



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“MODELO PREDICTIVO DE COMPLICACIONES EN PACIENTES
DE UNO A 60 MESES DE EDAD CON OSTEOMIELITIS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALIDAD EN**

PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. NADIA SANDOVAL GARÍN

TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL

ASESORES METODOLÓGICOS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

CIUDAD DE MEXICO

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE LA TESIS

**MODELO PREDICTIVO DE COMPLICACIONES EN PACIENTES DE UNO A 60
MESES DE EDAD CON OSTEOMIELITIS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA**

**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA:**

**DR. JOSE N. REYNES MANZUR.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.**


**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**


**DRA. PATRICIA SALAZAR SIMENTAL
TUTOR DE TESIS.**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESORES METODOLÓGICOS.**

ÍNDICE.

1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. JUSTIFICACIÓN.
4. OBJETIVOS:
 - General
 - Específicos.
5. MATERIAL Y MÉTODO.
 - Tipo de estudio:
 - Universo de estudio:
- a. Criterios de inclusión.
- b. Criterios de exclusión.
 - Tamaño de la muestra.
 - Variables
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.
8. CONCLUSIONES.
9. BIBLIOGRAFÍA.
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ANEXOS

1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares engloban distintos tipos de procesos que afectan al hueso de forma primaria, dividiéndose en osteomielitis o artritis sépticas dependiendo del sitio al que se extiende la infección.

La osteomielitis es una infección local o generalizada del hueso; la palabra proviene de la raíz *osteon* (hueso) y *myelo* (médula), combinadas con *itis* (inflamación), para definir el padecimiento clínico donde el periostio, el hueso compacto y la médula se infectan por bacterias u hongos y con menor frecuencia por parásitos o micobacterias (1). Éste es un padecimiento del cual existe evidencia desde la era paleozoica con el reporte de un Paletrodón con fractura de radio y un Edafosauro con doble fractura de peroné y una vertebral; todas acompañadas de un proceso infeccioso local ahora conocido como osteomielitis. (2)

Existen reportes posteriores de esta entidad que se remontan a la época de Hipócrates (460-370 a.C.), donde se mencionan procesos de infección después de una fractura ósea, aunque el cuadro clínico de la osteomielitis hematógena aguda se reconoció mucho más tarde. En 1773 fue descrito por Bromfield como un hueso que "puede volverse ariado, primero en sus partes internas y en las heridas externas, así como en un estado viciado de los fluidos animales a lo que denominó como " Abcessus en la médula ". En 1831 Smith, el primer Profesor de Cirugía en la Universidad de Yale, observó que "una gran mayoría de pacientes sobrevivían al ataque, aunque con un largo confinamiento, sufrimiento prolongado y gran emaciación. Sin embargo, en algunos casos, la enfermedad es fatal ".

A partir de 1839 la investigación acerca de este proceso infeccioso comenzó a ser de mayor interés y fue Francis A. Waldvogel uno de los pioneros al hacer una revisión del tema y además propuso la clasificación que hasta el momento sigue en uso. En 1948, un paper de Royal Hospital for Sick Children en Glasgow, ilustra dramáticamente los beneficios de la penicilina, que gradualmente estuvo disponible en la década de 1940; pero fue hasta 1959 que Trueta hizo una importante contribución a nuestra comprensión de la osteomielitis hematógena aguda

cuando reconoció tres tipos basados en el suministro de sangre del hueso; describe dos tipos en pacientes pediátricos el primero donde la inflamación causó un daño severo y a menudo permanente, a la epífisis y la metáfisis con un involucro grande, pero solo se generó un daño transitorio al tallo y la segunda donde había un daño cortical extenso con la formación de un involucro, pero era raro que hubiera daño permanente en la placa de crecimiento aparte de un poco de estimulación del crecimiento y finalmente una vista únicamente en pacientes adultos donde la osteomielitis aguda de los huesos largos es rara y la corteza se absorbe en lugar de crear un sequestro. (3)

EPIDEMIOLOGÍA

La osteomielitis aguda es una enfermedad poco frecuente en la infancia con una incidencia anual en menores de 13 años entre 1/5.000 y 1/10.000 pero de gran relevancia, dadas sus potenciales secuelas. Afecta principalmente a menores de 5 años (50% de los casos), con un pico de incidencia reportado a los 3 años. La osteomielitis es poco frecuente durante las primeras cuatro semanas de vida, su incidencia durante esta etapa es de 1 a 3 pacientes por cada 1,000 admisiones a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. La osteomielitis neonatal tiene una relación 1.6:1 en el varón y es más frecuente en los pacientes prematuros. (1)

Tabla 1. Frecuencia de osteomielitis en pacientes neonatales

Hueso	Frecuencia
Fémur	39%
Húmero	18%
Tibia	14%
Radio	5%

En México se estima una frecuencia de osteomielitis crónica de 1 en 500 casos con mayor prevalencia en estados del sur como Guerrero, Oaxaca, Veracruz y Chiapas lo cual está directamente relacionado con los factores de riesgo (carencias nutricionales las cuales confieren un estado de inmunosupresión), se observa una variación estacional con el índice de ingresos hospitalarios por osteomielitis que alcanza su pico a fines del verano y el otoño. (4)

La localización más común es la metáfisis de los huesos largos de los miembros inferiores (90%), seguido de afectación de los huesos del miembro superior (8%) (5), en la tabla 1 se muestran las presentaciones por orden de frecuencia en la población neonatal y en la tabla 2 se muestran las incidencias reportadas de presentación en pacientes pediátricos. Reportes latinoamericanos muestran que el 76% de los pacientes tiene un traumatismo previo. El grupo etáreo más afectado es el escolar en 45% con predominio del sexo masculino 1.3:1 se reporta que de los 8 a los 18 meses las conexiones vasculares entre la metáfisis, epífisis y la placa cartilaginosa en crecimiento proporcionan una barrera contra la infección lo que hace poco frecuente la patología a esta edad. (6)

Tabla 2. Distribución de la osteomielitis.

Sitio	Incidencia (%)	Sitio	Incidencia (%)
Fémur	27	Vertebra	3.8
Tibia	26	Fíbula	3.7
Pelvis	9.2	Mano	2.0
Húmero	8.1	Clavícula	0.8
Pie	7.7	Costilla	0.6
Antebrazo	4.8	Patela	0.2
Calcaneo	4.6	Otro	1.6

CLASIFICACIÓN

Se clasifica como aguda o crónica dependiendo de los hallazgos histopatológicos más que del tiempo de evolución; cuando los cambios son únicamente inflamatorios en el hueso corresponde a una etapa aguda, lo cual tiene relación con un cuadro clínico que se presenta luego de dos semanas de la infección. La osteomielitis crónica se define por cambios osteonecróticos en la muestra de patología que ocurren seis semanas después del inicio de la infección. (7)

Actualmente los conocimientos acerca de esta patología son bastos sin embargo, debido a la invasión que representa la toma de muestra para biopsia ósea, generalmente se clasifica en tres tipos teniendo en cuenta su patogenia, la clasificación que más se utiliza es la de Waldvogel aquí descrita: (8)

1. Osteomielitis hematógica, esta es la forma más frecuente de presentación en la infancia, son el resultado de una bacteriemia sintomática o asintomática.
2. Osteomielitis secundaria a un foco contiguo de infección, generalmente se presenta después de un traumatismo abierto, herida penetrante, herida postquirúrgica infectada, tras el implante de una prótesis, o secundario a una infección subyacente como celulitis; ésta es una forma menos frecuente de presentación en los niños que la anterior.
3. Osteomielitis secundaria a insuficiencia vascular muy rara en la infancia y cobra mayor importancia en adultos con procesos crónicos como diabetes mellitus debido a la microangiopatía que con frecuencia presentan estos pacientes.

Existe una tercera forma para clasificar a la osteomielitis que es con el Sistema de Estadificación de Cierny-Mader para Osteomielitis de Huesos Largos que establece 12 grupos, considera la localización anatómica y la situación del huésped, fue desarrollada para guiar el manejo quirúrgico por lo que no se utiliza por el médico general o pediatra (8).

Localización anatómica

Estadio 1: Osteomielitis medular

Osteomielitis medular denota infección confinada a la superficie intramedular del hueso. La osteomielitis hematógica y las trabéculas intramedulares infectadas son ejemplos de este tipo anatómico.

Estadio 2: Osteomielitis superficial

La osteomielitis superficial es una infección real contigua de hueso, que se produce cuando una superficie necrótica infectada expuesta del hueso se encuentra en la base de una herida de tejidos blandos.

Estadio 3: Osteomielitis localizada

Osteomielitis localizada generalmente se caracteriza por engrosamiento, secuestro cortical que se puede remover quirúrgicamente sin comprometer la estabilidad ósea.

Estadio 4: Osteomielitis difusa

Osteomielitis difusa es un proceso que generalmente requiere una resección del hueso intercalado para detener el proceso de la enfermedad. La osteomielitis difusa incluye las infecciones con una pérdida de estabilidad ósea, ya sea antes o después de la cirugía de desbridamiento.

Clase fisiológica del huésped

Clase A. Indica un huésped normal.

Clase B. Indica un huésped con compromiso sistémico, compromiso local o ambos.

Clase C. Indica un huésped en quién la morbilidad del tratamiento es peor que la impuesta por la propia enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de las osteomielitis son de origen hematógeno y son el resultado de una bacteriemia sintomática o asintomática. Por lo tanto, es importante recordar las puertas de entrada (principalmente el tracto respiratorio) al torrente sanguíneo para los patógenos que causan infecciones osteoarticulares en pacientes pediátricos.

Los microorganismos se pueden encontrar en pequeñas gotas suspendidas en el aire por lo que la flora normal de la orofaringe de los pacientes pediátricos y de sus cuidadores primarios, contiene una gran población de bacterias comunes que actúan como antagonistas contra la invasión de microorganismos potencialmente patógenos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae tipo b (Hib)*, *Neisseria meningitidis* o incluso *Staphylococcus aureus*.

La progresión de la infección está condicionada por tres factores fundamentales que son el estado inmunológico del huésped, la vascularidad misma que depende de la edad del paciente, el hueso y segmento afectado y las características del agente infeccioso.

El estado inmunológico del paciente depende primero de la edad ya que los pacientes prematuros tienen un sistema inmunológico inmaduro en comparación incluso a un paciente

recién nacido de término. La inmunidad celular y humoral de éstos no está completamente desarrollada (la actividad fagocítica, la síntesis de las inmunoglobulinas, la actividad del complemento o la función de los linfocitos) por lo que son los más propensos a desarrollar infecciones, además de que durante el periodo intrauterino no existe un estímulo inmunológico significativo que active las reacciones inmunitarias preventivas, la capacidad fagocítica en el neonato también es menor; esto, aunado a un fenotipo inmaduro de las células presentadoras de antígeno, condiciona las respuestas inmunológicas pobres en calidad y en cantidad. Las células dendríticas muestran un fenotipo inmaduro, debido a la ausencia de CD80 y CD86, entre otros marcadores; también depende del estado de salud del paciente donde enfermedades como inmunodeficiencias primarias o adquiridas confieren características especiales a diferentes microorganismos.

Respecto a la vascularidad del hueso afectado, es importante recordar que en las etapas de neonato y lactante los huesos largos son nutridos a través de vasos metafisarios y epifisarios y posteriormente las metáfisis están vascularizadas a partir de vasos transepifisarios, que atraviesan las epífisis, llegando al espacio articular, lo que explica que los lactantes y niños pequeños tengan mayor riesgo de desarrollar una artritis aguda como complicación de una osteomielitis como se observa en la figura 1.

La infección hematógena de los huesos largos inicia desde los capilares dilatados de la metáfisis adyacente hasta la placa del cartílago en crecimiento (fisis); en esta zona, la sangre fluye lentamente y proporciona a las bacterias el medio ideal para multiplicarse y formar abscesos. Cuando el proceso infeccioso se localiza en este sitio, ocurre la invasión directa y lisis de la placa del cartílago en crecimiento; desde los vasos metafisarios hasta los transfisarios que atraviesan el cartílago o bien, una ruptura lateral hacia afuera de la corteza; involucrando la articulación, espacio subperióstico o alrededor de los tejidos blandos.

