaces de sintetizar. Su prevalencia varía según la demografía de la población, el tipo de cepa y la fuente de infección. El complejo PVL está formado por dos componentes, llamados F (LukF-PV) y S (LukS-PV), que constituyen un heptámero (52-53). Puede ser producido tanto por SASM como por SARM (Figura 10) (54-56). En este último caso, especialmente asociado con SCC mec tipo IV (Figura 11) (53).

**Genes Encoding for Virulence Factors in  
*Staphylococcus aureus* Isolates From Children With CA-MRSA and Community-acquired MSSA Musculoskeletal Infections, 2000–2002**

Genes Encoding for Virulence Factors	MRSA (n = 31)	MSSA (n = 25)	P*
<i>pvl</i>	27 (87) <sup>†</sup>	6 (24)	0.00001
<i>cna</i>	5 (16)	10 (40)	0.06
<i>fnbB</i>	28 (90)	15 (64)	0.017
<i>tst</i>	1 (3)	5 (20)	0.056
<i>clfA</i>	29 (93)	21 (84)	0.25
<i>mecA</i>	31 (100)	0 (0)	0.0001

\* $\chi^2$  test.  
†Numbers in parentheses, percent.

**Figura 10:** Presencia de PVL en SARM y SASM. (54)

Comparison of the genetic features between *pvl*-positive and -negative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in this study.

Gene	<i>pvl</i> -positive (%) (n = 29)	<i>pvl</i> -negative (%) (n = 190)
<b>SCCmec type</b>		
I	4 (13.8) <sup>a</sup>	6 (3.2)
II	0 (0.0)	23 (12.1)
III	0 (0.0)	0 (0.0)
IV	25 (86.2) <sup>a</sup>	53 (27.9)
V	0 (0.0)	91 (47.9)
NT	0 (0.0)	17 (8.9)
<b>Virulence genes</b>		
<i>eta</i>	0 (0.0)	81 (42.6) <sup>b</sup>
<i>etb</i>	0 (0.0)	36 (18.9) <sup>b</sup>
<i>etd</i>	0 (0.0)	1 (0.5)
<i>sea</i>	0 (0.0)	4 (2.1)
<i>seb</i>	3 (10.3)	37 (19.5)
<i>sec</i>	0 (0.0)	35 (18.4) <sup>b</sup>
<i>sed</i>	0 (0.0)	1 (0.5)
<i>see</i>	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>seg</i>	0 (0.0)	81 (42.6) <sup>b</sup>
<i>seh</i>	0 (0.0)	3 (1.6)
<i>sei</i>	0 (0.0)	79 (41.6) <sup>b</sup>
<i>sej</i>	0 (0.0)	2 (1.1)
<i>tst</i>	1 (3.4)	34 (17.9) <sup>b</sup>
<i>hla</i>	29 (100.0)	185 (97.4)
<i>fib</i>	29 (100.0) <sup>a</sup>	135 (71.1)
<i>fnbA</i>	29 (100.0)	189 (99.5)
<i>fnbB</i>	26 (89.7) <sup>a</sup>	84 (44.2)
<b>Antimicrobial resistance gene</b>		
<i>ermA</i>	0 (0.0)	44 (23.2) <sup>b</sup>
<i>ermC</i>	4 (13.8)	79 (41.6) <sup>b</sup>
<i>msrA/B</i>	11 (37.9) <sup>a</sup>	5 (2.6)
<i>mphC</i>	11 (37.9) <sup>a</sup>	2 (1.1)
<i>aacA-aphD</i>	5 (17.2)	172 (90.5) <sup>b</sup>

All significant difference was determined by the Fisher's exact test.

<sup>a</sup> Significant higher than *pvl*-negative isolates ( $P < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Significant higher than *pvl*-positive isolates ( $P < 0.05$ ).

### Figura 11: Presencia de PVL asociado más frecuentemente a SCC mec tipo IV (53)

A diferencia del resto de las citotoxinas, no tiene capacidad hemolítica, aunque sí actúa sobre los leucocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos) dañando de manera directa la membrana celular mediante la formación de poros, lo que ocasiona muerte celular y necrosis tisular. Por este motivo, en infecciones por cepas capaces de producirla puede existir una discordancia entre la cifra baja o normal de leucocitos con respecto a la elevación marcada de PCR (57). Los niños con infección osteoarticular PVL positiva se caracterizan por presentar reactantes de fase aguda elevados, asocian frecuentemente infecciones de piel y tejidos blandos y complicaciones, que a menudo requieren intervenciones quirúrgicas repetidas, ingreso en la unidad de cuidados intensivos y consecuentemente una estancia hospitalaria prolongada (43, 58-62). Por todo ello, es considerado un biomarcador epidemiológico de severidad en diferentes estudios (63-64), aunque existe controversia a este respecto (60).

### ***Kingella kingae***

*K. kingae* fue descrita por primera vez en la década de 1960. Fue inicialmente asignada como una nueva especie dentro del grupo *Moraxella*. Posteriormente denominada *Moraxella kingii* y *Moraxella kingae*, hasta que finalmente recibió el nombre que presenta en la actualidad, reasignándolo a la familia *Neisseriaceae*.

Es un cocobacilo gran negativo anaerobio facultativo de crecimiento difícil por métodos convencionales y con especial tropismo por el sistema osteoarticular, el endocardio y el espacio vascular.

El primer caso de *K. kingae* asociada a IOA fue descrito en 1977 (65), publicándose diez años más tarde la primera serie de niños con IOA causadas por este germen (66).

El evento que probablemente determinó el papel crucial que ocupa en la actualidad vino de la desaparición del *Haemophilus influenzae b* como colonizador habitual de orofaringe tras el inicio de la vacunación sistemática en lactantes que se inició en la década de los 80. Tras este acontecimiento, se produjo una drástica disminución de infecciones asociadas a este germen en muy poco tiempo (67-68), desapareciendo el que hasta entonces había sido el principal responsable de las infecciones osteoarticulares en niños pequeños (69).

Casi al mismo tiempo, y de la mano de la mejora en las técnicas de aislamiento microbiológicos, *K. kingae* comenzó a ser identificada cada vez más frecuentemente en pacientes con IOA, cobrando cada vez más protagonismo. A día de hoy, se ha convertido en el principal agente causal de IOA en niños con edad comprendida entre los 6 meses a los 4 años, especialmente en menores de 48 meses (70-74).

*K. kingae* es un colonizador habitual del tracto respiratorio superior en niños pequeños, siendo muchos portadores asintomáticos. Se estima que la tasa actual de colonización oscila entre 3-40%, dependiendo de si hay o no brote. El estado de portador es un prerequisite para la infección invasiva por *K. kingae*. La transmisión es persona-persona mediante contacto estrecho, diseminándose por gotas gordas entre niños que comparten juguetes contaminados con saliva o secreciones respiratorias (73, 75). Además, las

infecciones virales como el rinovirus, el virus herpes simple o la herpangina pueden incrementar la tasa de transmisión a través de secreciones faringo-respiratorias contaminadas (16, 76-78). Entre otros factores, el proceso de colonización está favorecido por la cápsula de polisacárido que recubre a la *K. kingae* capaz de inhibir el depósito del complemento y de reducir la fagocitosis (79), así como de la expresión de la exotoxina RTX soluble con capacidad citotóxica contra las células epiteliales respiratorias, macrófagos, y células sinoviales (80).

La prevalencia de *K. kingae* en orofaringe depende de la edad del paciente, del nivel socioeconómico y del área geográfica (75). Normalmente, no se aísla en niños con edad inferior a 6 meses (81), aumentando la tasa de colonización posteriormente hasta los 12 meses. Entre los 12-24 meses estas cifras permanecen estables, hasta disminuir significativamente a partir de los 30 meses (82). Este descenso podría explicarse por la maduración inmunológica que se produce entre los 2-4 años frente a los polisacáridos (83). Además, ciertos adultos sanos pueden ser reservorios transitorios de *K. kingae*, especialmente aquellos que mantienen contacto estrecho con niños de entre 6-48 meses.

La presentación clínica de las infecciones causadas por *K. kingae* es, a menudo, leve y con elevación sutil de reactantes de fase aguda, habiéndose descrito la cifra de VSG y el recuento plaquetario como los marcadores más sensibles de inflamación (84-86).

### ***Streptococcus pneumoniae***

*Streptococcus pneumoniae* o neumococo es un coco grampositivo que forma cadenas cortas o parejas. Está asociado a dos formas de enfermedad: 1) enfermedad neumocócica invasora (principalmente meningitis y sepsis) y 2) no invasora (neumonía, otitis media aguda y sinusitis).

Es un colonizador habitual de la nasofaringe, sobre todo en niños menores de cuatro años (25-80%), constituyendo la nasofaringe, a su vez, el único reservorio del neumococo a través del cual se produce la diseminación del microorganismo (87).

La artritis y osteomielitis por *S. pneumoniae* son entidades poco frecuentes entre las manifestaciones de la enfermedad neumocócica y aparecen como complicación bacteriémica posterior a un cuadro catarral o una otitis (76). Actualmente se considera que aproximadamente entre el 2 y 10% de las infecciones osteoarticulares en el paciente pediátrico son causadas por este germen (88-90), siendo cerca del 60% de los casos, **niños**

con edad inferior a 2 años (91). Al igual que sucedió en el resto de enfermedad neumocócica la instauración de la vacunación sistemática permitió la selección de serotipos no incluidos en la misma, principalmente el 19A (76, 91). Su posterior introducción en la VNC13 permitió un descenso en su aislamiento, así como un descenso en las tasas de hospitalización de pacientes con IOA asociadas a este microorganismo (87).

### *Haemophilus influenzae*

*H. influenzae* es una bacteria gram-negativa capaz de causar infección de las vías respiratorias e invasiva. En la era pre-vacunal era descrito como el principal agente causal de infecciones osteoarticulares en niños menores de 4 años. Sin embargo, en la actualidad, es raro su aislamiento y suele relacionarse con personas no inmunizadas o con serotipos no incluidos en la vacuna (92).

### *Streptococcus pyogenes*

*S. pyogenes* (o *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico del grupo A, SBHGA) es un coco gram-positivo, anaerobio facultativo, que produce patología muy frecuentemente en niños. Está presente en un alto porcentaje de casos en la orofaringe y la piel, y puede colonizar estas regiones de forma asintomática o provocar enfermedades, generalmente no invasivas, como amigdalitis, escarlatina o impétigo. No obstante, en ocasiones, esta bacteria puede causar enfermedad invasiva grave (sepsis, fascitis necrotizante, neumonía o infección osteoarticular), con importante morbimortalidad. En los últimos 30 años se ha observado un incremento de la incidencia de las infecciones invasivas por SBHGA, especialmente en menores de 48 meses, en diferentes zonas geográficas, incluyendo cuadros de considerable gravedad clínica, sin conocerse bien las causas de dicho aumento, aunque quizá el aumento de factores de riesgo o la mejoría de las técnicas microbiológicas, como la RCP, podrían ser algunas de ellas (93).

En general, *S. pyogenes* supone el agente etiológico responsable de, aproximadamente, el 10% de las IOA en edad pediátrica (88, 94). En España los tipos emm involucrados con mayor frecuencia en las infecciones osteoarticulares pediátricas son el emm1, emm12 y emm4 (95).

### *Streptococo agalactiae*

De manera tradicional se ha descrito que los principales agentes causales de IOA en periodo neonatal eran *S. agalactiae* junto con *S. aureus*.

*S. agalactiae* (o *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico del grupo B, SBHGB) es un coco gram-positivo, colonizador del área genital y tracto gastrointestinal inferior en humanos. Es la bacteria más frecuente causante de sepsis en el **período neonatal**. La característica clave es la colonización perigenital materna que permite la transmisión vertical al recién nacido en el momento del parto, aunque sólo se demuestra ese antecedente en aproximadamente la mitad de los casos y se han visto casos aún en nacidos mediante cesárea (96). Aunque la prevalencia de la sepsis neonatal precoz disminuyó tras la implantación de cribado prenatal e inicio de la profilaxis antibiótica intraparto en mujeres de riesgo (97), estas medidas no tuvieron el efecto esperado sobre la tardía. La sepsis neonatal tardía puede acompañarse de meningitis (26%- 80%) y mucho menos frecuentemente de celulitis e infecciones osteoarticulares (2-3%) (96,98).

Se ha descrito que los pacientes con osteomielitis por SBHGB se caracterizaron por un curso neonatal sin complicaciones, afectación unifocal, con predilección por la afectación del húmero proximal y ausencia de signos inflamatorios, a diferencia de las infecciones causadas por otros gérmenes (99).

### *Neisseria gonorrhoeae*

*Neisseria gonorrhoeae* es un diplococo gram-negativo, un patógeno obligado que coloniza principalmente el epitelio mucoso de la uretra masculina y el endocérnix femenino, causando la gonorrea. En los hombres, la infección de la uretra causa uretritis y secreción dolorosa, y en las mujeres, la infección del ectocérnix y el endocérnix conduce a una cervicitis mucopurulenta e incluso enfermedad pélvica inflamatoria, aunque puede cursar de manera asintomática en ambos sexos. Se trata de una de las más frecuentes enfermedades de transmisión sexual y su incidencia está en aumento en los últimos años. Afecta preferentemente a personas con **edad comprendida entre los 15- 44 años**, con predominio en varones (100). Las infecciones gonocócicas se localizan principalmente en el tracto genitourinario, pero las infecciones atípicas pueden ocurrir, existiendo a nivel osteoarticular principalmente dos formas (101):

- Síndrome de artritis-dermatitis: esta es una forma de infección gonocócica diseminada que generalmente comprende una tríada de manifestaciones que incluyen tenosinovitis de los flexores de manos, pies, carpos y tobillos, así como dermatitis y poliartralgia. Se asocia a menudo con síntomas constitucionales como fiebre, rash, escalofríos y malestar corporal.
- Artritis séptica localizada: este síndrome generalmente se presenta como una monoartritis u oligo o poliartritis asimétrica con dolor e hinchazón de una o más articulaciones. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas sistémicos como fiebre o escalofríos. Mucho menos frecuentemente puede ocasionar osteomielitis, que normalmente va precedido de artritis séptica adyacente (100).

### **Otros**

En los últimos años, cada vez son más las publicaciones en las que se describen los gram-negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* (102-105), *Serratia* (106-107), *Enterobacter*, *Citrobacter koseri*, *Proteus* o *Escherichia coli* en pacientes en periodo neonatal (26, 108). No obstante, es posible que esto se relacione más con la inclusión entre las series de casos de pacientes con antecedentes de ingreso en UCI, prematuridad, catéteres intravenosos, bajo peso o malformaciones de vía urinaria. (109, 111), que con un verdadero cambio en la etiología de las IOA en periodo neonatal en niño sano (18, 27, 112-113). Asimismo, la *Candida* también ha sido descrita como agente causal en pacientes de similares características.

Al igual que sucede con la *Candida*, el resto de las infecciones debidas a hongos suelen ir asociadas a factores predisponentes como post cirugías, empleo de antibióticos de amplio espectro, catéteres venosos, accidentes de tráfico con fracturas abiertas o heridas penetrantes, nutrición parenteral, hospitalización en unidad de cuidados intensivos y disfunción hepática (114-115). Además, los *Mucorales* pueden también afectar especialmente a diabéticos (115), el *Cryptococcus* a pacientes con sarcoidosis y tuberculosis y el *Aspergillus* a personas inmunodeprimidas (por enfermedad o tratamiento), en especial pacientes con Enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

De hecho, en pacientes con EGC, tanto el *Aspergillus* como la *Serratia* han sido descritos como los patógenos causantes de IOA más frecuentes (116-117). Las osteomielitis

causadas por *Nocardia* también se han relacionado con inmunodepresión (por enfermedad o tratamiento), en especial EGC (118).

Otras alteraciones del sistema inmune se han descrito también como predisponentes de infecciones por gérmenes determinados, como sucede con la *Salmonella*. De esta manera, aunque las artritis sépticas causadas por este germen en niños sin patología basal son raras (119-120), esta frecuencia aumenta si el paciente presenta enfermedades preexistentes como enfermedades reumatológicas, hematológicas o son inmunodeprimidos (120). No obstante, la patología con la que más frecuentemente se ha relacionado en la bibliografía ha sido con la anemia de células falciformes, constituyendo en esta población el primer agente causal de IOA seguido del *S. aureus* y bacterias Gram negativas (121-122) y pudiendo presentar un curso más grave con persistencia de fiebre, afectación diseminada, múltiples intervenciones y tratamiento prolongado; posiblemente en relación con los infartos repetidos y necrosis de médula ósea (122).

Mientras que, en los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva, que pueden presentar entre 7-11% artritis séptica, es preciso descartar defectos del complemento (particularmente C5-C9) o asplenia; en los pacientes con artritis séptica meningocócica primaria no se ha conseguido identificar ninguna condición predisponente. (123). Este tipo de artritis suele ser oligoarticular, afectar a la rodilla y se presenta frecuentemente en menores de 4 años. Hasta en el 50% de los casos existe un antecedente de infección de la vía respiratoria superior y el 30% puede asociar rash (124-125).

Las artritis sépticas causadas por *Mycoplasma (hominis y pneumoniae)* especialmente) y *Ureaplasma* se han relacionado también con personas con algún tipo de inmunodeficiencia, ya sea por malignidad, trasplante, tratamiento inmunosupresor o hipogammaglobulinemia, como inmunodeficiencia común variable o agammaglobulinemia ligada al X (126-128).

Igualmente, las infecciones articulares debidas a organismos del complejo *Burkholderia cepacia* son raras y se han notificado pocos casos, afectando predominantemente a inmunodeprimidos, edades extremas de la vida o personas con antecedente de inyección de esteroides o traumatismo penetrante (129).

Las osteomielitis causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en personas previamente sanas también se han relacionado con un antecedente de cirugía o de herida punzante,



habitualmente a través de la zapatilla entre 7-14 días antes, siendo el calcáneo el hueso principalmente involucrado. (130-131). Asimismo, el antecedente de trauma penetrante ha sido descrito para IOA causadas por *Enterobacter cloacae* (132).

Aunque actualmente es una entidad poco frecuente, la *Brucella*, debería tenerse en consideración en pacientes procedentes de áreas rurales, donde haya contacto con ovejas en la agricultura, así como en casos que presenten una evolución tórpida. En adultos, se ha descrito la SI como la forma predominante de afectación osteoarticular. Sin embargo, en niños no existe consenso al respecto habiéndose descrito la afectación periférica como igual o incluso más frecuente (133), de preferencia en grandes articulaciones y monoarticular (134).

Las osteomielitis por *Bartonella* generalmente son unifocales, afectando a vértebras, pelvis (incluyendo sacroilíacas) y caja torácica. Pueden asociar hepatomegalia y alteración de la función hepática, por lo que su presencia en un paciente con osteomielitis podría ser sugestivo de dicha etiología (135).

Por último, en aquellos pacientes con IOA provenientes de áreas endémicas, que hayan recibido previamente tratamiento con Anti- TNF o que presenten inmunodeficiencias que afectan al eje gamma interferón-interleucina 12 debería descartarse etiología tuberculosa. La afectación osteoarticular supone el 4% de entre las formas extrapulmonares de la tuberculosis (136-137). A diferencia del adulto, se manifiesta más frecuentemente en forma de osteomielitis, seguida de afectación axial y artritis (138-139). La afectación ósea suele ser multifocal y afectar principalmente a los huesos largos metafisarios del esqueleto periférico, mayoritariamente de miembros inferiores; la afectación axial (mal de Pott) se localiza preferentemente en la columna torácica inferior y lumbar superior y la artritis suele ser monoarticular de grandes articulaciones extendiéndose por contigüidad desde un foco óseo adyacente (137).

## Presentación clínica

Debe recordarse que la clásica presentación en adultos con fiebre alta, afectación del estado general y leucocitosis no es la forma habitual de clínica al debut de las infecciones osteoarticulares en el paciente pediátrico, menos aún en países desarrollados. De hecho, en ocasiones los signos y síntomas son sutiles y, por lo tanto, resulta crucial el diagnóstico de sospecha.

Aunque es obligado descartar IOA en todo paciente con fiebre de origen desconocido (140), esta puede estar ausente. De hecho, sólo un tercio de los pacientes por *K. kingae* presentan el antecedente de fiebre superior a 38°C (84-86), incluso los pacientes inmunodeprimidos y los neonatos pueden no desarrollarla (26). La fiebre alta (superior a 39°C) debe hacernos sospechar etiología por Gram positivos como *S. aureus* o *S. pneumoniae*, y en especial *S. pyogenes* (88).

En neonatos, la pseudoparálisis puede ser el único signo en el examen clínico (26), aunque se ha descrito también la asociación con apnea, bradicardia, rechazo al alimento, irritabilidad, letargia y sepsis (27).

Asimismo, en niños más mayores, el inicio de la clínica también puede ser inespecífico, refiriendo irritabilidad, dificultad para conciliar el sueño, disminución del apetito o de la actividad. La inespecificidad de la clínica será más frecuente cuanto menor sea la edad del paciente.

En general, la inmovilidad del miembro afecto en la etapa de lactantes, el rechazo del ganeo o de la marcha, o la cojera cuando afecta a miembros inferiores, son los motivos clásicos de consulta.

Los hallazgos de la exploración física que pueden orientar el diagnóstico son los siguientes:

- AS: tumefacción y/o limitación dolorosa de una articulación. La articulación afectada suele estar en ligero flexo espontáneo con la finalidad de reducir la presión intracapsular. A diferencia de las artritis crónicas es muy característico el dolor intenso, y puede existir calor local a la palpación, sin acompañarse generalmente de eritema cutáneo. En articulaciones profundas como la cadera o el hombro en las que la tumefacción no es valorable a simple vista, será la

limitación dolorosa de la articulación junto con las pruebas de imagen lo que confirme la presencia de artritis.

- OM: es típica la afectación de un punto doloroso óseo que debe localizarse explorando minuciosamente al paciente. Puede acompañarse además de tumefacción, calor y eritema en los casos en los que la infección afecta por contigüidad al tejido celular subcutáneo.
- OM pélvica: se considera una forma de presentación rara en la edad pediátrica (6,3-20% de los casos de osteomielitis). En general, la afectación pélvica es difícil de diagnosticar, por lo que es fundamental el alto índice de sospecha para evitar el retraso diagnóstico o la realización de pruebas innecesarias. El ilion es el hueso más comúnmente afectado, seguido del isquion, pubis y acetábulo (141). El dolor puede estar localizado en la cadera asociado con limitación al movimiento, o referirse al muslo o al abdomen. Los pacientes a menudo cojean o incluso se niegan a caminar. A diferencia de la osteomielitis de los huesos largos, el traumatismo previo es poco común (142).
- SI: puede manifestarse en forma de cojera. En ocasiones se aprecia mientras están sentados, el balanceo de la pelvis hacia el lado no afecto para evitar el apoyo del sitio inflamado. Hay que recordar que las maniobras sacroilíacas no son útiles en niños en fase pre-verbal, pues para que sean consideradas positivas necesitan la confirmación y localización del dolor por parte del paciente (143).
- ED: Aunque las infecciones de la columna vertebral son tanto una osteomielitis como una artritis, generalmente se consideran una entidad aparte debido a su historia clínica particular, hallazgos en pruebas de imagen, manejo, complicaciones y pronóstico (13). La localización clásica es la región lumbar, sobre todo L4/L5 (11). De hecho, en el caso de la afectación a otro nivel obligaría a realizar un correcto diagnóstico diferencial para evitar juicios erróneos (enfermedad de Pott, histiocitosis X o tumores). Los niños mayores acuden por presentar dolor a punta de dedo (144) con limitación de la movilidad y “contractura” secundaria que a veces puede retrasar el diagnóstico, como la tortícolis en pacientes con afectación cervical. En los más pequeños, es más frecuente la presentación en forma de irritabilidad, cojera o incluso marcha “pseudoatáxica” (cuando existe afectación central del disco), rechazo a la sedestación con las piernas extendidas (en el carrito o al cambiar el pañal),

imposibilidad de la flexión de la columna al agacharse, así como postura espontánea en hiperlordosis en caso de localización lumbar. (13). Asimismo, pueden asociar dolor abdominal y es típico el antecedente de estreñimiento que se instaure de manera secundaria al dolor reflejo aumentado durante la maniobra de Valsalva (13).

Aproximadamente el 20% de los pacientes tienen algún antecedente de traumatismo local inespecífico en las dos semanas previas al diagnóstico, como caídas, hematomas y abrasiones (2). Por lo tanto, la historia de trauma previo no excluye la posibilidad de infección, más aún en pacientes menores de 2 años donde las caídas diarias son frecuentes. Posiblemente, el hiperaflujo sanguíneo secundario en un paciente que presente una bacteriemia podría favorecer la localización de la infección en el sitio inflamado por el golpe. A su vez, en niños mayores de 5 años, el antecedente traumático se ha relacionado con posibles abrasiones cutáneas que puedan permitir la entrada de gérmenes habituales de la superficie cutánea al torrente sanguíneo (10).

### Diagnóstico analítico, microbiológico y de imagen

La anamnesis y la exploración física son el pilar fundamental para la realización de un correcto diagnóstico. No obstante, serán necesarias pruebas analíticas, microbiológicas y de imagen para hallar la confirmación diagnóstica definitiva.

Analítica sanguínea: Una analítica aparentemente normal no es criterio suficiente para descartar el diagnóstico de IOA (145).

- La presencia de leucocitosis y neutrofilia tienen una sensibilidad y especificidad limitadas, particularmente en niños más pequeños. Además, los valores varían ampliamente según el organismo causante. Cifras muy elevadas suelen estar presentes en pacientes con IOA asociadas a patógenos más agresivos; por lo que este valor podría ser un marcador de alerta de severidad en el curso de la infección (8, 22). Las infecciones por *S. aureus* pueden presentar un recuento de leucocitos normal, pero suelen acompañarse de elevación de la PCR (10), mientras que el *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* suelen asociar leucocitosis franca (88). Por último, no hay que olvidar que igualmente la leucopenia relativa puede ser dato de mal pronóstico (57).
- El ratio Neutrófilo/Leucocito superior a 4.05 parece tener una alta especificidad (aunque baja sensibilidad) para diagnosticar pacientes con artritis séptica (146).
- La trombocitosis puede ser un dato de ayuda en las infecciones de curso más subclínico o latente que se acompañan de frecuente retraso diagnóstico, como las ED y las SI.
- La cifra de PCR superior a 20 mg/L ha sido propuesta como punto de corte para sospechar IOA en pacientes con clínica compatible (22, 147-148). No obstante, hasta un 10% de pacientes con IOA causadas por *S. aureus* o *K. kingae* pueden presentar PCR <10 mg/L al debut (149). Los valores elevados se han relacionado con pacientes de mayor edad y gérmenes agresivos; valores superiores a 100 mg / L se han asociado en un mayor porcentaje a un curso complicado, incluyendo trombosis venosas, así como necesidad de antibioterapia prolongada (19, 26, 150). Sin embargo, las IOA asociadas a *K. kingae* suelen presentar cifras de PCR más bajas (20). Además, como la PCR no atraviesa la barrera placentaria, su elevación en neonatos indica producción de novo, siendo también un marcador sensible en

pacientes de esta edad (20). De cara al seguimiento y debido a su menor vida media, la PCR se considera un buen marcador de monitorización de la respuesta al tratamiento y puede orientar en la transición de tratamiento oral a intravenoso, excepto en infecciones causadas por *Candida* (19, 25, 114).

- La cifra de velocidad de sedimentación globular (VSG) > 20 mm/h, junto con la PCR >20 mg/L, parece tener una alta sensibilidad en el diagnóstico de IOA (147, 22, 148). Por sí sola, la VSG se ha descrito como un marcador más sensible que el valor de PCR aislado (151). Debido a que la vida media de la VSG es larga, pudiendo tardar semanas en normalizarse, se ha propuesto como orientación para decidir la duración total de tratamiento (19, 88).
- Valores elevados del ratio VSG/PCR son más propios de pacientes con infección causada *K. kingae* con respecto a otros agentes etiológicos (20).

Por último, en pacientes con artritis en cadera podría ser de utilidad el algoritmo diagnóstico propuesto por Kocher con la finalidad de discernir etiología inflamatoria (sinovitis transitoria) vs infecciosa. El recuento total leucocitos superior a 12 000/mL, cifra de PCR a partir de 20 mg/L y valor de VSG por encima de 40 mm/h, serían sugerentes de artritis séptica como primera posibilidad (152-153). No obstante, el resultado del score debe ser interpretado con cautela en aquellos pacientes con sospecha de infección por *K. kingae*.

Microbiología: Las pruebas microbiológicas de sitios normalmente estériles pueden confirmar el diagnóstico de IOA, así como proporcionar información importante sobre el perfil de resistencia del microorganismo aislado. Generalmente, las muestras cultivadas son sangre y líquido articular, siendo excepcional extraer tejido óseo para estudio. Las tasas de identificación del organismo causal varían según la literatura entre el 34- 82%, incluso a pesar de realizar un estudio exhaustivo (2, 10, 47, 70, 154). Se ha descrito que los niños con OM y aquellos con OM-AS tienen tasas más altas de bacteriemia en el momento de la presentación que aquellos con AS exclusivamente (92).

