

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**PREDICCIÓN DEL AGENTE CAUSANTE DE
INFECCIONES MUSCULOESQUELÉTICAS POR
ESTAFILOCOCO METICILINO-RESISTENTE EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS. VALIDACIÓN
CLÍNICA Y PARACLÍNICA INDEPENDIENTE.**

Viviana Clara Cristina Victoria Arias

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía
Unidad de Ortopedia y Traumatología
Bogotá, Colombia
2022

**Predicción del agente causante de infecciones
musculoesqueléticas por Staphylococcus aureus
meticilino-resistente en pacientes pediátricos.
Validación clínica y paraclínica independiente.**

Viviana Clara Cristina Victoria Arias

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Ortopedia y traumatología

Director:

Dr. Marco Tulio Mahecha Toro
Profesor Asistente

Codirector:

Dr. Jhon Fredy Castañeda López
Profesor Asistente (c)

Línea de Investigación:

Ortopedia pediátrica, infecciones musculoesqueléticas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía
Unidad de ortopedia y traumatología
Bogotá, Colombia
2022

*A mis padres y hermano, siempre presentes,
aún en la distancia.*

Agradecimientos

A mis padres por darme su incondicional apoyo en este camino, gracias a su amor a lo largo de mi formación. Hoy soy la persona y profesional que soñé algún día.

A los doctores Armando Amador y Marco Mahecha, por ser mis mentores y despertar en mí el amor por el grandioso mundo de la Ortopedia Pediátrica.

Al doctor Jhon Castañeda, quien en conjunto con el doctor Mahecha, me brindaron un acompañamiento incondicional en los diferentes trabajos de investigación, incluyendo el presente. Gracias por su dedicación, colaboración, compromiso y valiosos aportes que permitieron llevar a cabo este trabajo.

Y por último, pero no menos importantes, a mis compañeros de camino: Laura, Richard, Sebastian, Camilo S. y Camilo R., porque se convirtieron en un apoyo en estos cuatros años y en una amistad para toda la vida.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Viviana Clara Cristina Victoria Arias

Fecha: 20 de enero de 2022

Resumen

Predicción del agente causante de infecciones musculoesqueléticas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente en pacientes pediátricos. Validación clínica y paraclínica independiente

Palabras Clave: *Staphylococcus Aureus* meticilino resistente, infecciones musculoesqueléticas, artritis séptica, osteomielitis.

Introducción

Las infecciones musculoesqueléticas son una patología frecuente en la población pediátrica, históricamente causadas por el *Staphylococcus Aureus Meticilino-Sensible* (SAMS), pero con un creciente aumento en la última década de los casos por *Staphylococcus Aureus Meticilino Resistente* (SAMR). El diagnóstico temprano, así como un manejo oportuno y adecuado es fundamental en el tratamiento de esta patología. Para esto es crucial identificar lo más pronto posible el agente infeccioso guiando de forma más precisa el manejo antibiótico. Por esto el propósito de este estudio es identificar factores e indicadores de riesgo que puedan detectar la presencia de SAMR de forma temprana en pacientes pediátricos con infecciones musculoesqueléticas.

Materiales y métodos

Estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectivo en población pediátrica. Se incluyeron dos grupos: Uno con diagnóstico de infecciones musculoesqueléticas por SAMR, y otro por SAMS u otro germen. Evaluando las características clínicas y paraclínicas en cada grupo, para determinar factores que clasifiquen de forma adecuada la presencia o no de SAMR mediante la curva ROC y OR de cada factor asociado.

Resultados

Se incluyeron 193 pacientes, 97 con cultivo positivo para SAMR. Identificando las variables hematocrito < 34.6%, PCR mayor a 66.5 mg/L, leucocitos > 17135 cel/mm³ y temperatura >36.4° como factores de riesgo con un OR estadísticamente significativo y con una adecuada

Predicción del agente causante de infecciones musculoesqueléticas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente en pacientes pediátricos. Validación clínica y paraclínica independiente

curva ROC para identificar la presencia de SAMR. Se encontró una sensibilidad aproximada de 70% y una especificidad cercana al 90%, con una precisión del 80%.

Discusión

Identificar la presencia de SAMR se traduce en un manejo temprano y la posibilidad de iniciar tratamientos específicos contra este, con un mejor control de la enfermedad y así evitar complicaciones como desenlaces fatales.

Nivel de Evidencia

Estudio de cohorte retrospectiva con nivel de evidencia III

Abstract

Predictive evaluation of *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* as a causal agent of musculoskeletal infections in pediatric population. retrospective cohort.