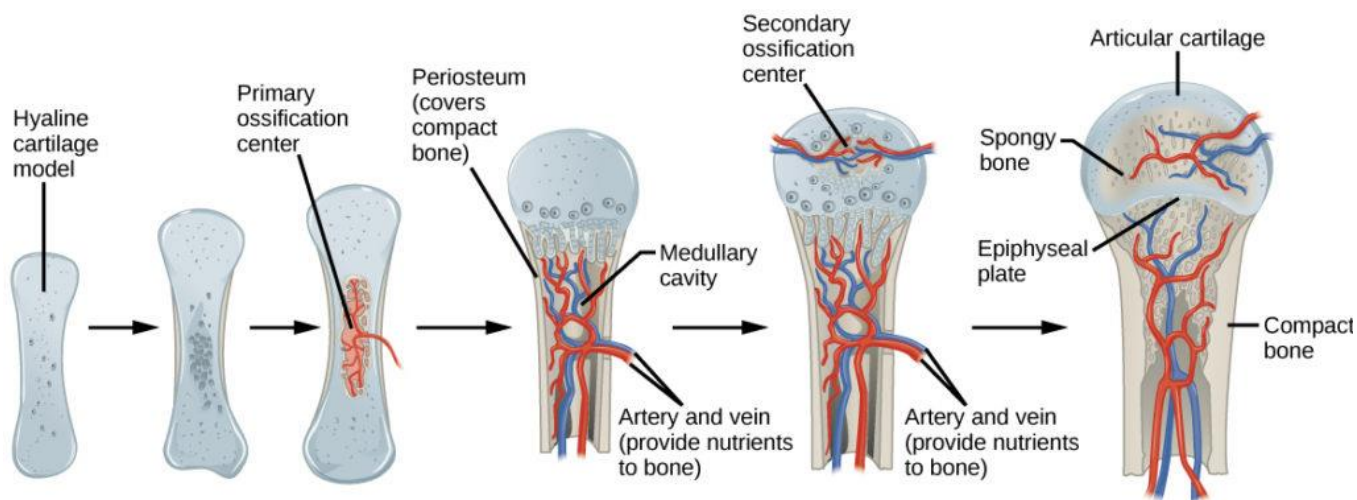


Figura 1. Crecimiento y vascularidad ósea.

OpenStax, CB. (2013). Process of endochondral ossification. [Figure 38-2.06] Recuperado de <https://n9.cl/1l0a>

Los grandes espacios vasculares y la delgada estructura esponjosa de la corteza metafisaria permiten la descompresión temprana del absceso primario hacia el espacio subperióstico lo que hace poco probable que la médula ósea se afecte.

Después de la ruptura en el espacio subperióstico, el absceso se diseca rápidamente por encima del periostio, laxamente unido, con subsiguiente afectación de la longitud y circunferencia del hueso. La presión se incrementa por el pus acumulado; por lo tanto, puede haber descompresión del periostio hacia los tejidos circundantes y formar un absceso subcutáneo.

La comunicación entre el sitio original de osteomielitis y el espacio subperióstico previene la necrosis y la extensión de la infección por el hueso (proceso frecuente en los niños mayores). Por el contrario, el secuestro cortical es menos común en los lactantes, ya que el aporte sanguíneo hacia el hueso es elevado y se absorbe completamente cuando llegan a formarse. La eficiente vasculatura y fertilidad de la capa interna del periostio favorece el desarrollo temprano y formación profusa de hueso nuevo, lo que permite la reestructuración en un periodo muy corto después de controlar el proceso infeccioso.

ETIOLOGÍA

En el decenio de 1930 *Streptococcus spp.* fue el microorganismo responsable de las septicemias neonatales y una de las causas relativamente frecuentes de osteomielitis. Con el paso del tiempo disminuyó la septicemia por *Streptococcus* hemolíticos, pero aumentó la incidencia de osteomielitis por *Staphylococcus aureus*. En la década de 1970 la septicemia por *Streptococcus B* se asoció con elevado número de infecciones del hueso. Ambos microorganismos permanecen como la causa más común de osteomielitis neonatal con predominio en el *Streptococcus* del grupo B en la mayoría de las series (8)

En pacientes mayores de un mes de edad, los patógenos gramnegativos como *S. aureus* es visto como el patógeno más frecuente y es responsable del 70-90% de las osteomielitis hematógenas agudas en niños con un aumento progresivo en la descripción de casos secundarios a *S. aureus* resistente a oxacilina (SAOS), incluidos los productores de leucocidina de Panton-Valentine (PVL), lo que cobra gran importancia ya que tienen una presentación más grave, más complicaciones y requieren un tratamiento más agresivo que las debidas a *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA) (5) volviéndolo el más estudiado y por lo tanto el que ha sido utilizado como modelo para estudiar la fisiopatología de la osteomielitis. (9).

S. aureus es un patógeno altamente desarrollado y eficiente de huesos y articulaciones humanas. Expresa numerosas proteínas superficiales que median la adherencia a los componentes de la matriz ósea (fibronectina), laminina, colágeno y sialoglicoproteína ósea, éstas se conocen como adhesinas o MSCRAMM (componentes de la superficie microbiana que reconocen las moléculas de la matriz adhesiva). Algunas cepas de *S. aureus* son capaces de sobrevivir intracelularmente en osteoblastos cultivados, a veces en un estado metabólicamente inactivo (y por lo tanto tolerante a los antibióticos). Éstas se conocen como variantes de colonias pequeñas. Además, *S. aureus* puede formar biopelículas sobre materiales extraños que actúan como sitios santuarios, de modo que está relativamente protegido de los agentes antimicrobianos y de la respuesta inmune del huésped.

Otros agentes etiológicos, incluyen *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae tipo b (Hib)* que fue una causa frecuente de osteomielitis infantil, pero su prevalencia disminuyó después de la introducción de la vacuna conjugada Hib; los estafilococos coagulasa negativos se reportan especialmente en infecciones asociadas a la

colocación de implantes ortopédicos, *Kingella kingae* que en algunas series es la principal causa bacteriana de osteomielitis en niños de entre 6 y 48 meses (30% a 93.8% de todos los OAI con cultivo positivo) (10).

La osteomielitis ocasionada por bacilos gramnegativos entéricos, especialmente *Salmonella spp.* se debe sospechar en sujetos con enfermedad de células falciformes, otras como *E. coli*, *Proteus sp.* *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas sp.* son menos frecuentes, con una incidencia total de 10% (4) (8)

Finalmente organismos como *Mycobacterium tuberculosis*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* y hongos como *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Blastomyces* y *Candida*, son causas inusuales de osteomielitis que generalmente se observan en pacientes con factores de riesgo específicos, que viajan o residen en regiones geográficas en las que los patógenos son endémicos o bien en aquellos que tienen algún grado de inmunosupresión ya sea primaria o adquirida. (11)

Edad	Microorganismo
0-2 meses de edad	Staphylococcus aureus Streptococcus agalactie Bacilos gram-negativos Cándida
2 meses a 5 años	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes Streptococcus pneumoniae Kingella Kingae Haemophilus influenza tipo b (pacientes no vacunados)
Niños mayores de 5 años	Staphylococcus aureus

	Streptococcus pyogenes B
	Neisseria gonorrhoeae

Tabla 1. Agentes etiologicos frecuentes por grupo etario en pacientes pediátricos

En los casos de osteomielitis crónica causados por diseminación de un foco contiguo, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Escherichia coli* pueden ser aislados con mayor frecuencia y siempre se debe tener en cuenta que las infecciones crónicas son polimicrobianas incluyendo agentes anaerobios, micobacterias y hongos (8) (4).

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los niños y adolescentes con osteomielitis hematógena presentan un historial de dolor óseo durante varios días, este es constante y progresivo; en pacientes menores a menudo es difícil detectar la ubicación del dolor, mientras que en los niños mayores, por lo general, es más localizado. La mayoría de las veces el dolor conduce a la limitación de los arcos de movimiento del segmento involucrado y debido a que las localizaciones más frecuentes son fémur distal y tibia proximal, los pacientes presentan incapacidad para caminar de manera adecuada o bien se niegan a hacerlo, pacientes menores pueden mostrar alteraciones o cambios en el gateo o la bipedestación. (9)

Es importante tener en cuenta que la inmovilidad exagerada de la articulación aunado a una falta de sensibilidad en el punto sobre las metáfisis sugieren una artritis séptica en lugar de o de manera concomitante con un proceso de osteomielitis.

Los signos clásicos de inflamación (enrojecimiento, aumento de la temperatura local e incremento de volumen) no aparecen a menos que la infección haya progresado a través de la corteza metafisaria hacia el espacio subperióstico y por lo general este proceso tarda dos semanas en instaurarse. Tal progresión es más común y con mayor velocidad en lactantes y niños pequeños que tienen una corteza ósea más delgada. (9) (8)

También se pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre, letargia e irritabilidad; la fiebre suele ceder 48 horas después de iniciar el tratamiento antibiótico aunque puede durar hasta tres días (5).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es principalmente clínico con base en el inicio rápido y la localización de los síntomas; el paciente puede referir síntomas sistémicos como fiebre, letargo e irritabilidad y el examen físico debe centrarse en la identificación de hallazgos comunes, como eritema, edema de los tejidos blandos o derrame articular, disminución del rango de movimiento articular y sensibilidad ósea.

Una vez que se cuenta con esta sospecha clínica la identificación de una infección bacteriana se puede apoyar con diferentes pruebas de laboratorio y gabinete.

De manera rutinaria ante toda sospecha de osteomielitis se debe obtener una biometría hemática completa con diferencial así como valores séricos de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), con el fin de evitar las punciones y por lo tanto la sobreinfección, se debe tomar de manera inicial una muestra para hemocultivo (12) (13) (8).

Los valores de corte son los siguientes.

- Leucocitosis > 12 mil (sólo está presente en el 36%)
- VSG > a 20 mm/h
- PCR > 10 mg/L

La combinación de elevación de VSG > 20 mm/h y PCR > 10mg/L tiene una sensibilidad del 95% sin embargo son poco específicas. (12)

La osteomielitis crónica suele estar asociada a valores más bajos tanto de VSG como de PCR sin embargo está descrito que valores de PCR menores de 5 mg/l descartan osteomielitis crónica. (14) Los estudios de laboratorio tanto PCR como VSG son indicadores de respuesta al tratamiento.

Dentro de los auxiliares diagnósticos de gabinete, de primer instancia se cuenta con las radiografías simples, son esenciales para excluir otros diagnósticos como fracturas o un

proceso maligno; en éstas se puede observar edema de los tejidos blandos en los primeros días del cuadro y la osteopenia o las lesiones osteolíticas por destrucción del hueso generalmente no son visibles sino hasta dos a tres semanas después del inicio de los síntomas cuando el 30% de la cortical o el 70% del hueso esponjoso están comprometidos (15). Por esta razón, la utilidad de las radiografías simples para el diagnóstico se limita a los pacientes con síntomas prolongados sin embargo, ante sospecha de osteomielitis se debe de buscar de manera intencionada cambios radiográficos de infección (16) como:

- Aumento de tejidos blandos (evidente las 72 hrs de infección).
- Reacción perióstica (evidente a partir de la segunda semana de infección).
- Elevación perióstica (sugiere un absceso subperióstico).
- Ensanchamiento de corticales (evidente a partir de la segunda semana de infección).
- Lesiones líticas (evidente a partir de la segunda semana de infección).
- Esclerosis (evidente a partir de la cuarta semana de infección).
- Secuestro (evidente en osteomielitis crónica).
- Involucro (evidente en osteomielitis crónica).
- Fracturas patológicas.

Otras técnicas de imagen para el diagnóstico son la gammagrafía ósea con tecnecio-99m difosfonato que permite realizar un estudio de todo el cuerpo y cobra mayor relevancia en pacientes donde el dolor no es muy localizado debido a la edad o bien si se sospecha osteomielitis multifocal, tiene una sensibilidad de más del 90% sin embargo; necesita exposición a radiaciones ionizantes y reportes recientes informan que en casos de osteomielitis por *S. aureus* adquirida en la comunidad se establecía el diagnóstico en sólo el 53% de los niños con la enfermedad. (9) (15)

Otra opción es la tomografía computarizada ya que proporciona información anatómica específica sobre el estado de la infección, puede detectar secuestro (indicativo de osteomielitis crónica) y gas intraóseo, puede definir abscesos subperiósticos al igual que la resonancia magnética lo que permite el drenaje temprano del absceso, éste último con la ventaja de

proporcionar más detalles anatómicos se convierte en el estudio de elección para el diagnóstico en pacientes pediátricos, tiene una sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 82-100% y el 75-96%, respectivamente (9).

Finalmente existen estudios que sugieren que la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) puede ser una alternativa útil para el diagnóstico en adultos, particularmente cuando se combina con la tomografía computarizada sin embargo, ésta no se ha examinado adecuadamente en el contexto específico del paciente pediátrico. La importancia de los estudios de extensión es que ayudan a delimitar la extensión de la infección, daño óseo, compromiso del segmento, capacidad para tolerar carga, compromiso de segmentos adyacentes y tejidos blandos así como determinar el sitio idóneo para realizar la biopsia. (17)

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son: erradicar la infección, limitar el proceso inflamatorio causante de la destrucción ósea y restablecer la función (18); la piedra angular del tratamiento recae en los antibióticos específicos para el agente aislado administrados por largo plazo (19), sin embargo un gran número de estos pacientes requiere tratamiento quirúrgico (18) (20).