Los hemocultivos suelen ser negativos en caso de infección por *K. kingae* debido a que la fase de bacteriemia en estos pacientes es probablemente muy corta y con baja carga bacteriana. Además, el porcentaje de negatividad en aislamientos microbiológicos es elevado cuando únicamente se emplean los métodos de cultivo tradicionales o la infección

se localiza en sitios en los que no se extrae muestra de manera sistemática, como sucede en las espondilodiscitis o las artritis y tenosinovitis que afectan a las articulaciones pequeñas (11, 73).

Con la finalidad de mejorar la rentabilidad microbiológica se recomienda la inoculación de al menos una muestra de líquido articular, o tres en caso de material óseo, en un frasco de hemocultivo para aumentar las posibilidades de identificar *K. kingae*. (155-157). Cuando estos frascos de hemocultivo se cultivan posteriormente en placas de agar sangre o agar chocolate, *K. kingae* generalmente crece sin ninguna dificultad, lo que demuestra que los medios sólidos de rutina son capaces de satisfacer sus necesidades nutricionales. La hipótesis para explicar este fenómeno contradictorio sugiere que los exudados ejercen un efecto inhibitor sobre la bacteria y que la dilución de muestras purulentas en un gran volumen puede disminuir la concentración de dichos factores inhibidores, mejorando así la recuperación de este organismo (158).

Por último, la progresiva incorporación de métodos moleculares, como la RCP universal de ADN ribosómico 16S y la RCP específica para *K. kingae* (generalmente RTX), han permitido una sustancial mejoría en la rapidez y detección de agentes microbiológicos difíciles de aislar por métodos convencionales (73, 159-163). Estas técnicas se realizan sobre todo en líquidos biológicos, como el líquido articular. Sin embargo, algunos autores han propuesto el empleo de la RCP específica de *K. kingae* en orofaringe en aquellos pacientes con edad comprendida entre 6-48 meses con sospecha de IOA, obteniendo una sensibilidad de hasta el 100% (164). El interés principal de realizar RCP orofaríngea a pacientes con sospecha de IOA sería principalmente descartar etiología por *K. kingae* debido a la alta tasa de portadores en niños de esa edad (165). De manera reciente, debido a la descripción de la *K. negevensis* que presenta locus RTX común a *K. kingae*, se han propuesto otros genes que pudieran ayudar en la identificación específica de este último germen, como el gen groEL (166).

Aunque las técnicas específicas de detección molecular han supuesto un gran avance en los pacientes con IOA, pueden presentar algunas limitaciones como no ser capaces de identificar más de un agente en el caso de las infecciones polimicrobianas y la necesidad de obtener una muestra de buena calidad.

Otras técnicas y recogida de muestras distintas podrían emplearse según la sospecha diagnóstica. Así el cultivo fecal podría ayudar en *Salmonella* (120), la RCP en orina se

recomienda en caso de *N. gonorrhoeae* (167), se ha empleado RCP multiplex de meningitis/encefalitis en líquido articular para identificar *N. meningitidis* (168), el T2 tiene una alta sensibilidad en el diagnóstico de candidiasis (169) y determinar galactomananos en sangre podría ser útil en caso de infección por *Aspergillus*, entre otros.

Líquido articular: En caso de sospecha de AS, la aspiración debe realizarse de forma rutinaria, excepto en las articulaciones pequeñas o de difícil acceso (como sacroilíacas o articulaciones interfalángicas) en las que se esperan pequeños volúmenes. En caso de que durante la realización de la artrocentesis no se obtenga muestra inicialmente, está indicado repetir la aspiración tras la administración de 3-5 ml de solución salina estéril (148). La obtención de líquido articular con un aspecto macroscópicamente purulento es criterio diagnóstico obligatorio (170). Su análisis se caracteriza por una celularidad superior a 50.000 leucocitos/  $\mu\text{L}$  con predominio de polimorfonucleares y cifras de glucosa bajas (inferiores a 40 mg/dl) (148). Aunque algunos autores han descrito cifras más elevadas en pacientes con AS causadas por *K. kingae*, que por otros gérmenes, otros han identificado cifras tan bajas de celularidad como 10.040 a 16.700 leucocitos/  $\mu\text{L}$  en niños con dicha etiología (171-173). No obstante, esas cifras deberían ser tomadas con cautela y situadas en el contexto clínico del paciente con el fin de realizar un correcto diagnóstico diferencial con etiología inflamatoria, sobre todo la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ).

Radiografía simple: la radiografía inicial, si se localiza el punto doloroso, está recomendada y debe hacerse con la finalidad de descartar otras posibles etiologías como fracturas o tumores (25). Su sensibilidad es extremadamente baja al inicio, siendo las alteraciones (osteolisis, engrosamiento perióstico) visibles a partir de las 2-3 semanas de evolución del cuadro, dado que se requiere una pérdida de aproximadamente un tercio de la densidad mineral ósea local antes de que la imagen radiográfica se modifique (26). No sucede así con las ED, en las que incluso en fases precoces puede apreciarse disminución del espacio intervertebral.

Ecografía: La ecografía es una técnica barata, de fácil acceso, con gran sensibilidad en la identificación de derrame articular (95%) y que puede guiar a la hora de la realización de la artrocentesis. No obstante, su especificidad se ve limitada porque si bien confirma la existencia de artritis, no orienta en la posible etiología de la misma. Con la finalidad de aportar luz en este aspecto, el grupo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology)



desarrolló sistemas de puntuación de actividad e inflamación basándose en la exploración articular por ecografía (en escala de grises y power Doppler) que han demostrado, en el paciente adulto, una buena correlación con parámetros clínicos y de laboratorio. De hecho, la persistencia de señal Doppler una vez iniciado el tratamiento en las artritis sépticas del adulto, se ha relacionado con limitación del rango articular a largo plazo.

En esta línea, en 2017, los expertos del grupo OMERACT intentaron desarrollar las definiciones preliminares de las características ecográficas de la sinovitis en niños (174). Sin embargo, se concluyó que, debido a los cambios relacionados con la maduración del cartílago, el crecimiento óseo y el flujo sanguíneo no era posible una adaptación simple para pacientes pediátricos. A diferencia de los adultos, los niños presentan, de manera fisiológica, un grado variable de flujo sanguíneo dentro de la articulación; y son sólo las señales Doppler localizadas dentro de un área de hipertrofia sinovial las que serían sugestivas de vascularización secundaria a un proceso inflamatorio. Sin embargo, las limitaciones técnicas que afectan a la sensibilidad de Doppler, especialmente articulaciones grandes y profundas, la presencia fisiológica de vasos nutricios que pueden existir en cualquier área de la articulación (incluyendo el receso sinovial) y los frecuentes falsos positivos debidos a la movilidad espontánea del paciente durante la exploración, hacen que, a día de hoy, los datos en lo relativo a la señal Doppler en niños, deban ser interpretados con cautela.

En relación con las OM, en los últimos años, se ha descrito el papel creciente de la ecografía para su diagnóstico precoz. De esta forma, datos indirectos como edema celular subcutáneo, elevación perióstica <2 mm o franca colección subperióstica podrían orientar hacia la presencia de osteomielitis asociada (26, 41).

Gammagrafía ósea con Tecnecio<sup>99</sup>: es capaz de identificar, mediante la inyección intravenosa de un radiotrazador, las zonas con mayor vascularización ósea. Por este motivo, podría resultar de utilidad para la detección de OM, SI o ED. Es especialmente útil cuando el área dolorosa no está clara, se sospecha localización múltiple o cuando las otras técnicas no están rápidamente disponibles. Es rápida, irradia poco y no necesita sedación. No obstante, al igual que la ecografía, no es capaz de filiar etiología. Presenta una alta sensibilidad, pero una baja especificidad, aunque ambas pueden ser bajas en caso de recién nacidos y niños muy pequeños, donde la tasa de falsos negativos puede ser hasta

del 50% (25-26). Por este motivo, en caso de alta sospecha clínica pero gammagrafía normal, se recomienda ampliar el estudio con otras técnicas de imagen.

Resonancia magnética (RM): es la técnica con mayor sensibilidad (82- 100%) y especificidad (75- 99%). Ofrece una excelente definición de edema óseo, absceso óseo, edema y abscesos de tejidos blandos, destrucción articular y complicaciones de la ED; y puede orientar en el abordaje quirúrgico en caso de ser necesario (24, 175). A nivel espinal, puede ayudar además a orientar ED tuberculosa por hallazgos característicos (afectación multivertebral, destrucción ósea severa, relativa preservación del disco) que la diferencian de la causada por otros gérmenes (137). Sin embargo, el que no siempre se encuentre disponible, su coste o la necesidad de sedación en niños pequeños, hacen que con frecuencia su uso quede restringido a casos con evolución tórpida, complicada o sin confirmación diagnóstica mediante otras pruebas de imagen en pacientes con alta sospecha de IOA.

Tomografía axial computarizada (TAC): puede resultar muy útil para el diagnóstico de localizaciones pélvicas o de formas subagudas/crónicas, detectando secuestros óseos. Aunque tiene menor sensibilidad que la RM y un papel limitado debido a su alta radiación, se encuentra más a menudo disponible en la práctica clínica y es más fácil de realizar en la edad pediátrica. Además, también puede ser útil para planificar procedimientos quirúrgicos y guiar los procedimientos de aspiración o drenaje (25).

### **Diagnóstico diferencial**

Cuando la afectación es multifocal, asocia clínica constitucional, se encuentra en localización atípica o no evoluciona correctamente con antibioterapia, es mandatorio realizar un correcto diagnóstico diferencial para evitar juicios clínicos incorrectos, precisando en algunos casos la realización de biopsia para evaluación anatómo-patológica y microbiológica que confirme la etiología infecciosa.

A nivel óseo, son muchos los procesos que pueden ocasionar dolor selectivo en una localización, incluyendo fracturas o tumores entre las causas principales. Por este motivo, se recomienda inicialmente ante pacientes con esta clínica realizar radiografía simple que pudiera orientar la sospecha clínica en este sentido, así como completar el estudio con técnicas más precisas como RM, TAC o incluso PET- TAC si la evolución del paciente no es la adecuada tras la instauración de antibioterapia.

En caso de monoartritis, será preciso descartar problemas anatómicos que suceden de manera predominante de manera post traumática en pacientes mayores, así como tumores de la propia sinovial. En estos casos, el análisis del líquido articular es de gran ayuda para orientar la etiología. Por último, la AIJ, que constituye la enfermedad crónica reumática más frecuente en la edad pediátrica, debuta predominantemente a una edad temprana, presenta un curso indolente y afecta frecuentemente a la rodilla en su categoría oligoarticular, por lo que podría ser complicado diferenciarlas al debut en caso de sospecha de infección por *K. kingae*. La rigidez matutina y la falta de respuesta al antibiótico podrían sugerir etiología inflamatoria y ayudar a descartar la infecciosa.

## **Tratamiento**

A menos que se inicie rápidamente un tratamiento eficaz, la intensa reacción inflamatoria que a menudo se asocia con AS u OM tiene el potencial de destruir estructuras como el cartílago articular y la placa de crecimiento epifisaria, lo que resulta en una discapacidad a largo plazo debido al deterioro funcional de la articulación o a la asimetría de las extremidades (176).

Los antiinflamatorios no esteroideos pueden ayudar en el alivio del dolor y la fiebre y por lo tanto se indican de manera complementaria a la antibioterapia. Ésta se decidirá en la mayoría de los casos de forma empírica puesto que generalmente no se conoce el agente patógeno a la hora de iniciar el tratamiento. Posteriormente, se modificará de acuerdo al resultado de los cultivos en caso de ser positivos.

## **Antibioterapia**

Existe una amplia variedad geográfica que ocasiona diversidad en la prevalencia y tipo de microorganismos causales que se debe conocer y tener en cuenta para comenzar el régimen de tratamiento adecuado, habiéndose descrito en los últimos años un aumento de resistencia en diversos agentes causales, como el *S. aureus*, *Salmonella*, *N. gonorrhoea* o *Candida*.

En general, la terapia de inicio se comienza de acuerdo a la edad y la existencia o no de factores de riesgo acompañantes, que ayudan en la orientación del posible germen causal. Por lo general, se recomienda el uso de un único agente antimicrobiano, pero en casos seleccionados se recomienda el tratamiento combinado de dos o tres fármacos, como en infecciones de prótesis articulares o mal estado general.

- En los pacientes menores de tres meses, en los que es importante cubrir agentes frecuentes como el *Staphylococcus aureus*, pero también alguno típico de este periodo (*Enterobacterias*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*) se comenzará tratamiento con cloxacilina +/- cefotaxima/gentamicina siempre de manera intravenosa (177).
- En pacientes de 3 meses a 5 años, la terapia antimicrobiana empírica debe cubrir inicialmente *K. kingae*, *S. aureus* y *S. pneumoniae*. Esto se puede lograr con

cefuroxima axetilo, la combinación de cloxacilina y cefotaxima o amoxicilina clavulánico (178).

- En pacientes mayores de 5 años, se recomienda iniciar terapia con cloxacilina o cefazolina.

En el caso de alergias a penicilinas Ig E mediadas se evitará su empleo, tratando a los menores de 3 meses entonces con clindamicina y gentamicina, de los 3 meses a los 5 años, con trimetropim-sulfametoxazol o ciprofloxacino y en los mayores de 5 años, se recomienda clindamicina, vancomicina, linezolid o daptomicina.

En España, la mayor parte de las infecciones en niños están ocasionadas por SARM. No obstante, la tasa de SARM es más alta en otras zonas geográficas, como en algunos estados de Estados Unidos, Latinoamérica, norte de África y Europa del este, por lo que dicho antecedente debería ser tenido en cuenta a la hora de instaurar antibioterapia empírica. Aunque los betalactámicos antiestafilocócicos son los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones por SARM, hay que tener en cuenta que los SARM son resistentes a todos los betalactámicos (excepto las cefalosporinas de quinta generación). Sin embargo, muestran cierta sensibilidad a los glucopéptidos, por lo que la vancomicina (con el que se tiene una mayor experiencia clínica), la teicoplanina y la daptomicina, se han empleado clásicamente en el tratamiento de las infecciones causadas por este germen. Como alternativa terapéutica, se ha descrito la clindamicina para pacientes que no están críticamente enfermos y donde las tasas de resistencia sean bajas (SARM <10% y clindamicina  $\leq$  10-25%) (42, 179-181). Además, la clindamicina es un antibiótico inhibidor de la síntesis de proteínas (PSI), con actividad antitoxina bien reconocida, es bien tolerada y tiene una excelente penetración en tejidos, incluyendo hueso (8, 182). Ha mostrado una actividad supresora de toxinas más consistente que otros antibióticos PSI y se ha recomendado en infecciones estafilocócicas y estreptocócicas mediadas por toxinas como terapia coadyuvante (183). Aunque el linezolid también se ha descrito como agente antitoxina y constituye una alternativa terapéutica eficaz, en la práctica clínica su uso está limitado por el coste y su potencial toxicidad hematológica. Asimismo, ante la sospecha o confirmación de infección por SARM, podría añadirse al tratamiento rifampicina (184).

Recientemente se ha descrito que los SARM con sensibilidad baja a vancomicina o resistencia intermedia son cepas más virulentas (56). En pacientes con IOA por este

germen, al igual que en la alergia a penicilina Ig E mediada, el trimetropim-sulfametoxazol, ciprofloxacino o levofloxacino podrían estar indicados.

Al igual que en los pacientes con SARM, en IOA causada por *S. aureus* capaces de sintetizar PVL e incluso en pacientes con IOA por *S. pyogenes* que presenten evolución tórpida en monoterapia, se recomienda una combinación de un régimen antiestafilocócico y un antibiótico PSI, como clindamicina, linezolid o gentamicina (185-186).

El tratamiento, además, puede ser modificado tras el aislamiento microbiológico según antibiograma o por alta sospecha de un germen causal menos frecuente debido a factores de riesgo acompañantes. Asimismo, en los pacientes inmunodeprimidos se recomienda la combinación de diversos antibióticos dependiendo de su patología de base, así como de las características de la infección.

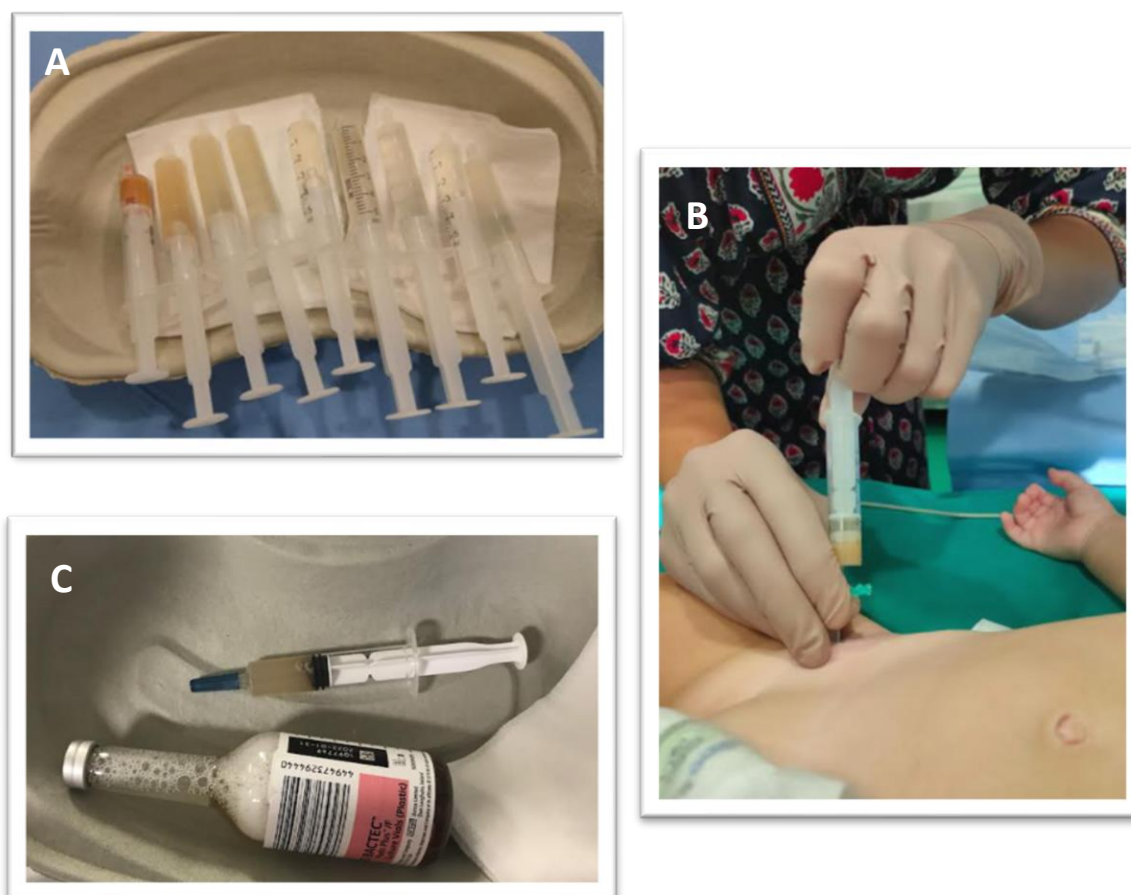
Aunque tradicionalmente se recomendaba larga duración de tratamiento intravenoso, en los últimos años se ha visto que ciclos cortos iniciales durante 3-4 días pueden ser igualmente seguros y eficaces, incluso en pacientes con infecciones causadas por *S. aureus* (71, 181, 187-188). No obstante, aún existe una gran variabilidad en la práctica clínica. En general, parece razonable realizar la transición a terapia oral una vez instaurada la mejoría clínica, estando el paciente afebril y tras comprobar el descenso de los parámetros inflamatorios, siendo la PCR el marcador más ampliamente descrito. Se han descrito como seguros valores de 10-30 mg/L (170, 189) o bien una disminución de más de un 50% del valor inicial, acontecimiento que suele producirse generalmente a los 4 días de la instauración del tratamiento (190), lo que coincidiría en el tiempo con los ciclos cortos de antibioterapia intravenosos recomendados en los últimos años.

La duración total del tratamiento antibiótico nunca debería ser inferior a 10-14 días en el caso de artritis séptica y de 20 días en el caso de osteomielitis (187). En infecciones por SARM o SASM productor de PVL, se recomienda un mínimo de 3-4 y 4-6 semanas, respectivamente. Igualmente, en las espondilodiscitis suelen recomendarse ciclos largos de antibioterapia de hasta 6 semanas de duración (13). No obstante, la duración total del tratamiento antibiótico debe ser individualizada basándose en la evolución clínica, microbiológica y analítica de cada paciente; pudiendo prologarse durante más tiempo en caso de ser necesario (8, 126, 191-192).

La evolución tórpida, una vez instaurada la antibioterapia “adecuada”, podría sugerir etiología por gérmenes menos frecuentes, así como la presencia de complicaciones locales asociadas (175).

### ***Indicación quirúrgica***

En el caso de las AS, se piensa que los productos generados por la propia inflamación producen un daño sobre la articulación y por lo tanto se recomienda el drenaje e irrigación articular lo antes posible, excepto en aquellas de curso subagudo y evolución superior a 2 semanas en las que esta decisión podría individualizarse (18). El drenaje puede ser realizado mediante artrotomía, artroscopia o artrocentesis con lavado articular, dependiendo de la experiencia del equipo de atención y de la situación clínica del paciente. A día de hoy, el método de elección continúa siendo aún motivo de controversia (26). Entre las indicaciones absolutas para realizar abordaje quirúrgico se incluyen el retraso en el inicio de tratamiento superior a 5-7 días, la recolección de muestra para cultivo, no mejoría de la PCR en las primeras 24 horas tras el inicio de tratamiento, lactantes con edad inferior a 6 meses y niños con infección por microorganismos más virulentos como *S. aureus* productor de PVL (25, 148). Por el contrario, la artroscopia así como la artrocentesis con lavado articular se han propuesto en los últimos años como alternativas eficaces y menos invasivas en aquellos pacientes sin factores de riesgo (especialmente los niños con edad inferior a 3 años), incluyendo articulaciones como el hombro o la cadera (193-197).



**Figura 12:** A y B: Artrocentesis y lavado articular en paciente con artritis séptica de cadera por *K. kingae*. C: Muestras para citoquímico y cultivo en artritis séptica de hombro por *K. kingae*

En el caso de las OM, se ha descrito que hasta el 90% de los pacientes responden bien al tratamiento conservador sin necesidad de cirugía, especialmente si el diagnóstico se realiza de forma precoz. Por esta razón, los procedimientos quirúrgicos de rutina no están indicados si no que deben ser reservados para aquellos pacientes en los que no exista una respuesta adecuada a la terapia antimicrobiana en las primeras 72-96 horas, presenten mal estado general o localización pélvica, persista la fiebre, se confirme un empeoramiento analítico o bien asocien abscesos locales, elevación perióstica llamativa o áreas necróticas en pruebas de imagen debido a la dificultad de distribución del antibiótico en tejido desvitalizado (8, 25, 198-199). Además, aquellos pacientes con infecciones por SARM, que presenten enfermedad diseminada o asocien trombosis venosa profunda o émbolos pulmonares sépticos, tienen más probabilidades de requerir cirugía, y podrían ser necesarios más de un procedimiento para conseguir el control de la infección (200-201).



Sin embargo, la mayoría de los niños con IOA por *K. kingae* responden rápidamente al tratamiento conservador con antibióticos apropiados y no suelen requerir procedimientos quirúrgicos invasivos para conseguir la mejoría clínica (202).

### **Otros**

Por último, no existe evidencia, hasta la fecha, de que el empleo sistemático de antibióticos administrados de manera intra- articular sea efectivo y, por lo tanto, su uso no se recomienda.

Otros trabajos han sugerido el potencial efecto beneficioso en la administración concomitante de dexametasona intravenosa a bajas dosis en pacientes con AS durante los primeros días para aliviar el dolor debido a que el propio proceso inflamatorio puede ser responsable del daño articular residual y secuelas (203-204). En este sentido, el empleo de dexametasona 0.15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 4 días ha demostrado acortar la duración de la fiebre, del tratamiento intravenoso y la duración de ingreso asociado a una más rápida mejoría clínica y de parámetros inflamatorios (170, 205-207), sin modificar, sin embargo, la tasa de secuelas. No obstante, la evidencia del tratamiento coadyuvante con corticoides en niños con AS es aún baja (208), de ahí que no pueda generalizarse su uso.

Aunque en las IOA asociadas a SARM se ha descrito que entre el 6-40% pueden asociar trombosis venosa profunda, no existe indicación actualmente para la instauración de tratamiento profiláctico tras su detección (191).

## **Pronóstico**

En general, los reingresos son poco frecuentes (209). Las complicaciones tardías o secuelas a largo plazo pueden aparecer entre un 2-40% de los pacientes, incluyendo deterioro de la placa de crecimiento y disimetría, deformidad, necrosis avascular, fracturas patológicas, dolor y alteración de la movilidad, infecciones recurrentes y osteomielitis crónica (13, 144, 210-215). Además, algunos pacientes tardan años en referir la recuperación completa y hasta un tercio de los pacientes refiere alguna limitación en su actividad cotidiana, siendo las secuelas subjetivas más frecuentes cuanto mayor es la edad del paciente (209).

Numerosos estudios han intentado identificar aquellos factores que podrían condicionar un mal pronóstico de la enfermedad, recomendándose un seguimiento a largo plazo en aquellos pacientes que los presenten. Entre ellos se incluyen:

- **Etiología:** Numerosos estudios demuestran la asociación de complicaciones con infecciones causadas por microorganismos más virulentos como SARM, *S. aureus* portadores de PVL, *Salmonella spp.* y *S. pneumoniae* (3, 8, 22, 54, 191, 211, 216). En especial, se considera que las infecciones causadas por SARM están más frecuentemente asociadas a mayor elevación de parámetros inflamatorios, estancias hospitalarias más prolongadas y mayor tasa de complicaciones, en forma de sepsis, abscesos, trombosis venosa profunda e incluso embolismo pulmonar (42, 191).
- Clásicamente, la presencia de **hemocultivo positivo** también se ha relacionado con peor pronóstico de la enfermedad. No obstante, esto podría estar más relacionado con la mayor frecuencia de hemocultivos negativos en gérmenes menos agresivos como la *K. kingae* (26). Asimismo, en estudios bien diseñados en los últimos años, no han identificado diferencias en el pronóstico entre pacientes con y sin bacteriemia asociada, aunque en ellos no se incluía pacientes SARM (217).
- El **sexo femenino** se ha relacionado con mayor probabilidad de desarrollar secuelas (18, 209).

- **Edad:** los pacientes que padecen IOA en periodo neonatal o con edad igual o superior a 3 años parecen desarrollar secuelas de manera más frecuente (22, 26, 218). Por su difícil diagnóstico, se ha descrito que hasta el 25% de los pacientes con antecedente de IOA en periodo neonatal pueden mostrar lesiones en la placa epifisaria en resonancia magnética de control (219).
- **Factores individuales:** malformaciones del tracto genitourinarios (111), antecedente de cirugía cardíaca, intestinal o traumatológica (27), faringoamigdalitis estreptocócica, varicela, herida penetrante, inmunodeficiencia o tratamiento inmunosupresor, así como el distrés respiratorio, uso de catéter en la arteria umbilical, la prematuridad y el bajo peso en neonato, también han sido descritos como factores de riesgo de aparición de IOA (22, 26, 88, 110, 148, 220, 221).
- **Complicación local asociada** al debut: piomiositis o absceso asociado también predisponen a una peor evolución (26, 218).
- Existe controversia sobre si la **afectación conjunta ósea y articular** asocia per se peor pronóstico, aunque posiblemente esto pueda estar más relacionado con la presencia de osteomielitis y el germen causal. A diferencia de los pacientes con AS aislada, los pacientes con OM-AS suelen tener mayor edad media, repercusión analítica, hospitalizaciones más prolongadas, estar causadas frecuentemente por *S. aureus*, así como tener una tasa más alta de complicaciones (222-224).
- En cuanto a la localización, la afectación de **cadere** se ha relacionado con mayor aparición de secuelas y limitación articular, especialmente si el daño sucede en periodo neonatal (18, 22, 216, 225-226).
- El **retraso en el inicio de tratamiento** superior a 4-5 días (3, 22, 188, 211, 218), ha sido descrito como el factor pronóstico más crítico para la aparición de secuelas (26).
- Por último, la **elevación marcada de reactantes de fase aguda** (80-100 mg/L) también parece ser sugestiva de peor evolución y gérmenes más agresivos (26, 50, 71, 209).

Aun así, a día de hoy, todos los avances en diagnóstico y tratamiento han permitido una mejoría llamativa en el curso, evolución y pronóstico de pacientes con IOA. De hecho, la tasa de mortalidad ha disminuido significativamente, resultando en menos del 1% respecto a la era pre antibiótica cuando se estimaba entre el 30-50% (3, 8, 22).





# ***JUSTIFICACIÓN***





### ***Abordaje integral de las IOA. Manejo conservador***

En 2015 tres sociedades españolas colaboraron en la creación de una Red de estudio de las Infecciones Osteoarticulares en Pediatría (RIOPed); la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) y la Sociedad Española de Ortopedia Infantil (SEOP) (227). El presente estudio se encuadra en las actividades desarrolladas por la red, que incluyeron la elaboración de un Documento de Consenso sobre el manejo de las infecciones osteoarticulares.