Keywords: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, musculoskeletal infections, septic arthritis, osteomyelitis.

Introduction

Musculoskeletal infection is a common pathology in the pediatric population, historically caused by *Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus* (MSSA) but with a significant increase in the last decade of cases due to *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA). Early diagnosis, as well as adequate and timely management, is essential in the treatment of this pathology. It is crucial to identify the infectious agent as soon as possible, guiding the antibiotic more precisely. Therefore, the purpose of this study is to identify risk factors that can detect the presence of MRSA in the pediatric population with musculoskeletal infections.

Materials and methods

We conducted a retrospective Analytical observational study of pediatric patients with musculoskeletal infections. Two groups were included: One with diagnosis of musculoskeletal infection due to MRSA and a second one due to SAMS or another germ. We assessed clinical and paraclinical characteristics in each group, to determine factors that adequately classify the presence or absence of MRSA using the ROC and OR curve of each associated factor.

Results

193 patients were included, we identified 97 cases of MRSA. Hematocrit < 34.6%, CRP greater than 66.5 mg/L, leukocytes > 17,153 cells/mm³ and temperature > 36.4^a C were identified as risk factors with a statistically significant OR and with an adequate ROC curve to identify the presence of MRSA. An approximate sensitivity of 70% and a specificity close to 90%, with an accuracy of 80%, were found.

Discussion

Early recognition of MRSA allows starting appropriately specific treatments against it, with better control of the disease and thus avoiding complications such as fatal outcomes.

Contenido

	<i>Pág.</i>
Agradecimientos.....	II
Declaración de obra original.....	III
Resumen.....	IV
Abstract	VI
Contenido.....	VII
1. Marco teórico	4
2. Objetivos.....	10
2.1 Objetivo general	10
2.2 Objetivos específicos.....	10
3. Metodología	11
3.1 Tipo de estudio	11
3.2 Población de referencia	11
3.2.1 Criterios de inclusión.....	12
3.2.2 Criterios de exclusión	12
3.3 Variables.....	12
3.4 Procedimientos	15
3.5 Plan de Análisis.....	15
3.6 Materiales	16
4. Aspectos éticos.....	17
- Riesgos potenciales.....	17
- Beneficios potenciales conocidos.....	17
● Consideraciones éticas	17
4.1 Declaración conflictos de interés	18
5. Resultados.....	18
6. Discusión.....	25
6.1 Discusión.....	25
6.2 Conclusiones	26

Lista de figuras

	<i>Página</i>
Figura 1. <i>Box plot de la distribución del hematocrito (%) y leucocitos para cada grupo evaluado 0 (SAMS u otro germen) y 1 (SAMR).</i>	22
Figura 2. <i>Curvas ROC A. PCR B. Leucocitos C. Hematocrito D. Temperatura</i>	24

Lista de tablas

	<i>Página</i>
Tabla 1. <i>Características bioestadísticas de los factores significativos.</i>	23
Tabla 2. <i>Modelo probabilístico según factores para infección musculoesquelética por SAMR.</i>	24
Tabla 3. <i>Comparación de dos modelos probabilístico según factores para infección musculoesquelética por SAMR.</i>	24

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
SAMR	Staphylococcus aureus meticilino-resistente
SAMS	Staphylococcus aureus meticilino-sensible
IME	Infeción(es) musculoesquelética(s)
OR	Odds Ratio
ROC	Receiver operating characteristic
VSG	Velocidad de Eritrosedimentación
PCR	Proteína C reactiva
IC	Intervalo de confianza
AUC	Area under the curve – Área bajo la curva
IME	Infeción musculoesquelética
HOMI	Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia

Introducción

Las infecciones musculoesqueléticas (IME) son una patología frecuente en la edad pediátrica y constituyen una urgencia en ortopedia dado su alto potencial de complicaciones. La incidencia de osteomielitis hematógena aguda y subaguda es de 2.9 por 100,000 en niños menores de 13 años y afecta principalmente la metáfisis distal del fémur y la metáfisis proximal de la tibia. La artritis séptica es la infección predominante en lactantes y niños, con una incidencia que varía de 5.5 a 12 casos por 100,000 niños, con una afectación tres veces más en niños que en niñas. Las rodillas, caderas, codos y hombros son las articulaciones más afectadas de forma individual, aunque el 20% de los pacientes pueden presentar un compromiso de más de una articulación (1).