La elección de la terapia con antibióticos debe determinarse por cultivo y resultados de susceptibilidad, si es posible. Históricamente, la práctica estándar para los niños era recibir antibióticos intravenosos en el hospital durante 4 a 6 semanas, actualmente la mayoría de los niños requieren un tratamiento más corto de antibióticos intravenosos, seguido de 3 a 4 semanas de terapia oral dirigida; hay reportes que la terapia con cuatro días de antibióticos parenterales seguida de antibióticos orales durante un total de cuatro semanas previene la recurrencia en niños que no tienen una patología subyacente grave, no así en niños inmunocomprometidos, en quienes la transición a antibióticos orales se debe retrasar y el tratamiento debe continuar por al menos seis semanas según la respuesta clínica. Las tasas de recurrencia son más altas en esta población.

Los regímenes antibióticos para el tratamiento empírico de la osteomielitis aguda, particularmente en niños, deben incluir un agente dirigido contra *S. aureus*. La terapia parenteral

a largo plazo es tan efectiva como la transición a medicamentos orales, tiene tasas de recurrencia similares pero con un aumento de los efectos adversos. (8)

Los antibióticos que han demostrado ser eficaces contra las infecciones de los huesos y articulaciones por *S. aureus* incluyen nafcilina, clindamicina, cefalosporinas de primera generación y vancomicina. Si el MRSA no es una preocupación (sitios donde se tenga un reporte $\leq 10\%$ CA-MRSA determinado por antibiograma local), la terapia empírica para niños a partir de los 3 meses de edad y mayores debe ser una penicilina antiestafilocócica (nafcilina y oxacilina) o bien una cefalosporina de primera generación como la cefazolina.

Estos agentes son efectivos no solo contra el MSSA sino también contra *S. pyogenes* y *K. kingae*. Desafortunadamente, la aparición creciente del MRSA entre los aislamientos asociados con la comunidad tiene opciones de tratamiento limitadas quitando de las opciones a los antibióticos β -lactámicos. En comunidades con un 10% o más de CA-MRSA, se recomienda utilizar vancomicina o clindamicina (si las tasas locales de resistencia a la clindamicina son $\leq 25\%$) son la primera elección en el tratamiento empírico; teniendo en cuenta que la vancomicina y clindamicina no son activos contra *K. kingae*.

Si *K. kingae* es de particular preocupación en un área con MRSA significativo, se debe considerar la terapia con cefazolina además de la terapia empírica MRSA adecuada. También se debe enfatizar que si los cultivos son positivos el tratamiento antimicrobiano se debe ajustar de acuerdo con la susceptibilidad del organismo causante.

En la actualidad se han buscado nuevas terapias que permitan alcanzar concentraciones de antibiótico más altas en tejido óseo sin la necesidad de la aplicación vía sistémica (21), para lo cual se ha recurrido al uso de espaciadores cementados (18); sin embargo este tratamiento no ha demostrado una adecuada liberación de antibiótico en cuanto a dosis y tiempo (22), además de requerir de dos intervenciones quirúrgicas. En adultos se ha recurrido a la aplicación de sulfato cálcico el cual tiene varias ventajas en relación al cemento óseo ya que la gama de antibióticos con la que puede ser mezclado es mucho mayor ya que al no elevar su temperatura durante la preparación no requiere de antibióticos termoestables (23), también se ha demostrado que permite la liberación de antibióticos de manera más eficiente libera 100 veces más antibiótico que el cemento medicado con lo que se alcanzan concentraciones óseas 10

veces por arriba de la concentración mínima inhibitoria además de no requerir un segundo tiempo quirúrgico para retirarlo ya que en un lapso promedio de 60 días más del 90% del sulfato cálcico se habrá disuelto de manera gradual permitiendo la angiogénesis y formación de tejido ya sea óseo o fibroso con lo cual se logran controlar de mejor manera los espacios muertos (24).

Su aplicación en adultos ha demostrado que es seguro y permite la aplicación de antibiótico local a concentraciones de hasta 6 g de vancomicina sin presentar reacciones adversas o complicaciones sistémicas (23) (25).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La osteomielitis hematógena aguda pediátrica, a pesar de ser un padecimiento antiguo y ampliamente estudiado, demuestra una gran variabilidad en la presentación clínica y la respuesta al tratamiento. Esta patología es difícil de reconocer en las fases precoces de la enfermedad, y en muchos casos plantean problemas tanto en el diagnóstico como en el manejo terapéutico, médico y quirúrgico. El momento del desarrollo infantil en el que se produce favorece que se puedan lesionar tanto el cartílago de crecimiento como las articulaciones, pudiendo ser causa de secuelas permanentes. Es por tanto muy importante que los pediatras reconozcan los signos y síntomas de infección osteoarticular para establecer un diagnóstico y tratamiento precoces que permitan la curación sin secuelas de esta patología.

La osteomielitis generalmente requiere un período inicial de evaluación y manejo intrahospitalario prolongados y la mayoría de los pacientes que son tratados de manera adecuada tienen una remisión pronta del cuadro. El tratamiento de la osteomielitis hematógena aguda ha cambiado significativamente en los últimos años. Históricamente, la práctica estándar para los niños era recibir antibióticos por vía intravenosa en el hospital durante 4 a 6 semanas, mientras que ahora la mayoría de los niños se tratan de manera efectiva con un tratamiento mucho más corto de antibióticos por vía intravenosa, seguido de 3 a 4 semanas de terapia oral dirigida.

A pesar de esto un pequeño grupo desarrolla osteomielitis crónica requiriendo una hospitalización prolongada, tratamientos intravenosos por más tiempo, múltiples

procedimientos quirúrgicos y padecen secuelas funcionales a largo plazo, afectando la calidad de vida del paciente e incrementando el costo del tratamiento de manera significativa.

Las consecuencias de una osteomielitis complicada como una hospitalización prolongada y terapia con antibióticos con intervención quirúrgica repetida para erradicar la infección traen consigo una serie de consecuencias físicas y psicológicas para el paciente tan graves como la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar séptica, así como una carga económica importante para el sistema de salud.

Son escasos los estudios referentes a la osteomielitis aguda en niños en todo el mundo y mínimos en nuestro país. En la actualidad existen pocos datos que describen las características de presentación que diferencian a los niños con mayor riesgo de un curso más complicado. Copley LA, Barton T y Garcia desarrollaron una puntuación de gravedad utilizando parámetros clínicos disponibles con cinco días de ingreso hospitalario, para determinar la gravedad de la enfermedad en niños con osteomielitis hematógena aguda sin embargo, el poder predecir esta gravedad de manera aún más temprana incluso dentro de unas pocas horas de ingreso, significa un avance en el sistema de salud disminuyendo así la carga económica y secuelas que implica la cronicidad de este padecimiento. (26)

Lo anterior podría alcanzarse a través de un modelo de identificación de parámetros clínicos y paraclínicos de riesgo para cronicidad que llevaría a lograr periodos más cortos de estadía en el hospital con aumento del manejo ambulatorio sin perder de vista la importancia que implica el garantizar un tratamiento individualizado y lo suficientemente amplio para evitar el desarrollo de una osteomielitis complicada.

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen características clínicas o parámetros de laboratorio, que se obtengan de manera temprana que nos ayuden a predecir complicaciones en niños con osteomielitis hematógena aguda?

5. JUSTIFICACIÓN

Los cursos más cortos de antibióticos intravenosos también han conducido a un aumento en el manejo de osteomielitis hematógena aguda de manera ambulatoria lo que facilita el manejo de esta patología en instalaciones pediátricas de primer y segundo nivel así como rurales donde no se cuenta con un acceso inmediato a especialistas en enfermedades infecciosas y ortopédicas.

Con base en que la osteomielitis hematógena aguda por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina produce una infección más virulenta e invasiva que la de *Staphylococcus aureus* sensible a la metilicina, se han hecho esfuerzos recientes para desarrollar un algoritmo de predicción clínica para la gravedad de la enfermedad en la población pediátrica con énfasis la distinción temprana entre la infección por MRSA y la MSSA. Una limitación de los modelos de predicción basados única o primordialmente en el organismo causante es la variabilidad geográfica y cronológica entre las diferentes poblaciones de estudio con osteomielitis así como la poca disponibilidad de pruebas rápidas para la tipificación de este agente en los diferentes centros de salud.

Además, la creciente demanda de camas para pacientes hospitalizados y el deseo de las familias de cuidar a sus hijos en el hogar, ha llevado al crecimiento de tratamientos ambulatorios por lo que se ha encontrado en esta patología un modelo de tratamiento en el que a menudo los pacientes son dados de alta después de un período relativamente corto de observación y manejo en el hospital para continuar su cuidado clínico de manera ambulatoria en los servicios de consulta externa o en centros de salud de segundo y primer nivel.

Con el manejo ambulatorio, con períodos más cortos de estadía en el hospital y la diferencia epidemiológica así como la gran variabilidad en los niveles de resistencia según el área geográfica, existe una mayor necesidad de identificar a aquellos niños con riesgo de desarrollar osteomielitis complicada en una etapa temprana de su enfermedad, para proporcionar a los médicos una herramienta para evaluar la gravedad de la enfermedad entre los niños con osteomielitis hematógena aguda independientemente de la epidemiología local de la cohorte del estudio, mediante un sistema de puntuación basado en parámetros clínicos, de laboratorio y radiográficos objetivos que se adquieran durante las primeras horas de la hospitalización del

niño para garantizar que reciban una atención más individualizada y con un enfoque agresivo y adecuado para mejorar la gestión clínica en centros de tercer nivel como una medida ventajosa para el sistema de salud mexicano.

4. OBJETIVOS.

A. Objetivo General

Determinar las características clínicas y de laboratorio disponibles en pacientes pediátricos con osteomielitis hematógena aguda que desde el ingreso predigan un curso clínico complicado de la enfermedad.

B. Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas tales como edad, sexo, sitios de infección, antecedente de traumatismo, tiempo transcurrido entre día de inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de los pacientes con osteomielitis hematógena aguda en el INP atendidos de enero de 2008 a diciembre de 2018
- Describir las características paraclínicas de los pacientes con osteomielitis aguda en el INP atendidos de enero de 2008 a diciembre de 2018 como temperatura, proteína C reactiva (PCR), número de leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos, velocidad de sedimentación globular (VSG), número de sitios óseos afectados, resultado de cultivo (secreción u óseo) y resultado de hemocultivo
 - Describir los agentes infecciosos más comunes observados en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría así como su sensibilidad y resistencia a los antibióticos
- Describir las características del tratamiento empleado como número de cirugías realizadas, antibiótico intravenoso y/o vía oral empleado
 - Describir el número de cirugías realizadas en cada uno de los esquemas terapéuticos analizados.

- Describir el número de días de estancia hospitalaria para cada uno de los esquemas terapéuticos analizados.
- Describir el número de días antibioticoterapia intravenosa para cada uno de los esquemas terapéuticos analizados.
- Describir las características del resultado de la atención como número de días de estancia intrahospitalaria y reingresos al instituto de los pacientes con osteomielitis aguda en el INP atendidos de enero de 2008 a diciembre de 2018.
- Cuantificar la asociación de estas variables con el fin de obtener los hallazgos clínicos y de laboratorio útiles para predecir complicaciones de la enfermedad.
- Proponer un sistema de puntuación útil para estimar la probabilidad de tener una osteomielitis complicada.

5. MATERIAL Y METODO.

5.1 Diseño de estudio. El presente será un estudio observacional, que aplica el diseño de la revisión retrospectiva y analítica del historial médico de los niños de uno a 60 meses de edad, admitidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), desde enero de 2014 hasta diciembre de 2018, con un diagnóstico de osteomielitis aguda según su código en la Clasificación Internacional de Enfermedades–10 M86.

5.2 Universo de estudio. El INP es un hospital pediátrico de tercer nivel al sur de la Ciudad de México, que cubre un área de 11 entidades federativas y atiende a una población de 250 mil pacientes en promedio de manera anual. De este universo se seleccionarán los casos que cuenten con las características que a continuación se explican.

La osteomielitis aguda se definirá por al menos uno de los siguientes criterios:

- a) Características clínicas de la AHO con radiografía o radiografía de hueso compatible

- b) Características clínicas consistentes con osteomielitis aguda como edema o aumento de volumen, calor, dolor local y disminución de la capacidad de movimiento; con un hemocultivo positivo concurrente de un patógeno causante probable
- c) Biopsia ósea o perióstica con un crecimiento significativo de un patógeno causal probable usando técnicas estándar basadas en cultivos.

La osteomielitis aguda complicada se definió de manera pragmática por la presencia de al menos uno de los siguientes: enfermedad multifocal, necesidad de más de un procedimiento quirúrgico (excluyendo la colocación de un catéter venoso central) o que requiera la readmisión al hospital dentro de 6 meses de tratamiento inicial con enfermedad ósea o articular sintomática en curso.