Entre los objetivos de la red se incluyeron la creación de un registro nacional retrospectivo y posteriormente prospectivo de pacientes con edad pediátrica diagnosticados de infecciones osteoarticulares, para evaluar la etiología, las características clínicas y terapéuticas de esta patología y los diferentes abordajes a la misma. A pesar de la importancia de las IOA en la infancia no existe un claro consenso sobre su abordaje. Cada vez se aboga por un tratamiento más conservador, especialmente en las IOA agudas no complicadas, con tratamientos cortos, evitando la cirugía e incluso planteando el tratamiento oral desde el inicio, como así ha sido también en estudios relevantes realizados en adultos (228). Este tipo de tratamientos si se emplean con seguridad y con una buena selección de criterios, suponen una importantísima mejora de la calidad de vida que se ofrece a estos pacientes, acortando o incluso evitando las hospitalizaciones. Sin embargo, la selección de pacientes candidatos debe ser realizada de manera muy cuidadosa, para evitar correr riesgos en una patología tan importante en la infancia, con un esqueleto en formación.

En este contexto surge este trabajo, por parte de unos de los centros hospitalarios pertenecientes a la red, el Hospital Universitario La Paz, que realiza una terapia conservadora basada en tratamiento oral desde el principio junto con artrocentesis y lavado en caso de afectación articular. Por ello, el objetivo fundamental de esta tesis doctoral es evaluar la terapia conservadora en nuestro centro y comparar nuestros resultados con la cohorte nacional de las infecciones osteoarticulares manejados según las recomendaciones clásicas.



# ***HIPÓTESIS***



Nuevos conocimientos sobre la etiología, las características clínicas, los factores pronósticos y el abordaje terapéutico de las infecciones osteoarticulares en nuestro país, constituirán un adecuado punto de partida para poder establecer nuevas recomendaciones al respecto.

La comparación de las diferentes aproximaciones terapéuticas, así como, la identificación de factores de riesgo asociados, nos pueden ayudar en la realización de recomendaciones de tratamiento, dirigido y adecuado al tipo y la gravedad de los diferentes casos.

Nuestra hipótesis considera que, en pacientes seleccionados, el tratamiento mínimamente invasivo, que incluye tratamiento oral exclusivo acompañado de artrocentesis evacuadoras, en el caso de artritis séptica, es una opción efectiva y segura.



# ***OBJETIVOS***





## **Objetivo principal**

Analizar la efectividad, en condiciones reales de práctica clínica, y la seguridad del tratamiento conservador o mínimamente invasivo de las IOA vs tratamiento clásico a través de la cohorte nacional de IOA de RIOPed.

## **Objetivos secundarios**

1. Describir la etiología de las IOA en nuestro país mediante el estudio de la cohorte nacional (RIOPed).
2. Analizar las características clínicas, analíticas y evolutivas diferenciales del subgrupo de pacientes con edad inferior a 4 años.
3. Conocer el manejo terapéutico actual de las infecciones osteoarticulares en nuestro medio.
4. Describir el tratamiento conservador realizado en el H. La Paz: abordaje mínimamente invasivo mediante artrocentesis y lavado articular más tratamiento oral exclusivo.
5. Comparar la evolución de los pacientes tratados con abordaje mínimamente invasivo con los pacientes tratados clásicamente en la cohorte RIOPed.
6. Identificar los factores de riesgo que se puedan asociar con mayor frecuencia de complicaciones y secuelas a corto y medio plazo en pacientes con IOA.

7. Proponer unos criterios de bajo riesgo para seleccionar aquellos pacientes que podrían beneficiarse del inicio de tratamiento oral exclusivo desde su diagnóstico.





# ***PUBLICACIONES***



## **Capítulo 1: Características clínicas y microbiológicas de los pacientes menores de 4 años**

### **ARTÍCULO 1**

**TÍTULO:** **“The Contemporary Microbiology of Osteoarticular Infections in Young Children”**

**REVISTA:** *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Jun;36(6):621

**AUTORES:** Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo de carácter retrospectivo entre Febrero de 2013 y Febrero de 2016 incluyendo pacientes menores de 14 años que fueran diagnosticados de infección osteoarticular en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz.

**Resultados:** Durante ese periodo de tiempo se identificaron un total de 90 pacientes (41 osteomielitis, 31 artritis séptica y 11 osteomielitis asociada a artritis). En 15 casos (16.6%), se identificó el agente causal: *Streptococcus pyogenes* en dos hemocultivos de pacientes con osteomielitis, *Streptococcus pneumoniae* en el líquido sinovial de un paciente con artritis séptica, y *Kingella kingae* en 12 pacientes (10 artritis sépticas y 2 osteomielitis). La detección de *K. kingae* se realizó mediante aislamiento en hemocultivo en 3 casos, 2 en cultivo de líquido sinovial y 7 mediante reacción en cadena de la polimerasa específica. La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes en los que se identificó este germen fue de 15 meses (rango entre 6-25 meses).

**Conclusiones:** En los últimos años *K. kingae* se ha descrito como el agente causal más frecuentemente identificado en pacientes diagnosticados de infección osteoarticular con edades comprendidas entre 6 meses- 4 años, especialmente en menores de 2 años.

\*A continuación se muestra la versión del manuscrito revisada (versión no final), de acuerdo con la normativa de Journal Publishing. Artículo publicado en forma final en:

Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. The Contemporary Microbiology of Osteoarticular Infections in Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jun;36(6):621

<https://journals.lww.com/pidj/pages/default.aspx>



### The Contemporary Microbiology of Osteoarticular Infections in Young Children

#### To the Editors:

We have read with interest the article of Branson et al<sup>1</sup> about the etiology of the osteoarticular infections (OAIs) in Houston, Texas. We would like to discuss the differences of epidemiology between countries and settings. We performed a retrospective chart review between February 2013 and February 2016 at the Pediatric University Hospital La Paz (Spain). Inclusion criteria were children younger than 14 years with a diagnosis of osteomyelitis (OM) confirmed with magnetic resonance imaging or bone scintigraphy or of septic arthritis (SA) microbiologically confirmed or when the joint fluid had more than 40,000 cells/mm<sup>3</sup>. A total of 90 OAIs were included (41 OM, 7 spondylodiscitis, 31 SA and 11 osteoarthritis). The microbiology was defined in 15 of them: *Streptococcus pyogenes* was isolated in 2 cases (OM, blood culture), *Streptococcus pneumoniae* in 1 case of SA (synovial fluid culture) and *Kingella kingae* in 12 (10 SA and 2 OM) cases.

*K. kingae* was the most frequently identified agent in our series comprising up to 80% of microbiologically confirmed cases [3 blood cultures, 2 synovial fluid culture and 7 polymerase chain reaction (PCR) in synovial fluid]. The mean age of our total cohort was 28 months, and children with *K. kingae* infection were 15 months of mean age (range, 6–25). The average erythrocyte sedimentation rate was 72 mm/h (range, 20–120) and the C-reactive protein 27 mg/L (range, 2–82). The average white blood cell count was 164,160 ± 75,380/mm<sup>3</sup> (range, 58,800 to 288,000). All patients received antibiotics, and arthrocentesis was performed when necessary. None of them needed surgery.

*K. kingae* is a Gram-negative coccobacillus and a common colonizer of the upper respiratory tract. As several recent studies describe, in some countries, *K. kingae* has become the most frequent causal agent of OAI in children younger than 4 years.<sup>2,3</sup> It has been shown that infections

caused by *K. kingae* yield a lower C-reactive protein value than other agents and probably a less severe inflammatory process.<sup>3</sup> According to the latest publications, short intravenous treatment (2–4 days) followed by oral therapy for 2–3 weeks is a safe option in this selected group of patients.<sup>4</sup> These patients often should be treated with arthrocentesis and joint lavage avoiding arthrotomy.

Diagnosing *Kingella* by routine cultures is challenging because specific methods such as blood agar or chocolate agar are required. Direct inoculation of synovial fluid into the blood culture bottle is recommended because microbiologic recovery is better than that in solid medium. Furthermore, specific PCR has improved the microbiologic yield of this pathogen, especially in young patients 6 months to 3–4 years of age in whom this agent can be the leading cause of infection.

It is well established that OAI caused by *K. kingae* can have no significant increase of acute-phase reactants.<sup>4</sup> Probably, the mean age of our cohort and the routine use of PCR might explain the high percentage of *K. kingae*. Recognizing and identifying the etiology of OAI infections is important for implementing comprehensive management of these cases, possibly with a less aggressive treatment. In the light of our findings, we recommend performing specific *K. kingae* PCR to improve the diagnosis of this agent, especially in children younger than 5 years.

**Rosa Alcobendas, MD**  
**Sara Murias, MD Agustín Remesal, MD** Pediatric Rheumatology Unit University Hospital La Paz Madrid, Spain

**Cristina Calvo, MD, PhD** Infectious Diseases Unit University Hospital La Paz Madrid, Spain

#### REFERENCES

1. Branson J, Vallejo JG, Flores AR, et al. The contemporary microbiology and rates of concomitant osteomyelitis in acute septic arthritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:267–273.
2. Ferroni A, Al Houry H, Dana C, et al. Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:822–828.
3. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, et al. *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;30:301–304.
4. Pääkkönen M, Peltola H. Simplifying the treatment of acute bacterial bone and joint infections in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:1125–1131.

The authors have no conflicts of interest to disclose. Address for correspondence: Cristina Calvo, MD, PhD; E-mail: ccalvovrey@ono.com, ccalvovrey@gmail.com.

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.  
ISSN: 0891-3668/17/3606-0621  
DOI: 10.1097/INF.0000000000001529



## ARTÍCULO 2

**TÍTULO:** “*Sacroilitis in preschool children: a case series and review of the literature*”

**REVISTA:** *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep;39(9):e272-e274.

**AUTORES:** Alcobendas RM, Loza SM, Camba AR, Gascon CU, Rey CC

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo de carácter retrospectivo entre Enero de 2000 y Diciembre de 2018 incluyendo pacientes menores de 4 años que fueran diagnosticados de sacroilitis infecciosa en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz.

**Resultados:** Durante ese periodo de tiempo se identificaron un total de 20 pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 15 meses (rango entre 12,2-27,5 meses). Al diagnóstico todos presentaban buen estado general, y un 30% de los pacientes no referían fiebre en ningún punto de la evolución. El 55% de los pacientes referían un antecedente infeccioso de manera reciente incluyendo infección respiratoria de vía aérea superior, gastroenteritis y estomatitis. El 89% de los pacientes se acompañaba de cifra de VSG superior a 20 mm/h, mientras que sólo el 58% tenían valor de PCR por encima de 20 mg/L. Todos los pacientes presentaban trombocitosis de leve a moderada (mediana 445 000/ $\mu$ L, IQR 374 000- 606 000/ $\mu$ L). La radiografía simple fue normal en todos los pacientes a los que se le realizó, 19 pacientes fueron diagnosticados mediante gammagrafía ósea y 1 mediante resonancia magnética. No se identificó germen causal en ningún paciente y todos respondieron de manera adecuada al tratamiento, siendo exclusivamente oral en 7 pacientes desde el principio. El principal antibiótico empleado fue cefuroxima-axetilo.

**Conclusiones:** Los pacientes con sacroilitis infecciosa de edad inferior a 4 años pueden asociar leve repercusión sistémica y analítica, por lo que es necesario mantener un alto

índice de sospecha. En caso de duda, se recomienda ampliar estudio con pruebas de imagen.

\*A continuación se muestra la versión del manuscrito revisada (versión no final), de acuerdo con la normativa de Journal Publishing. Artículo publicado en forma final en:

Alcobendas RM, Loza SM, Camba AR, Gascon CU, Rey CC. **Sacroilitis in Preschool Children: A Case Series and Review of the Literature.** *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep;39(9):e272-e274.

<https://journals.lww.com/pidj/pages/default.aspx>

## Brief Reports

## SACROILITIS IN PRESCHOOL CHILDREN: A CASE SERIES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Rosa María Alcobendas, MD, \*†‡§¶|| Sara Murias Loza, MD, \*†‡§¶|| Agustín Remesal Camba, MD, \*†‡§¶|| Clara Udaondo Gascon, MD, \*†‡§¶|| and Cristina Calvo Rey, MD, PhD||

**Abstract:** Pyogenic sacroiliitis is an infrequent osteoarticular infection, and its diagnosis is a challenge in young children. A series of 20 cases is described. The median age was 15 months, 75% of them being under 2 years old. Fourteen (70%) reported fever. Refusal to sit was the main reason for consultation. Final diagnosis was confirmed by bone scintigraphy. All patients achieved a complete resolution without sequelae.

**Key Words:** osteoarticular infection, septic, pyogenic, infectious sacroiliitis, *Kingella kingae*, limp

Accepted for publication March 23, 2020.

From the \*Pediatric Rheumatology unit, Hospital Universitario La Paz; †Medicine Complutense University; ‡Pediatric Infectious Diseases Department, Hospital Universitario La Paz; §Fundación IdiPaz; ¶Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP), Madrid, Spain; and ||TEDDY Network (European Network of Excellence for Pediatric Clinical Research), Italy.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Rosa María Alcobendas Rueda, MD, Pediatric Rheumatology Unit, Hospital La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain. E-mail: rosaalcobendasrueda@gmail.com.

Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/INF.0000000000002691

Pyogenic sacroiliitis (PSI) is a rare condition. It accounts for approximately 1%–2% of septic arthritis (SA) in pediatric age<sup>1</sup> and is slightly more common in males.<sup>2</sup> The clinical picture varies depending on the age of the patient, establishing 2 main groups: infants and toddlers and older children.<sup>2,3</sup> In older children, hematogenous dissemination has been described as the main route of dissemination. However, pathophysiology of PSI is not well known in younger children. *Staphylococcus aureus* is the most frequently involved microorganism although studies in PSI are scarce and, on the other hand, the involvement of other agents has been described.<sup>4</sup>

The unspecific symptomatology is a challenge and leads to a considerable diagnostic delay on many occasions. Therefore, a high index of suspicion is necessarily based on the anamnesis, physical examination and laboratory tests. Diagnostic confirmation requires imaging techniques, the yield of blood cultures being very low. The clinical outcome, following an early diagnosis and an adequate therapeutic approach, is successful.

Recently, 2 series have been published mentioning the importance of this entity in children.<sup>2,3</sup> Donzelli et al<sup>2</sup> established the age of 4 years as a cutoff point with relatively well-defined clinical characteristics, and in which *Kingella kingae* has been described as the most frequent causative agent of osteoarticular infections (OAIs),<sup>3</sup> mild course and better outcome.<sup>6</sup> These conditions could allow considering oral treatment. However, data on PSI in young children remain limited and treatment regimens and outcomes have not been well described. The aim of this study was to assess the clinical characteristics and outcome of patients under 4 years old diagnosed with PSI over an 18-year period in a pediatric rheumatology unit in a tertiary hospital, evaluating entirely oral treatment as an effective option in selected cases.

## MATERIALS AND METHODS

A retrospective review of the database of our pediatric rheumatology unit between January 2000 and December 2018 was performed. Regarding the diagnosis of sacroiliitis in children ≤16 years, ICD9 code 720.2 was searched. For the diagnosis of osteomyelitis and septic arthritis, ICD-9 codes 730 and 711, respectively, were retrieved. All cases of PSI identified among children under 4 years old were included.

PSI was defined as the presence of suggestive symptoms (limp, refusal to sit, night irritability and unilateral buttock support) accompanied by definite radiologic evidence (bone scintigraphy, computed tomography or magnetic resonance). Patients with chronic bone disease, malignant diseases or autoimmune spondyloarthropathies were excluded.

Analysis of epidemiological and clinical features was performed, including age, gender, overall status, signs and symptoms, laboratory tests [leukocyte count, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and platelets], imaging techniques, treatment and outcome. Blood culture was performed in all patients before beginning antibiotics. Toxic appearance was defined as poor general condition, impaired perfusion, hypotension or tachycardia. Follow-up of cases was done by phone questionnaires and included the presence of any musculoskeletal complaints or sequelae of PSI.

## RESULTS

A total of 510 patients were diagnosed with OAI in any location during the study period, 265 of whom with septic arthritis. An initial diagnosis of isolated sacroiliitis was established in 29 patients, with 5 cases being inflammatory spondyloarthropathy. Therefore, infectious etiology was considered in the remaining 24 patients (4.7%), being 9% of the total SA. Four children were over 4 years old (3 caused by *S. aureus*). Thus, 20 patients under 4 years of age were studied and comprise the final sample, being the aim of this study. Although no etiological agent was identified in any of these 20 cases, the clinical, laboratory, radiological findings and the good response to antibiotic therapy led us to classify them as PSI.

The sample included 11 males and 9 females. The median age at diagnosis was 15 months, interquartile range (IQR) 12.2–27.5 months, 15 (75%) of whom being under 2 years old. The median duration of symptoms before being admitted to hospital was 4 days (IQR 2–6 days). None of them had toxic appearance. Fourteen patients (70%) reported fever at some point during the clinical course (median 38°C, IQR 38.2–38.6°C). A previous infection was identified in 11/20 cases (55%): 8 children with upper respiratory tract infection, 2 with gastroenteritis and 1 with stomatitis. No other predisposing events were identified.

The most frequent symptoms at clinical onset were refusal to sit without nuchal stiffness in 9 cases (45%); limp and irritability in 7 cases, respectively (35%); refusal to bear weight on the affected limb in 5 (25%) and night crying associated with spontaneously moving in bed in 4 cases (20%). ESR median value was 60 mm/h (IQR 40–82 mm/h), being above 20 mm/h in 17/19 patients (89%), and CRP was higher than 20 mg/L (median of 25, IQR 10–58 mg/L) in 10/17 children (58%). All patients had mild or moderate thrombocytosis (median 445,000/μL; IQR 374,000–606,000/μL). Blood cultures were negative in all patients. All patients had a good response to medical treatment thus no surgery was needed; therefore, bone or synovial fluid samples were not obtained.

Plain radiographs of pelvis, lumbar spine or sacroiliac joints were done in 17/20 cases, with no abnormal findings in all cases. Bone scintigraphy was performed in 19 patients, leading to

diagnostic confirmation in all of them, as well as magnetic resonance imaging in one case.

Thirteen patients (65%) were admitted, receiving intravenous antibiotherapy (median length of stay and intravenous therapy 3 days, IQR = 3–4.75 days). The patients were hospitalized for different reasons: intense irritability in 3 cases, gastroenteritis with poor oral tolerance in another case, 1 was admitted directly from the emergency department and the remaining ones corresponded to patients with a diagnosis prior to 2008, the year in which we began admitting only those patients who associated alarm data or with whom it was impossible to start oral treatment from the beginning. Intravenous cefuroxime was used in 7 patients (53%), cefotaxime in 3 (23%), clavulanic amoxicillin in 2 (15%) and clindamycin in 1 (7%). The remaining patients received entirely oral antibiotic treatment, even before blood cultures results, with cefuroxime axetil being the choice in 17 (85%) cases, amoxicillin clavulanate in 2 (10%) and clindamycin in 1 (5%). The median duration of antibiotic therapy was 28 days (IQR = 21–28 days). A complete resolution of symptoms was achieved in all patients. Thus, a changing antibiotics regimen was not necessary in any case. No patients developed any sequelae after at least 1 year of follow-up in clinical reviews. Analytical control was obtained in all cases when antibiotherapy was concluded with normalization of inflammatory parameters.

## DISCUSSION

PSI is an uncommon disease in children and the literature is limited to small series of patients or isolated clinical cases. This is the largest single-center series of patients less than 4 years of age.

Since Schaad et al<sup>7</sup> performed a review of patients published in the literature in 1980 including a total of 77 cases of PSI in <17 years of age, only a very few series have been published (Table 1). Two series have highlighted the subtle presentation of PSI in young children compared with the most recognizable clinical characteristics in older children. Donzelli et al<sup>2</sup> included 16 children less than 15 years of age, dividing them into two groups by age: infants (6 months–4 years) and children–adolescents (4–16 years). The

results obtained in the older group indicated higher CRP and ESR in the initial analysis as well as a higher rate of positivity in both blood cultures and joint fluid. In addition, Lavi et al<sup>3</sup> describe 18 children under 16 years diagnosed of sacroiliitis differentiating two subgroups according to their age: 13 infants and toddlers (range 7–26 months) versus 5 older children (range 6–16 years). Their findings showed that in the group of older children, there was a higher positive blood culture rate, greater neutrophilia, more complications and greater need for intravenous treatment time. In comparison, infants presented a mild clinical course and fast recovery.

The prevalence of PSI in our series was 9% of SA, higher than traditionally described (1%–2%),<sup>7,8</sup> probably because the large number of patients annually diagnosed with OAI in our hospital allows us to have a prompt clinical suspicion. It is slightly more frequency in males as described in previous studies (Table 1) and diagnostic delay was low, being less than 7 days in all cases in spite of the nonspecificity of the symptomatology. Although adolescents and/or adults are able to accurately complain about gluteal pain and generally have a positive Faber test, toddlers and preschoolers may manifest imprecise symptoms which are usually unspecific, as described by Lavi et al,<sup>3</sup> including irritability, limp, refusal to walk or sit or, while sitting, lifting a buttock in a characteristic way to avoid ipsilateral pain. This clinical presentation can lead to misdiagnosis with other processes such as appendicitis or hip arthritis.<sup>2,9</sup> Moreover, meningeal signs can be difficult to assess.<sup>2</sup> Bone scintigraphy has been described as a sensitive imaging modality in the assessment of pediatric patients with back pain.<sup>13</sup> In our study, it was a useful technique in most patients showing 95% positive image rates, higher than previously described by Donzelli et al,<sup>2</sup> but similar to the Alkhalwaldeh data.<sup>13</sup>

Unlike older children, in whom sacroiliitis with fever and elevation of acute phase reactants may be the onset of arthritis-related juvenile idiopathic arthritis, in children under 4 years it is generally attributed to infectious etiology; although a pathogen is often not isolated. The global positive blood cultures rate described by different authors for PSI in pediatric patients is not high (31%–57%),<sup>2,10</sup> being *S. aureus*, the most frequent causal microorganism

**TABLE 1.** Retrospective Series of Pediatric Patients With PSI

Study Period	Author	Number of Patients (F:M)	Age Range		Microorganism (Age of the Patients)	Mean White Blood Cells/ $\mu$ L		Mean Duration of Treatment (d)
			$\leq 4$ y (A)	$> 4$ y (B)		Mean CRP (mg/L)	Mean ESR (mm/h)	
1982–1988	Aprin and Turen <sup>6</sup>	7 (5:2)	2–16 y (A) 2 (B) 5		4 <i>Staphylococcus aureus</i> (1 A, 3B) (2 blood, 1 bone, 1 synovial fluid) 1 <i>S. pneumoniae</i> (A) 1 <i>Bacillus subtilis</i> (B) (synovial fluid) 1 <i>E. coli</i> (B) (blood + bone)	11,900 NE	58 mm/h	21 IV + 21 PO
1990–2015	Donzelli et al <sup>2</sup>	16 (4:16)	15 mo–15 y (A) 7 (B) 9		6 <i>S. aureus</i> (B) (2 synovial fluid only) 1 <i>S. pneumoniae</i> (B) 3 <i>S. aureus</i> (B) (2 blood + synovial fluid) 1 <i>S. pneumoniae</i> (B)	13,200 67.2 mg/L 55 mm/h		NE
2000–2017	Lavi et al <sup>3</sup>	18 (5:13)	0.75–16 y (A) 13 (B) 5		2 <i>S. aureus</i> (B) (2 blood + synovial fluid) 1 <i>S. pneumoniae</i> (B)	13,300 78 mg/L 52.8 mm/h		33.9 (mean)
2002–2010	Molinos et al <sup>9</sup>	11 (5:6)	2–13 y (A) 4 (B) 7		3 <i>S. aureus</i> (1A, 2B)	12,166 131.2 mg/L 71.1 mm/h		22 (median)
2004–2017	Vardi et al <sup>10</sup>	40 (18:22)	3 mo–18 y (A) NE (B) NE		1 <i>S. aureus</i> (NE) 1 <i>Brucella</i> (NE)	14,344 50.7 mg/L 62.7 mm/h		25.3 + 8.5 (mean)
2008–2016	Arcángelo et al <sup>4</sup>	6 (3:3)	13 mo–14 y (A) 3 (B) 3		2 <i>Kingella kingae</i> (A) (oropharyngeal PCR) 1 <i>Aggregatibacter aphrophilus</i> (B) (synovial fluid) 1 <i>B. henselae</i> (B) 1 <i>B. melitensis</i> (B)	14,933 99 mg/L 39 mm/h		38 (duration was variable according to the causal agent)

AQ1

identified.<sup>11,12</sup> However, in our experience, it is usually seen in patients older than 4 years as happened in 3 of the 4 patients in our global series of PSI. In fact, *S. aureus* was identified as a causal agent only in 2 patients below 4 years in the series of patients reviewed (Table 1). As expected, sterile blood cultures were found in all of the younger patients in our series. This could probably be explained by the increasing involvement of *K. kingae* in OAIs in children below 4 years described over the past decades.<sup>5</sup> Recently, Arcangelo et al<sup>4</sup> have published a series of 6 patients diagnosed with sacroiliitis, 3 of whom were under 4 years of age, attributing two cases to *K. kingae* after obtaining a positive specific (polymerase chain reaction) in oropharynx. A limitation of our study is that this test was not available and thus not performed in any patient of our series. Although specific guidelines for the treatment of PSI have not been developed, 4–6 weeks courses have been described.<sup>3,9</sup> Following the recent trends regarding the therapeutic approach to septic arthritis,<sup>14</sup> a short course (during 2–4 days) of intravenous administration followed by a quick step to oral antibiotics may be suitable in PSI patients. Besides, Molinos et al<sup>9</sup> reported a series of 11 PSI patients, of whom 2 received just oral antibiotic therapy due to different reasons with a favorable outcome. Our group has described that exclusively oral treatment could be a safe option in the youngest patients with good general condition, in whom *K. kingae* is suspected as the causative agent, and who can be closely followed as outpatients.<sup>6</sup> When *S. aureus* is suspected, intravenous treatment is recommended following the conventional therapeutic management.<sup>14</sup>

In conclusion, even on the basis of a small retrospective series, we may emphasize that a high index of suspicion is necessary to establish an early diagnosis of pyogenic sacroiliitis in pediatric age, especially in younger patients in whom clinical and analytical data as well as physical examination may be more non-specific.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Claire Marsden for the initial English language review of this article.

#### REFERENCES

1. Lavi E, Gileles-Hillel A, Simanovsky N, et al. Pyogenic sacroiliitis in children: don't forget the very young. *Eur J Pediatr*. 2019;178:575–579.
2. Arcangelo J, Norte Ramos S, Alves P, et al. Pyogenic sacroiliitis: lessons learned from an atypical case series. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91:42–46.
3. Hernández-Rupérez MB, Suárez-Arrabal MDC, Villa-García A, et al. *Kingella kingae* as the main cause of septic arthritis: importance of molecular diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:1211–1216.
4. Alcobendas R, Murias S, Remesal A, et al. Oral treatment of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children. *Eur J Rheumatol*. 2018;5:147–148.
5. Schaad UB, McCracken GH Jr, Nelson JD. Pyogenic arthritis of the sacroiliac joint in pediatric patients. *Pediatrics*. 1980;66:375–379.
6. Grippi M, Zions LE, Ahlmann ER, et al. The early diagnosis of sacroiliac joint infections in children. *J Pediatr Orthop*. 2006;26:589–593.
7. Molinos A, Morillo B, Camacho MS, et al. Pyogenic sacroiliitis in children—a diagnostic challenge. *Clinical Rheumatol*. 2011;30:107–113.
8. Aprin H, Turen C. Pyogenic sacroiliitis in children. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;98–106.
9. Wu M S., Chang S. S., Lee S. H. et al. Pyogenic sacroiliitis—a comparison between paediatric and adult patients. *Rheumatology*. 2007;46:1684–1687.
10. Taylor ZW, Ryan DD, Ross LA. Increased incidence of sacroiliac joint infection at a children's hospital. *J Pediatr Orthop*. 2010;30:893–898.
11. Alkhalwaleh K, Ghuweri AA, Kavar J, et al. Back pain in children and diagnostic value of (99m)Tc MDP bone scintigraphy. *Acta Inform Med*. 2014;22:297–301.
12. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, et al.; Osteomyelitis-Septic Arthritis (OM-SA) Study Group. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1201–1210.
13. Vardí Y, Levy I, Ashkenazi-Hoffnung L, et al. Pediatric infectious sacroiliitis: characterization and differentiation from noninfectious etiologies. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:e134–e137.
14. Alcobendas R, Remesal A, Murias S, et al. Outpatients with acute osteoarticular infections had favorable outcomes when they received just oral antibiotics without intravenous antibiotics. *Acta Paediatr*. 2018;107:1792–1797.





## **Capítulo 2: Tratamiento oral en pacientes diagnosticados de infección osteoarticular y sospecha de *Kingella kingae***

### **ARTÍCULO 3:**

**TÍTULO:** “Oral treatment of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children”

**REVISTA:** Eur J Rheumatol. 2018 Jul;5(2):147-148.

**AUTORES:** Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo entre Febrero de 2013 y Febrero de 2016 incluyendo pacientes menores de 14 años que fueron diagnosticados de infección osteoarticular causada por *K. kingae* en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz y que hubieran recibido tratamiento oral desde el principio.