Estas infecciones se caracterizan por una colonización bacteriana de la articulación, el hueso o los tejidos blandos circundantes, generando un proceso inflamatorio infeccioso a partir de esto (2). La colonización bacteriana genera una respuesta inflamatoria que libera mediadores inflamatorios y desata una cascada de respuesta que se conoce como fase aguda (3). Lo anterior ocurre en las primeras horas del proceso y su progresión es muy rápida, de donde deriva la urgencia de este tipo de infecciones. El no control de este proceso puede llevar al daño articular, la destrucción ósea, así como también al compromiso sistémico del paciente; en consecuencia, que de no ser controlados adecuadamente o en el momento oportuno llevará a una serie de complicaciones multisistémicas, procesos sépticos, falla multiorgánica y finalmente la muerte del paciente (2,3).

El diagnóstico se realiza a través de una adecuada anamnesis, un examen físico completo y una serie de laboratorios e imágenes diagnósticas que complementan los hallazgos y ayudan a obtener certeza diagnóstica de la presencia de estas infecciones. En el caso de la artritis séptica, el cuadro clínico usual es dolor y limitación funcional severa de la movilidad de la

articulación comprometida, asociado a malestar general, fiebre y dolor. El examen físico muestra edema, eritema, efusión articular y rangos de movilidad drásticamente reducidos. Otros síntomas pueden presentarse relacionados con cuadros más complicados por septicemia. En cuanto a exámenes de laboratorio, se realiza un hemograma completo y reactantes de fase aguda, como PCR y VSG (4,5).

El estándar de oro del diagnóstico de la artritis séptica es el cultivo obtenido a través de la aspiración por artrocentesis del líquido sinovial de la articulación en la que se sospecha el proceso infeccioso. El líquido obtenido debe ser llevado a cultivo el cual puede tardar hasta 72 horas y un resultado negativo no significa que esté libre de infección (6). La mayoría de los estudios muestran que la confirmación del diagnóstico de la artritis séptica, la osteomielitis o ambas deben estar basadas en signos y síntomas encontrados y en los exámenes de imagen y laboratorio. Cabe resaltar que las alteraciones óseas solo se hacen evidentes en los rayos X en la osteomielitis después de siete a 10 días de infección y los datos iniciales de laboratorio pueden estar dentro de los límites normales. Además, aproximadamente el 30% al 50% de los patógenos causales no se identifican a través del cultivo convencional, ya que algunos microorganismos requieren medios de cultivo específicos o un período de crecimiento más largo (6).

Dentro de los factores asociados a mayores complicaciones se ha identificado la presencia del SAMR como un factor determinante (7). Dartnell y colaboradores, durante 2012, realizaron una revisión sistemática en la que incluyeron 132 artículos y encontraron que en los cuadros de osteomielitis también pueden asociarse complicaciones de forma frecuente, los cuales están determinados por unos factores que identifican como de peor pronóstico: SAMR, artritis séptica concomitante, compromiso de la cadera, cultivo positivo y retraso en el tratamiento (8). Kaushik y colaboradores en 2018, describen la relación entre el SAMR y una mayor probabilidad de infecciones complicadas, se menciona como la presencia de este germen puede aumentar la probabilidad de un peor pronóstico (9).

Está descrito que los pacientes infectados con SAMR tienden a presentar cuadros clínicos más severos, condiciones médicas más crónicas y valores más altos de marcadores inflamatorios (10).

Por el alto potencial de complicaciones y mayor mortalidad asociada a la colonización por SAMR, es crucial que los profesionales de la salud mantengan un alto índice de sospecha de la presencia de este tipo de gérmenes, diagnostiquen y tengan un manejo agresivo para prevenir resultados adversos (10). Lograr identificar características asociadas a la presencia de este germen antes del resultado del cultivo (72 horas), permitiría el manejo antibiótico dirigido desde el ingreso del paciente para evitar las complicaciones asociadas a este.

La identificación temprana del patógeno, así como del riesgo y de variables que puedan determinar el desarrollo de complicaciones, desde el momento del ingreso del paciente y durante su hospitalización y tratamiento, busca mejorar el diagnóstico de la enfermedad e impactar de forma positiva en el curso de esta, para evitar desenlaces potencialmente fatales y secuelas derivadas.

Dada la carga de morbilidad que genera esta patología y la discapacidad que puede llegar a generar, es crucial determinar un diagnóstico temprano e instaurar el manejo más adecuado de forma pertinente.

Por lo tanto, el propósito de este estudio es identificar esas variables clínicas y paraclínicas que representan factores de riesgo para la presencia de SAMR, mediante los cuales se podría predecir de forma temprana éste como agente causante en pacientes pediátricos con IME, para determinar y guiar el tratamiento. Los resultados de este estudio pueden ser trascendentales para la toma de decisiones en el ámbito clínico, tanto para el manejo antibiótico como para conductas quirúrgicas y en el proceso de seguimiento en el tratamiento de las IME agudas.