5.3 Criterios de inclusión. En el estudio únicamente se incluirán los casos de osteomielitis aguda adquiridos en la comunidad. Se seleccionarán las historias clínicas de pacientes con un mes de edad cumplidos al momento del inicio de los síntomas y hasta los 60 meses. Aquellos pacientes que hayan tenido un seguimiento mínimo a 6 meses posteriores al egreso.

5.4 Criterios de exclusión. No se incluirán los expedientes de pacientes que no cuenten con el mínimo de 80% de las variables a revisar, al momento del ingreso hospitalario. Tampoco se tomarán en cuenta los casos de osteomielitis vertebral y/o discitis, ni se revisarán las artritis sépticas de forma aislada, es decir sin osteomielitis concomitante mediante técnicas de imagen. Se quitarán del estudio aquellos expedientes de pacientes con infecciones secundarias a traumatismos o cirugías significativas.

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es que a menor edad de aparición de la EI en el paciente la enfermedad es mas deformante y limitante	Intervalo	Años

Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero	Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Sitio de afección	Es el sitio anatómico en donde se encuentra la infección, se define por miembro torácico o superior y miembro pélvico o inferior para una afección en cualquiera de los huesos pertenecientes a ésta	Nominal	1. superior 2. inferior
Focos	Se define como la presencia de uno o varios sitios de infección en el mismo hueso o en diferentes	Nominal	Único Múltiple
Biometría hemática (BH)	Parámetro de laboratorio que permite de manera objetiva cuantificar el grado de inflamación sistémica e infección a través de sus diferentes parámetros como Hemoglobina Hematocrito Leucocitos absolutos Neutrófilos absolutos Plaquetas	Cuantitativa continua	Número
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Parámetro de laboratorio que permite de manera objetivar cuantificar el grado de inflamación sistémica	Cuantitativa continua	Número
Proteína C reactiva (PCR)	Parámetro de laboratorio que permite de manera objetivar cuantificar el grado de inflamación sistémica	Cuantitativa continua	Número

Cultivo	Medida microbiológica de estudio para caracterizar el agente etiológico de una infección. Puede ser positivo o negativo dependiendo de si se obtiene el crecimiento de algún agente patógeno o no.	Nominal	Positivo Negativo No realizado
Agente etiológico	Se debe al agente patógeno aislado mediante cultivo o visualización directa. Puede ser un hongo, bacteria, virus o parásito	Nominal	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes Streptococcus pneumoniae Kingella Kingae Haemophilus influenza tipo b
Antibiótico	El antibiótico se define como aquel que se administra de vía intravenosa o enteral para tratar una enfermedad infecciosa bacteriana	Nominal	
Dosis ponderal	Es la cantidad de miligramos por kilo de peso por día que recibe el paciente de un tratamiento antimicrobiano	Cuantitativa continua	número
Número de días de tratamiento	Número de días que el paciente recibe tratamiento antimicrobiano vía endovenosa y/o oral	Cuantitativa discreta	Número

Número de cirugías	Número de procedimientos a los que es sometido un paciente	Cuantitativa discreta	Número
Número de días que recibió antibiótico por vía intravenosa	Número de días que el paciente recibió antibióticos por vía intravenosa.	Cuantitativa discreta	Número
Número de días que recibió antibiótico por vía oral	Número de días que el paciente recibió antibióticos por vía oral.	Cuantitativa discreta	Número

Tabla 5.1 Cuadro de definiciones operaciones de las variables utilizadas.

5.5 Procedimiento y recolección de datos. Los datos se obtendrán mediante la revisión de la historia clínica, incluyendo los datos demográficos del paciente, los detalles clínicos, los resultados de patología, radiología y microbiológicos; el manejo clínico, incluido el tipo, la vía y la duración del tratamiento con antibióticos, la necesidad de cirugía y el progreso del paciente dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico inicial considerando si hubo recidivas o secuelas.

5.6 Variables Las variables a analizar en el estudio serán: sexo, edad, entidad de procedencia, manifestaciones clínicas, antecedente traumático o herida, presencia y duración de la fiebre y huesos afectados, hemograma y bioquímica sanguíneas (PCR y VSG), resultado de los cultivos microbiológicos (sangre y óseo), pruebas de imagen realizadas (ultrasonido, radiografía, gammagrama, tomografía, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones) y momento en la evolución del cuadro en que se realizaron, tratamiento antibiótico (tipo, combinaciones, vía de administración y duración), días de estancia hospitalaria, necesidad de tratamiento quirúrgico, resultado a los 6 meses de evolución de tratamiento (recidiva y secuelas). (Tabla 5.1)

Previa solicitud de autorización al jefe de servicio de archivo, se revisarán los expedientes clínicos del periodo de enero de 2000 hasta diciembre de 2018 para obtener los datos necesarios para este estudio y se guardaron en la base de datos realizada para este estudio.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se revisaron 263 expedientes de pacientes de 1 a 60 meses, ingresados al Instituto Nacional de pediatría con diagnóstico de Osteomielitis aguda según su codificación con la CIE10 M86.00-86.99, la información obtenida fueron los datos demográficos del paciente, los detalles clínicos, los resultados patológicos y radiológicos y el manejo clínico, incluyendo el tipo, la ruta y la duración del tratamiento con antibióticos, la necesidad de cirugía y la revisión al hospital dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico inicial; con dichos datos se elaborará una base de datos con la paquetería de Microsoft Excel con las variables antes mencionadas, todo en el momento de la admisión o el primero obtenido en las primeras 72 horas de haber ingresado al INP y posteriormente se exportará al programa estadístico SPSS V21 donde se realizará el análisis de los datos.

La osteomielitis aguda se definió por al menos uno de los siguientes criterios:

1. Características clínicas de la AHO con radiografía o radiografía de huesos compatible.
2. Características clínicas compatibles con la AHO (inflamación, dolor local y disminución de la capacidad para moverse / soportar peso) con un hemocultivo positivo concurrente de un patógeno causante probable.
3. Biopsia ósea o perióstica con un crecimiento significativo de un patógeno causal probable usando técnicas estándar basadas en cultivos.

Se excluyeron aquellos pacientes con osteomielitis crónica (15), infecciones secundarias a traumatismos o cirugías significativas (4) y aquellos con artritis séptica aislada es decir, sin osteomielitis adyacente en los estudios de imagen (3); quedando así una muestra total de 241 pacientes compuesta por 104 mujeres (43.2%) y 137 hombres (56.8%).

La edad de los pacientes estudiados fue de 2 a 60 meses ya que no se encontraron pacientes de un mes de edad que hubieran ingresado por este diagnóstico; la media de la edad fue de 31.2 meses (2 años con 7 meses) con una mediana de 27.60 (2 años 3 meses), y el percentil 75 fue de 42.9 meses, valor que fue tomado posteriormente para un análisis bivariado contra la osteomielitis complicada como variable dependiente. La entidad de origen fue en su mayoría pacientes del Estado de México 108 (44.8%) y la Ciudad de México 74 (30.7%) sumando por sí mismos el 75.5% de la población atendida. (Tabla 8.1 y Figura 8.1)

Entidad de origen		
Entidad	Frecuencia	%
Estado de México	108	44.8
Ciudad de México	74	30.7
Oaxaca	18	7.5
Guerrero	11	4.6
Veracruz	8	3.3
Morelos	6	2.5
Guanajuato	5	2.1
Puebla	4	1.7
Tlaxcala	4	1.7
Hidalgo	3	1.2
Total	241	100.0



Figura 8.1 Frecuencia y porcentaje de presentación por entidad de origen.

Tabla 8.1 Frecuencia y porcentaje de presentación por entidad de origen.

Se obtuvo que 86 pacientes (35.7%) tuvieron una localización superior, 152 (63.1%) tuvieron una localización inferior y 12 pacientes (5%) tuvieron una localización multifocal. Los 241 pacientes tuvieron al menos un estudio de imagen, 233 pacientes tuvieron dos estudios de imagen, 109 pacientes requirieron 3 estudios y únicamente a 41 se le realizaron 4 estudios de imagen; de los 624 estudios realizados se tomaron 230 (36.85%) radiografías simples, 104 (16.66%) ultrasonidos, 95 (15.22%) tomografías simples y contrastadas, 70 (11.21%) resonancias magnéticas y 125 (20%) gammagramas.

El cultivo se realizó de forma directa en 88 pacientes (36.5%) de éstos, 12 no tuvieron desarrollo correspondiente a un 13%. Se tomó hemocultivo en 97 pacientes (40.2%) de los cuales el 59.7% no tuvo desarrollo. El agente etiológico aislado con mayor frecuencia de los cultivos directos fue *Staphylococcus aureus* que representó el 63.2% de los resultados de cultivos directos, seguido en frecuencia por *Pseudomonas aeruginosa* con 11.5% y *Klebsiella pneumonia* con 4.6% y el 13% no tuvieron desarrollo (Tabla 8.2 y Figura 8.2). Los microorganismos obtenidos de los hemocultivos fueron por orden de frecuencia *Staphylococcus aureus* con 17.3%, *Bacillus cereus*

con 4.9%, *Candida albicans* y *Streptococcus pyogenes* cada uno con 2.5% y el 71.6% no tuvo desarrollo. (Tabla 8.3)

DESARROLLO DE CULTIVO			
		Frec	% válido
Válidos	<i>Bacillus circularis</i>	1	1.1
	<i>Klasiella pneumoniae</i>	4	4.6
	<i>Mycobacterium bovis</i>	1	1.1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	11.5
	<i>Staphylococcus aureus</i>	55	63.2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2.3
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> metilicilino resistente	1	1.1
	<i>Staphylococcus warneri</i>	1	1.1
	Sin desarrollo	12	13.8
	Total	87	100.0
Perdidos	Sin cultivo	154	
Total		241	

Tabla 8.2 Frecuencia y porcentaje de los agentes etiológicos aislados en el cultivo directo

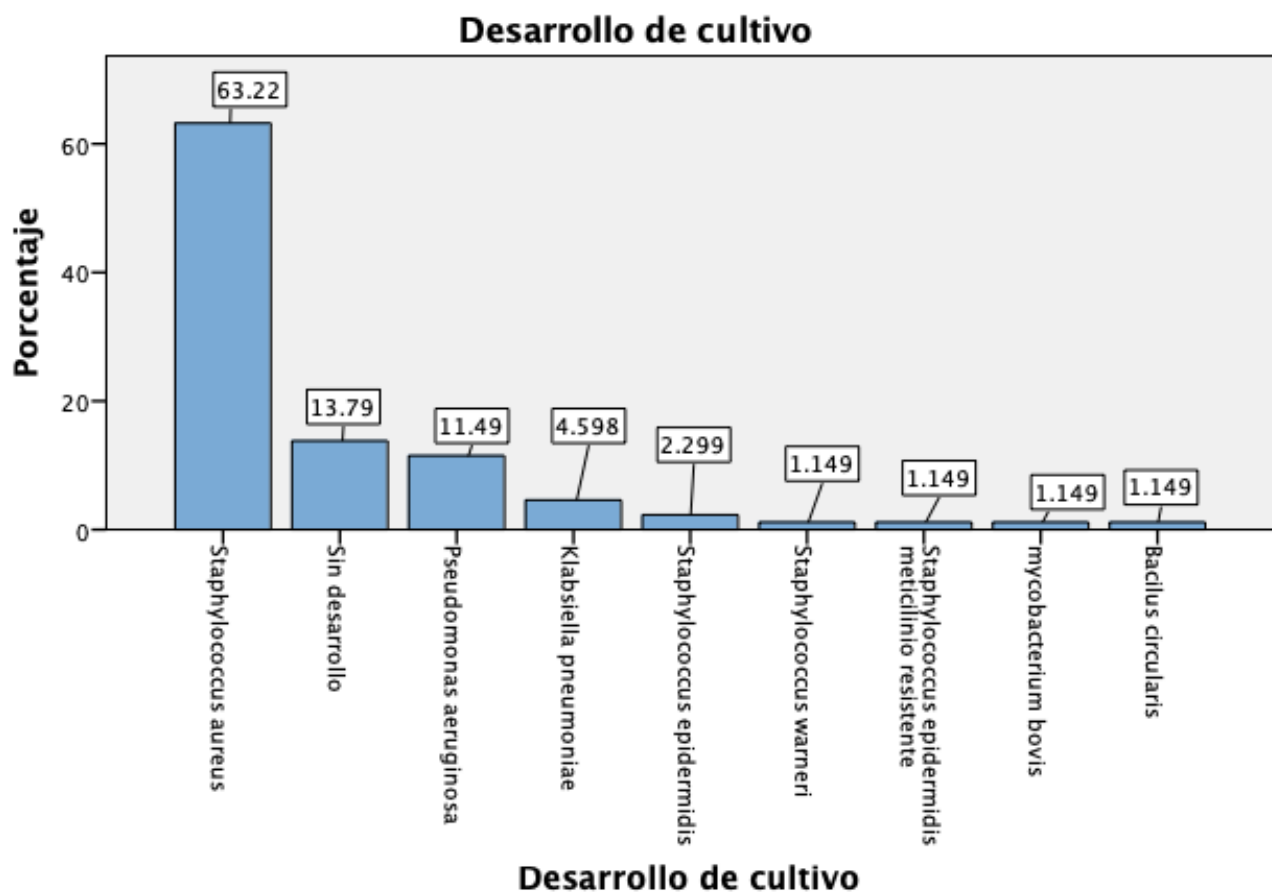


Figura 8.2 Frecuencia de los agentes etiológicos aislados en el cultivo directo

Desarrollo de hemocultivo			
		Frecuencia	% válido
Válidos	Bacillus cereus	4	4.9
	Cándida albicans	2	2.5
	Staphylococcus aureus	14	17.3
	Streptococcus pneumoniae	1	1.2
	Streptococcus pyogenes	2	2.5
	Sin desarrollo	58	71.6
	Total	81	100.0
Perdidos	Sin hemocultivo	160	
Total		241	