**Resultados:** Durante ese periodo de tiempo se identificó *K.kingae* en 12 pacientes (10 artritis sépticas y 2 osteomielitis), todos con edad inferior a 24 meses. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 4 días (rango 0-12 días). La identificación de *K. kingae* se realizó en 3 pacientes mediante hemocultivo, en 3 por cultivo de líquido sinovial y en 7 mediante RCP específica. A todos los pacientes con artritis séptica se les realizó artrocentesis y lavado articular, de manera tan frecuente como fuera preciso en función de la evolución. Todos los pacientes recibieron tratamiento exclusivamente oral desde el principio (cefuroxima-axetilo o amoxicilina-clavulánico) siendo estrechamente seguidos de manera ambulatoria en consulta. La mediana de tiempo total de tratamiento fue 23 días (rango 21-28 días), mostrando todos una recuperación completa, sin presentar secuelas a largo plazo.

**Conclusión:** Los pacientes con edad inferior a 2 años con buen estado general, en los cuales se sospecha etiología por *K. kingae*, podrían ser candidatos a tratamiento oral

exclusivo desde el principio siempre que sea posible realizar un estrecho control ambulatorio.

# Oral treatment of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children

Rosa Alcobendas<sup>1</sup>, Sara Murias<sup>1</sup>, Agustín Remesal<sup>1</sup>, Cristina Calvo<sup>2</sup>

Dear Editor,

The therapeutic approach to musculoskeletal infections in pediatric patients has been substantially modified, particularly due to the increasing use of sequential therapy consisting of initial intravenous antibiotics quickly followed by a short course of oral antibiotics (1). To our knowledge, there is no series published on patients entirely treated with oral antibiotics. In the Pediatric Rheumatology Unit of our tertiary care hospital, oral treatment is offered to children diagnosed with osteoarticular infection (OAI), acute hematogenous osteomyelitis (OM), and septic arthritis (SA) and with suspected *Kingella kingae* (*K. kingae*) infection and who meet the following criteria: Age less than 4 years old, with good general condition and possibility of follow-up as outpatients.

A retrospective chart review (February 2013 to February 2016) was performed, and *K. kingae* infections microbiologically confirmed by blood culture, specific real-time polymerase chain reaction (PCR) using primers directed against the rtxA gene (kin-F GAAGTAGGGATTGCTCGATTAC) and (kin-R CAATATTTGCT-GAACTGCCTAGG), and/or synovial fluid culture were analyzed. PCR results are usually available in the first 24 h. As recommended, synovial fluids were inoculated in blood culture bottles (2).

During the study period, 12 patients with *K. kingae* infections were detected (10 with AS and 2 with OM), all less than 24 months of age, and they comprised the study group. Blood culture was positive in 3 patients, synovial fluid culture in 3, and PCR in 7. No patient with confirmed *K. kingae* infection required admission. The median delay from disease onset to diagnosis was 4 (range, 0-12) days.

All children with synovitis underwent arthrocentesis and washout before receiving oral treatment (cefuroxime axetil or amoxicillin-clavulanic acid) and were managed through scheduled visits to the hospital. In the first 4 days, even with clinical improvement, some patients had moderate swelling, and arthrocentesis was performed a second time (7 patients, 58%). The mean length of treatment was 23 (range, 21-28) days. All patients completely recovered without sequelae in the one-year follow-up visit.



Cite this article as: Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. Oral treatment of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children. Eur J Rheumatol 2018; 5: 147-8.

<sup>1</sup> Pediatric Rheumatology Unit, University Hospital La Paz, Madrid, Spain

<sup>2</sup> Infectious Diseases Unit, University Hospital La Paz, Madrid, Spain

**Address for Correspondence:**

Cristina Calvo, Infectious Diseases Unit, University Hospital La Paz, Madrid, Spain

E-mail: ccalvorey@ono.com, ccalvorey@gmail.com

Submitted: 7 March 2017

Accepted: 11 May 2017

Available Online Date: 25 October 2017

©Copyright by 2018 Medical Research and Education Association - Available online at [www.eurjrheumatol.org](http://www.eurjrheumatol.org).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - R.A, C.C.; Design - R.A., C.C.; Supervision - R.A., C.C.; Data Collection and/or Processing - R.A., A.R., S.M.; Analysis and/or Interpretation - R.A., C.C.; Literature Search - R.A., C.C.; Writing Manuscript - R.A., C.C.; Critical Review - R.A., A.R., S.M., C.C.

Acknowledgements: The authors would like to thank Jesus Mingorance from the Microbiology Service.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

## References

1. Pääkkönen M, Peltola H. Bone and Joint Infections. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60: 425-36. [\[CrossRef\]](#)
2. Perez A, Herranz M, Padilla E, Ferrer F. [Usefulness of synovial fluid inoculation in blood culture bottles for diagnosing *Kingella kingae* septic arthritis: state of the question]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 605-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Bérard J, et al. Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 377-81. [\[CrossRef\]](#)
4. 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: 301-4. [\[CrossRef\]](#)
5. Pelkonen T, Roine I, Cruzeiro ML, Pitkäranta A, Kataja M, Peltola H. Slow initial  $\beta$ -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 613-21. [\[CrossRef\]](#)
6. Tøttrup M, Bibby BM, Hardlei TF, Bue M, Kern-Jespersen S, Fuursted K, et al. Continuous versus short-term infusion of cefuroxime: assessment of concept based on plasma, subcutaneous tissue, and bone pharmacokinetics in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 67-75. [\[CrossRef\]](#)

### **Capítulo 3: Comparación entre abordaje quirúrgico y mínimamente invasivo en pacientes con diagnóstico de artritis séptica**

#### **ARTÍCULO 4:**

**TÍTULO:** “Epidemiology and Management of Acute, Uncomplicated Septic Arthritis and Osteomyelitis: Spanish Multicenter Study”

**REVISTA:** *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Dec;35(12):1288-1293

**AUTORES:** Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, Mayol L, Soler-Palacin P, Oscoz M, Saavedra-Lozano J; Collaborative Group.

**Pacientes y métodos:** Estudio multicéntrico nacional de carácter retrospectivo incluyendo a niños con edad inferior a 14 años diagnosticados de IOA durante el periodo comprendido entre 2008 y 2012. Las características clínicas y el tratamiento de estos pacientes fueron analizados.

**Resultados:** El registro incluyó 641 (299 OM, 232 AS, 77 OM+AS y 33 ED). Los pacientes con OM tenían una mediana de edad mayor que los pacientes con AS (63 frente a 42 meses;  $P < 0,001$ ). Se identificó un mayor retraso de tiempo hasta el diagnóstico en pacientes con SD comparado con las OM ( $14,5 \pm 18$  vs  $7,7 \pm 12$ ;  $P < 0,001$ ). Un 70% de los niños referían fiebre en el momento de consulta. En un 39% de los pacientes se identificó un microorganismo causal, siendo el *S. aureus* fue el más común (63%), seguido de *K. kingae* (15%) y *S. pyogenes* (9%). En tan sólo 4 pacientes de toda la muestra, se aisló SARM. El 95% de los niños recibieron inicialmente antibioterapia intravenosa, principalmente cefotaxima + cloxacilina (60%) o cloxacilina (40%). La duración total del tratamiento fue de  $38 (\pm 31)$  días para OM y  $28 (\pm 16)$  días para SA. El 20% de los pacientes con OM y el 53% de AS fueron sometidos a cirugía. El abordaje de

las AS fue analizado comparado artrotomía inicial (n = 123) versus artrocentesis y lavado articular (n = 109) sin observarse diferencias clínicas, excepto por mayor frecuencia de localización de cadera en el primer grupo (50% frente a 9%; P <0,001). En el análisis univariante, los niños que fueron tratados mediante artrocentesis tuvieron menos secuelas, aunque no se confirmó no en el análisis multivariante.

**Conclusiones:** El *S. aureus* fue el microorganismo causal más frecuentemente aislado seguido de la *K. kingae*, aun así hasta en el 61% de los casos no pudo realizarse confirmación microbiológica. El 47% de las AS fue manejado de manera conservadora mediante lavado articular y artrocentesis sin identificarse en estos pacientes una mayor tasa de secuelas.

\* A continuación se muestra la versión del manuscrito revisada (versión no final), de acuerdo con la normativa de Journal Publishing. Artículo publicado en forma final en:

Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, Mayol L, Soler-Palacin P, Oscoz M, Saavedra-Lozano J; Collaborative Group. **Epidemiology and Management of Acute, Uncomplicated Septic Arthritis and Osteomyelitis: Spanish Multicenter Study**. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Dec;35(12):1288-1293.

<https://journals.lww.com/pidj/pages/default.aspx>

## Original Studies

## Epidemiology and Management of Acute, Uncomplicated Septic Arthritis and Osteomyelitis

## Spanish Multicenter Study

Cristina Calvo, MD, PhD,\* Esmeralda Núñez, MD, PhD,† Marisol Camacho, MD,‡ Daniel Clemente, MD,§ Elisa Fernández-Cooke, MD, PhD,¶ Rosa Alcobendas, MD,|| Luis Mayol MD,\*\* Pere Soler, MD, PhD,†† Miren Oscoz, MD,‡‡ and Jesús Saavedra-Lozano, MD, PhD,§§ for the Collaborative Group

**Background:** Acute osteoarticular infection (OAI) is a potentially severe disease. The aim of this study was to evaluate the etiology, clinical characteristics and therapeutic approach of OAI in children in Spain.

**Methods:** Medical records from children <14 years with OAI from 25 hospitals between 2008 and 2012 were reviewed. Confirmed osteomyelitis (OM) and septic arthritis (SA) required a positive bacterial isolate; otherwise, they were considered probable. Probable SA with <40,000 cells/mm<sup>3</sup> in joint fluid was not included.

**Results:** A total of 641 children were evaluated. Two hundred and ninety-nine cases (46%) were OM, 232 (36%) SA, 77 (12%) osteoarthritis and 33 (5%) spondylodiscitis. Children with OM were older (63 vs. 43 months for SA;  $P < 0.001$ ). Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy had the highest yield for OM diagnosis (94%). Arthrocentesis was performed in 96% of SA. A microorganism was isolated in 246 patients (38%: 33% OM vs. 55% SA;  $P < 0.001$ ): *S. aureus* was the most common (63%), followed by *Kingella kingae* (15%) and

*S. pyogenes* (9%). Ninety-five percent of children initially received IV antibiotics, mostly cefotaxime + cloxacillin (60%) or cloxacillin (40%). Total treatment duration was 38 ( $\pm 31$ ) days for OM and 28 ( $\pm 16$ ) days for SA ( $P < 0.0001$ ). Twenty percent of children with OM (46% because of complications) and 53% with SA (95% initial arthroscopy) underwent surgery. Patients with SA were compared according to initial arthroscopy ( $n = 123$ ) versus arthrocentesis ( $n = 109$ ), and no clinical differences were observed, except for higher rate of hip SA in the former (50% vs. 9%;  $P < 0.001$ ). Children with arthrocentesis had less sequelae [6.6% vs. 1%;  $P = 0.03$ , odds ratio = 0.58 (95% confidence interval: 0.45–0.76)], but not in the multivariate analysis.

**Conclusions:** This is the largest pediatric cohort of AOI in Spain. *S. aureus* was the most common isolate, although *K. kingae* was recovered in a high proportion of cases. Conservative management was applied in half of the patients. There was a low rate of sequelae, even with nonsurgical approaches.

**Key Words:** septic arthritis, osteomyelitis, spondylodiscitis, arthroscopy, arthrocentesis

(*Pediatr Infect Dis J* 2016;XX:00–00)

Accepted for publication May 15, 2016.

From the \*Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid; †Hospital Materno-Infantil, Málaga, Spain; ‡Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; §Hospital Niño Jesús, Madrid, Spain; ¶Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain;

||Hospital Infantil La Paz, Madrid, Spain; \*\*Hospital Josep Trueta, Girona, Spain; ††Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ‡‡Hospital Navarra, Pamplona, Navarra, Spain; and §§Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Cristina Calvo, MD, PhD, Servicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa, Avenida de Orellana, s/n, 28911 Leganés, Madrid, Spain. E-mail: ccalvorey@ono.com.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health. All rights reserved. ISSN: 0891-3668/16/XXXX-0000

DOI: 10.1097/INF.0000000000001309

Osteoarticular infections (OAI) are a relatively common and potentially a severe disease in children. Septic arthritis (SA) has an estimated incidence of 4 cases per 100,000 children per year, occurring more frequently in males under 5 years of age.<sup>1</sup> In the case of osteomyelitis (OM), an incidence of 2–13 cases per 100,000 children is estimated.<sup>2</sup> Overall, males are affected between 1.2 and 3.7 times more than females.<sup>3</sup>

Despite the potential severity of OAI in children, there are no well-established protocols about the management of these infections. A correct and early diagnosis together with appropriate antibiotic treatment is the cornerstone that will lead to prompt recovery of children with such infections without sequelae.

The management of OAI in children has changed significantly in recent years, and some groups are managing these infections less aggressively than in the past. For example, needle aspiration has been described as an alternative to surgical drainage SA,<sup>4,5</sup> and shorter antibiotic courses have also been evaluated in both SA and OM.<sup>6,7</sup> Nevertheless, these practices have not been widely adopted yet, in part due to the lack of large epidemiological, clinical and management studies of OAI in children.

The objectives of this study were to evaluate the epidemiology, etiology, management and outcome of OAI in children in Spain, before the publication of a consensus document on the etiology, diagnosis and treatment of uncomplicated SA and OM by the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Society of Pediatric Rheumatology (SERPE) and the Society of Pediatric Orthopedic (SEOP) Infections.<sup>8,9</sup>

## MATERIALS AND METHODS

A retrospective, multicenter study was designed in a large number of hospitals from different geographical areas of Spain from 2008 to 2012. Medical records were reviewed, and a specific questionnaire was completed. Variables analyzed included demographics, clinical and laboratory parameters at presentation, imaging studies, surgical procedures, antibiotic treatment, duration of hospitalization, complications, total duration of therapy and sequelae. The study was approved by the Ethical Committee of the participating centers. Data were analyzed to evaluate factors that may be related to the outcome of these infections.

## Inclusion Criteria

All children  $\leq 14$  years diagnosed with acute OAI at any of the participating hospitals during the inclusion period were included. Acute infection was considered when the duration of symptoms was <14 days.

*Osteomyelitis* (OM) was defined as the presence of (1) clinical features (fever, pain, restriction of movement), (2) radiological study that identified the location of the infection [bone scan, magnetic resonance imaging (MRI), computerized tomography (CT) or ultrasound] and with or without (3) bacterial isolation

from blood or bone sample. Spondylodiscitis (SpD) was included in this definition.

Confirmed septic arthritis (CSA) was defined as the presence of (1) clinical features (fever, joint swelling, functional disability or pain), (2) joint effusion demonstrated by ultrasound or by physical examination performed by an experienced physician and (3) bacterial isolation from joint fluid or blood culture. Probable septic arthritis (PSA) was considered when a microbiological isolation was not obtained, but the joint fluid showed more than 40,000 cells/mm<sup>3</sup>, and there was a favorable response to antibiotic treatment with a minimum of 6 months follow-up. A lower count than the classical 50,000 cells/mm<sup>3</sup> was chosen to improve the sensitivity of SA recruitment.<sup>10</sup>

Osteoarthritis (OA) was considered when the disease met criteria of both OM and SA, according to the above definitions.

**Exclusion Criteria**

Children with immunodeficiencies, underlying bone diseases, carriers of prosthetic materials, those with hospital-acquired infections and newborns (<1 month of age) were excluded from the study.

**Outcome**

Complications and sequelae were considered surrogate markers to evaluate the outcome of AOI and, therefore, to determine risk factors associated with a poorer evolution. Complications were defined as any clinical condition developed in these children not present on admission or that required additional therapy, such as pyomyositis, abscess, hospital-acquired infections or deep venous thrombosis. Sequelae were considered as any clinical feature that significantly affected the quality of life of the child (pain, limping, stiffness or dysmetria) as a direct consequence of an OAI, lasting longer than 6 months.

**Statistical Analysis**

Values were expressed as percentages for discrete variables or as mean and standard deviation for continuous variables. Median and interquartile ranges were used for nonparametric variables. Continuous variables were compared using the Student *t* test or nonparametric tests, where appropriate. Categorical variables were compared by the  $\chi^2$  test and Fisher exact test. The Pearson or Spearman tests were performed to study correlations and logistic regression for multivariate analysis according to the distribution

and characteristics of the variables. A 2-sided value of *P* < 0.05 was considered statistically significant. Odds ratio (OR) was used as association measurement, with 95% of confidence interval (CI) to assess its precision. All analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM, Version 21.0). Spondylodiscitis was analyzed independently because of the specific characteristics of this type of OAI.

**RESULTS**

A total of 38 hospitals were invited to participate, and 25 of them completed the survey.

**Epidemiology and Clinical Data**

A total of 641 children that met the inclusion criteria were evaluated. Two hundred and ninety-eight cases (46%) had OM, 232 (36%) SA (111 CSA), 78 (12%) were considered OA and 33 (5%) SpD. Sixty percent of the patients were male. The mean age was 53 ± 50 months. Patients with OM were older than those with SA (63 vs. 42 months; *P* < 0.001). Days of symptoms before diagnosis were 6.7 ± 11 (7.7 ± 12 and 14.5 ± 18 for OM and SpD, respectively; *P* < 0.001). Fever was present in 70% of children. Foot bones, tibia and femur were the most common locations (79%), whereas the knee was the most frequent joint involved (56%), followed by the hip (26%). There were no differences in inflammatory indices among infections. Only 48 (7.4%) children had an erythrocyte sedimentation rate (ESR) <20 mm/h, whereas 127 (20%) had a C-reactive protein (CRP) <10 mg/L [OR = 3.12 (95% CI: 2.19–4.45)]. Epidemiological and clinical data of the patients are described in Table 1.

**Microbiology**

Overall, a microorganism was isolated in 252 (39%) patients, more commonly in OA (61% vs. 33% in OM and 55% in SA; *P* < 0.001). A blood culture was performed in 80% of cases: 25% were positive in SA and 29% in OM. An arthrocentesis was done in 96% of SA, and a sample of synovial fluid sent for culture or bacterial polymerase chain reaction (PCR) analysis in 90% and 15% of cases, respectively. A pathogen was isolated from the synovial fluid in 112/272 (41%) of cases: (103) 38% by culture, (15) 5.5% by PCR and 6 (2%) by both methods. Only 23 (3.5%) of children underwent a bone puncture for diagnostic purposes. *S. aureus* was the most common isolate [159, 63%; 4 (2%) methicillin resistant],

**TABLE 1. Epidemiologic and Clinical Characteristics Associated With Different Osteoarticular Infections**

Clinical Feature	OM (n = 298)	SA (n = 232)	OA (n = 78)	SpD (n = 33)	<i>P</i>	Total (n = 641)
Male (%)	181 (60) 132 (57)	50 (64)	19 (58)	NS		382 (59)
Mean age in months (SD)	<b>63 (52)*</b>	42 (43)	55 (53)	<b>33 (41)</b>	<b>&lt;0.001</b>	53 (50)
Temperature >37.9°C (%)	201 (67)	163 (71)	61 (78)	21 (68)	NS	446 (70)
Symptoms (%)					<b>0.04</b>	
Limping (%)	135 (45)	105 (45)	27 (35)	<b>9 (12)</b>		276 (43)
Pain (%)	201 (67) 113 (49)	113 (49)	<b>57 (73)</b>	21 (68)		392 (61)
Swelling (%)	92 (31) <b>110 (47)</b>	<b>110 (47)</b>	30 (38)	-		232 (36)
Days until diagnosis; Mean (SD)	<b>7.7 (12)</b>	<b>4.7 (8.1)</b>	<b>5.1 (5.8)</b>	<b>14.5 (18)</b>	<b>&lt;0.001</b>	6.7 (11)
Leucocytes/mm <sup>3</sup> ; Mean (SD)	17,700 (30,500)	14,600 (5034)	13,700 (6500)	11,900 (4200)	NS	13270 (5260)
CPR mg/L, Mean (SD)†	<b>63 (73)</b>	<b>63 (63)</b>	<b>87 (84)</b>	<b>23 (50)</b>	<b>0.03</b>	64 (71)
ESR mm/h Mean (SD)†	51 (27)	56 (26)	62 (29)	44 (19)	NS	53 (27)
Bone/joint affected (%)	OM		SA and OA	SpD	<b>0.042</b>	
	Foot bones 76 (25)		Knee 189 (61)	Lumbar 28 (85)		
	Tibia 65 (22)		Hip 88 (28)	Dorsal 3 (9)		
	Femur 62 (21)		Ankle 28 (12)	Cervical 2 (6)		

\*Significant differences in bold.

†A total of 127/641 (19.8%) of children had <10 mg/L of PCR, whereas only 48/641 (7.5%) had a ESR <20 mm/h (*P* < 0.001).

NS indicates not significant.



**TABLE 2.** Comparison of Microbiologic Results of Different Osteoarticular Infections

	OM (n = 298)	SA (n = 232)	OA (n = 78)	SpD (n = 33)	P
Microbiologic isolation (%)	98 (33)	104 (45)	48 (61)	2 (8)	<0.001
Total isolations*					
<i>S. aureus</i> (%)	78 (28)	52 (26)	28 (38)	1 (3.8)	0.005
<i>K. kingae</i> (%)	1 (0.7)	29 (15)	5 (7)	-	<0.001
<i>S. pyogenes</i> (%)	10 (3.5)	7 (3.5)	5 (7)	-	NS
Positive blood culture (%)	71/245 (29)	48/189 (25)	25/62 (40)	2/26 (8)	NS
<i>S. aureus</i> (%)	57 (80.3)†	24 (50)	18 (72)	1 (3.8)	
<i>K. kingae</i> (%)	1 (1.4)	2 (4.2)	-	-	
<i>S. pyogenes</i> (%)	8 (11.3)	6 (12.5)	3 (3.9)	-	
Positive synovial culture (%)	81/211 (38)	24/45 (53)			0.064
<i>S. aureus</i> (%)	-	42 (52)	12 (50)	-	
<i>K. kingae</i> (%)	-	19 (23.5)	2 (8.3)	-	
<i>S. pyogenes</i> (%)	-	8 (10)	1 (4)	-	
Positive synovial fluid PCR (%)	14/26 (55)	4/9 (44)	4/4 (100)	-	
<i>K. kingae</i> (%)	-	11/14 (79)	-	-	

\*Other agents: *S. pneumoniae* (15), *S. agalactiae* (6), *Enterobacterias* (10), *H. influenzae* (1), *Sphingomonas* (1).

†Of the total of positive isolates.

NS indicates not significant.

followed by *Kingella kingae* (35, 14%) and *S. pyogenes* (22, 9%). *K. kingae* was mainly isolated from synovial fluid, with a high proportion detected by PCR (15/35; 43%). There were only 3 cases (8.6%) of this bacterium isolated from blood culture. Therefore, *K. kingae* was more frequently isolated in SA than in other entities (15% vs. 7%;  $P < 0.001$ ). A summary of the different microbiological results is shown in Table 2.

### Imaging Studies

Radiological studies are summarized in Table 3. Conventional radiography was performed in 82% (336/409) of patients with AOI, excluding the SA group, where it was performed much less frequently (146/232, 61%;  $P < 0.0001$ ). The diagnostic yield of the initial radiography was low (27% for OM and 39% for SpD). MRI and bone scan had the highest yield for the diagnosis of OM, displaying a compatible image in 94% of the cases. In the SpD group, MRI was the most frequently used technique (88%), being diagnostic in 93% of cases. Regarding SA, ultrasound was performed in 70% of cases, with effusion being the most common finding (90%). CT was marginally used.

### Treatment and Prognosis

A total of 607 (94.7%) children were initially hospitalized and received intravenous (IV) antibiotics. The most frequently administered IV antibiotics were the combination cefotaxime-cloxacillin (44%), followed by cloxacillin (20%), amoxicillin-clavulanate (10%), cefazolin (8.1%) and cefuroxime (7.4%). When antibiotic use was analyzed according to age, children <5 years

received the combination of cefotaxime-cloxacillin (60%) more frequently, whereas children >5 years more frequently received cloxacillin (40%).

The duration of intravenous therapy was  $12.8 \pm 7.5$  days ( $13.6 \pm 8$  for OM and  $11 \pm 6.6$  for SA;  $P = 0.014$ ). The length of hospitalization was related to inflammatory parameters on admission, such as CRP ( $r = 0.2$ ;  $P < 0.001$ ), procalcitonin ( $r = 0.35$ ;  $P = 0.015$ ) and ESR ( $r = 0.1$ ;  $P = 0.042$ ). There was no correlation with the grade of fever or leucocytes in blood.

First and second generation cephalosporins were the most common oral antibiotics administered (53.2%) followed by amoxicillin-clavulanate (25%). Total treatment duration was  $35 \pm 25$  days, with a shorter for the SA group  $28.9 \pm 16$  days ( $P < 0.001$ ). Treatment differences among groups are described in Table 4.

A total of 219 children (34%) underwent surgery: 20% of children with OM (46% because of complications) and 53% of patients with SA (only 5% because of complications). Children who underwent surgery at any time had a more prolonged hospital stay and duration of therapy. In addition, children with hip involvement underwent initial arthroscopy more frequently than children with other joint involvement [84% vs. 16%; OR = 4.6 (95% CI: 2.8–8.6)]. Complications were diagnosed in 72 patients (11.8%), mainly abscess and pyomyositis, whereas sequelae developed in 26 (4.1%) children, dysmetria being the most frequent (34.8%). The group of patients with OA had the highest proportion of sequelae (10.3%,  $P = 0.02$ ).

In the univariate analysis, the parameters associated with complications were surgical procedure, older age and positive

**TABLE 3.** Imaging Studies Performed for the Diagnosis of Different Osteoarticular Infections

	OM (n = 298)	SA (n = 232)	OA (n = 78)	SpD (n = 33)	P
Radiograph* (%)	241 (80.6)	146 (61.6)	65 (85.5)	30 (91)	<0.001
Compatible (%)	80 (27)	14 (6)	15 (23)	13 (39)	
Ultrasound (%)	138 (46)	162 (70)	57 (74)	5 (15)	<0.001
Compatible (%)	29 (23)	150 (93)	14 (24)	0	
Bone scan (%)	157 (54)	33 (14)	25 (33)	16 (48.5)	<0.001
Compatible (%)	142 (94)	17 (51)	21 (84)	14 (87.5)	
MRI (%)	174 (58)	34 (15)	49 (64.5)	29 (88)	<0.001
Compatible (%)	162 (93)	19 (56)	47 (95)	27 (93)	
CT	15 (5)	3 (1.3)	0	3 (9.4)	0.042
Compatible (%)	14 (93)	-	-	2 (66)	

\*The first line refers to the percentage of tests performed.

**TABLE 4.** Treatment and Prognosis of Different Osteoarticular Infections

	OM (n = 298)	SA (n = 232)	OA (n = 78)	SpD (n = 33)	P
Hospitalization (%)	279 (93.6)	219 (94.4)	77 (98.7)	32 (97)	NS
IV therapy days (SD)	12.9 (7.9)	<b>11.3 (6.6)</b>	15.8 (7.9)	14.7 (6)	<b>0.016</b>
Oral therapy days (SD)	26.5 (30.9)	<b>18.9 (14.8)</b>	24.4 (20.4)	26.6 (18.8)	<b>0.014</b>
Total treatment days (SD)	38 (31.5)	<b>28.9 (16.4)</b>	38.5 (21.9)	40.4 (19.6)	<b>0.001</b>
Hospitalization days (SD)	13.5 (7.8)	<b>12.1 (7.1)</b>	17 (9.3)	14.9 (5)	<b>0.03</b>
Surgery (%)	<b>60 (20)</b>	123 (53)	36 (46.2)	0	<b>0.0001</b>
Types of surgery					
Arthrotomy (%)	8 (2.7)	111 (48)	28 (36)	-	
Arthroscopy (%)	2 (0.7)	3 (1.3)	2 (2.6)	-	
Abscess drainage (%)	27 (9.1)	2 (1.9)	7 (5)	-	
Diagnosed puncture (%)	22 (7.4)	-	-	-	
Complications (%)	40 (13.4)	20 (8.6)	<b>14 (18)</b>	6 (18.2)	<b>NS</b>
Abscess (%)	13 (4.4)	3 (1.3)	3 (3.8)	2 (6.1)	
Pyomyositis (%)	12 (4)	6 (2.6)	7 (9)	2 (6.1)	
Others (%)	15 (5)	11 (4.8)	4 (5.1)	2 (6.1)	
Sequelae (%)	7 (2.3)	9 (3.9)	<b>8 (10.3)</b>	2 (6.1)	<b>0.02</b>
Dysmetria (%)	7 (2.3)	5 (2.2)	4 (5.1)	2 (6.1)	
Pain (%)	4 (1.3)	1 (0.4)	-	-	
Limited movement (%)	1 (0.3)	4 (1.7)	5 (6.4)	-	
Others (%)	5 (1.7)	2 (0.9)	7 (9)	2 (6.1)	

NS indicates not significant.

bacterial isolation, especially when *S. aureus* was involved. When a multivariate analysis was performed, only surgical procedure remained significant with older age showing a trend toward significance [OR = 1.7 (95% 0.98–2.9);  $P = 0.056$ ; Table 5).