1. Marco teórico

La incidencia de osteomielitis hematogena aguda y subaguda es de 2.9 por 100000 en niños menores de 13 años y afecta principalmente la metáfisis distal del fémur y la metáfisis proximal de la tibia. La artritis séptica es la infección predominante en lactantes y niños, con una incidencia que varía de 5.5 a 12 casos por 100,000 niños, con una afectación tres veces más en niños que en niñas. Las rodillas, caderas, codos y hombros son las articulaciones más afectadas de forma individual, aunque el 20% de los pacientes pueden presentar un compromiso de más de una articulación (1).

La fisiopatología de la artritis séptica está dada por la colonización bacteriana dentro de una articulación, la cual se puede dar por múltiples vías, hematogena, por contigüidad, por una infección ósea en la metáfisis cercana a la articulación, o por inoculación directa en escenarios quirúrgicos o de trauma (2). Posterior a esto, se produce una cascada de reacción inflamatoria, con la subsecuente liberación de metaloproteasas, toxinas y enzimas lisosomales, estos elementos pueden conllevar a una destrucción de la superficie articular. El daño del cartílago articular se puede producir después de las primeras ocho horas de la inoculación bacteriana, no solo por esta cascada inflamatoria, sino por el aumento de presión dentro de la articulación, que lleva no solo a daño de la superficie articular, sino a necrosis avascular ósea, como la que sucede en la cadera (1,3).

La osteomielitis se genera por una bacteria transitoria que puede ser subsecuente a infecciones comunes en poblaciones pediátricas como otitis media y faringoamigdalitis; esta bacteria, generalmente asociada a trauma, lleva a desarrollar infecciones óseas (4). Usualmente, la infección se presenta en la metáfisis de los huesos largos, esto se supone a causa de su circulación tortuosa, en cuyos capilares dilatados se puede dar una rápida

contaminación bacteriana a la fisis. Esto puede conllevar a la formación de abscesos subperiósticos, intraóseos o inclusive extenderse más allá del periostio y conformar un cuadro adyacente de artritis séptica (5).

El diagnóstico de las patologías infecciosas se realiza a través de una adecuada anamnesis, un examen físico completo y una serie de laboratorios e imágenes diagnósticas que complementan los hallazgos y ayudan a obtener certeza diagnóstica de la presencia de estas infecciones. En el caso de la artritis séptica, el cuadro clínico usual es dolor y limitación funcional severa de la movilidad de la articulación comprometida, asociado a malestar general y fiebre. El examen físico muestra edema, eritema, efusión articular, y rangos de movilidad drásticamente reducidos. Otros síntomas pueden presentarse relacionados con cuadros más complicados por septicemia. En cuanto a exámenes de laboratorio, se realiza un hemograma completo y reactantes de fase aguda, como PCR y VSG (5,6).

El estándar de oro del diagnóstico de la artritis séptica es el cultivo y citoquímico obtenido a través de la aspiración por artrocentesis del líquido sinovial de la articulación en la que se sospecha el proceso infeccioso. En el citoquímico se evidencia presencia de leucocitosis con 75% o más de neutrófilos, asociado a un descenso en el nivel de glucosa a 40 mg/dl. El líquido obtenido debe ser llevado a cultivo, aunque un resultado negativo no significa que esté libre de infección (7). La mayoría de los estudios muestran que la confirmación del diagnóstico de la artritis séptica, la osteomielitis o ambas deben estar basadas en signos y síntomas encontrados y en los exámenes de imagen y laboratorio. Cabe resaltar que las alteraciones óseas solo se hacen evidentes en los rayos X en la osteomielitis después de siete a 10 días de infección y los datos iniciales de laboratorio pueden estar dentro de los límites normales. Además, aproximadamente el 30% al 50% de los patógenos causales no se identifican a través del cultivo convencional, ya que algunos microorganismos requieren medios de cultivo específicos o un período de crecimiento más largo (7).

En relación con el diagnóstico de osteomielitis, la tomografía tiene una sensibilidad del 66% y una especificidad del 97% para el diagnóstico de osteomielitis, evidenciando cambios agudos en la conformación ósea y en edema profundo de tejidos blandos, así como el

seguimiento con la detección de secuestros; sin embargo, conlleva una importante dosis de radiación para el paciente. La resonancia magnética logra caracterizar los cambios de tejidos blandos con una eficacia superior a la de la tomografía, además de ser útil en mostrar cambios por edema de la médula ósea. Lo anterior, la convierte en una útil herramienta de diagnóstico, cuyo uso ha ido aumentando progresivamente (8).