Tabla 8.3 Frecuencia y porcentaje de los agentes etiológicos aislados en el hemocultivo

Del tratamiento recibido 241 pacientes recibieron al menos un antibiótico con una duración media de 12.86 días y un máximo de 57 días, 180 recibieron un segundo antibiótico con una duración media de 15.9 días y un máximo de 63 días, 39 pacientes necesitaron un tercer antibiótico con una duración media de 17.4 días y un máximo de 64 días y únicamente 12 necesitaron un cuarto antibiótico con una duración media de 22.67 días. Los antibióticos más utilizados fueron dicloxacilina 152 veces (31%), vancomicina 117 (24%), ceftriaxona 88 (18%), clindamicina 37 (7%) y meropenem con 33 (7%). (Figura 8.3 y Tabla 8.4)

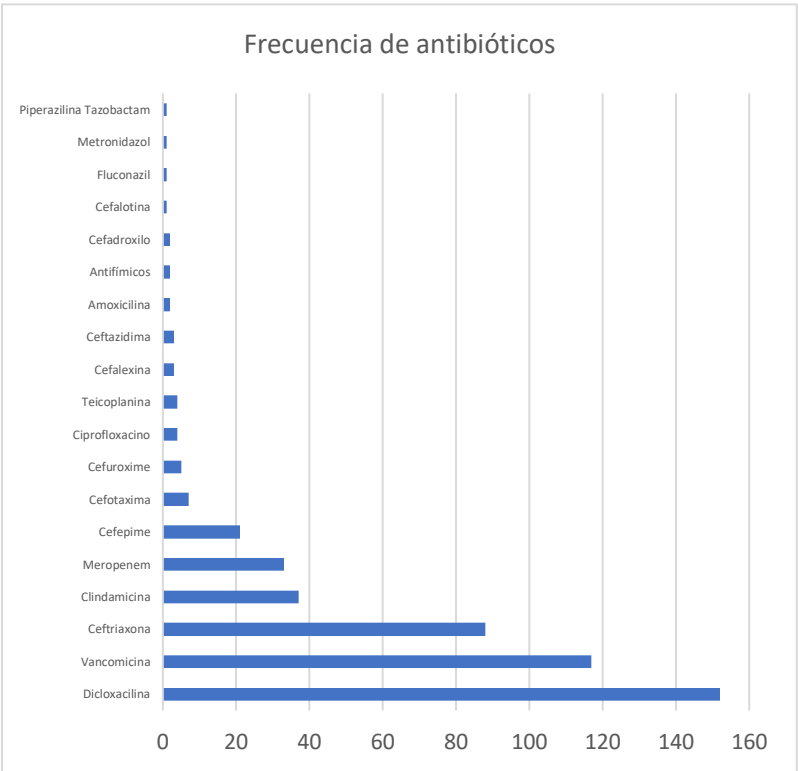


Figura 8.3 Frecuencia de antibióticos utilizados

Antibiótico	Frecuencia
Dicloxacilina	152
Vancomicina	117
Ceftriaxona	88
Clindamicina	37
Meropenem	33
Cefepime	21
Cefotaxima	7
Cefuroxime	5
Ciprofloxacino	4
Teicoplanina	4
Cefalexina	3
Ceftazidima	3
Amoxicilina	2
Antifímicos	2
Cefadroxilo	2
Cefalotina	1
Fluconazil	1
Metronidazol	1
Piperazilina	1
Tazobactam	1
Total	484

Tabla 8.4 Frecuencia de antibióticos utilizados

De la población estudiada 37 (15.4%) se sometieron a cirugía y los 204 (84.6%) restantes no tuvieron procedimiento alguno; de aquellos que tuvieron un procedimiento 31 (83.7%) tuvieron más de un procedimiento y a 4 (10%) se les puso antibiótico de manera local. El reingreso se

observó en 16 pacientes (6.6%) siendo por orden de frecuencia los motivos de reingreso dolor 10 pacientes, fiebre 6 pacientes, celulitis 2 pacientes correspondiente al 62.5%, 37.5% y 12.5% respectivamente.

La osteomielitis aguda complicada se definió pragmáticamente por la presencia de al menos uno de los siguientes: enfermedad multifocal, osteomielitis que requiere más de un procedimiento quirúrgico (excluyendo la colocación de un catéter venoso central) y aquella osteomielitis que requiere readmisión a hospital dentro de los 6 meses del tratamiento inicial con enfermedad ósea o articular sintomática en curso, teniendo así que del total de la población el 19.1% tuvo una evolución complicada y el 80.9% restante fue sencilla.

Estos pacientes con osteomielitis complicada se observó que se les realizó un promedio de 3.2 estudios por cada paciente mientras que aquellos no tenían una evolución complicada se les realizó un promedio de 2.4 estudios por cada uno.

Se observó una duración de tratamiento antimicrobiano para pacientes con osteomielitis complicada para el primer antibiótico de 10.2 días, para el segundo de 17.8 días, para el tercero de 11.7 días y para el cuarto de 5.8 días en promedio por paciente, con un total de 45.5 días; para pacientes que no tuvieron una evolución complicada el primer antibiótico tuvo una duración de 26.5 días, el segundo de 10.9, el tercero de 1 y el cuarto de 0.2 días por paciente con un total de 38.6 días de tratamiento. (Tabla 8.5 y Figura 8.4)

	Osteomielitis complicada	
	Si	No
	Días de antibiótico/paciente	
Antibiótico A	10.2	26.5
Antibiótico B	17.8	10.9
Antibiótico C	11.7	1.0
Antibiótico D	5.8	0.2
Total	45.5	38.6

Tabla 8.5 Duración del tratamiento antimicrobiano en días para osteomielitis complicada y no complicada

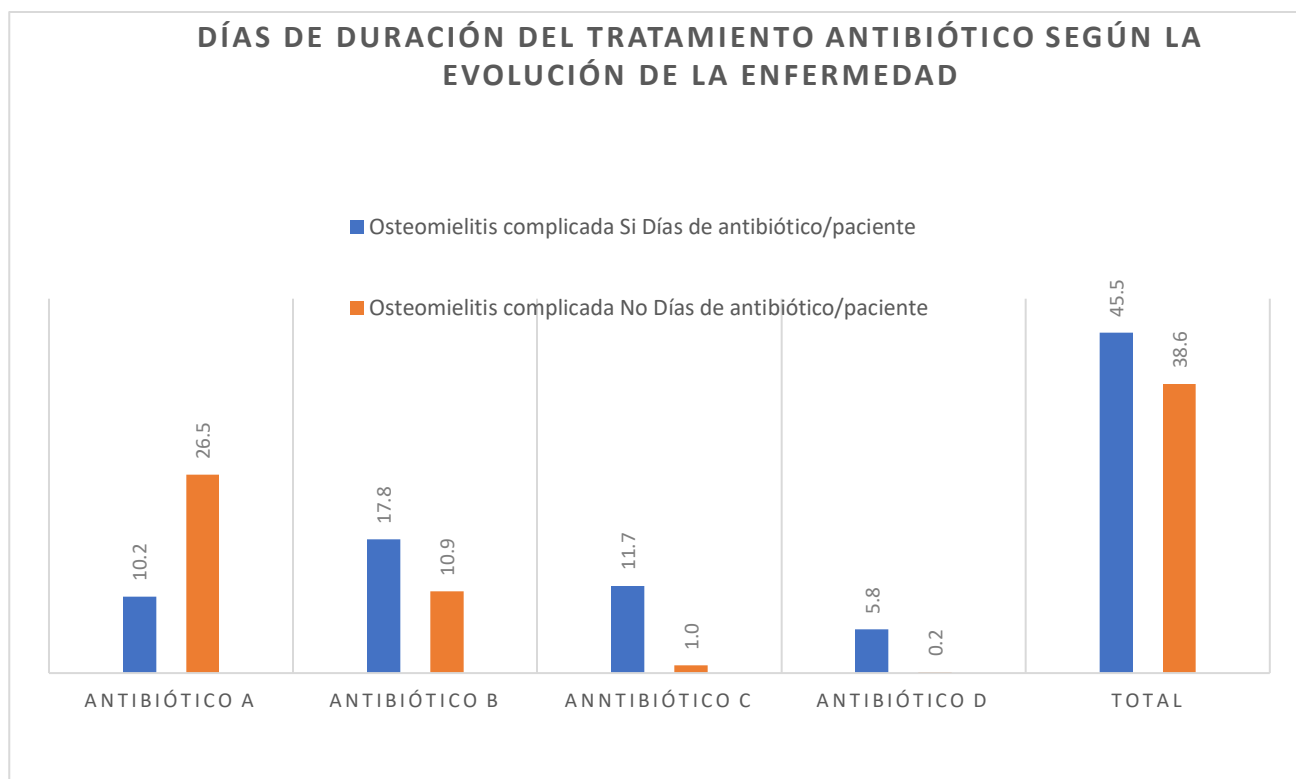


Figura 8.4 Duración del tratamiento antimicrobiano según la evolución de la enfermedad

El antibiótico más utilizado en pacientes con osteomielitis complicada fue dicloxacilina con 29.8%, seguido por vancomicina con 26.6%, ceftriaxona con 8.1% y meropenem con 8.1% en cambio los pacientes con osteomielitis no complicada los antibióticos más frecuentemente usados fueron dicloxacilina 31.9%, vancomicina 23.3%, ceftriaxona 21.7% y clindamicina 7.8%. (Tabla 8.6 y Figura 8.5)

Antibiótico	Frecuencia	% en osteomielitis complicada	Frecuencia	% en osteomielitis no complicada
Dicloxacilina	37	29.8	115	31.9
Vancomicina	33	26.6	84	23.3
Ceftriaxona	10	8.1	78	21.7
Meropenem	10	8.1	23	6.4
Clindamicina	9	7.3	28	7.8
Cefepime	6	4.8	15	4.2
Cefotaxima	3	2.4	4	1.1
Ciprofloxacino	3	2.4	1	0.3
Teicoplanina	3	2.4	1	0.3
Cefalexina	2	1.6	1	0.3
Ceftazidima	2	1.6	0	0.0
Antifímicos	1	0.8	1	0.3
Cefadroxiolo	1	0.8	1	0.3
Cefalotina	1	0.8	0	0.0
Cefuroxime	1	0.8	4	1.1
Metronidazol	1	0.8	0	0.0
Piperazilina Tazobactam	1	0.8	0	0.0
Total	124	100%	360	100.0

Tabla 8.6 Frecuencias y porcentajes de los antibióticos utilizados para osteomielitis según su evolución