Parameters associated with sequelae in the univariate analysis were surgical procedure, infants, a positive bacterial isolate, especially when *S. aureus* was involved [OR = 1.8 (95% CI: 1.1–3)], and OA group [OR = 2.8 (95% CI: 1.4–5.3)]. When multivariate analysis was performed, surgical procedure, age and OA remained significant (Table 5).

#### Complications and Sequelae in Children With SA

Patients with SA were compared according to the initial procedure performed [arthrotomy (n = 123) vs. arthrocentesis (n = 109)] to evaluate if an elective surgical drainage may have an impact on the outcome. In the multivariate analysis between these two groups, only a higher rate of hip involvement [42% vs. 9%; OR = 7.2 (95% CI: 3.4–15.2)] and the presence of fever [77% vs. 64%; OR = 1.38 (95% CI: 1.01–1.88)] were associated with elective arthrotomy.

It is also shown in the multivariate analysis that only hip SA was significantly associated with complications [OR = 2.8

(95% CI: 1.2–4.8)]. No other parameters, such as age, an isolated pathogen or elevated inflammatory markers, were different between groups in the multivariate analysis.

Children with arthrocentesis had less sequelae 1% versus 6.6% [ $P = 0.03$ , OR = 0.58 (CI: 0.45–0.76)], whereas hip involvement was a risk factor for development of sequelae [OR = 5.2 (CI: 1.3–20.5),  $P = 0.07$ ]. No other risk factors were associated. These findings were not maintained in the multivariate analysis.

#### DISCUSSION

The present study is an analysis of the epidemiological characteristics and therapeutic approach of a large national cohort of children with OAI in Spain. The main results found in this study are as follows: (1) the main microorganism involved in OAI in these children was methicillin-susceptible *S. aureus*, and *Kingella* was found to be the second most common isolate, especially because of an increasing use of diagnostic PCR; (2) OM was the most common OAI in these children with longer duration of symptoms before diagnosis and of therapy compared with SA; (3) the management of these infections in children in our setting tends to be conservative, with long duration of IV therapy and high proportion of surgical

**TABLE 5.** Factors Associated With Complications and Sequelae in the Univariate and Multivariate Analyses in the Total Cohort

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (CI)	P	OR (CI)	P
Complications				
Bacterial isolation	1.8 (1.4–2.3)	0.0001		NS
<i>S. aureus</i> positive	2 (1.4–2.8)	0.0001		NS
Age >3 years	1.4 (1.1–1.8)	0.002	1.7 (0.98–2.9)	0.056
Surgery	1.7 (1.4–2.2)	0.0001	2.5 (1.3–2.7)	0.002
Sequelae				
Bacterial isolation	1.8 (1.3–2.5)	0.002		NS
<i>S. aureus</i> positive	1.8 (1.1–3)	0.023		NS
Age <1 year	2.1 (1.2–3.5)	0.008	2.5 (1.05–5.9)	0.039
Surgery	2.1 (1.6–2.7)	0.0001	3.1 (1.2–7.9)	0.015
Osteoarthritis	2.8 (1.4–5.3)	0.002	2.8 (1.07–7.6)	0.035

NS indicates not significant.

interventions; (4) parameters associated with complications and sequelae were mainly OA, hip involvement and surgical intervention; (5) children with SA who initially underwent arthrocentesis did not seem to have a worse outcome, although hip involvement, the only parameter associated with worse outcome in the multivariate analysis in SA, was more frequently found in children who received arthrocentesis.

The epidemiological characteristics of this cohort are somewhat similar to other studies previously published in children.<sup>12,21</sup> Thus, OM was more frequently diagnosed than SA, with a low rate of OA. Also, according to the literature, the knee was the most frequently involved joint followed by the hip.<sup>23</sup> Symptomatology was similar to that reported in other series as well,<sup>3</sup> with absence of fever in 30% of cases and males being more frequently diagnosed with OAI than females. The mean age of the children with OAI was under 5 years, and the SA group was younger. The youngest group of the children studied had SpD, which comprised a small proportion of cases. There were not many cases of older children with SpD, which may be in agreement with other authors who believe that this disease affects mainly young children, whereas in older children and adolescents it may reflect more of an inflammatory condition.<sup>8,12</sup> Lumbar vertebrae were the most frequent location for this type of OAI.<sup>12</sup> In a previous series of SpD in our country, the age distribution was similar with a high proportion of infants.<sup>23</sup>

As universally recognized, *S. aureus* was the most prevalent etiological agent (63%),<sup>3,14</sup> but there was a low proportion of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA; only 4 patients), as reported from other Western European countries, which is different to the high rates of MRSA reported in the US.<sup>15</sup> This may certainly contribute to the good outcome of our cohort. Although the isolation rate of *S. pyogenes* (9%) was close to *K. kingae* (14%), this was probably not a reflection of the true situation because *K. kingae* was mainly detected by PCR in the synovial fluid in SA, and only 15% of the samples were analyzed by this technique. Many of the participant hospitals did not have the bacteria PCR available, and thus this analysis could not be performed. This certainly may underestimate the actual proportion of *K. kingae* infections because this bacteria is difficult to grow in standard culture media.<sup>16,17</sup> OA were the infections with higher yield of a positive culture (61%), which may be related to a higher load of microorganisms, which the joint achieved from the adjacent bone.

Imaging techniques performed to diagnose OM in this study were mainly MRI and bone scan, with a high yield for both diagnostic tools (around 94%). Other authors have also found that both techniques may be useful for this diagnosis with a benefit in using MRI when a complication is suspected.<sup>18,19</sup> Conventional radiography was still used widely in this cohort, especially to differentiate OM from other pathologies<sup>20</sup> because the yield of diagnosis was low. Radiography had a higher diagnostic yield in children with SpD, possibly because these children are usually diagnosed later in the course of the infection. Finally, ultrasound was the imaging technique of choice for SA with a high diagnostic yield (90%), also useful for the diagnosis of 23% of the OM cases, as it has been reported before.<sup>21</sup>

Most of the patients were hospitalized and received IV antibiotics, with only 34 children initially treated with oral antibiotics. IV cloxacillin and IV and oral (PO) first/second generation cephalosporins were the most frequently used antibiotics in agreement with the most common etiology and the low rate of MRSA strains isolated in this cohort. According to this study, almost 50% of children received an initial combination therapy with IV cloxacillin and cefotaxime, even though most of the microorganisms isolated in these children were susceptible to narrow-spectrum antibiotics, which may be related to standard protocols still used in some centers.<sup>9</sup>

In relation to the duration of the IV treatment, the data presented here are somewhat far from the new recommendations proposed mainly by Peltola group<sup>6,22</sup> and acquired by the Spanish guidelines.<sup>9</sup> These guidelines proposed a short initial course of IV antibiotics with prompt switch to oral therapy in noncomplicated OAI.<sup>6,22-25</sup> In this cohort, there was an average of 11.3 days for AS and 12.9 for OM of IV antibiotics, and a total duration of therapy of 28 and 38 days for SA and OM, respectively, which is considerably longer than the above-mentioned recommendation.

Patients with OM were generally managed without surgery, with only a small group of them receiving elective bone puncture for diagnostic purposes. Complications were present in 13% of OM (abscess and pyomyositis) and this was the main reason for surgery, particularly drainage. The initial approach to SA was different among centers. Thus, some hospitals had a more conservative approach and managed the patients with arthrocentesis, whereas in others, arthrocentesis was the main therapeutic approach. Some authors have reported that arthrocentesis may be suitable to avoid complications in case of >5 day delay in the diagnosis, ESR >50 mm/h and CRP >100 mg/L.<sup>26</sup> However, in this study, the choice of initial elective surgery was associated only with the center, where patients were treated (data not shown) and with hip involvement. Children treated with initial arthrocentesis had a lower percentage of sequelae in this cohort (1.1% vs. 6%,  $P = 0.03$ ), but the multivariate analysis showed that only hip involvement was associated with sequelae. Therefore, arthrocentesis may be related to an increase in sequelae because of its high association with hip involvement and not by itself. This may indicate that health care providers tend to surgically drain the hip and more severe SA, probably because of a potentially worse prognosis. Therefore, whether there is a direct association between surgery and worse outcome in these children or that this link is a matter of a more complicated, or severe infection remains unclear. Several studies have observed that conservative treatment may be safe and leads to faster recovery of children with SA, even when hip or shoulder are involved.<sup>27-30</sup> Nevertheless, there are no randomized clinical studies performed, and thus this therapeutic approach has not yet been adopted by many groups, including the institutions participating in this study. Therefore, although in a great proportion of cases a more conservative approach may be safe, further research to evaluate this management is warranted.

Of particular note is that the OA group had the highest proportion of surgical intervention (46%), complications (18%) and sequelae (10% vs. 3, 2% for the rest of infections;  $P = 0.02$ ), showing that this is probably the group with the most severe disease. Furthermore, OA was a risk factor for complications in the multivariate analysis. All of this leads us to recommend special care for this group of children who tend to be very young.

This study has several limitations, because of its retrospective nature and the fact that not all the infections were confirmed by a microbiological isolate. However, all OM had compatible imaging, and all SA had rigorous inclusion criteria, with a minimum follow-up period of 6 months, which reasonably allowed ruling out inflammatory diseases. Furthermore, most of the infections in children from this cohort had a favorable outcome with treatment. Among the strengths of this study are the multicenter national character and the high number of cases reported, being the largest study ever performed in our setting.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank Cindy McCoig for kindly reviewing the manuscript. Collaborative Group: Olga Calavia (Hospital Juan XXIII, Tarragona, Spain), María José Lirio (Hospital Sagrado Corazón, Sevilla, Spain), Elena Colino, Patricia Tejera (Hospital Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain), Miguel Lillo (Hospital General

Universitario de Albacete, Albacete, Spain), Mercedes Bueno-Campaña (Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, Spain), Carmen Moreno (Hospital Príncipe Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, Spain), Marta Ruiz, Marina González-Arias (Hospital Getafe, Madrid, Spain), María Jesús García-Mazario (Hospital Guada-lajara, Tijuana, Mexico), Pedro Terol, María José Muñoz-Vilches (Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spain), Alfredo Tagarro (Hospital Infanta Sofía, Madrid, Spain), Carlos Pérez-Mendez (Hospital Cabueñes, Asturias, Spain), Lourdes García (Hospital Mataró, Barcelona, Spain), Leticia Martínez-Campos (Hospital Huerca Lovera, Almería, Spain), Jan Ramakers (Hospital Son Llatzer, Mallorca, Spain), César Gavilán (Hospital San Juan, Alicante, Spain), Lola Falcón (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain), Inmaculada Martínez-Albadalejo (Hospital Niño Jesús, Madrid, Spain), Reyes Roldan (Materno-Infantil, de Málaga, Spain), Luis Guerra (Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain), Anna Canet, Pablo Gómez-Garrido (12 de Octubre, Madrid, Spain), Rosa Merino (Hospital La Paz, Madrid, Spain), Ander Ceña, César G. Fontecha (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain), Abel Justo (Hospital Navarra, Pamplona, Navarra, Spain) and Arantxa Gómez (Hospital Juan XXIII, Tarragona, Spain).

### REFERENCES

- Peltola H. Management of a child with suspected acute septic arthritis. *Arch Dis Child.* 2012;97:287–292.
- Faust SN, Clark J, Pallett A, et al. Managing bone and joint infection in children. *Arch Dis Child.* 2012;97:545–553.
- Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25:58–63.
- Smith SP, Thyoka M, Lavy CB, et al. Septic arthritis of the shoulder in children in Malawi. A randomised, prospective study of aspiration versus arthrotomy and washout. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:1167–1172.
- Journeau P, Wein F, Popkov D, et al. Hip septic arthritis in children: assessment of treatment using needle aspiration/irrigation. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97:308–313.
- Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, et al. Osteomyelitis-Septic Arthritis (OM-SA) Study Group. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1201–1210.
- Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, et al. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop.* 2009;29:518–525.
- Saavedra-Lozano J, Calvo C, Hugué Carol R, et al. [Response to the letter to the editor from SEOP as regards the SEIP-SERPE-SEOP consensus document on the treatment of uncomplicated acute osteomyelitis and septic arthritis]. *An Pediatr (Barc).* 2015;83:216.e1–216.e10.
- Saavedra-Lozano J, Calvo C, Hugué Carol R, et al. [SEIP-SERPE-SEOP consensus document on the treatment of uncomplicated acute osteomyelitis and septic arthritis]. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:273.e1–273.e10.
- Margaretten ME, Kohlwe J, Moore D, et al. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA.* 2007;297:1478–1488.
- Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST, et al. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. *J Pediatr Orthop.* 2008;28:777–785.
- Offiah AC. Acute osteomyelitis, septic arthritis and discitis: differences between neonates and older children. *Eur J Radiol.* 2006;60:221–232.
- Rubio Gribble B, Calvo Rey C, García-Consuegra J, et al. [Spondylodiscitis in the autonomous community of Madrid (Spain)]. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:147–152.
- Moumle K, Merckx J, Glorion C, et al. Bacterial aetiology of acute osteo-articular infections in children. *Acta Paediatr.* 2005;94:419–422.
- Stockmann C, Ampofo K, Pavia AT, et al. National trends in the incidence, outcomes and charges of pediatric osteoarticular infections, 1997–2012. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:672–674.
- Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW III. *Kingella kingae*: an emerging pathogen in young children. *Pediatrics.* 2011;127:557–565.
- Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, et al. *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;30:301–304.
- Hsu W, Hearty TM. Radionuclide imaging in the diagnosis and management of orthopaedic disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012;20:151–159.
- Kirkhus E, Flatø B, Riise O, et al. Differences in MRI findings between sub-groups of recent-onset childhood arthritis. *Pediatr Radiol.* 2011;41:432–440.
- Moser T, Ehlinger M, Chelli Bouaziz M, et al. Pitfalls in osteoarticular imaging: how to distinguish bone infection from tumour? *Diagn Interv Imaging.* 2012;93:351–359.
- Karmazyn B. Imaging approach to acute hematogenous osteomyelitis in children: an update. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010;31:100–106.
- Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, et al. Osteomyelitis-Septic Arthritis Study Group. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:1123–1128.
- Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJ. Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. The Finnish Study Group. *Pediatrics.* 1997;99:846–850.
- Jaberi FM, Shahcheraghi GH, Ahadzadeh M. Short-term intravenous antibiotic treatment of acute hematogenous bone and joint infection in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Orthop.* 2002;22:317–320.
- Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, et al. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop.* 2009;29:518–525.
- Givon U, Ganel A. Re: Treatment of early septic arthritis of the hip in children: comparison of results of open arthrotomy versus arthroscopic drainage. *J Child Orthop.* 2008;2:499.
- Smith SP, Thyoka M, Lavy CB, et al. Septic arthritis of the shoulder in children in Malawi. A randomised, prospective study of aspiration versus arthrotomy and washout. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:1167–1172.
- Pääkkönen M, Kallio MJ, Peltola H, et al. Pediatric septic hip with or without arthrotomy: retrospective analysis of 62 consecutive nonneonatal culture-positive cases. *J Pediatr Orthop B.* 2010;19:264–269.
- Journeau P, Wein F, Popkov D, et al. Hip septic arthritis in children: assessment of treatment using needle aspiration/irrigation. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97:308–313.
- Pääkkönen M, Peltola H, Kallio M, et al. [Pediatric septic shoulder arthritis. Is routine arthrotomy still necessary?]. *Duodecim.* 2011;127:716–719.

**Capítulo 4: Comparación de características clínicas y pronóstico de los pacientes que reciben tratamiento conservador respecto a los pacientes que son tratados de manera tradicional**

**ARTÍCULO 5:**

**TÍTULO:** “Outpatients with acute osteoarticular infections had favourable outcomes when they received just oral antibiotics without intravenous antibiotics”

**REVISTA:** Alcobendas R, Remesal A, Murias S, Nuñez E, Calvo C

**AUTORES:** Acta Paediatr. 2018 Oct;107(10):1792-1797

**Pacientes y métodos:** Estudio multicéntrico nacional de carácter prospectivo entre Septiembre 2015- Septiembre 2016 incluyendo pacientes diagnosticados de IOA con edad inferior a 14 años. 25 pacientes con buen estado general y tolerancia oral fueron tratados de manera exclusivamente oral desde el principio. Las características clínicas, analíticas y evolutivas de este grupo fueron comparados con 228 pacientes que recibieron tratamiento mediante ingreso hospitalario y antibioterapia intravenosa inicial.

**Resultados:** El grupo oral consistía en 25 pacientes (15 osteomielitis, 7 artritis, 2 OM+SA y 1 espondilodiscitis). Este grupo se caracterizó por presentar un menor porcentaje de *S. aureus* (8% vs 26%,  $p = 0,06$ ) y una mayor proporción de *K. kingae* (24% vs 9%,  $p = 0,017$ ) que el grupo intravenoso. En el 24% y 6% de los pacientes tratados inicialmente de manera intravenosa se identificaron complicaciones y secuelas, respectivamente; mientras que todos los pacientes del grupo oral presentaron buena evolución con recuperación completa de la clínica en el seguimiento a largo plazo.

**Conclusiones:** El tratamiento oral de pacientes con IOA y buen estado general es posible y parece al menos tan seguro como el abordaje intravenoso inicial tradicionalmente propuesto.

## REGULAR ARTICLE

## Outpatients with acute osteoarticular infections had favourable outcomes when they received just oral antibiotics without intravenous antibiotics

Rosa Alcobendas<sup>1</sup>, Agustín Remesal<sup>1</sup>, Sara Murias<sup>1</sup>, Esmeralda Nuñez<sup>2</sup>, Cristina Calvo (ccalvorey@gmail.com)<sup>3,4,5</sup> 

1. Pediatric Rheumatology Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain
2. Pediatric Rheumatology Unit, UGC Pediatría, Hospital Materno-Infantil de Málaga, Málaga, Spain
3. Pediatric and Infectious Disease Department, Fundación IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain
4. Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP), Madrid, Spain
5. Task-force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY), Bari, Italy

## Keywords

*Kingella kingae*, Oral antibiotics, Osteoarticular infections, Osteomyelitis, Septic arthritis

## Correspondence

C Calvo, Infectious Diseases Unit, Hospital Infantil La Paz, P<sup>o</sup> Castellana 261, 28046, Madrid, Spain.  
Tel: +349172774749 |  
Fax: +34914732617 |  
Email: ccalvorey@gmail.com

## Received

3 December 2017; revised 12 April 2018;  
accepted 23 April 2018.

DOI:10.1111/apa.14373

## ABSTRACT

**Aim:** The traditional approach for acute paediatric osteoarticular infections (OAI) has comprised initial intravenous antibiotics followed by prompt oral antibiotics. We assessed how providing just oral antibiotics compared to the traditional two-step approach.

**Methods:** This prospective study was performed at the Hospital La Paz, Madrid, Spain, from September 2015 to September 2016. We compared 25 outpatients, with good general health and a mean age of 25 months who received just oral antibiotics, with 228 hospitalised children of a similar age who received intravenous and oral antibiotics from other hospitals in the Spanish Network of Osteoarticular Infections.

**Results:** The groups were comparable in terms of age, sex, fever, erythrocyte sedimentation rate value, C-reactive protein and diagnosis. The oral group comprised 15 with osteomyelitis, seven with septic arthritis, two with osteoarthritis and one with spondylodiscitis. This group had a lower percentage of *Staphylococcus aureus* (8% vs 26%,  $p = 0.06$ ) and higher proportion of *Kingella kingae* (24% vs 9%,  $p = 0.017$ ) than the intravenous group. There were complications (24%) and follow-up sequelae (6%) in the intravenous group, but none in the oral group.

**Conclusion:** Outpatients with OAI who were in good general health had favourable outcomes when they received oral antibiotics without intravenous antibiotics.

## INTRODUCTION

The therapeutic approach to osteoarticular infections (OAI) in paediatric patients has been substantially modified and the length of hospitalisation has been progressively shortened by a significant amount. This has been due to the increasing use of sequential therapy with intravenous antibiotics, quickly followed by a short course of oral antibiotics (1–3). Early transition to oral therapy has been shown to be a safe option, even for selected patients with *Staphylococcus aureus* OAI, including those due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (4). As far as we know, there have been no studies published of children with OAI who have been treated entirely with oral antibiotics. Although adults with prostheses or implants are probably not comparable due to their pathophysiology and aetiology, there is an on-going clinical trial of adults in the United Kingdom that has produced promising and surprising results (5). The aim of this prospective study was to

examine a series of outpatients who were provided with just oral antibiotics and compare them with hospitalised children who received the traditional treatment of intravenous antibiotics followed by prompt oral antibiotics.

## PATIENTS AND METHODS

This prospective study was performed at the Hospital La Paz, Madrid, Spain, from September 2015 to September

## Abbreviations

CRP, C-reactive protein; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; IQR, Interquartile range; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; OAI, Osteoarticular infections.

## Key notes

- The traditional approach for acute paediatric osteoarticular infections (OAI) has been both intravenous and oral antibiotics.
- This prospective study compared 25 outpatients who received just oral antibiotics at a Madrid hospital, with 228 hospitalised children who received both intravenous and oral antibiotics from other hospitals in the Spanish Network of Osteoarticular Infections.
- We found that outpatients with OAI had favourable outcomes when they received oral antibiotics without intravenous antibiotics

2016. The hospital is a member of the Spanish Network of Osteoarticular Infections, which comprises 37 hospitals nationwide. The network was established as a prospective registry for acute OAI cases and was approved by the Ethics Committee of the Severo Ochoa Hospital in Madrid. Its aim is to analyse the trends in the epidemiology and management of OAI infections and to assess and promote compliance with the Spanish Guidelines (6,7). The Guidelines define acute infections as those where the symptoms last less than 14 days.

The Hospital La Paz is a single tertiary centre that regularly offers oral antibiotics to its patients. The inclusion criteria for this study were children under 14 years old with a diagnosis of acute OAI, who had good general health, oral tolerance and could receive close, daily control as outpatients. Their parents provided signed, informed consent. All of the children received an appointment within 24–48 hours of the onset of treatment. These 25 outpatients who received oral antibiotics at the hospital were compared with 228 hospitalised patients diagnosed with OAI and treated with both oral and intravenous antibiotics at all other 36 hospitals in the Spanish Network of Osteoarticular Infections.

Following the same criteria as previous studies from our group (8), confirmed osteomyelitis, osteoarthritis, spondylodiscitis and septic arthritis, required a positive isolate. In the absence of this, they were considered probable. Probable septic arthritis with less than 40 000 cells/mm<sup>3</sup> in the joint fluid was not included.

The exclusion criteria were significant underlying diseases, infants under one month of age, tuberculosis or other chronic infections.

Complications were considered to be pyomyositis, abscesses, hospital-acquired infections or deep venous thrombosis. Sequelae were considered to be pain, limping, stiffness or dysmetria as a direct consequence of an OAI and lasting longer than six months.

#### Statistical analysis

Values were expressed as percentages for discrete variables or as means or medians and standard deviations or interquartile ranges (IQR) for continuous variables. We also presented some results using odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). Clinical characteristics and laboratory variables were compared using the Student *t*-test, the Mann-Whitney *U*-test, the chi-square test and Fisher's exact test. A two-sided value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. A logistic regression for multivariate analysis was performed. All the analyses were performed using SPSS statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corp, New York, NY, USA).

#### RESULTS

This prospective study compared 25 outpatients (76% male) with a mean age of 25 (18–54 months) who received just oral antibiotics with 228 hospitalised children (59% male)

with a mean age of 41 (16–113 months) who received both intravenous and oral antibiotics.

#### Oral treatment group

The clinical data of the patients are shown in Table 1. More than half (52%) of the oral antibiotics group showed fever at some point during the disease course, but none of them had a poor general condition or septic appearance. A baseline blood analysis was performed in all cases, to determine the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). The median ESR and CRP measurements were 40 (IQR 35–61) mm/h and 23 (IQR 8.5–64) mg/L, respectively.

The clinical diagnosis was osteomyelitis in 15 of the 25 cases (60%), septic arthritis in seven cases (28%), osteoarthritis in two cases (8%) and spondylodiscitis in one case (4%).

Arthrocentesis and articular lavage were performed in all seven patients with septic arthritis with mean leukocytes in joint fluid of 85 140  $\pm$  56 550/mm<sup>3</sup>. After performing ultrasonography, samples were collected for microbiology and articular lavage and oral antibiotics were started in all cases. All patients were managed using scheduled hospital visits. The antibiotic treatment included maximum doses of cephalosporin (44%), amoxicilline-clavulanate (48%) and clindamycin (8%). Amoxicilline-clavulanate was mainly used as an alternative to cephalosporin, due to a temporary shortage of the oral suspension of cephalosporin in Spain during the study period. Three patients needed to be switched to a second antibiotic, due to side effects, and another case was switched due to a poor response. Following the local protocol, a second arthrocentesis was considered mandatory within four days of starting antibiotics if there was persistent significant joint swelling or limitations, even in the three cases where there was a clinical improvement. The median length of treatment was 21 days (IQR: 21–28). The timing of the antibiotic withdrawal was decided once the physical examination was absolutely normal, any symptoms were absent and the CRP measurement was less than 3 mg/L. Neither arthrotomy nor arthroscopy was necessary in any case. All patients had full recovery without sequelae and none of them required new visits due to a worsening or recurrence of their symptoms.

#### Comparison between oral and intravenous treatment groups

The two groups were comparable in terms of age, sex, fever, ESR value, CRP and diagnosis (Table 1). The oral group had a lower proportion of *S. aureus* (8% vs 25%,  $p = 0.06$ ) and a higher proportion of *Kingella kingae* isolation (24% vs 9%,  $p = 0.02$ ). MRSA was not found in any patient from the oral group, but six cases (3%) were detected among patients from the intravenous group. Complications were only present in the intravenous group (24%) and no patients had sequelae in the oral group, compared with 7% in the hospitalised group. The complications were mainly pyomyositis or subperiosteal abscesses (7%),



Clinical feature	Oral (n = 25)	Intravenous (n = 228)	p
Male (%)	19 (76)	134 (59)	0.09
Age in months (IQR)	25 (18–54)	41 (16–113)	0.6
Age < 3 years (%)	16 (64)	119 (53)	0.31
Temperature > 37.9°C (%)	13 (52)	142 (62)	0.3
Maximum temperature °C (IQR)	39 (38.2–39.7)	39 (38.0–39.0)	0.6
Diagnosis (%)			
Osteomyelitis	15 (60)	119 (51)	0.81
Septic arthritis	7 (28)	70 (31)	
Osteoarthritis	2 (8)	28 (12)	
Spondylodiscitis	1 (4)	16 (6)	
Days until diagnosis (IQR)	3.5 (2–6.7)	5 (2–10)	0.27
Delay until diagnosis > 5 days	17 (71%)	125 (55)	0.13
Leucocytes/mm <sup>3</sup> (IQR)	10 100 (7455–13 850)	11 800 (9300–14 700)	0.06
C-reactive protein; mg/L (IQR)	23 (8.5–64)	47 (14–86)	0.39
C-reactive protein > 100 mg/L (%)	1 (12.5)	25 (17)	0.73
ESR mm/h (IQR)	40 (35–61)	46 (28–72)	0.86
ESR > 50 mm/h (%)	8 (35)	67 (45)	0.36
Microbiological isolation (%)	9 (36)	103 (45)	0.38
Positive blood culture (%)	7 (20)	48 (21)	0.21
<i>S. aureus</i> (%)	2 (8)	56 (24.5)	0.06
<i>K. kingae</i> (%)	6 (24)	20 (8.7)	0.017
MRSA (%)	0	6 (2.8)	0.7
Days of total treatment (IQR)	21 (21–28)	29 (22–39)	0.05
Days of IV treatment (IQR)	0	8 (7–13)	
Hip involvement (%)	1 (4)	31 (13.6)	0.17
Surgery	0	67 (30)	<0.001
Complications	0	51 (23.6)	0.006
Sequelae	0	12 (6)	0.19

ESR = Erythrocyte sedimentation rate; MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.  
Quantitative variables are expressed as median and interquartile range (IQR).

thromboembolism (0.4 %), nosocomial infections (4 %), avascular necrosis and others. The sequelae were dysmetria (2%), pain (1%), mobility limitation (1.5%) and radiological alterations (2%).

#### Risk factors of complications and sequelae

In the univariate analysis, the risk factors for complications in the total cohort were MRSA involvement (OR: 8.0, 95% CI: 1.4–25.0), a CRP of more than 100 mg/L at admission (OR: 1.9, 95% CI: 1.1–3.5) and receiving surgery (OR: 2.7, 95% CI: 1.4–5.3). Oral antibiotics (OR: 0.8, 95% CI: 0.7–0.8) and *K. kingae* infections were related to the absence of complications (OR: 1.2, 95% CI: 1.1–1.4). When the multivariate analysis was performed, none of these ORs remained significant.