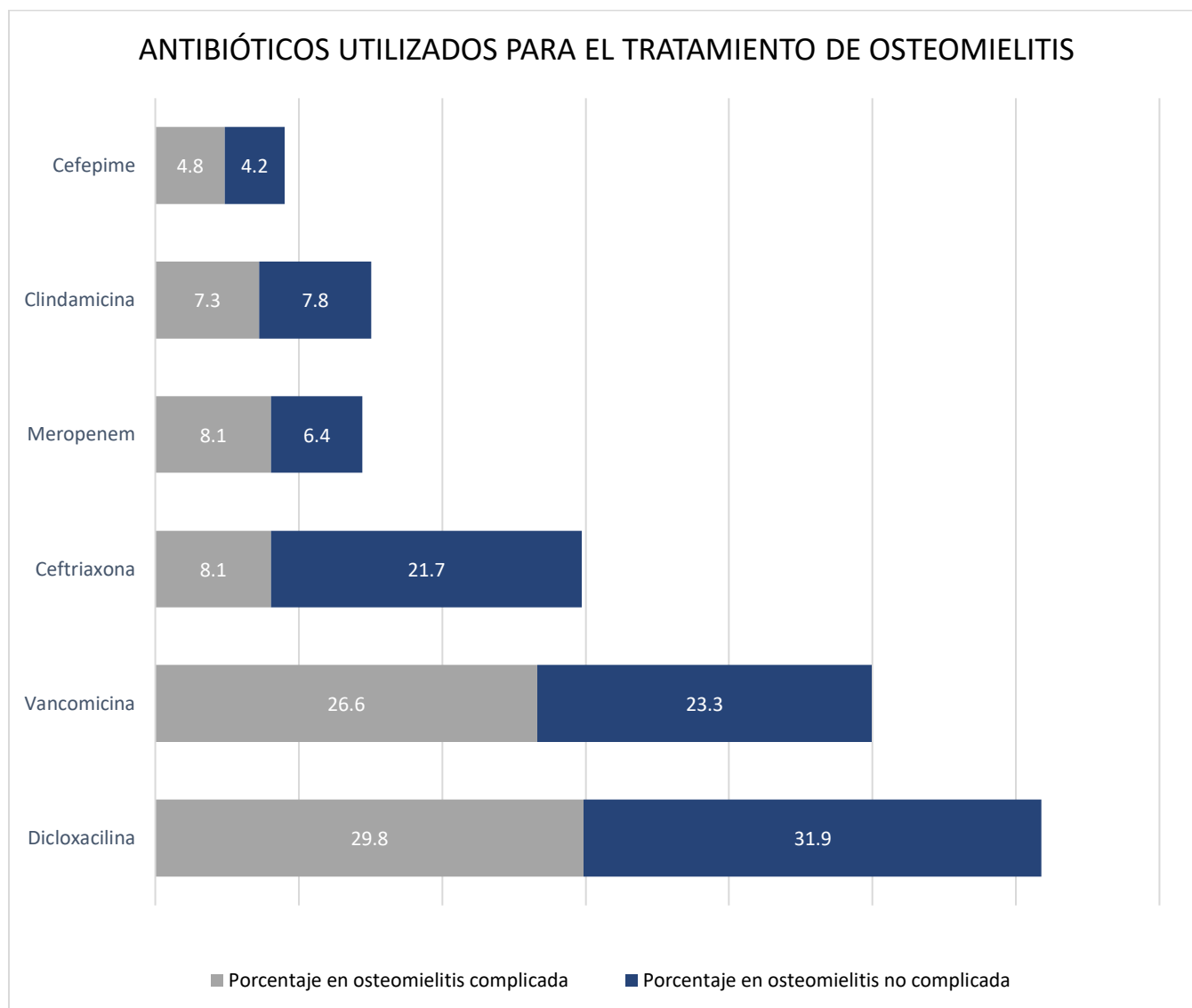


Figura 8.5 Porcentaje de uso del tratamiento antimicrobiano según la evolución de la enfermedad

Análisis bivariado

Todas las variables seleccionadas para el estudio como independientes se analizaron contra una evolución complicada obteniendo los siguientes resultados. (Tabla 8.7). El sexo masculino con un porcentaje de 58.7% dentro de osteomielitis complicada no tuvo diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo femenino con valor de $X^2 = 0.778$ con un grado de libertad igual a 1 por lo que no se ingresó al modelo de regresión logística.

Como se mencionó anteriormente la edad mayor o igual a de 42.9 meses que corresponde al tercer cuartil se analizó de la misma forma encontrando diferencias significativas con un valor

de $X^2 = 75.46$ con un grado de libertad igual a 1 y un valor de $p = 0.001$ con un riesgo de 19.79 veces más de presentar una osteomielitis complicada con un intervalo de confianza al 95% de 8.98 a 43.62 motivo por el cual se ingresó al modelo de regresión logística.

La entidad de origen fue analizada según si venían del interior de la República o bien de la CDMX y área metropolitana como factor de riesgo para tener una evolución complicada encontrando a 9 pacientes del interior de la república con osteomielitis complicada lo cual no tuvo diferencias estadísticamente significativas con un valor de $X^2 = 0.743$ con un grado de libertad igual a 1 por lo que no fue seleccionado para el modelo de regresión logística.

La localización en miembros torácicos se presentó en 17 pacientes de aquellos con una osteomielitis complicada con un 37.0% lo que no tuvo diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos con presentación en miembro pélvico para tener un curso complicado con un valor de $X^2 = 0.40$ con un grado de libertad igual a 1 de la misma forma, se analizó la localización en miembros pélvicos encontrando un 65.2% lo que no tuvo diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos con presentación en miembro torácico para tener un curso complicado con un valor de $X^2 = 0.112$ ambas variables quedaron fuera del modelo de regresión logística.

Variable	Simple (n = 195) %	Complicada (n= 46) %	Valor X^2	p =
Demográficos				
Sexo masculino	(110) 56.4	(27) 58.7	0.097	0.778
Sexo femenino	(85) 43.6	(19) 18.3		
Edad (≥ 42.9 meses)	(27) 13.8	(35) 76.1	75.46	0.001
Entidad de origen				
Interior de la república	(50) 25.6	(9) 19.6	0.743	0.389
Localización de la infección				
Localización superior	(69) 35.4	(17) 37	0.040	0.841
Localización inferior	(122) 80.3	(30) 65.2	0.112	0.737

Tabla 8.7 Características de los pacientes con osteomielitis simple y complicada.

La temperatura al ingreso tuvo una mínima de 35.5°C, máxima de 40.0°C y una media de 37.0°C, la PCR del ingreso se tomó en 226 pacientes con una mínima de 0.297, máxima de 45.47 y una media de 18.52, la VSG del ingreso se registró en 239 pacientes de los cuales la mínima de fue de 1 y la máxima de 75 con una media de 13.9, los leucocitos al ingreso tuvieron una mínima de 1,100, máxima de 29,300 y media de 11,585, de éstos se vio el porcentaje de neutrófilos obteniendo un mínimo de 12%, máximo de 90% y media de 62.5%

Estas variables cuantitativas continuas se dividieron según el percentil 25, 50 y 75 de la población obteniendo un valor correspondiente al cuartil 3 para la temperatura de 37.5°C, PCR al ingreso de 42.25, VSG al ingreso 17 y de leucocitos al ingreso 13,400; dichos valores se tomaron en cuenta para volverlas variables dicotómicas y así poder ser tomadas en cuenta en el modelo de regresión logística bivariado. (Tabla 8.8 y Figura 8.6-10)

Estadísticos						
		Temperatura	PCR del ingreso	VSG del ingreso	Leucocitos al ingreso	Neutrófilos al ingreso
n	Válidos	239	226	239	241	241
	Perdidos	2	15	2	0	0
Media		37.012	18.52962	13.90	11585.10	62.49
Mínimo		35.5	.297	1	1100	12
Máximo		40.0	45.474	75	29300	90
Per	25	36.400	.41000	5.00	9500.00	53
	50	36.700	13.48300	9.00	11000.00	67
	75	37.500	42.25475	17.00	13400.00	76

Tabla 8.8 Tabla descriptiva de las variables cuantitativas continuas

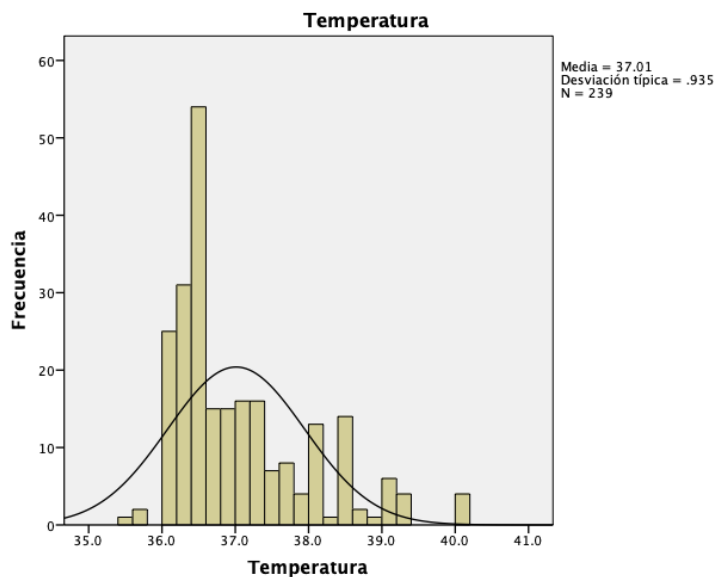


Fig 8.6 Histograma de la temperatura al ingreso.

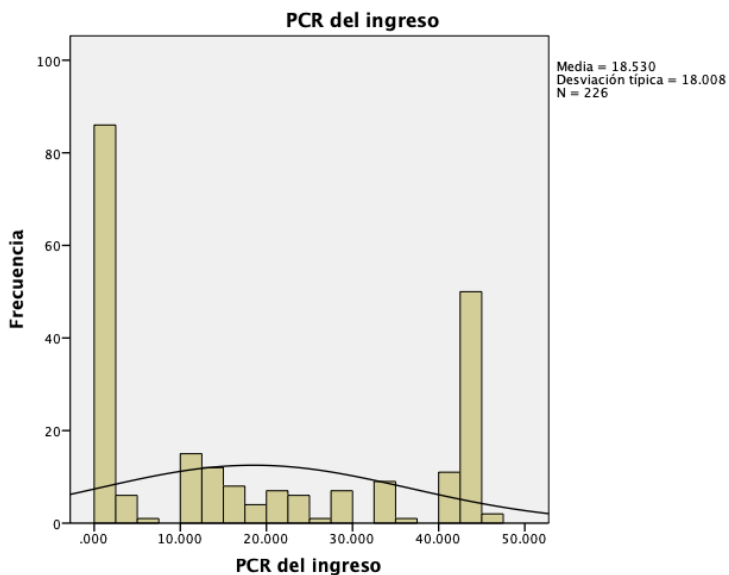


Fig 8.7 Histograma de la PCR al ingreso.

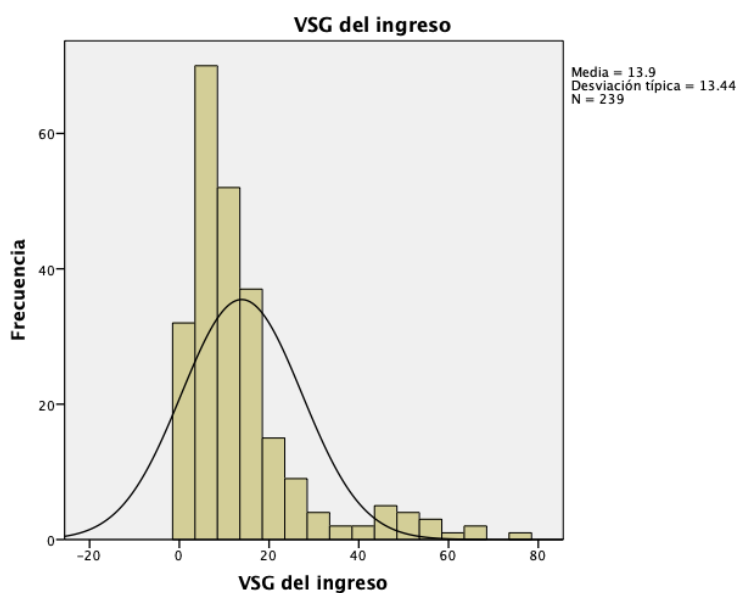


Fig 8.8 Histograma de la VSG al ingreso.

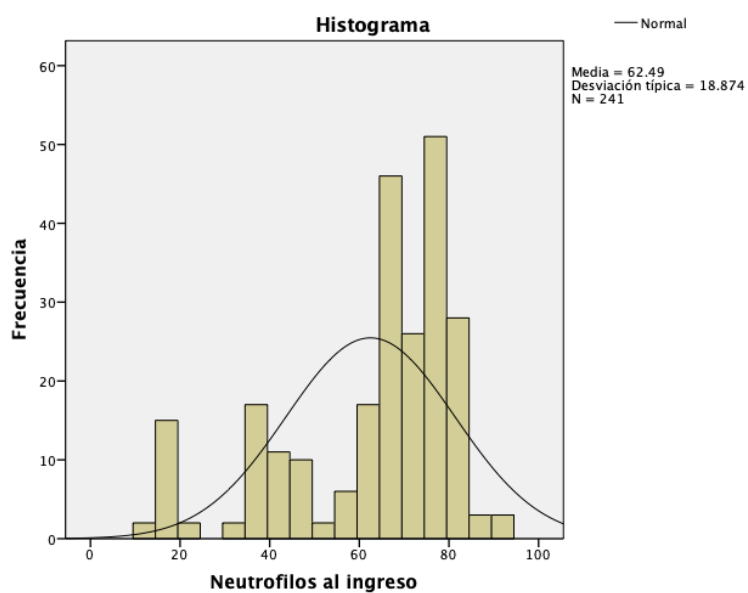


Fig 8.9 Histograma del porcentaje de neutrófilos al ingreso.