*Kingella kingae* infections were significantly more frequent in children under three years old (25/26, 96%, OR: 20.0, 95% CI: 2.8–150), whereas *S. aureus* infections were significantly more frequent in children over that age (46/55, 72%, OR: 1.5, 95% CI: 1.3–1.8) and MRSA infections were present in five of the six older children (p = 0.06). When patients with *K. kingae* infection were compared in the two groups, we found no difference in any of the variables analysed, including complications and sequelae. Only a higher percentage of surgery was observed in the patients

with intravenous treatment, but in 77.8% of the cases the surgery was performed in line with the hospital's protocol and was only performed in two patients due to poor evolution.

The risk factors for sequelae according to the univariate analysis were as follows: performing arthrotomy or arthroscopy (OR: 5.0, 95% CI: 1.5–16), positive bacterial isolation (OR: 6.2, 95% CI: 1.3–29.0) – especially when MRSA was involved (OR: 1.8, 95% CI: 1.1–3.0) or the blood culture was positive (OR: 7.0, 95% CI: 1.9–25.0) – and a diagnosis of osteoarthritis (OR: 3.6, 95% CI: 1.1–11.0). In spite of this, none of the variables remained significant in the multivariate analysis.

#### Comparison between the treatments adjusted by age

Clinical data of children under and over three years old were compared (Table 2) since aetiological agents and clinical characteristics are usually different. Microbiological isolation was more frequent in older children and *S. aureus* was also more prevalent in this group, whereas *K. kingae* was more frequent in younger children. Other different characteristics are shown in Table 2.

An independent analysis of oral versus intravenous antibiotics was performed in the groups under and over three years old (Table S1).

Table 2 Clinical differences between children under and over three years old (RIOPED total cohort)

Clinical feature	<3 year (n = 136)	>3 year (n = 113)	p
Temperature > 37.9°C (%)	71 (52)	81 (71)	0.001
Diagnosis (%)			
Osteomyelitis	57 (42)	71 (62)	0.03
Septic arthritis	54 (40)	23 (20)	
Osteoarthritis	15 (11)	14 (12)	
Spondylodiscitis	10 (15)	5 (4.4)	
Delay until diagnosis > 5 days	79 (58)	60 (53)	NS
C-reactive protein > 100 mg/L (%)	4 (3)	21 (16)	0.000
ESR > 50 mm/h (%)	39 (27)	33 (29)	NS
Microbiological isolation (%)	49 (36)	60 (53)	0.07
Positive blood culture (%)	18 (13)	64 (56)	0.001
<i>S. aureus</i> (%)	9 (6.7)	46 (41)	0.000
<i>K. kingae</i> (%)	25 (18)	1 (1)	0.000
MRSA (%)	1 (0.7)	5 (4.4)	0.059
Hip involvement (%)	15 (11)	18 (16)	NS
Surgery	28 (20)	38 (33)	0.019
Complications	23 (17)	28 (25)	NS
Sequels	4 (3)	8 (7)	0.098

NS = Not significant; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

With regard to children under three years old, no differences in clinical data were found between oral and intravenous antibiotics, except for *K. kingae*, which was more frequent in the oral group, at 38% versus 16% ( $p = 0.03$ ). In addition, surgery was needed more frequently in the intravenous group although in 75% of cases the surgical decision was because of the protocol or for diagnostic purposes. Complications were only found in the intravenous group.

In the children who more than three years old, ERS was more likely to be more than 50 mm/h in the intravenous group, than oral group, but the difference was not significant (43% vs 11%  $p = 0.06$ ). Microbiological isolation was also more frequent in older children who received intravenous antibiotics (56% vs 22%  $p = 0.05$ ). Surgery was performed in 28% of cases in the intravenous group and more than two-thirds of this (65%) were elective or diagnostic. Complications and sequelae were only present in the intravenous group.

## DISCUSSION

This study presented a series of carefully selected children with OAI who were only treated with oral antibiotics, rather than the traditional combination of oral and intravenous antibiotics. They all showed favourable outcomes and an absence of complications or long-term sequelae. Our selection criteria were as follows: good general health, previous arthrocentesis if they had septic arthritis, previous blood samples and synovial fluid for cultures and polymerase chain reaction for *K. kingae*, the possibility of close

follow-up as outpatients and oral tolerance of medication. In fact, there were no complications in patients receiving oral antibiotics, which suggest that our selection criteria for oral antibiotics were safe. This series was compared with the cohort of OAI cases from the Spanish Network of Osteoarticular Infections, who were hospitalised and initially treated with intravenous antibiotics. The oral antibiotics group had a lower incidence of *S. aureus* (8% vs 25%) and a higher incidence of *K. kingae* (24% vs 9%). No cases of MRSA were detected in the oral antibiotics group.

Several studies have identified *K. kingae* as the first causal agent of OAI in children under four years old in certain countries (9–11). It has been shown that infections caused by *K. kingae* yield a lower CRP value than other agents and probably involve a less severe process (12), allowing quick oral therapy. Research has suggested that a short course of intravenous antibiotics from two to four days, followed by oral antibiotics for two to three weeks, seems to be a safe option for this selected group of patients (1,2). In addition, a series of children with OAI caused by *S. aureus*, and even by MRSA, were successfully discharged home with oral antibiotics after a short course of intravenous treatment. Prolonged intravenous treatment was not associated with improved outcomes, even in the MRSA group (4).

As far as we know, there have not been any studies published that have focused entirely on oral antibiotics for OAI in children. However, a clinical trial that focuses on adult patients is being conducted in the United Kingdom. It is a randomised, open-label, non-inferiority trial that aims to test whether intravenous antibiotics provide an advantage over oral antibiotics with regard to bone and joint infections (5). Adults presenting with bone, joint or orthopaedic metalware-associated infections were randomised to receive either oral or intravenous antibiotics for the first six weeks of treatment. The primary endpoint was treatment failure within one year of randomisation. So far, 527 patients have been randomised to each intervention across 26 UK sites. In the modified intention-to-treat analysis, oral therapy was not inferior to intravenous treatment for the primary endpoint. An associated cost analysis showed that oral antibiotics were £2740 cheaper per patient than intravenous antibiotics. Although there are clear differences between children and adults in physiopathology and aetiology, these findings are of interest.

In our series, just prescribing oral antibiotics led to complete resolution in 100% of cases. The young age of the patients, and the increased bone vascularisation due to infection, especially in younger children, might explain why this cohort responded well to just oral antibiotics. In addition, we used time-dependent antibiotics, such as cephalosporins, in which the minimum inhibitory concentration is characteristically important. The slow absorption of these drugs through oral administration could provide a similar result to intravenous infusions, which have been demonstrated to be at least as efficacious as boluses, especially in critically ill patients (13,14).

Arthrotomy and arthroscopy have been the classic and usual therapeutic choices for septic arthritis. However, several studies have shown that arthrocentesis with articular lavage may be equally effective and safe in handling this type of infection, even in joints such as the hip or shoulder (15–17). This has been shown to be particularly effective in cases of milder infections, such as those caused by *K. Kingae*. Furthermore, the systematic use of surgical techniques has been associated with lengthening hospital stays and longer time to normalise CRP (15–17). Therefore, it is possible that surgery could be reserved for certain cases that show a poor response, despite adequate antibiotic therapy, or when *S. aureus* or *Staphylococcus pneumoniae* is involved. In our series, all patients with arthritis underwent successful arthrocentesis and joint lavage followed by favourable outcomes, including those who had arthritis in a shoulder or hip.

It was probable that most of the patients with negative microbiological results were infected by *K. kingae*, which was likely to have been underdiagnosed because of its difficult growth in cultures although we performed PCR. It would be interesting to detect *K. kingae* in the oropharynx in children with IOA, which could support this aetiology, in line with published results (18). Unfortunately, it was not available in our study.

In an attempt to establish safe criteria for oral antibiotics, we analysed the risk factors for complications and sequelae in the complete cohort of patients in the Spanish network. MRSA, a CRP of more than 100 mg/L and the need for surgery were risk factors for complications, but *K. kingae* was a protective factor for complications. The risk factors for sequelae were the presence of MRSA, which was up to seven times higher in our study, and the need for surgery, which was up to five times higher. We also included osteoarthritis, as a previous study demonstrated that it can be up to 3.6 times higher in patients with IOA (8). Therefore, all these data were considered to recommend which patients could be safely treated with just oral antibiotics. With regard to hip involvement, only one patient in our series was just treated with oral antibiotics, so we concluded that our data did not allow us to suggest a recommendation about this.

One of the limitations of our work was the small sample size, which did not allow us to draw firm conclusions, whereas the strengths included the prospective character and the careful follow-up of the patients. Despite our limitations, we believe that oral antibiotics are safe and effective in certain cases of OAI in children, mainly in those under three years old, since *K. kingae* is the most frequent agent involved in this OAI group. Although not all of the children treated orally in our series had *K. kingae*, we recommend caution when a *S. aureus* infection is suspected, especially in patients from high MRSA endemic sites. This group of children should be admitted and initially treated with intravenous antibiotics. The presence of osteoarthritis and a CRP of more than 100 mg/L were identified as risk factors for sequelae or complications in our study.

## CONCLUSION

This study compared outpatients treated for OAI with just oral antibiotics with hospitalised patients treated by other hospitals in the Spanish Network of Osteoarticular Infections. We found that the outpatients with OAI, who were all in good general health, had favourable outcomes when they received oral antibiotics without intravenous antibiotics. The study also showed that performing arthrocentesis when patients had septic arthritis, taking cultures, identifying *K. kingae* using PCR and close follow-up were essential requirements for successfully selecting patients who would benefit from oral antibiotics. Although new studies are undoubtedly necessary, we consider that our data are already of interest and demonstrated that just using oral antibiotics was possible.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the Spanish Network of Osteoarticular Infections and Claire Marsden and Eileen Hiscock for the initial English language review of this manuscript.

## FINANCE

This study did not receive any specific funding.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

1. Pääkkönen M, Peltola H. Bone and joint Infections. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 425–36.
2. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJT. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antibiotic treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1201–10.
3. Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJT, Peltola H. Does bacteremia associated with bone and joint infections necessitate prolonged parenteral antimicrobial therapy? *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4: 174–7.
4. McNeil JC, Kaplan SL, Vallejo JG. The influence of the route of antibiotic administration, methicillin susceptibility, vancomycin duration and serum trough concentration on outcomes of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremic osteoarticular infection. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 572–7.
5. McConnell J, Sekkides O. Highlights from the 27th ECCMID. Available at: [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) Vol (accessed on June 16, 2017).
6. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. SEIP-SERPE-SEOP Consensus document on aetiopathogenesis and diagnosis of uncomplicated acute osteomyelitis and septic arthritis. *An Pediatr (Barc)* 2015; 83: 216. e1–10.
7. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Obando I, et al. SEIP-SERPE-SEOP Consensus document on the treatment of uncomplicated acute osteomyelitis and septic arthritis. *An Pediatr (Barc)* 2015; 82: 273. e1–273.e10.

1. Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, et al. Epidemiology and management of acute, uncomplicated septic arthritis and osteomyelitis: Spanish multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1288–93.
2. Arnold JC, Bradley JS. Osteoarticular infections in children. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29: 557–74.
3. Bidet P, Collin E, Basmaci R, Courroux C, Prisse V, Dufour V, et al. Investigation of an outbreak of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in a childcare center using molecular techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 558–60.
4. Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Bérard J, et al. Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 377–81.
5. 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: 301–4.
6. Pelkonen T, Roine I, Cruzeiro ML, Pitkäranta A, Kataja M, Peltola H. Slow initial b-lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 613–21.
7. Tottrup M, Bibby BM, Hardlei TF, Bue M, Kern-Jespersen S, Fuursted K, et al. Continuous versus short-term infusion of cefuroxime: assessment of concept based on plasma, subcutaneous tissue, and bone pharmacokinetics in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 67–75.
8. Smith SP, Thyoka M, Lavy CB, Pitani A. Septic arthritis of the shoulder in children in Malawi. A randomised, prospective study of aspiration versus arthrotomy and washout. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 1167–72.
9. Pääkkönen M, Peltola H. Simplifying the treatment of acute bacterial bone and joint infections in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 1125–31.
10. 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; 87: 308–13.
11. Valaikaite R, El Houmami N, Spyropoulou V, Braendle G, Ceroni D. *Kingella kingae*: from oropharyngeal carriage to paediatric osteoarticular infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018; 9: 1–3.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article:

Table S1 Clinical differences between children under three years and over three years with oral or intravenous treatment.

## ARTÍCULO 6

**TÍTULO:** “Oral versus intravenous antibiotics for pediatric osteoarticular infection: when and to whom?”

**REVISTA:** En revisión

**AUTORES:** Alcobendas Rueda R, Núñez E, Martín L, Hernández MB, Saavedra-Lozano J, Udaondo C, Murias S, Remesal A, Calvo C. Collaborative Group.

**Pacientes y métodos:** Estudio multicéntrico nacional de carácter prospectivo entre Septiembre 2015- Febrero 2020 incluyendo pacientes diagnosticados de IOA con edad inferior a 14 años. Las características clínicas, analíticas y evolutivas de 64 pacientes tratados de manera exclusivamente oral desde el principio (Grupo 2) fueron comparadas con 893 pacientes que recibieron antibioterapia intravenosa inicial (Grupo 1).

**Resultados:** La mediana de edad en el Grupo 2 fue estadísticamente inferior a la observada en el Grupo 1 (20,3 vs 33,9 meses;  $p = 0,001$ ), perteneciendo la mayoría de los pacientes (87,5%) al subgrupo de entre 3 meses- 5 años. En los pacientes del Grupo 2 además se aisló *S. aureus* en un menor porcentaje (3,1% vs 23,3%;  $p < 0,001$ ). En ellos, la *K. kingella* fue el principal agente causal (28,1% vs 12,1%;  $p = 0,001$ ) siendo identificado en la mayoría de los casos mediante RCP específica. Además, los pacientes de este grupo también se caracterizaron por asociar fiebre de manera menos frecuente (48,8% vs 63%;  $p = 0,024$ ), tener un menor valor de PCR (34,5 vs 15,6 mg/L;  $p < 0,001$ ) así como un ratio VSG/PCR más elevado (1,4 IQR 0,6-3,6 vs 3,3 IQR 1,7-5,7,  $p < 0,001$ ). El 94.7% de pacientes del Grupo 2 con AS fue manejado con artrocentesis y lavado articular, sin cirugía. Todos los participantes del grupo de tratamiento oral tuvieron un resultado favorable sin complicaciones ni secuelas clínicas después de un seguimiento mínimo de seis meses.

**Conclusiones:** Un abordaje conservador menos invasivo podría ser una opción segura en determinados pacientes con IOA. Se proponen criterios de bajo riesgo para establecer tratamiento oral desde el inicio: buen estado general, ausencia de patología basal, edad comprendida entre los 6 meses y 3 años, tolerancia oral adecuada, PCR  $< 80$  mg / L, ratio

VSG / PCR  $\geq 0,67$ , no lesión cutánea asociada, no antecedente de cirugía reciente, no espondilodiscitis cervical y ausencia de complicaciones locales al debut.

## **ORAL VERSUS INTRAVENOUS ANTIBIOTICS FOR PEDIATRIC OSTEOARTICULAR INFECTION: WHEN AND TO WHOM?**

Alcobendas Rueda R<sup>1,2</sup>, Núñez E<sup>3</sup>, Martín L<sup>3</sup>, Hernández MB<sup>4</sup>, Saavedra-Lozano J<sup>5</sup>, Udaondo C<sup>1</sup>, Murias S<sup>1</sup>, Remesal A<sup>1</sup>, Calvo C<sup>6</sup>. Collaborative Group.

Author affiliations:

<sup>1</sup>*Pediatric Rheumatology Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain*

<sup>2</sup>*Medicine Complutense University, Madrid, Spain*

<sup>3</sup>*Pediatrics Department, Hospital Materno-Infantil, Málaga, Spain*

<sup>4</sup>*Pediatrics Department, Hospital Universitario del Sureste, Madrid, Spain*

<sup>5</sup>*Pediatric Infectious Diseases Unit. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid, Spain*

<sup>6</sup>*Pediatric Infectious Diseases Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain*

Corresponding author:

Rosa M. Alcobendas

C/Isla de Arosa, n°2 3° A. CP 28034, Madrid, España

e-mail address: [rosaalcobendasrueda@gmail.com](mailto:rosaalcobendasrueda@gmail.com)

ORCiDiD: <https://orcid.org/0000-0002-0749-1506>

## ABSTRACT

**Background:** Osteoarticular infections are typically treated initially with intravenous antibiotics. The objective of this study was to evaluate whether an exclusive oral treatment in selected children may be appropriate.

**Methods:** The Spanish Network of Osteoarticular Infections is a nationwide multicenter registry comprising 37 hospitals in Spain. The registry prospectively includes clinical characteristics and outcome of children with OAI. One of the hospitals from RIOPed offers oral treatment to children meeting certain criteria. Patients were classified into two groups. Group 1: management with initial intravenous antibiotic therapy. Group 2: patients exclusively treated with oral antibiotics. A comparison between the two groups was performed.

**Results:** We compared 893 children who initially received intravenous antibiotics (Group 1) with 64 children who received exclusively oral therapy (Group 2). Patients from Group 2 were younger (33.9 vs 20.3 months;  $p=0.001$ ), had a lower percentage of *Staphylococcus aureus* (23.3% vs 3.1%,  $p<0.001$ ), a higher proportion of *Kingella kingae* (12.1% vs 28.1%;  $p=0.001$ ), higher ESR/CRP ratio (1.4 IQR 0.6-3.6 vs 3.3 IQR 1.7-5.7,  $p<0.001$ ) and showed lower rate of fever (63% vs 48.8%;  $p=0.024$ ). Complications were not found in Group 2.

**Conclusion:** An exclusively oral administration could be a safe option in selected patients with OAI. Low-risk criteria are proposed: good general condition, no underlying disease, 6 months-3 years of age, appropriate oral tolerance, CRP  $\leq 80$  mg/L, ESR/CRP ratio  $\geq 0.67$ , no skin injury, no recent surgery, no cervical spondylodiscitis and no local complications at onset.





# ***DISCUSIÓN***



Las IOA son más frecuentes en la edad pediátrica que en el paciente adulto. Su correcto manejo y tratamiento son cruciales para evitar la aparición de complicaciones y secuelas a largo plazo que puedan alterar el crecimiento de un esqueleto en desarrollo. Sin embargo, el diagnóstico suele ser tardío, siendo necesarias con frecuencia varias consultas antes de que éste se realice de manera correcta.

Además, la rentabilidad de las técnicas de detección microbiológicas en los pacientes con IOA continúa siendo, a día de hoy, baja. En aquellos pacientes en los que se consigue la identificación del agente causal, los microorganismos más frecuentemente descritos son el *S. aureus*, seguido de la *K. kingae* y el *S. pyogenes*. A diferencia de otros países donde las altas tasas de detección de SARM han ocasionado un importante problema sanitario; en nuestro país supone la etiología de menos del 1,5 % de pacientes en edad pediátrica diagnosticados de IOA.

En la actualidad, la *K. kingae* es el principal agente etiológico de IOA descrito en niños con edad comprendida entre 6 meses y 4 años, principalmente aquellos menores de dos años (70-74). Se caracteriza por ser un germen poco agresivo, presentando leve repercusión analítica y clínica, por lo que su diagnóstico en ocasiones puede resultar difícil y producir un retraso entre la identificación de los síntomas y el inicio del tratamiento específico (84, 229). La implementación en la práctica diaria de métodos de amplificación genómica en líquido articular y orofaringe ha permitido la detección de este germen de crecimiento difícil en medios de cultivo convencionales, y se estima que probablemente pueda ser responsable de una gran parte de los pacientes con resultado microbiológico negativo (178).

Bajo estas premisas y basándose en los resultados de estudios previos en los que una menor duración de terapia intravenosa obtuvo igualmente buenos resultados en pacientes con IOA (187), el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz comenzó en 2008 a tratar pacientes seleccionados (buen estado general y tolerancia oral, posibilidad de estrecho seguimiento y consentimiento informado) con antibioterapia exclusivamente oral de manera progresiva. Se prestó especial atención a aquellos focos que generalmente suelen ser conflictivos en la transición al domicilio, como la coordinación con los padres de cara al seguimiento, la educación y buen entendimiento de las recomendaciones terapéuticas, así como de las indicaciones de actuación en caso de duda, persistencia de los síntomas o empeoramiento clínico (230). Esta decisión fue

principalmente impulsada por la edad de estos pacientes, generalmente inferior a 2 años, donde las infecciones por *K. kingae* son más frecuentes y en los que el mantenimiento de un acceso venoso es especialmente difícil, tanto de lograr como de mantener, precisando canalizaciones reiteradas de vías venosas y en ocasiones, la inserción de catéteres centrales de acceso periférico para conseguir cumplir la duración de tratamiento intravenoso estipulado (25). Además, la mala calidad del sueño y los sentimientos negativos percibidos durante el ingreso en este grupo de edad repercute en el comportamiento, recuperación y en la tolerancia al dolor del niño, lo que provocaba que, en ocasiones, el riesgo – beneficio se encontrara muy comprometido a la hora de seguir las recomendaciones tradicionales (231-232). Esta aproximación ha sido posible por la existencia de una consulta diaria de Reumatología pediátrica en el Hospital La Paz que permite un seguimiento de los pacientes en un ambiente más distendido, de manera tan estrecha como requieran, ofreciendo atención individualizada según necesidades y evolución clínica, asemejándose en gran parte al concepto de “ingreso domiciliario” que en los últimos años ha ido cobrando un papel cada vez más trascendente en el seguimiento de pacientes estables que puedan ser revisados de manera asidua en su domicilio. Esta técnica conlleva un importante ahorro económico en la sanidad, es generalmente bien aceptada por los progenitores, disminuye el impacto social que implica el ingreso, no asocia mayores tasas de reingreso e incluso se ha descrito una mejoría más rápida del paciente en su propio entorno (233-234). Además, permite evitar la sobrecarga hospitalaria que existe en situaciones determinadas y que puede derivar en una atención y cuidados inadecuados a otros pacientes que requieran estos servicios con más prioridad, habiéndose puesto aún más de manifiesto este problema el pasado año con la pandemia por COVID-19.

En la práctica clínica, el mayor reto consiste en identificar qué candidatos podrían beneficiarse de forma ideal de la implantación de este sistema de abordaje integral. Dado que la ausencia total de complicaciones y secuelas en el 100% de los pacientes es estadísticamente imposible, la finalidad es que este tipo abordaje terapéutico fuera al menos igual de seguro y eficaz que el tradicionalmente propuesto. Siendo éste uno de los objetivos, en el año 2015, se puso en marcha un registro (inicialmente retrospectivo y posteriormente prospectivo) de carácter multicéntrico a nivel nacional a través de la Red Española de Infecciones Osteoarticulares que incluía niños con diagnóstico de IOA. Los resultados preliminares comparando ambos abordajes, intravenoso versus oral de manera

inicial, mostraron buenos resultados con bajas tasas de secuelas y ausencia de complicaciones a largo plazo (50).

### **1. Tratamiento oral**

A día de hoy, el manejo de las IOA está basado en las recomendaciones clínicas de expertos, y aunque en general existe coherencia entre las distintas guías, pueden hallarse ciertas diferencias tanto en el tipo de antibioterapia, duración del tratamiento intravenoso, transición al tratamiento oral, duración total del tratamiento, tipo de abordaje invasivo de las artritis sépticas y osteomielitis y cuándo realizarlo.

Desde que, en 2009, Peltola y Pääkkönen describieron los resultados del ensayo clínico en el que avalaban como alternativa segura acortar la duración de la antibioterapia intravenosa inicial a 2-4 días, han sido muchos los autores que han corroborado estos resultados, excluyendo de estas conclusiones a los pacientes con factores de riesgo o en periodo neonatal (187, 189, 235-236) y centrándose principalmente en aquellos con edad inferior a 3 años (71).

Durante estos años, los resultados preliminares en cuanto al manejo mínimamente invasivo de pacientes con IOA atendidos en nuestro servicio han sido publicados, mostrando datos favorables en cuanto a recuperación y tasa de secuelas, sobre todo en pacientes con edad inferior a 2 años y en los que existe alta sospecha de infección por *K. kingae* (50, 237-239).

En esta línea, en el año 2019, se publicaron los resultados del ensayo OVIVA (Antibióticos Orales Versus Intravenosos) llevado a cabo en Reino Unido, incluyendo a 1054 adultos con diagnóstico de IOA asignados al azar a recibir antibióticos por vía intravenosa u oral hasta completar las primeras seis semanas de tratamiento. En este ensayo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el fracaso del tratamiento o en la incidencia de eventos adversos graves. Los autores concluyeron que el tratamiento con antibióticos orales no fue inferior a la terapia con antibióticos intravenosos y mostró una estancia hospitalaria más corta y menos complicaciones que la terapia intravenosa (228), demostrando que el tratamiento oral podría ser una alternativa en este tipo de infecciones.

Además, los antibióticos más empleados en las IOA en el paciente pediátrico, por ofrecer buena cobertura tanto a *S. aureus* como a *K. kingae*, son el cefadroxilo y la cefuroxima-

axetilo, ambos pertenecientes al grupo de las cefalosporinas. En este tipo de antibióticos, la absorción oral podría ser al menos tan efectiva como la infusión en bolos intravenosos, manteniendo concentraciones plasmáticas del fármaco por encima de la CMI necesaria durante el tiempo suficiente (240-244).

Aunque con los criterios de buen estado general y buena tolerancia oral, aplicados inicialmente, se obtuvieron buenos resultados, al analizar la cohorte general prospectiva se identificaron pacientes de corta edad con etiología confirmada o probable por *K. kingae* que presentaban complicaciones o secuelas a largo plazo. Dado que posiblemente ningún factor de manera aislada fuera suficiente para determinar una mala evolución del paciente, se propusieron un conjunto de requisitos que podrían ayudar a predecir aquellos pacientes que pudieran presentarla. De este modo, se intentaría individualizar el tratamiento para ajustarse en la medida de lo posible a la gravedad clínica de cada paciente y actuar de manera similar a otras infecciones, en las que aún con potencial desarrollo de complicaciones, se selecciona qué pacientes pueden ser tratados de manera ambulatoria. Esta selección estaría basada en dos premisas: incluir IOA con alta sospecha de *K. kingae* y excluir factores de riesgo que podrían conllevar peor curso evolutivo.

### ***1.1.Estado general y tolerancia oral***

Aunque, en general, se asume que gérmenes más agresivos como el *S. aureus* o el *S. pyogenes* se acompañan de mayor participación del estado general, lo cierto es que esta condición no suele estar incluida en los estudios cuando se analizan factores de riesgo en pacientes con IOA. De la misma manera, una de las mayores limitaciones del estudio multicéntrico nacional fue que esta variable no fue recogida entre los pacientes, lo que no permitió correlacionarlo con el agente causal ni con la aparición de secuelas ni complicaciones. No obstante, dado que en nuestra experiencia sí han sido parámetros con relevancia clínica, se mantuvieron como criterios de bajo riesgo tanto el buen estado general al inicio, como la adecuada tolerancia oral. Así pues, puesto que la incorrecta administración del tratamiento ya sea por mala palatabilidad del antibiótico, no colaboración por parte de la familia o procesos intercurrentes como gastroenteritis pueden ser causas comunes de fracaso terapéutico, deberían ser abordados previamente a la instauración de esta recomendación.

## **1.2. Edad**

*K. kingae* supone en la actualidad el principal agente etiológico de IOA descrito en niños con edad comprendida entre 6 meses y 4 años, principalmente aquellos menores de dos años (70-74). No obstante, en pacientes con edad superior a 3 años se ha descrito un aumento en la frecuencia de complicaciones (218). Asimismo, cuando se analizó la frecuencia de los dos microorganismos más frecuentes ajustando por edades, se observó un aumento llamativo de *S. aureus* a partir de los 3 años, por lo que se decidió establecer esa cifra como edad de corte con el propósito de evitar incluir pacientes que pudieran precisar un abordaje más exhaustivo.

## **1.3. Antecedentes personales**

Determinadas enfermedades se han asociado con más frecuencia a gérmenes menos frecuentes y potencialmente más agresivos, como sucede en la anemia de células falciformes o en las inmunodeficiencias, siendo recomendable en pacientes con patología basal realizar un abordaje clásico.

Además, en el análisis multivariante realizado en nuestro estudio, los factores de riesgo identificados para secuelas funcionales o radiológicas fueron infección por SARM, así como por gérmenes poco habituales, y el antecedente de herida o infección cutánea. La infección por SARM y gérmenes poco habituales asocian, en general, elevación marcada de reactantes de fase aguda, condiciones predisponentes o edades extremas de la vida, por lo tanto, consideramos que los niños con dichas circunstancias no deberían ser seleccionados para iniciar tratamiento oral desde el principio (214). Asimismo, el antecedente de herida penetrante, o infección cutánea se ha asociado a gérmenes menos habituales o más agresivos, por lo que igualmente no serían candidatos para dicho abordaje (93, 114, 130-133, 220).