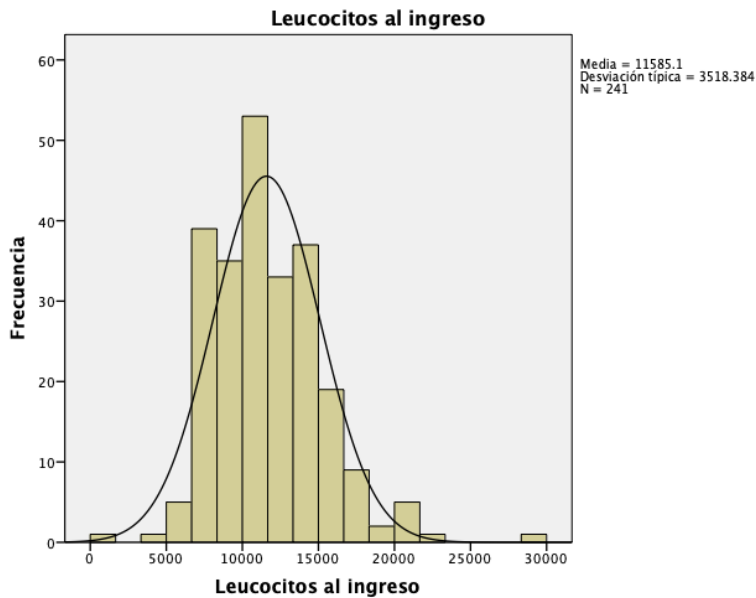


Fig 8.10 Histograma de leucocitos al ingreso.

Se analizó la probabilidad de presentar un cuadro de osteomielitis complicada según la presentación de estos valores obteniendo los siguientes resultados. (Tabla 8.9)

Los valores de PCR dentro del tercer cuartil fueron 20 en frecuencia dentro de osteomielitis complicada con un valor de $X^2 = 15.539$ con un rango de libertad igual a 1 y un valor de $p = 0.001$ representando un riesgo 3.9 veces mayor con un intervalo de confianza al 95% de 1.929 a 7.910. los valores de VSG en el percentil 75 fueron 39 para el desenlace adverso con un valor de $X^2 = 111.745$ con un valor de $p = 0.001$, un riesgo 53.548 veces mayor con un intervalo de confianza al 95% de 20.268 a 141.472. La temperatura mayor o igual a 37.5 tuvo una frecuencia de 36 con un valor de $X^2 = 81.163$ con un grado de libertad igual a 1 y un valor de $p = 0.001$ con un riesgo 23.123 veces mayor con un intervalo de confianza al 95% de 10.252 a 52.155.

De la biometría hemática las dos variables analizadas fueron el recuento de leucocitos y el porcentaje de neutrófilos, de los primeros el recuento del percentil 75 para osteomielitis complicada fue 22 con un valor de $X^2 = 7.832$ con un grado de libertad igual a 1 y un valor de $p = 0.005$ con un riesgo 2.521 veces mayor con un intervalo de confianza al 95% de 1.303 a 4.877. El recuento de neutrófilos en el percentil 75 fue de 9 para osteomielitis complicada con un valor de $X^2 = 2.287$ con un grado de libertad igual a 1 y un valor de $p = 0.131$.

Variable	Simple (n = 195) %	Complicada (n= 46) %	Valor χ^2	p =
Bioquímica sérica				
PCR (percentil 75)	(32) 17.6	(20) 45.5	15.539	0.001
VSG (percentil 75)	(21) 10.8	(39) 86.7	111.745	0.001
Temperatura				
37.5	(26) 13.5	(36) 58.1	81.163	0.001
Biometría hemática				
Leucocitos (percentil 75)	(52) 26.7	(22) 47.8	7.832	0.005
Porcentaje de neutrófilos (percentil 75)				

Tabla 8.9 Tabla descriptiva de las variables en percentil 75 de los pacientes con osteomielitis complicada y simple.

Análisis multivariado

Se realizó una regresión logística binaria con aquellas variables dicotómicas con valores significativos obteniendo los siguientes resultados. (Tabla 8.10)

La edad mayor o igual a 42.9 meses obtuvo un coeficiente de regresión logística multivariado de 1.609 con un valor de χ^2 de Wald = 6.703 con un valor de p = 0.01 que le da un riesgo 4.99 veces mayor con un intervalo de confianza al 95% de 1.478 a 16.897. La temperatura mayor o igual a 37.5°C tuvo un coeficiente de 2.788 con un valor de χ^2 de Wald = 17.310 con un valor de p = 0.001 que le da un riesgo 16.25 veces mayor con un intervalo de confianza al 95% de 4.370 a 60.445.

Los valores de VSG mayores o iguales a 17mm/U tuvieron un coeficiente de regresión logística multivariado de 3.820 con un valor de χ^2 de Wald = 28.804 y un valor de p = 0.001 que da un riesgo 45.59 veces mayor con un intervalo de confianza al 95% de 11.3 a 183.9. El recuento de leucocitos al ingreso mayor o igual a 13,400 tuvo un coeficiente de regresión logística multivariado de 1.169 con un valor de χ^2 de Wald = 3.327 y un valor de p = 0.068. Tener un nivel de PCR mayor o igual a 42.25mg/dl tuvo un coeficiente de regresión logística multivariado de 0.612 con un valor de χ^2 de Wald = 0.868 y un valor de p = 0.352.

Variables en la ecuación								
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad	1.609	.621	6.703	1	.010	4.998	1.478	16.897
Temperatura	2.788	.670	17.310	1	.000	16.252	4.370	60.445
PCR	.612	.657	.868	1	.352	1.845	.509	6.688
VSG	3.820	.712	28.804	1	.000	45.594	11.300	183.964
Leucocitos	1.169	.641	3.327	1	.068	3.220	.917	11.308
Constante	-5.888	.892	43.578	1	.000	.003		

Tabla 8.10 Valores descriptivos del modelo de regresión logística.

Del modelo de regresión logística se obtuvo un logaritmo de verosimilitud de 73.903 con un R cuadrado de Nagelkerke = 0.769 y un R cuadrado de Cox y Snell de 0.484 con un porcentaje global de 92.4%.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

Durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con

fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.

1. La investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación.

De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.

1. La realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
2. Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
3. La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
4. Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
5. Se iniciará hasta que se haya obtenido la aprobación por los comités de investigación y de ética.

Se solicitarán los expedientes médicos en el archivo con el número de expediente clínico de acuerdo con las normas indicadas en el Instituto Nacional de Pediatría para garantizar que los datos que se obtengan serán confidenciales.

8. DISCUSIÓN

La prevalencia de la edad fue ligeramente mayor en hombres que en mujeres como se ha visto en otras series reportadas (27) sin embargo esto no representó un factor de riesgo para desarrollar una osteomielitis complicada. Se sabe que afecta principalmente a menores de 5 años, con un pico de incidencia a los 3 años (28) y en nuestra población observamos el mismo comportamiento con una media de 2 años 7 meses ya que todos eran menores de 5 años, sin

embargo, se observó que aquellos mayores a 3 años 5 meses de edad tenían un factor de riesgo para tener osteomielitis complicada cerca de 20 veces mayor que aquellos menores.

La entidad de origen fue principalmente de la CDMX, el área metropolitana y los estados circundantes correspondientes a la zona centro y sur de la República Mexicana ya que es el Instituto de referencia de estas zonas a pesar de ello no encontramos diferencia alguna entre aquellos del interior de la república con los de la Ciudad de México y el área metropolitana, por lo que creemos la entidad de origen no supone un riesgo para tener una evolución complicada sino más bien el acceso a un centro de salud de manera temprana por lo que sería conveniente agregar dicha variable en estudios posteriores.

La localización de la enfermedad fue de manera predominante en miembros pélvicos como lo reportado por Bueno Barriocanal, M. (27) quienes refieren que la localización más común es la metáfisis de los huesos largos de los miembros inferiores, tener una infección en miembros superiores o bien ser multifocal no representó riesgo para el desarrollo de una enfermedad complicada pero sí se observó con mayor frecuencia.

De los estudios realizados de gabinete conocemos que la radiografía simple muestra cambios óseos a partir de 7 días de evolución como osteopenia o cambios en la mineralización por lo que en otras series (29) se ven apenas en un 20-30% datos que concuerdan con nuestra población donde se tomaron en un 37%.

El ultrasonido puede revelar cambios compatibles con OA en las primeras 48 horas, por lo que numerosos autores la recomiendan al inicio (27) Es muy útil para confirmar infección de los tejidos circundantes y la presencia de abscesos subperiósticos y para guiar su drenaje quirúrgico, así como la toma de muestras biológicas, minimizando las complicaciones. Algunos autores plantean las ecografías seriadas y el uso del Doppler color para el seguimiento de estos cuadros (27) a pesar de ello, se realizó únicamente en un 15%.

La gammagrafía ósea con Tc-99 puede detectar alteraciones óseas en las primeras 24-48 horas de evolución y en INP se cuenta con la posibilidad de realizarse optimizado con ciprofloxacino, se eligió este antibiótico ya que es un antibiótico de amplio espectro efectivo contra bacterias gram positivas, así como gram negativas que inhibe la síntesis de DNA bacteriano por medio de su unión a la enzima DNA girasa. Se obtiene por medio de la reducción de 2 mg de ciprofloxacino con 500 ng de cloruro de estanoso en un búfer pH 4.0 y se marca con 10 mCi

(370 MBq) Tc99m. La administración es intravenosa y los estudios in vitro e in vivo han demostrado que se presenta acumulación del fármaco en abscesos bacterianos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* y no es retenido en ausencia de infección, es metabolizado por el hígado y eliminado por medio de excreción renal durante las primeras 24 horas y por vía biliar en los siguientes 5 días, reportado con una sensibilidad de 97.6% y una especificidad de 100%, con un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 87.5% (30) por lo que se observó en el 20% de los estudios realizados y la tomografía simple y contrastada y resonancia magnética en menos del 15% cada una.

Durante los años del estudio, el cultivo en caldo (ya sea en botellas de hemocultivo BACTEC Peds Plus o Agar) se usó de manera rutinaria para fluidos en las articulaciones y muestras de tejido. En nuestra muestra existe un mayor número de cultivos directos positivos para *Staphylococcus aureus* (63.2%) como lo reportado de manera general por (31) donde los patógenos implicados más frecuentes son grampositivos, destacando *Staphylococcus aureus*, con un aumento progresivo en la descripción de casos secundarios a *S. aureus* resistente a oxacilina incluidos los productores de leucocidina de Panton-Valentine (PVL) sin embargo, las pruebas de ácido nucleico no se utilizaron de forma rutinaria para la búsqueda de éstos patógenos ya que los métodos moleculares no siempre se encuentran disponibles en nuestro laboratorio durante el período de estudio.

Se encontró un hemocultivo positivo en un tercio de los casos, pero ni la positividad del hemocultivo ni organismos específicos se asociaron con una AHO complicada. La tasa de hemocultivos positivos en nuestro estudio es similar a lo reportado, (31) como lo fue la observación de que *S. aureus* fue el organismo más común identificado.

Se observó un máximo de 4 antimicrobianos para el tratamiento de la osteomielitis ya sea simple o complicada sin embargo en la primera los esquemas utilizados con más frecuencia fueron dicloxacilina, ceftriaxona con vancomicina y clindamicina, la mayoría únicamente utilizaron el primero y sólo el 10% utilizaron el segundo; los pacientes que tuvieron una evolución complicada además de los antibióticos antes mencionados se utilizó con frecuencia un carbapenémico (meropenem) y todo el tratamiento tuvo una duración de 45.5 días en promedio a diferencia de 38.6 días de aquellos con osteomielitis no complicada, ésta duración llama la atención ya que la mayoría de los esquemas ahora sugeridos son de 6 días de tratamiento

intravenoso seguido de 4 semanas de tratamiento vía oral ya que con el propósito de asegurar el cumplimiento del tratamiento se prolonga la estancia hospitalaria.

Usando datos de las características del paciente, observaciones clínicas y los análisis de sangre iniciales al momento de llegar al hospital, hemos desarrollado un modelo de predicción de riesgos para ayudar en el reconocimiento temprano de aquellos niños con mayor riesgo de desarrollar una osteomielitis aguda complicada.

La información incluida en el modelo está disponible a las pocas horas de la presentación en el hospital, siendo los principales predictores de enfermedad complicada en nuestro estudio la edad avanzada, la fiebre y una VSG más alta.

La edad de los pacientes mayor o igual a 43 meses incrementa el riesgo de presentar una evolución complicada como lo reportado por Andrew C. donde la edad tardía es un factor de riesgo para una AHO complicada, valor que de manera independiente incrementa el riesgo cerca de 20 veces y 5 veces dentro del modelo. La temperatura periférica fue la variable clínica que también cobró un valor importante para predecir el riesgo, cerca del 60% de los pacientes que tuvieron una osteomielitis complicada ingresaron al hospital con una temperatura mayor o igual a 37.5°C lo que aportó un riesgo 16 veces mayor para esta evolución. (32)

Es bien sabido que una PCR más alta se asocia con un mayor riesgo de AHO complicada (33), al igual que la asociación más modesta con un aumento de neutrófilos sin embargo en nuestro estudio el nivel de PCR de manera independiente se observó como un factor de riesgo que incrementa más de 15 veces el riesgo pero al incluirse al modelo no tuvo significancia por lo que quedó descartado en nuestro modelo sin embargo reconocemos su fuerte asociación con el desarrollo de la osteomielitis complicada. Es importante reconocer que tener niveles de VSG elevados (mayores o iguales a 17mm/U) fue el parámetro bioquímico más relevante para el modelo, incrementando el riesgo hasta 45 veces más al presentarlo haciendo de esta prueba una parte fundamental en el abordaje inicial del paciente con osteomielitis. Sin embargo, no se puede sobreponer a la importancia de la evaluación clínica y la PCR después del inicio del tratamiento; una fiebre que no desaparece y / o una PCR que no disminuye después de unos días de tratamiento antibiótico adecuado son indicaciones de que el proceso infeccioso no se está resolviendo y son factores de riesgo para una AHO complicada.

El resultado obtenido de R cuadrada significa que se puede predecir cerca del 77% de los casos de osteomielitis complicada según el modelo de Nagelkerke y clasifica correctamente el 92% de los casos, por tanto se acepta el modelo; a pesar de ello nuestro estudio tiene una serie de limitaciones, incluido el diseño retrospectivo. Un modelo de regresión logística retrospectiva solo es válido para la población estudiada y dada la heterogeneidad de la osteomielitis aguda en diferentes partes del mundo; es posible que los resultados de este estudio no se puedan replicar en otros países. Nuestra definición de enfermedad complicada fue pragmática y tenía la intención de capturar a todos los pacientes con infección que alguna vez regresaron al hospital. Sin embargo, aunque solo pudimos revisar los reingresos a nuestra institución, como el único centro pediátrico terciario de secretaría de salud con una política de cero rechazo, es muy poco probable que los pacientes pudieran haber regresado a su hospital general local para recibir tratamiento adicional sin al menos alguna revisión por parte de nuestra institución.

El uso de nuestro modelo permite probar diferentes cortes. Un punto de corte bajo identificaría a la gran mayoría de los pacientes que de lo contrario desarrollarían una AHO complicada, lo que permitiría un enfoque más agresivo para tratar de cambiar su trayectoria, pero también enviaría un mayor número de niños que de otra manera se habrían recuperado completamente con un curso corto de antibióticos intravenosos seguido de un curso de antibióticos orales, para investigaciones y manejo potencialmente innecesarios. Las opciones serían ajustar la duración de la terapia con antibióticos por vía intravenosa en función del nivel de riesgo o utilizar la información en combinación con la respuesta clínica y de PCR en curso durante los días siguientes para tomar una decisión mejor informada sobre la necesidad de una mayor investigación. o un tratamiento más agresivo (p. ej., desbridamiento quirúrgico más temprano o estrategias antibióticas alternativas), en una etapa más temprana de lo que podría ocurrir.

9. CONCLUSIONES

Con el presente estudio demostramos que el riesgo de tener una osteomielitis complicada puede predecirse a partir de la información disponible dentro de las primeras horas de la presentación al hospital con una certeza de más del 90%. El siguiente paso es validar nuestro modelo de predicción de riesgos de forma prospectiva en una cohorte independiente de

pacientes para determinar el valor de este enfoque en la orientación del tratamiento clínico de los niños con AHO, con un seguimiento a largo plazo de la cohorte.

La identificación de un individuo con un mayor riesgo de desarrollar AHO complicada no necesariamente lo compromete a recibir un tratamiento agresivo y una terapia parenteral prolongada, pero puede garantizar que el progreso clínico del niño se controle más de cerca en un centro más especializado, lo que permite un enfoque más individualizado y potencialmente agresivo para el manejo clínico si su progreso no es el esperado.

La implementación de este modelo en los centros de salud de primer y segundo nivel ofrece al médico pediatra una herramienta para determinar cuáles son los pacientes que ameritan un seguimiento en un centro especializado y referirle de manera oportuna. En hospitales de tercer nivel ofrece la posibilidad de determinar al momento del ingreso qué pacientes necesitan una estancia intrahospitalaria más prolongada o bien un seguimiento cercano con el fin de optimizar el uso de recursos humanos y materiales en dicha institución.

10. REFERENCIAS

1. **Rodríguez Treviño, KI. Rodríguez Balderrama, I. Cavazos Elizondo, ME.** *Osteomielitis neonatal*. s.l. : Medicina Universitaria, 2007. págs. 123-9. Vol. 9.
2. **Reverete Coma, José Manuel.** *Paleopatología animal*. España : Real Academia de Medicina, 1942. págs. 493-494. Vol. CXII.
3. **Klenerman, L.** *A history of osteomyelitis from the Journal of Bone and Joint Surgery*. Londres : The Journal of Bone and Joint Surgery, 2007. págs. 667-670. Vols. 89-B.
4. **Ceroni D, Kampouroglou G, Della Llana RA, Salvo D.** *Osteoarticular infections in young children: what has changed over the last years?* s.l. : Swiss Medical Weekly, (2014 jun 12). pág. w13971. Vol. 144.
5. **Bueno M, Ruiz M, Ramos J.T., Soto V, Bueno A, Lorente M.L.** *Osteomielitis aguda: epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento*. s.l. : Anales de Pediatría, 2012 dic 6. págs. :367-373. Vol. 78.
6. **Araujo A., Fernando, y otros.** *Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con osteomielitis en el Instituto de Salud del Niño*. Lima : Instituto Nacional de Salud del Niño, 2009.

7. **Barberán, José.** *La osteomielitis: una asignatura pendiente para el siglo XXI.* [ed.] 248. Madrid : Enfermedades Infecciosas Microbiol Clin, 2001. pág. 247. Vol. 1.
8. **Hatzenbuehler J, Pulling TJ.** *Diagnosis and management of osteomyelitis.* s.l. : American Academy of Family Physicians, 2011. págs. 1027-1033. Vol. 84.
9. **Harik, NS. Meltzer, MS.** *Management of acute hematogenous osteomyelitis in children.* s.l. : Expert Rev Anti Infect Ther, 2010. págs. 1-12. Vol. 8.
10. **Thévenin-Lemoinea, C. Vialb, J. Labbé, JL. Lepaged, B. Ilharrebordee, B. Accadbled, F.** *MRI of acute osteomyelitis in long bones of children: Pathophysiology study.* s.l. : Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 29 June 2016. págs. 831–837. Vol. 102.
11. **Krogstad, P. Feigin, RD., y otros.** *Osteomyelitis.* [ed.] Saunders Elsevier. Saunders Elsevier : Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th Edition., 2009. págs. 725-742.
12. **Nguyen A, Kan JH, Bisset G, Rosenfeld S. Kocher.** *Criteria Revisited in the Era of MRI: How Often Does the Kocher Criteria Identify Underlying Osteomyelitis?* s.l. : J Pediatr Orthop, 2017. ;37(2):e114–9..
13. **Arnold JC, Bradley JS.** *Osteoarticular Infections in Children. I.* s.l. : Infect Dis Clin North Am [Internet]. Elsevier Inc;, 2015;. 29(3):557–74. .
14. **LAB., Copley.** *Chapter 27 – Infections of the Musculoskeletal System [Internet].* . s.l. : Fifth Edition. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. Elsevier Inc.; , 2014. 1024-1076.e10.
15. **Pineda C, Vargas A, Rodriguez AV.** *Imaging of osteomyelitis: current concepts.* . s.l. : Infect. Dis. Clin. N. Am, 2006. págs. :789–825. Vol. 20.
16. **Stevenson AJ, Jones HW, Chokotho LC, Beckles VLL, Harrison WJ.** *The Beit CURE Classification of Childhood Chronic Haematogenous Osteomyelitis-a guide to treatment.* s.l. : Journal of Orthopaedic Surgery and Research; , 2015;10(1):1–10.
17. **Palestro CJ, Love C.** *Radionuclide imaging of musculoskeletal infection.* s.l. : Braz arch biol technol [Internet]., 2012;50(spe):15–27.
18. **Canavese F, Corradin M, Khan A, Mansour M, Rousset M, Samba A.** *Successful treatment of chronic osteomyelitis in children with debridement, antibiotic-laden cement spacer and bone graft substitute.* s.l. : Eur J Orthop Surg Traumatol [Internet]. Springer Paris;, 2017;27(2):221–8.
19. **Rod-Fleury T, Dunkel N, Assal M, Rohner P, Tahintzi P, Bernard L, et al.** *Duration of post-surgical antibiotic therapy for adult chronic osteomyelitis: A single-centre experience.* s.l. : Int Orthop. , 2011;35(11):1725–31.

20. **Kucukkaya M, Kabukcuoglu Y, Tezer M, Kuzgun U.** *Management of childhood chronic tibial osteomyelitis with the Ilizarov method.* . s.l. : J Pediatr Orthop., 2002;22(5):632–7.
21. **Wahl P, Guidi M, Benninger E, Rönn K, Gautier E, Buclin T, et al.** *The levels of vancomycin in the blood and the wound after the local treatment of bone and soft-tissue infection with antibioticloaded calcium sulphate as carrier material.* s.l. : Bone Jt J., 2017;99B(11):1537–44.
22. **AJ., Ratner.** *S. aureus Toxins Join the DARC Side.* s.l. : Cell Host Microbe [Internet]. Elsevier Inc.; , 2015;18(3):272–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2015.08.010>.
23. **Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA.** *The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: A series of 195 cases.* s.l. : Bone Jt J. 2014;96 B(6):829-36.
24. **Hong JP (Jp), Goh TLH, Choi DH, Kim JJ, Suh HS.** *The Efficacy of Perforator Flaps in the Treatment of Chronic Osteomyelitis.* . s.l. : Plast Reconstr Surg [Internet]. , 2017;140(1):179–88.
25. **Ferguson J, Diefenbeck M, McNally M.** *Ceramic Biocomposites as Biodegradable Antibiotic Carriers in the Treatment of Bone Infections.* . s.l. : J Bone Jt Infect [Internet]., 2017;2(1):38–51.
26. **Lawson A. B. Copley, Theresa Barton, Carla Garcia, David Sun, Claudia Gaviria-Agudelo, William T. Gheen, Richard H. Browne,.** *Pediatric Infectious Disease Journal* . 2014;33:35–41.
27. **Bueno Barriocanal, M.** *Osteomielitis aguda: epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.* Barcelona, España. : Elsevier Anales de pediatría, 2013. 78(6):367-373.
28. **Offiah, AC.** *Acute osteomyelitis , septic arthritis and discitis: differences between neonates and older children.* s.l. : European Journal Radiology, 2006;. 60:221-232..
29. **Baldan, M.** *Chronic osteomyelitis manage- ment in austere environments: the International Committee of the Red Cross experience.* s.l. : Trop Med Int Health., 2014;. 19:832–837..
30. **Mora, FG.** *Sensibilidad y especificidad del gammagrama ciprofloxacino-Tc99M en osteomielitis infantil.* México. : Acta Ortopédica Mexicana, 2010;. 24(4): 248-251.
31. **Peltola, H.** *Short- versus long-term treatment for acute hematogenous osteomielitis of childhood: prospective, randomized trial on 131-cultured- positive cases.* . s.l. : Pediatric Infectious Disease Journal, 2010;. 29:1123-8 .

32. **Andrew, C.** *Predictors of Outcome in pediatric osteomyelitis five years experience in a single tertiary center.* Perth, Australia. : The Pediatric Infectious Disease Journal, 2015;. 35(4):387-391..

33. **Arnold, JC.** *Acute bacterial osteoarticular infections: eight-year analysis of C-reactive protein for oral step-down therapy.* . s.l. : Pediatrics., 2012;. 130:e821–e828..

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Servicio de Infectología Pediátrica

INP

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Búsqueda bibliográfica	X	X							
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema		X	X						
Justificación, Objetivos (General y Específicos)			X	X					
MATERIAL Y METODOS				X	X	X			
Plan de análisis						X	X		
Recolección de la información							X	X	X
Procesamiento de la información									X
Análisis de la información	X	X							
Redacción de la tesis		X	X						
Presentación de tesis			X						