## **1.4. Reactantes de fase aguda**

Típicamente, los valores de PCR son más bajos en niños más pequeños, así como en infecciones producidas por *K. kingae* (19-20, 78), y están más elevados en IOA causadas por *S. aureus* (173, 178, 245). En los últimos años, se han propuesto diferentes puntos de corte de PCR con la finalidad de intentar mejorar el abordaje de este tipo de pacientes. Los valores elevados de PCR al diagnóstico se han relacionado con pacientes de mayor



edad y gérmenes agresivos; por encima de 100 mg/L se han asociado con una mayor tasa de complicaciones, incluyendo trombosis venosas, necesidad de antibioterapia prolongada y mayor riesgo de secuelas (26, 50, 150). Otros autores han establecido que valores más altos, entre 150-170 mg/L, podrían ayudar a descartar *K. kingae* (173, 245), mientras que aquellos inferiores a 55 mg/L serían sospechosos de dicha etiología (84).

Posiblemente, establecer una cifra de corte universal aplicable a todos los pacientes resulte complicado. De hecho, en nuestro estudio, aunque se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre valores elevados y complicaciones a largo plazo, no se consiguió obtener un punto óptimo razonable con valores de sensibilidad y especificidad que fueran aplicables en la práctica clínica. Recientemente, Gouveia et al describieron niveles superiores a 80 mg/L como predictores de secuelas y complicaciones (71). Este valor coincidía además con la cifra máxima observada en el grupo de pacientes que presentaban buen estado general y buena tolerancia oral y recibieron tratamiento oral desde el inicio, por lo que fue establecido empíricamente como punto de corte.

Sin embargo, evaluar por separado los valores absolutos de PCR y VSG podría no ser la mejor estrategia para discernir etiología por *K. kingae*, dado que los pacientes con IOA causados por este agente suelen mostrar niveles de VSG iguales o superiores a los de PCR. En este subgrupo, la relación VSG/PCR podría ser un parámetro de ayuda. De manera reciente, Khattak y col. describieron una relación VSG/PCR significativamente mayor en pacientes con *K. kingae* comparado con IOA causadas por otros microorganismos [1,55 (0,10 a 9,17) vs 2,84 (0,50 a 9,57);  $p < 0,008$ ]. Asimismo, no hallaron diferencias significativas cuando compararon con aquellos pacientes en los que el agente causal no fue finalmente identificado. Este resultado podría deberse a que posiblemente la etiología de muchos de los pacientes con resultado microbiológico negativo, sea en realidad *K. kingae* (20, 178). Igualmente, cuando la relación VSG/PCR fue analizada en nuestra cohorte, se hallaron valores más altos en el grupo que recibió tratamiento oral, alcanzando además significación estadística para distinguir *K. kingae* del resto de patógenos, pero no para diferenciar con aquellos en los que no se identificó agente causal. En el análisis de regresión logística, el valor inferior a 0,67 permitió descartar, con una sensibilidad del 91%, la presencia de *K. kingae*. Por este motivo, incluso siendo una cifra con baja especificidad, fue añadido finalmente como un criterio adicional de bajo riesgo.

Dado que la cifra de leucocitos, el valor de PCT y la celularidad del líquido articular tienen un papel muy limitado en la práctica clínica para establecer etiología y pronóstico, ninguno de estos parámetros fueron incluidos (57, 173).

### **1.5. Complicación local al diagnóstico**

Entre las principales medidas a tener en cuenta en el momento del diagnóstico de una IOA es definir qué estructuras se encuentran afectadas con el objetivo de intentar individualizar el manejo terapéutico. La existencia de complicaciones locales al debut debería ser tenida en cuenta, puesto que pueden relacionarse con gérmenes más agresivos o evolución más tórpida. Así, las infecciones causadas por *S. aureus* presentan mayor probabilidad de asociar absceso subperióstico (42) y la infección de piel y partes blandas se ha descrito como complicación frecuente en pacientes con *S. pyogenes* (220, 221). Además, se cree que existe relación entre el aumento creciente de la incidencia de miositis en los últimos años y la etiología por SARM o cepas productoras de PVL, que asocian asimismo mayor gravedad y duración prolongada de antibioterapia (218). Por tanto, los pacientes con complicaciones locales no se deberían considerar para tratamiento oral.

### **1.6. Localización**

Los tres aspectos clave que determinan el curso y pronóstico de las IOA son la etiología, la localización y el tratamiento. En general, existe acuerdo entre los diferentes autores en describir la cadera como la articulación con mayor probabilidad de aparición de secuelas, especialmente cuando la infección sucede en el periodo neonatal (18, 22, 216, 225). El hombro, además, se ha descrito como una localización frecuente en pacientes con IOA causadas por *K. kingae* (20); el hecho de que se trate de una gran articulación podría generar dudas en cuanto a si su pronóstico es similar a la cadera. Sin embargo, las complicaciones y secuelas a largo plazo en pacientes con antecedente de IOA de hombro, principalmente relacionadas con la cuantía del acortamiento humeral, se han relacionado en la literatura más con el retraso diagnóstico y terapéutico (246-248), que, con la propia localización, siendo el pronóstico funcional bueno, incluso a pesar de persistir alteraciones radiográficas de la cabeza humeral (248-250)

En cuanto a las ED, la localización más frecuentemente descrita es la lumbar, siendo la afectación cervical bastante infrecuente (13). Las ED a ese nivel suelen generalmente estar causadas por contigüidad desde un daño local o un foco de infección cercano como

un absceso retrofaríngeo (251-252) y es la localización que más asocia daño neurológico, predominantemente por compresión de la médula espinal (253). Por el riesgo potencial que suponen y el posible origen de las mismas, en estos pacientes se recomienda comenzar tratamiento de manera convencional con antibioterapia intravenosa inicial.

## ***2. Artrocentesis y lavado articular***

Aunque en general se asume que se debe realizar un lavado articular precoz en sospecha de AS para evitar el daño causado por productos secundarios a la inflamación, no existe consenso sobre qué método debe ser realizado: artrotomía versus artroscopia versus artrocentesis con lavado articular (227). El abordaje mínimamente invasivo con aspiración y lavado articular con suero salino fisiológico es una técnica rápida, segura y eficaz (254), aunque en ocasiones es necesario realizarla en más de una ocasión (255). Sin embargo, aún no ha sido implementada sistemáticamente en el tratamiento de pacientes pediátricos, especialmente en las articulaciones del hombro y la cadera, por el posible riesgo potencial de necrosis ósea secundaria a la hiperpresión. No obstante, se han publicado numerosas series de casos que incluyen pacientes con AS en dichas localizaciones, siendo la mayoría menores de 3 años, que han sido inicialmente tratados de esta manera. En ellos, se consigue una recuperación completa de la movilidad sin asociar secuelas ni presentar diferencias estadísticamente significativas en el resultado clínico durante el seguimiento comparando esta técnica con los pacientes sometidos a artrotomía (194, 250, 254-256). Todo ello cuestiona si el abordaje quirúrgico en las AS debería seguir siendo realizado, a día de hoy, de manera rutinaria. De hecho, en la actualidad, ya existen algunos autores que tratan las AS sólo con antibioterapia, salvo en aquellas localizadas en cadera en las que se realiza artrocentesis y seguimiento estrecho del paciente, optando por cirugía sólo en caso de no existir mejoría tras la repetición de la artrocentesis en dos ocasiones (170).

Entre los pacientes que recibieron tratamiento oral en la cohorte prospectiva, solo un paciente tenía AS de cadera, y en dos casos la AS estaba localizada en hombro. Los tres niños tuvieron una recuperación clínica completa, con solo aspiración y lavado articular.

### **3. Criterios de bajo riesgo propuestos para el tratamiento mínimamente invasivo**

Teniendo en cuenta todos los aspectos previamente mencionados, se desarrollaron unos criterios preliminares de bajo riesgo que permitirían seleccionar a los pacientes candidatos a tratamiento mínimamente invasivo. Cuando estos criterios fueron aplicados en nuestra cohorte, solo se identificó un paciente con secuelas a largo plazo (no especificadas) y en cuatro pacientes se aisló *S. aureus* (2,3%). A pesar del germen causal, todos asociaban muy discreta elevación de los reactantes de fase aguda y presentaron resultados favorables en la evolución posterior.

#### **Criterios propuestos para iniciar tratamiento oral (todos deben ser cumplidos) \***

- Buen estado general
- Tolerancia oral adecuada
- Ausencia de enfermedad subyacente
- Edad comprendida entre 6 meses y 3 años
- PCR al diagnóstico  $\leq 80$  mg / L
- Relación VSG (mm/h) / PCR (mg/L)  $\geq 0,67$
- Sin antecedentes de lesiones, infecciones de la piel o cirugía reciente
- Sin complicaciones locales al inicio
- Sin espondilodiscitis cervical
- Posibilidad de seguimiento estrecho (según criterio médico o necesidad de la familia)

\* Individualizar en caso de artritis de cadera

Los criterios aquí expuestos están basados en la literatura actual y parecen ser de utilidad en la práctica cotidiana para lograr identificar pacientes con menor riesgo de aparición de complicaciones y secuelas a largo plazo. Sin embargo, deberían ser validados en nuevos estudios prospectivos. Por este motivo, el registro de RIOPed permanece abierto con el objetivo de incluir de nuevos pacientes que cumplan dichos requisitos y que permitan una evaluación futura.



# ***CONCLUSIONES***



1. Los resultados obtenidos del registro multicéntrico nacional de IOA y en nuestra propia experiencia, concuerdan con lo previamente descrito en la literatura, afectando este tipo de infecciones de manera preferente a niños con edad inferior a 5 años y siendo las OM el tipo de IOA más frecuente, seguida de las AS. *S. aureus* y *K. kingae* son los agentes etiológicos más frecuentes, suponiendo SARM-C una muy pequeña proporción en nuestro medio.
2. Los pacientes con IOA menores de 4 años se caracterizaron por presentar menor repercusión clínica y analítica, pudiendo incluso no asociar fiebre, y mostrando elevación menos llamativa de la cifra de PCR. La combinación de VSG y PCR fue útil para establecer el diagnóstico de sospecha, describiéndose el ratio VSG/PCR como una herramienta de ayuda en la orientación etiológica. *K. kingae*, fue el agente etiológico más frecuente en este grupo de edad, identificándose en la mayoría de los casos mediante métodos de detección molecular.
3. En nuestro país, la mayoría de los pacientes reciben tratamiento clásico con terapia empírica intravenosa inicial, variando la elección de antibiótico según protocolo de cada centro y germen sospechado. La artrotomía continúa siendo, a día de hoy, el abordaje inicial más frecuente en pacientes con IOA (AS u OM-AS), seguido en orden de frecuencia por la artrocentesis y la artroscopia.
4. En el Hospital La Paz, se ha realizado tratamiento conservador mínimamente invasivo a pacientes seleccionados consistente en tratamiento oral desde el diagnóstico y artrocentesis con lavado articular en caso de existir afectación articular. Los pacientes tratados de manera conservadora presentaron buena evolución clínica sin necesitar aumentar el tiempo total de antibioterapia. La evolución a medio - largo plazo de estos pacientes fue buena, presentando una tasa de complicaciones y secuelas inferior a los pacientes que recibieron tratamiento clásico.
5. A pesar de recibir tratamiento acorde a las indicaciones de las recomendaciones de expertos, algunos pacientes siguen desarrollando complicaciones al inicio, así como secuelas en el seguimiento a largo plazo. La identificación de factores de riesgo al debut permitirá seleccionar aquellos pacientes que deben ser tratados de manera clásica y requerir un seguimiento más estrecho a corto y largo plazo con



el objetivo de tratar de manera precoz las complicaciones y así evitar el posterior desarrollo de secuelas. Los factores de riesgo identificados fueron: el antecedente de enfermedad basal, cirugía reciente, herida o infección cutánea, elevación marcada de reactivos de fase aguda, complicaciones locales al debut y localización de la infección, especialmente columna cervical y cadera.

6. Finalmente, los criterios propuestos para la realización del abordaje conservador fueron: buen estado general y tolerancia oral, ausencia de enfermedad subyacente, edad comprendida entre 6 meses y 3 años, PCR al diagnóstico  $\leq 80$  mg/L, relación VSG/PCR  $\geq 0,67$ , sin antecedente de cirugía reciente, herida o infección cutánea, no identificación de complicaciones locales al inicio, localización no cervical, así como posibilidad de seguimiento estrecho. Estos criterios fueron útiles para diferenciar pacientes con riesgo de complicaciones y secuelas cuando se aplicaron a la cohorte nacional. No obstante, antes de su implementación en la práctica clínica habitual, deberán ser validados en nuevos estudios prospectivos.





# ***BIBLIOGRAFÍA***



1. Chiappini E, Mastrangelo G, Lazzeri S. A Case of acute osteomyelitis: an update on diagnosis and treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13. pii: E539
2. Arnold JC, Bradley J. Osteoarticular infections in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29: 557–74.
3. Gutierrez K. Bone and joint infections in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 779–94.
4. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26: 703–08.
5. Gafur OA, Copley LAB, 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; 28: 777-85.
6. Faust SN, Clark J, Pallett A, Clarke NMP. Managing bone and joint infection in children. *Arch Dis Child* 2012; 97: 545-53.
7. Sreenivas T, Nataraj AR, Menon J, Patro DK. Acute multifocal haematogenous osteomyelitis in children. *J Child Orthop* 2011; 5: 231- 5.
8. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94: 584-95.
9. Manz N, Krieg AH, Heininger U, Ritz N. Evaluation of the current use of imaging modalities and pathogen detection in children with acute osteomyelitis and septic arthritis. *Eur J Pediatr*. 2018; 177: 1071–80.
10. Boccuzzi E, Buonsenso D, Ferro V, Raucci U, Reale A, Piga S, Deriu D, Krzysztofiak A. The Osteoarticular Infection in a Pediatric Emergency Setting: A Challenging Diagnosis. *Pediatr Emerg Care*. 2020 ; 36: e108-14.
11. Dayer R, Alzahrani MM, Saran N, Ouellet JA, Journeau P, Tabard Fougère A, et al. Spinal infections in children. *Bone Joint J*. 2018; 100-B: 542-8.
12. Young TP, Maas L, Thorp AW, Brown L. Etiology of septic arthritis in children: an update for the new millennium. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 899–902.

13. Ferri I, Ristori G, Lisi C, Galli L, Chiappini E. Characteristics, management and outcomes of spondylodiscitis in children: a systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 10: 30.
14. Gray BM, Converse GM III, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis*. 1980; 142: 923–33.
15. Aniansson G, Alm B, Andersson B, Nylén O, Peterson H, Svanborg M, et al. Nasopharyngeal colonization during the first year of life. *J Infect Dis*. 1992; 165(suppl 1): S38–S42.
16. Droz N, Enouf V, Bidet P, Mohamed D, Behillil S, Simon AL et al. Temporal association between rhinovirus activity and *Kingella kingae* osteoarticular infections. *J Pediatr*. 2018; 192: 234-239.e2.
17. Martin I, Murias S, Niño MD, Alcolea A, de Ceano M. Characteristics of upper limb osteoarticular infections at the emergency department of a tertiary university hospital in Spain. *Pediatr Emerg Care*. 2020.
18. Li Y, Zhou Q, Liu Y, Chen W, Li J, Yuan Z, Yong B, Xu H. Delayed treatment of septic arthritis in the neonate: A review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e5682.
19. Giordano M, Aulisa AG, Guzzanti V, Careri S, Krzysztofiak A, Toniolo RM. Managing of musculoskeletal infections in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2 Suppl):179-186.
20. Khattak M, Vellathussery Chakkalakumbil S, Stevenson RA, Bryson DJ, Reidy MJ, Talbot CL et al. *Kingella kingae* septic arthritis. *Bone Joint J*. 2021; 103-B: 584--88.
21. Morrissy RT, Haynes DW. Acute hematogenous osteomyelitis: a model with trauma as an etiology. *J Pediatr Orthop* 1989; 9: 447-56.
22. Kang SN, Sanghera T, Mangwani J, Paterson JMH, Ramachandran M. The management of septic arthritis in children: systematic review of the English language literature. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2009; 91: 1127–33.
23. Mathews CJ, Kingsley G, Field M, Jones A, Weston VC, Phillips M, et al. Management of septic arthritis: a systematic review. *Postgraduate Medical Journal* 2008; 84: 265–70.

24. Marin C, Sanchez-Alegre ML, Gallego C, Ruiz Y, Collado E, Garcia J et al. Magnetic resonance imaging of osteoarticular infections in children.. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2004; 33: 43-59.
25. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36: 788-99.
26. Gigante A, V Coppa, M Marinelli, N Giampaolini, D Falcioni, Specchia N. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children: a systematic review of systematic reviews. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(2 Suppl): 145-58.
27. Rubin L, Shin J, Kaur I, Scheuerman O, Levy I, Long S. Frequency of multifocal disease and pyogenic arthritis of the hip in infants with osteoarticular infection in three neonatal intensive care units. *J Pediatr*. 2020 Dec;227: 157-62.
28. de Benito S, Alou L, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Gómez-Lus ML, Collado L, Sevillano L. Prevalence of *Staphylococcus* spp. nasal colonization among doctors of podiatric medicine and associated risk factors in Spain. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 17; 7:24.
29. Otto M. *Staphylococcus aureus* toxins. *Curr Opin Microbiol*. 2014; 17:32-7.
30. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 1998; 339:520–32.
31. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13: 16–34.
32. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3:948–58.
33. Becker K, Friedrich AW, Lubritz G, Weilert M, Peters G, Von Eiff C. Prevalence of genes encoding pyrogenic toxin superantigens and exfoliative toxins among strains of *Staphylococcus aureus* isolated from blood and nasal specimens. *J Clin Microbiol*. 2003; 41:1434–9.
34. Spaulding AR, Salgado-Pabon W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DYM, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:422–47.



35. Cervantes García E, González R, Salazar MP. Staphylococcus aureus asociado a la comunidad (CA-MRSA). *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*, 2015, 62: 100-11.
36. Kaplan SL. Recent lessons for the management of bone and joint infections. *J Infect*. 2014 Jan;68 Suppl 1:S51-6.
37. Morin CA, Hadler JL. Population-based incidence and characteristics of community-onset Staphylococcus aureus infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *J Infect Dis* 2001; 184: 1029-34.
38. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Thomson Sanza L, Como-Sabetti K, Jernigan JA et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005 7;352:1436-44.
39. Hussain F, Boyle-Vavra S, Daum R. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. *The Pediatric infectious disease journal*. 2001; 20, 763-7.
40. David MZ, Daum R. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23: 616-87.
41. Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Current Opinion in Pediatrics* 2013;25: 58–63.
42. Weiss L, Lansell A, Figueroa J, Suchdev PS, Kirpalani A. Declining prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus Septic arthritis and osteomyelitis in children: implications for treatment. *Antibiotics (Basel)*. 2020 28;9:101.
43. Ritz N, Curtis N. The role of Panton-Valentine leukocidin in Staphylococcus aureus musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 514–8.
44. Methicilin resistant Sthapylococcus aureus (MRSA). Centers for disease control and prevention. Consultado el 19/07/2021. Disponible en <https://www.cdc.gov/mrsa/tracking/index.html>.
45. Ensinck G, Ernst A, Lazarte G, Romagnoli A, Sguassero Y, Miguez N, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections:

- 10-years experience in a children's hospital in the city of Rosario, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116: 119-25.
46. Zunino C, Vomero A, Pandolfo S, Gutiérrez C, Algorta G, Pérez MC, et al. Etiología y evolución de las infecciones osteoarticulares 2009-2015. Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereiro Rossell, Uruguay. *Rev Chilena Infectol.* 2017; 34: 235-42.
47. Rosanova MT, Beberían G, Bologna R, Giménez S, Sarkis C, Buchovsky A, et al. Estudio descriptivo de infecciones osteoarticulares en niños en tiempos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de la comunidad (SARM-Co). *Rev Chilena Infectol.* 2015; 32: 321-5.
48. Neto FCJ, Ortega CS, Goiano EO. Epidemiological study of osteoarticular infections in children. *Acta Ortop Bras.* 2018; 26: 201-5.
49. Paternina-de la Ossa R, do Prado SI, Cervi MC, Lima DAFS, Martinez R, Bellissimo-Rodrigues F. Is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) an emerging pathogen among children in Brazil? *Braz J Infect Dis.* 2018; 22: 371-6.
50. Alcobendas R, Remesal A, Murias S, Nuñez E, Calvo C. Outpatients with acute osteoarticular infections had favourable outcomes when they received just oral antibiotics without intravenous antibiotics. *Acta Paediatr.* 2018; 107: 1792-97.
51. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS). European Centre for Disease Prevention and Control. Consultado el 19/07/2021. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>.
52. Bakthavatchalam YD, Nabarro LEB, Ralph R, Veeraraghavan B. Diagnosis and management of Pantón-Valentine leukocidin toxin associated *Staphylococcus aureus* infection: an update. *Virulence.* 2017 Aug 7.
53. Takadama S, Yamagishi Y, Nakaminami H, Morishima T, Deie M, Mikamo H, Noguchi N. A case of acute septic arthritis of the hip joint caused by Pantón-Valentine leukocidin-positive ST772 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother.* 2019; 25: 212-14.

54. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 701-706.
55. Muttaiyah S, Coombs G, Pandey S, Reed P, Ritchie S, Lennon D, Roberts S. Incidence, risk factors, and outcomes of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections in Auckland, New Zealand. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 3470-4.
56. Kok, EY, Vallejo JG, Sommer LM, Rosas L, Kaplan SL, Hulten KG, McNeil JC. Association of vancomycin MIC and molecular characteristics with clinical outcomes in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* acute hematogenous osteoarticular infections in children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018, 62, e00084-18.
57. Couvé-Deacon E, Tristan A, Pestourie N, Faure C, Doffoel-Hantz V, Garnier F, et al. Outbreak of Panton-Valentine Leukocidin-Associated Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infection in a Rugby Team, France, 2010-2011. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 96–9.
58. Hewagama S, Spelman T, Woolley M, McLeod J, Gordon D, Einsiedel L. The epidemiology of *Staphylococcus aureus* and Panton-Valentine leucocidin (PVL) in Central Australia, 2006-2010. *BMC Infect Dis England.* 2016; 16: 382.
59. Ellington MJ, Hope R, Ganner M, Ganner M, East C, Brick G, et al. Is Panton-Valentine leucocidin associated with the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in the UK? *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 402–5.
60. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 43–54.
61. Bocchini CE, Hulten KG, Mason Jr EO, Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics.* 2006; 117: 433-40.

62. Albiński MK, Lutz N, Ceroni D, N'Dele D, Zambelli PY, Bregou A. Paediatric musculoskeletal infections with Panton-Valentine leukocidin. *Swiss Med Wkly*. 2018; 148: w14669.
63. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy ME, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 978-84.
64. Sheikh HQ, Aqil A, Kirby A, Hossain FS. Panton-Valentine leukocidin osteomyelitis in children: a growing threat. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015; 76: 18-24.
65. Falsen, EJ, E.Brorson, Enger EA. *Moraxella Kingii*: a rare cause of osteomyelitis. *Z. Kinderchir*.1977. 22: 186-89.
66. Chanal C, F Tiget, P Chapuis, D Campagne, M Jan, J Sirot. Spondylitis and osteomyelitis caused by *Kingella kingae* in children. *J Clin Microbiol*. 1987; 25: 2407-9.
67. Peltola H, Kallio MJ, Unkila-Kallio L. Reduced incidence of septic arthritis in children by *Haemophilus influenzae* type-b vaccination. Implications for treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80: 471-73.
68. Lundy DW, Kehl DK. Increasing prevalence of *Kingella kingae* in osteoarticular infections in young children 1998. *J Pediatr Orthop*. 1998; 18: 262-67.
69. Butler DF, Myers AL. Changing Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in Children..*Infect Dis Clin North Am*. 2018; 32: 119-28.
70. Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Bérard J, Vandenesch F, Freydiere AM. Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 377-81.
71. Gouveia C, Duarte M, Norte S, Arcangelo J, Pinto M, Correia C et al. *Kingella kingae* displaced *S. aureus* as the most common cause of acute septic arthritis in children of all ages. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Mar 2. Online ahead of print.

72. Olijve L, Amarasena L, Best E, Blyth C, van den Boom M, Bowen A et al. The role of *Kingella kingae* in pre-school aged children with bone and joint infections. *J Infect.* 2021; 83(3): 321-31.
73. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, Kaelin A, Scchrenzel 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: p. 301-4.
74. Samara E, Spyropoulou V, Tabard-Fougère A, Merlini L, Valaikaite R, Dhouib A, Manzano S, Juchler C, Dayer R, Ceroni D. *Kingella kingae* and Osteoarticular Infections. *Pediatrics.* 2019; 144: e20191509.
75. Valaikaite R, El Houmami N, Spyropoulou V, Braendle G, Ceroni D. *Kingella kingae*: from oropharyngeal carriage to paediatric osteoarticular infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16: 85-87.
76. Barbeito G, Guinda M, Cores O, Hernández M, Pardo F. Artritis neumocócica en población pediátrica. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30: 118-22.
77. Basmaci R, Bonacorsi S, Ilharreborde B, Doit C, Lorrot M, Kahil M et al. High respiratory virus oropharyngeal carriage rate during *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Future Microbiol.* 2015; 10: 9-14.
78. Pérez MG, Deschutter EV, Venuta ME, Mussini S, Isasmendi A, Reijtman V et al. Osteo-articular infections by *Kingella kingae* in children in a highly complex pediatric hospital: epidemiology and associated factors. *Rev Chilena Infectol.* 2020; 37: 157-162.
79. Starr KF, Porsch EA, Seed PC, Heiss C, Naran R, Scott L et al. *Kingella kingae* expresses four structurally distinct polysaccharide capsules that differ in their correlation with invasive disease. *PLoS Pathog.* 2016; 12: e1005944.
80. Kehl-Fie TE, St Geme JW 3rd. Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen *Kingella kingae*. *J Bacteriol.* 2007; 189: 430-6.
81. Spyropoulou V, Brändle G, Maggio ABR, Anderson R, Cherkaoui A, Renzi G et al. A transversal pilot study of oropharyngeal carriage of *Kingella kingae* in healthy children younger than 6 months. *World J Pediatr.* 2017; 13: 615-17.

82. Amit U, Flaishmakher S, Dagan R, Porat N, Yagupsky P. Age-dependent carriage of *Kingella kingae* in young children and turnover of colonizing strains. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014; 3: 160-62.
83. Weintraub A. Immunology of bacterial polysaccharide antigens. *Carbohydr Res.* 2003; 338: 2539-47.
84. Ceroni D, Cherkaoui A, Combercure C, Francois P, Kaelin A, Schrenzel J. Gouveia caused by *Kingella kingae* from those due to typical pathogens in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30: 906-9.
85. Slinger R, Moldovan I, Bowes J, Chan F. Polymerase chain reaction detection of *Kingella kingae* in children with culture-negative septic arthritis in eastern Ontario. *Paediatr Child Health.* 2016; 21: 79-82.
86. Wong M, Williams N, Cooper C. Systematic Review of *Kingella kingae* Musculoskeletal Infection in Children: Epidemiology, Impact and Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther.* 2020; 11: 73-84.
87. Capítulo 31: Neumococo. Comité asesor de vacunas. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>. Consultado el 21/07/2021.
88. Ibia EO, Imoisili M, Pikis A. Group A beta-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics.* 2003; 112(1 Pt 1): e22–e26.
89. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Peltola H. Acute haematogenous osteomyelitis in children in Finland. Finnish Study Group. *Ann Med.* 1993; 25: 545–54.
90. Bonhoeffer J, Haeberle B, Schaad UB, Heininger U. Diagnosis of acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis: 20 years experience at the University Children's Hospital Basel. *Swiss Med Wkly.* 2001; 131: 575–81.
91. Lemaître C, Ferroni A, Doit C, Vu-Thien H, Glorion C, Raymond J et al. Pediatric osteoarticular infections caused by *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31: 2773-81.
92. Section J, Gibbons SD, Barton T, Greenberg DE, Jo C-H, Copley LAB. Microbiological culture methods for pediatric musculoskeletal infection. *J Bone Jt Surg* 2015; 97: 441--49.

93. Suárez-Arrabal MC, Sánchez LA, Navarro ML, Santos MDM, Hernández T, Cercenado E, Saavedra-Lozano J Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes*: Changes in incidence and prognostic factors. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 91: 286-95.
94. Faden H, Grossi M, Acute osteomyelitis in children. Reassessment of etiologic agents and their clinical characteristics. *Am J Dis Child* 1991; 145:65–69.
95. Sánchez-Encinales V, Ludwig G, Tamayo E, García-Arenzana JM, Muñoz-Almagro C, Montes M. Molecular characterization of *streptococcus pyogenes* causing invasive disease in pediatric population in Spain. A 12-year Study. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 38: 1168-72.
96. Juncosa T, Guardiola C, Bosch J, Dopico E, Sanfeliu I, Sierra I. La infección neonatal tardía por *Streptococcus agalactiae* en el área de Barcelona (1996-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 574–578.
97. Wahba A, ElBeblawy R. Group B *Streptococcus* osteomyelitis in a healthy adolescent. *Cureus*. 2020; 12: e10798.
98. Montero R, Barbadillo F, Ansó S, Marrero M, Carpintero I, Sastre E, Alonso B. Sepsis neonatal por *Streptococcus agalactiae*. ¿Qué hacer? *Anal Esp Ped*, 1998; 48: 288-92.
99. Edwards MS, Baker CJ, Wagner ML, Taber LH, Barrett FF. An etiologic shift in infantile osteomyelitis: the emergence of the group B streptococcus. *J Pediatr* 1978; 93: 578–83.
100. Russ-Friedman C, Coates K, Torabi M, Palavecino EL, McNeil CJ. *Neisseria gonorrhoeae* septic arthritis with contiguous infection consistent with acute osteomyelitis. *Sex Transm Dis*. 2020; 47: e36-e38.
101. Li R, Hatcher JD. Gonococcal Arthritis. 2020 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
102. Silvagni-Gutiérrez H, Rodríguez-Fernández A, Toribio-Calvo B. Septic arthritis due to *Klebsiella oxytoca*. *Med Clin (Barc)*. 2017; 149: 132-33.
103. Hertting O, Gremark O, Källman O, Guler L, Bergström J. An infant with *Klebsiella oxytoca* septic arthritis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018; 51: 153-154.

104. Menard A, Harambat J, Pereyre S, Pontailier JR, Me´graud F, Richer O. First report of septic arthritis caused by *Klebsiella oxytoca*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3021e3.
105. Boulnois I, Gouron R, Pluquet E, Peltier F, Plancq MC, Deroussen F, Klein C. Late recurrence of an osteoarticular infection caused by *Klebsiella pneumoniae* in a child. *Arch Pediatr*. 2018; 25: 497-99.
106. Soria C, Nieto N, Villacís JE, Lainez S, Cartelle M. *Serratia marcescens* outbreak in Neonatal Intensive Care Unit: Guayaquil, Ecuador. *Rev Chilena Infectol*. 2016; 33: 703-5.
107. Voelz A, Müller A, Gillen J, Le C, Dresbach T, Engelhar S, Exner M et al. Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: clinical aspects, risk factors and management. *Int J Hyg Environ Health* 2010; 213: 79-87.
108. Gatto A, Lazzareschi I, Onesimo R, Iannotta R, Rigante D, Capossela L et al. Short therapy in a septic arthritis of the neonatal hip. *Ped Rep* 2019; 11:8161; 41-43.
109. Sreenivas T, Menon J. Neonatal septic arthritis in a tertiary care hospital: a descriptive study. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2016; 26: 477-81.
110. Deshpande SS, Taral N, Modi N, Singrakhia M. Corticosteroids for septic arthritis in children. Changing epidemiology of neonatal septic arthritis. *J Ort Surg* 2004; 12: 10–13.
111. Egan SC, LaSalle MD, Stock JA, Hanna K. Septic arthritis secondary to vesicoureteral reflux into single ectopic ureter. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13: 932–33.
112. Jackson MA, Nelson JD. Etiology and management of acute suppurative bone and joint infections in pediatric patients. *J Pediatr Orthop*. 1982; 2: 313.
113. Zhan C, Zhou B, Du J, Chen L. Clinical analysis of 17 cases of neonatal osteomyelitis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e14129.
114. Taj-Aldeen SJ, Rammaert B, Gamaletsou M, Sipsas N V, Zeller V, Roilides E, Kontoyiannis DP, Miller AO, Petraitis V, Walsh TJ, Lortholary O, International osteoarticular mycoses consortium. Osteoarticular infections



- caused by non-aspergillus filamentous fungi in adult and pediatric patients: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2078.
115. Koehler P, Tacke D, Cornely OA. Bone and joint infections by Mucorales, *Scedosporium*, *Fusarium* and even rarer fungi. *Crit Rev Microbiol.* 2016; 42: 158–71.
  116. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000; 79: 155–69.
  117. Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS ONE* 2009; 4: 5234.
  118. Maydana M, Cabanillas D, Regairaz L, Bastons S, Uriarte V, García M, Sosa MF, Vinuesa M, Del Palacio P, Morales J. Chronic granulomatous disease: multiple infections as clinical presentation. Pediatric case report. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116: e744-48.
  119. Gill AN, Muller ML, Pavlik DF, Eldredge JD, Johnston JJ, Eickman MM, Dehority W. Nontyphoidal salmonella osteomyelitis in immunocompetent children without hemoglobinopathies. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 910-12.
  120. Kurniawan A, Sitorus IP, Loho T, Hutami WD. A rare case of septic arthritis of the knee caused by *Salmonella typhi* with preexisting typhoid fever in a healthy, immunocompetent child - A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021; 78: 76-80.
  121. Kaplan J, Ikeda S, McNeil JC, Kaplan SL, Vallejo JG. Microbiology of osteoarticular infections in patients with sickle hemoglobinopathies at Texas Children's Hospital, 2000-2018. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38: 1251-53.
  122. AlFawaz T, Alzumar O, AlShahrani D, Alshehri M. Severity of *Salmonella* infection among sickle cell diseases pediatric patients: Description of the infection pattern. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2019; 6: 115-17.
  123. Gómez BO, Feito CR, Vázquez DG-G, Vega MG, García Viejo MÁ. Primary meningococcal septic arthritis case report and literature review of an unusual manifestation of meningococcal disease. *Bull Hosp Jt Dis.* 2019; 77: 140–5.

124. Straticiu S, Ignat A, Hanganu E, Lupu VV, Ciubara AB, Cretu R. Neisseria meningitidis Serogroup C Causing Primary Arthritis in a Child: Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ; 95: e2745.
125. Schaad UB. Arthritis in disease due to Neisseria meningitidis. *Rev Infect Dis*. 1980; 2: 880–8.
126. Chen Y, Huang Z, Fang X, Li W, Yang B, Zhang W. Diagnosis and treatment of mycoplasmal septic arthritis: a systematic review. *Int Orthop*. 2020; 44: 199-213.
127. Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Rheumatology* 1997; 36: 661–68.
128. Taylor-Robinson D, Gumpel JM, Hill A, Swannel J. Isolation of Mycoplasma pneumoniae from the synovial fluid of a hypogammaglobulinaemic patient in a survey of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 180–2.
129. Koo J, Deans GD. A Rare Case of Burkholderia cepacia complex Septic Arthritis. *Case Rep Infect Dis*. 2018: 6232760.
130. Jacobs RF, McCarthy RE, Elser JM: Pseudomonas osteochondritis complicating puncture wounds of the foot in children: A 10-year evaluation. *J Infect Dis*, 1989; 160: 657.
131. Hoshina Y, Nakao H, Yoshida M, Kubota M, Ishiguro A. Calcaneal osteomyelitis caused by Pseudomonas aeruginosa without foot injury. *Pediatr Int*. 202; 63: 601-2.
132. Al Yazidi LS, Hameed H, Isaacs D, Axt M, Kesson A. Enterobacter cloacae osteoarticular infection without risk factors: Case report and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2018; 54: 915—17.
133. Gómez-Reino FJ, Mateo I, Fuertes A, Gómez-Reino JJ. Brucellar arthritis in children and its successful treatment with trimethoprim-sulphamethoxazole (co-trimoxazole). *Ann Rheum Dis*. 1986; 45: 256-8.
134. Dashti AS, Karimi A. Skeletal involvement of Brucella meli-tensis in children: a systematic review. *Iran J Med Sci*. 2013; 38: 286-92.

135. Lemos AP, Domingues R, Gouveia C, de Sousa R, Brito MJ. Atypical bartonellosis in children: What do we know? *J Paediatr Child Health*. 2021; 57: 653-58.
136. Zafra MA, Rivero I. Tuberculosis. Guía ABE. Consultado el 26/07/2021. Disponible en: <https://www.guia-abe.es/temas-clinicos-tuberculosis>
137. Kritsaneepaiboon S, Andres MM, Tatco VR, Lim CCQ, Concepcion NDP. Extrapulmonary involvement in pediatric tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2017; 47: 1249-59.
138. Shah I, Dani S, Shetty NS, Mehta R, Nene A. Profile of osteoarticular tuberculosis in children. *Indian J Tuberc*. 2020; 67: 43-45.
139. Rasool MN. Osseous manifestations of tuberculosis in children. *J Pediatr Orthop*, 2001; 21:749–55.
140. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011; 7: 5-10.
141. Klein JD, Leach KA. Pediatric pelvic osteomyelitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46: 787 – 90.
142. Zvulunov A, Gal N, Segev Z. Acute hematogenous osteomyelitis of the pelvis in childhood: Diagnostic clues and pitfalls. *Pediatr Emerg Care* 2003; 19: 29 – 31.
143. Leroux J, Bernardini I, Grynberg L, Grandguillaume C, Michelin P, Ould Slimane M, et al. Pyogenic sacroiliitis in a 13-month-old child. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e1581.
144. Wang, G.; Xu, N.; Yang, L.; Zheng, F.; Sai, L.; Zhou, J.; Yang, S. Community acquired *Stenotrophomonas maltophilia* discitis: Diagnosis aided by shot gun metagenomic sequencing. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 81, 1–3.
145. Akinkugbe O, Stewart C, McKenna C. Presentation and investigation of pediatric bone and joint infections in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2019; 35: 700-4.
146. Bayram S, Bilgili F, Kırıl D, Yağcı TF, Yıldırım AM, Demirel M. Which inflammatory marker is more reliable in diagnosing acute septic arthritis in the pediatric population? *Pediatr Int*. 2021 Aug;63(8):889-94.
147. Pääkkönen M. Septic arthritis in children: diagnosis and treatment. *Pediatric Health Med Ther*. 2017 May 18; 8: 65-68.

148. Rutz E, Spoerri M. Septic arthritis of the paediatric hip--A review of current diagnostic approaches and therapeutic concepts. *Acta Orthop Belg* 2013; 79: 123-34.
149. Basmaci R, Ilharreborde B, Bonacorsi S, Kahil M, Mallet C, Aupiais C et al. Septic arthritis in children with normal initial C-reactive protein: clinical and biological features. *Arch Pediatr*. 2014 21: 1195-9.
150. Amaro E, Marvi TK, Posey SL, Benvenuti MA, An TJ, Dale KM, Lovejoy SA et al. C-reactive protein predicts risk of venous thromboembolism in pediatric musculoskeletal infection. *J Pediatr Orthop*. 2019; 39: e62-e67.
151. Mitchell PD, Viswanath A, Obi N, Littlewood A, Latimer M. A prospective study of screening for musculoskeletal pathology in the child with a limp or pseudoparalysis using erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and MRI. *J Child Orthop*. 2018; 12: 398-05.
152. 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; 81: 1662-70.
153. 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; 86: 1629-35.
154. Spyridakis E, Gerber JS, Schriver E, Grundmeier RW, Porsch EA, St Geme JW et al. Clinical features and outcomes of children with culture-negative septic arthritis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019; 8: 228-34.
155. Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E; Diretrizes panamericanas para el tratamiento de las osteomielitis e infecciones de tejidos blandos group. recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18: 526-34.
156. Høst B, Schumacher H, Prag J, Arpi M. Isolation of *Kingella kingae* from synovial fluids using four commercial blood culture bottles. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19: 608–11.
157. Yagupsky P. Diagnosis of *Kingella kingae* arthritis by polymerase chain reaction analysis. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 704–05.

158. Yagupsky P, Dagan R, Howard CW, Einhorn M, Kassis I, Simu A. High prevalence of *Kingella kingae* in joint fluid from children with septic arthritis revealed by the BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol.* 1992; 30: 1278–81.
159. Carter K, Doern C, Jo C-H, Copley LAB. The clinical usefulness of polymerase chain reaction as a supplemental diagnostic tool in the evaluation and the treatment of children with septic arthritis. *J Pediatr Orthop* 2016; 36: 167-72.
160. Mangalgi S, Sajjan A. Comparison of three blood culture techniques in the diagnosis of human brucellosis. *J Lab Physicians.*2014; 6: 14.
161. Navarro E, Escribano J, Fernández J, Solera J. Comparison of three different PCR methods for detection of *Brucella* spp. in human blood samples. *FEMS Immunol Med Microbiol.*2002; 34: 147-51.
162. Ciftci A, Ica T, Savasan S, Sareyyüoglu B, Akan M, Diker KS. Evaluation of PCR methods for detection of *Brucella* strains from culture and tissues. *Trop Anim Health Prod.* 2017; 47: 755-63.
163. Grossi O, Denoyel GA, Redon H, Caignon JM, Généreau T, de Fau-cal P. Challenges in the diagnosis of culture negative vertebral osteomyelitis in adults: case of *Bartonella henselae* infection. *Joint Bone Spine.* 2013; 80: 671-73.
164. Gravel J, Ceroni D, Lacroix L, Renaud C, Grimard G, Samara E et al. Association between oropharyngeal carriage of *Kingella kingae* and osteoarticular infection in young children: a case-control study. *CMAJ.* 2017; 189: E1107-11.
165. Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Cherkaoui A, Gesuele R, Combescure C, Lamah L, Manzano S, Hibbs J, Schrenzel J. Detection of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children by oropharyngeal swab PCR. *Pediatrics.* 2013; 131: e230-5.
166. El Houmami N, Bzdrenga J, Durand GA, Minodier P, Seligman H, Prudent E, et al. Molecular Tests That Target the RTX Locus Do Not Distinguish between *Kingella kingae* and the Recently Described *Kingella negevensis* Species. *J Clin Microbiol.* 2017; 55: 3113-22.

167. Burns JE, Graf EH. Closing the Brief Case: Disseminated *Neisseria gonorrhoeae* in an 18-Year-Old Female. *J Clin Microbiol*. 2018 ; 56: e00933-17.
168. O'Sullivan D, Linnane B, Mostyn A, Jonathan N, Lenihan M, O'Connell NH, Dunne CP. Detection of *Neisseria meningitidis* in a paediatric patient with septic arthritis using multiplexed diagnostic PCR targeting meningitis/encephalitis (ME). *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018 Mar 23; 17: 14.
169. Tang DL, Chen X, Zhu CG, Li ZW, Xia Y, Guo XG. Pooled analysis of T2 *Candida* for rapid diagnosis of candidiasis. *BMC Infect Dis*. 2019 Sep 11; 19: 798.
170. Fogel I, Amir, Bar-On, Harel. Dexamethasone Therapy for Septic Arthritis in Children. *Pediatrics*. 2015; 136: e776-82.
171. Illán-Ramos M, Guillén-Martín S, Prieto-Tato LM, Cacho-Calvo JB, González-Romo F, Francisco-González L et al. *Kingella kingae* as a common cause of arthritis septic in children. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31: 439- 42.
172. Williams N, Cooper C, Cundy P. *Kingella kingae* septic arthritis in children: recognising an elusive pathogen. *J Child Orthop*. 2014; 8: 91-95.
173. Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, Doit C, Vitoux C, Penneçot G et al. Comparison of clinical and biologic features of *Kingella kingae* and *staphylococcus aureus* arthritis at initial evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 902-04.
174. Roth J, Ravagnani V, Backhaus M, Balint P, Bruns A, Bruyn GA et al. OMERACT Ultrasound Group. Preliminary definitions for the sonographic features of synovitis in children. *arthritis care res (Hoboken)*. 2017; 69: 1217-23.
175. Mueller AJ, Kwon JK, Steiner JW, Mittal VS, Fernandes NJ, Jo CH, Lindsay EA, Copley LA. Improved magnetic resonance imaging utilization for children with musculoskeletal infection. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97: 1869-76.
176. de Graaf H, Sukhtankar P, Arch B, Ahmad N, Lees A, Bennett A et al. Duration of intravenous antibiotic therapy for children with acute

- osteomyelitis or septic arthritis: a feasibility study. *Health Technol Assess* 2017; 21: 1-164.
177. Castellazzi L, Mantero M, Esposito S. Update on the management of pediatric acute osteomyelitis and septic arthritis. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 855.
178. Villani MC, Hamilton EC, Klosterman MM, Jo C, Kang LH, Copley LAB. Primary septic arthritis among children 6 to 48 months of age: implications for pcr acquisition and empiric antimicrobial selection. *J Pediatr Orthop.* 2021; 41: 190—96.
179. Harik NS, Smeltzer MS. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 175–81.
180. Agarwal A, Aggarwal AN. Bone and joint infections in children: septic arthritis. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 825–33.
181. Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 760-68.
182. Panzer, J.D.; Brown, D.C.; Epstein, W.L.; Lipson, R.L.; Mahaffey, H.W.; Atkinson, W.H. Clindamycin levels in various body tissues and fluids. *J. Clin. Pharmacol. New Drugs* 1972,12, 259–62.
183. Campbell AJ, Dotel R, Blyth CC, Davis JS, Tong SYC, Bowen AC. Adjunctive protein synthesis inhibitor antibiotics for toxin suppression in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic appraisal. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 1–5.
184. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: Executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 285-92.
185. Gillet Y, Dohin B, Dumitrescu O, Lina G, Vandenesch F, Etienne J, et al. Osteoarticular infections with *Staphylococcus aureus* secreting Panton-Valentine leucocidin. *Arch Pediatr.* 2007; 14(Suppl 2): S102–7.
186. Di Pietro GM, Borzani IM, Aleo S, Bosis S, Marchisio P, Tagliabue C. Pediatric septic arthritis of the knee due to a multi-sensitive streptococcus pyogenes strain responsive to clindamycin-a case report. *Children (Basel).* 2021; 8: 189.

187. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJT, OM-SA Study group. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1201–10.
188. McNeil JC, Kaplan SL, Vallejo JG. The influence of the route of antibiotic administration, methicillin susceptibility, vancomycin duration and serum trough concentration on outcomes of pediatric staphylococcus aureus bacteremic osteoarticular infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36: 572-77.
189. Islam S, Biary N, Wrotniak B. Favorable outcomes with early transition to oral antibiotics for pediatric osteoarticular infections. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019; 58: 696-99.
190. Chou AC, Mahadev A. The use of C-reactive protein as a guide for transitioning to oral antibiotics in pediatric osteoarticular infections. *J Pediatr Orthop*. 2016; 36: 173-77.
191. Pendleton A, Kocher MS. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bone and joint infections in children. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23: 29-37.
192. Dich VQ, Nelson JD, Haltalin K. Osteomyelitis in infants and children. A review of 163 cases. *Am. J. Dis. Child*. 1975; 129: 1273–78.
193. Tornero E, De Bergua-Domingo JM, Domenech P, Soldado F, Torner F, Castellanos J, Soriano A, Knörr J. Knee arthritis in children: when can it be safely treated with needle joint aspiration? A Large Children's Tertiary Hospital Study. *J Pediatr Orthop*. 2019; 39: 130-35.
194. Weigl DM, Becker T, Mercado E, Bar-On E. Percutaneous aspiration and irrigation technique for the treatment of pediatric septic hip: effectiveness and predictive parameters. *J Pediatr Orthop B* 2016; 25: 514–9.
195. Kotlarsky P, Savit I, Kassis I, Eidelman M. Treatment of septic hip in a pediatric ED: a retrospective case series analysis. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 602–5.
196. Benvenuti MA, An TJ, Mignemi ME, Martus JE, Thomsen IP, Schoenecker JG. Effects of antibiotic timing on culture results and clinical outcomes in pediatric musculoskeletal infection. *J Pediatr Orthop* 2019;39:158–62.



197. Thompson RM, Gourineni P. Arthroscopic treatment of septic arthritis in very young children. *J Pediatr Orthop*. 2017; 37: e53-e57.
198. Alvares PA, Mimica MJ. Osteoarticular infections in pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96 Suppl 1: 58-64.
199. Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, et al. Pragmatic management of Panton-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38: 457–64.
200. Tuason DA, Gheen T, Sun D, Huang R, Copley L. Clinical and laboratory parameters associated with multiple surgeries in children with acute hematogenous osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 2014; 34: 565-70.
201. Jain MJ, Bradko V, Zhu H, Inneh I, Shinava VR. Pediatric osteoarticular infection: trend in surgically treated patients and association of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with requirement of secondary procedures. *J Pediatr Orthop B*. 2021; 30:579-84.
202. Yagupsky P. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 358–67.
203. Sáez-Llorens X, Mustafa MM, Ramilo O, Fink C, Beutler B, Nelson JD. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in synovial fluid of infants and children with suppurative arthritis. *Am J Dis Child*. 1990; 144: 353–56.
204. Farrow L. A systematic review and meta-analysis regarding the use of corticosteroids in septic arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015; 16: 241.
205. Harel L, Prais D, Bar-On E, Livni G, Hoffer V, Uziel Y, et al. Dexamethasone therapy for septic arthritis in children: results of a randomized double-blind placebo controlled study. *J Pediatr Orthop*. 2011; 31: 211–15.
206. 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: 883–88.
207. Qin YF, Li ZJ, Li H. Corticosteroids as adjunctive therapy with antibiotics in the treatment of children with septic arthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 2277-84.

208. Delgado-Noguera MF, Forero Delgadillo JM, Franco AA, Vazquez JC, Calvache JA. Corticosteroids for septic arthritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 11: CD012125.
209. Manz N, Krieg AH, Buettcher M, Ritz N, Heininger U. Long-term outcomes of acute osteoarticular infections in children. *Front Pediatr.* 2020; 8: 587740.
210. Iliadis AD, Ramachandran M. Paediatric bone and joint infection. *EFORT Open Rev.* 2017; 2: 7-12.
211. Vorhies JS, Lindsay EA, Tareen NG, Kellum RJ, Jo CH, Copley LA. Severity adjusted risk of long-term adverse sequelae among children with osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38:26–31.
212. Sukswai P, Kovitvanitcha D, Thumkunanon V, Chotpitayasunondh T, Sangtawesin V, Jeerathanyasakun Y. Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis in children: clinical characteristics and outcomes study. *J Med Assoc Thai.* 2011; 94(Suppl 3): S209–16.
213. Yuan HC, Wu KG, Chen CJ, Tang RB, Hwang BT. Characteristics and outcome of septic arthritis in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006; 39: 342–7.
214. Wang CL, Wang SM, Yang YJ, Tsai CH, Liu CC. Septic arthritis in children: relationship of causative pathogens, complications, and outcome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003; 36: 41–6.
215. Christiansen P, Frederiksen B, Glazowski J, Scavenius M, Knudsen FU. Epidemiologic, bacteriologic, and long-term follow-up data of children with acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: a ten-year review. *J Pediatr Orthop B.* 1999; 8:302–5.
216. Nunn TR, Cheung WY, Rollinson PD. A prospective study of pyogenic sepsis of the hip in childhood. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89: 100–6.
217. Pääkkönen M, Kallio PE, Kallio MJ, Peltola H. Does bacteremia associated with bone and joint infections necessitate prolonged parenteral antimicrobial therapy? *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015; 4: 174–77.
218. Gouveia C, Branco J, Norte S, Arcangelo J, Alves P, Pinto M, Tavares D. Acute haematogenous osteomyelitis in Lisbon: An unexpectedly high association with myositis and arthritis. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021: S1695-4033(21)00001-1.

219. McPherson DM. Osteomyelitis in the neonate. *Neonatal Netw* 2002; 21: 9-22.
220. Taplainen T, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M et al. Invasive Group A Streptococcal Infections in Children: A Nationwide Survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35: 123-28.
221. Arias-Constantí V, Trenchs-Sainz de la Maza V, Elvira Sanz-Marcos N, Amadeu Gené-Giralt C, Luaces-Cubells C. Enferm Infecc. Invasive disease by *Streptococcus pyogenes*: patients hospitalized for 6 years, *Microbiol Clin (Engl Ed)* 2018; 36: 352-56.
222. Ilharborde B. Sequelae of pediatric osteoarticular infection. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015; 101(Suppl 1): S129–37.
223. Samora JB, Klingele K. Septic arthritis of the neonatal hip: acute management and late reconstruction. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013; 21:632–41.
224. Hamilton EC, Villani MC, Klosterman MM, Jo C, Liu J, Copley LAB. Children with Primary Septic Arthritis Have a Markedly Lower Risk of Adverse Outcomes Than Those with Contiguous Osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am*. 2021; 103: 1229-37.
225. Betz RR, Cooperman DR, Wopperer JM, Sutherland RD, White JJ, Schaaf HW, et al. Late sequelae of septic arthritis of the hip in infancy and childhood. *J Pediatr Orthop*. 1990; 10: 365–72.
226. Hoswell RL, Johns BP, Loewenthal MR, Dewar DC. Outcomes of paediatric septic arthritis of the hip and knee at 1-20 years in an Australian urban centre. *ANZ J Surg*. 2019; 89: 562-66.
227. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Obando I et al. SEIP-SERPE-SEOP Consensus document on the treatment of uncomplicated acute osteomyelitis and septic arthritis. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82: 273.e1-273.e10.
228. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL et al; OVIVA Trial Collaborators. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med*. 2019; 380: 425-36.
229. Hernández MB, Suárez MDC, Villa Á, Zarzoso S, Navarro M, Santos MDM et al. *Kingella kingae* as the Main Cause of Septic Arthritis: Importance of Molecular Diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37: 1211-16.

230. Hamline MY, Speier RL, Vu PD, Tancredi D, Broman AR, Rasmussen LN, et al. Hospital-to-Home Interventions, Use, and Satisfaction: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018; 142: e20180442.
231. Bevan R, Grantham-Hill S, Bowen R, Clayton E, Grice H, Venditti HC, Stickland A, Hill CM. Sleep quality and noise: comparisons between hospital and home settings. *Arch Dis Child*. 2019; 104: 147-51.
232. Wilson ME, Megel ME, Enenbach L, Carlson KL. The voices of children: stories about hospitalization. *J Pediatr Health Care*. 2010; 24: 95-102.
233. Levi B, Borow M, Wapner L, Feldman Z. Home Hospitalization Worldwide and in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2019; 21: 565- 67.
234. Sartain SA, Maxwell MJ, Todd PJ, Haycox AR, Bundred PE. Users' views on hospital and home care for acute illness in childhood. *Health Soc Care Community*. 2001; 9: 108-17.
235. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, Gaboury I, Sampson M, Mohler 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; 2: 16.
236. Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 760-68.
237. Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. Oral treatment of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children. *Eur J Rheumatol*. 2018; 5: 147-48.
238. Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. The Contemporary Microbiology of Osteoarticular Infections in Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36: 621.
239. Alcobendas RM, Loza SM, Camba AR, Gascon CU, Rey CC. Sacroilitis in Preschool Children: A Case Series and Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e272-74.
240. Funk SS, Copley LA. Acute hematogenous osteomyelitis in children, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Orthop ClinNorth Am* 2017; 48: 199-208.

241. Pelkonen T, Roine I, Cruzeiro ML, Pitkäranta A, Kataja M, Peltola H. Slow initial  $\beta$ -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 613-21.
242. Tøttrup M, Bibby BM, Hardlei TF, Bue M, Kerrn-Jespersen S, Fuursted K, et al. Continuous versus short-term infusion of cefuroxime: assessment of concept based on plasma, subcutaneous tissue, and bone pharmacokinetics in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 67-75.
243. Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am.* 1995;79: 497-508.
244. Nungu KS, Larsson S, Wallinder L, Holm S. Bone and wound fluid concentrations of cephalosporins. Oral cefadroxil and parenteral cefuroxime compared in 52 patients with a trochanteric fracture. *Acta Orthop Scand.* 1995; 66 : 161-5.
245. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan A, Hasson J et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: a nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 639–43.
246. Belthur MV, Palazzi DL, Miller JA, Phillips WA, Weinberg J. A clinical analysis of shoulder and hip joint infections in children. *J Pediatr Orthop.* 2009; 29: 828-33.
247. Saisu T, Kawashima A, Kamegaya M, Mikasa M, Moriishi J, Moriya H. Humeral shortening and inferior subluxation as sequelae of septic arthritis of the shoulder in neonates and infants. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1784-93.
248. Bos CF, Mol LJ, Obermann WR, Tjin a Ton ER. Late sequelae of neonatal septic arthritis of the shoulder. *J Bone Joint Surg Br.* 1998; 80: 645-50.
249. Lejman T, Strong M, Michno P, Hayman M.J. Septic arthritis of the shoulder during the first 18 months of life. *Pediatr Orthop.* 1995; 15: 172-5.
250. Smith SP, Thyoka M, Lavy CB, Pitani A. Septic arthritis of the shoulder in children in Malawi. A randomised, prospective study of aspiration versus arthrotomy and washout. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:1167-72.

251. Henton JM, Dabis HS. Discitis and epidural abscess after dental extraction in a pediatric patient: a case report. *Pediatr Emerg Care*. 2009; 25(12): 862-64.
252. Grey NEO, Malone LJ, Miller AL, Carroll HF, Khalaf RT, Kramer RE et al. Magnetic resonance imaging findings following button battery ingestion. *Pediatr Radiol*. 2021; 51: 1856-66.
253. Gentile L, Benazzo F, De Rosa F, Boriani S, Dallagiaco G, Franceschetti G et al. A systematic review: characteristics, complications and treatment of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(2 Suppl): 117-28.
254. Yassa R, Khan T, Zenios M. Minimally invasive washout of the shoulder for septic arthritis in children: a new technique. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011; 93: 486.
255. Spaans AJ, Donders CML, Bessems JHJMG, van Bergen CJA. Aspiration or arthrotomy for paediatric septic arthritis of the shoulder and elbow: a systematic review. *EFORT Open Rev*. 2021 10; 6: 651-57.
256. Pääkkönen M, Peltola H, Kallio M, Kallio P. Pediatric septic shoulder arthritis. Is routine arthrotomy still necessary? *Duodecim*. 2011; 127: 716-9.