Las potenciales complicaciones de las IME en la población pediátrica se pueden dividir en inmediatas y tardías; las inmediatas se refieren a la potencial diseminación de la infección con bacteria y sepsis, embolia séptica a órganos blanco como pulmón, causando neumonía, y enfermedades tromboembólicas; las tardías, se refieren básicamente a secuelas en el hueso y la articulación, tales como daño fisarios que lleven a alteraciones en el crecimiento óseo, lesión condral directa con destrucción del cartílago articular y presencia de artrosis tempranas, necrosis avascular ósea, fracturas patológicas y la infección crónica (9).

Las IME conllevan un alto potencial de morbilidad y mortalidad asociada, dada la respuesta sistémica generada por el proceso infeccioso. Los patógenos más comunes del sistema musculoesquelético expresan factores de virulencia con selectividad por el tejido dañado y el tejido en desarrollo. En la medida que el tejido en desarrollo y regenerativo comparten muchas características superpuestas (factores de crecimiento y angiogénesis), hay una mayor prevalencia de infección en niños en comparación con los adultos. Aunque la morbilidad y mortalidad por complicaciones asociadas a las IME han disminuido significativamente (50% en la era pre-antibiótica debido a los procesos sépticos) gracias al manejo antibiótico y quirúrgico, estas siguen siendo significativas y aún son causales de resultados devastadores (10).

El daño del tejido musculoesquelético inicia una cascada de reacciones que colectivamente se denomina respuesta de fase aguda. Esta dramática respuesta fisiológica tiene efectos de gran alcance que afectan la actividad de casi todos los sistemas a través de la cascada de coagulación, procesos inflamatorios y regenerativos. La respuesta de fase aguda es un mecanismo crítico para que los humanos sobrevivan y se recuperen de una lesión.

Una respuesta insuficiente conduce a hemorragia, infección y deterioro de la regeneración tisular; por otro lado, una respuesta de fase aguda excesiva o prolongada es una causa importante de complicaciones sistémicas que van desde las náuseas y el dolor hasta la coagulopatía, el tromboembolismo, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la falla multiorgánica y la muerte. Este concepto se conoce como la “espada de doble filo”, porque una respuesta de fase aguda bien coordinada es esencial para la supervivencia y recuperación de la lesión tisular, pero una respuesta excesiva puede conducir a complicaciones devastadoras y la muerte (11).

Las enfermedades tromboembólicas, más específicamente, la trombosis venosa profunda, ocurre de manera infrecuente como complicaciones de las IME, generalmente se presenta en las infecciones que comprometen las extremidades inferiores y es más usual en la osteomielitis aguda por encima de los otros procesos infecciosos. Este proceso, puede estar relacionado con la presencia de SAMR. El principal problema con la presencia de trombosis venosa profunda es su rápida progresión a embolia sistémica séptica, esta embolia se puede presentar en diferentes órganos blancos, dependiendo de lo cual se empeorará el pronóstico de la patología en mayor o menor medida (11).

La presencia de la triada dada por osteomielitis, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, representa una complicación grave que pone en riesgo la vida de los pacientes, esta suele presentarse en pacientes con diagnóstico tardío y en quienes no se da manejo temprano de la patología. Estos pacientes requieren manejo y monitoreo en la unidad de cuidado intensivo y un esquema de antibiótico de amplio espectro asociado a manejo quirúrgico. Siempre que se presente alguno de los componentes de la triada se debe descartar la presencia de los otros dos, sobre todo si el paciente no responde de manera adecuada al manejo inicial. Dentro del manejo además del esquema antibiótico y quirúrgico, es necesario anticoagular al paciente como manejo de la trombosis venosa profunda (12).

En la niñez, el sistema inmune se va desarrollando y presenta una evolución en su funcionamiento y capacidad de respuesta a patógenos, hasta alcanzar su madurez en la vida

adulta, por esto, se puede inferir que la respuesta ante diferentes patógenos será diferente en las diferentes etapas de la vida. Su desarrollo se lleva a cabo en la vida fetal, pero al momento del nacimiento su funcionamiento es débil al compararse con la vida adulta. Los neutrófilos, por ejemplo, muestran una pobre capacidad bactericida y débil respuesta a los estímulos inflamatorios; esto es más predominante en infantes pretérmino. El sistema inmune adaptativo, comienza su desarrollo a las pocas semanas del nacimiento, el desarrollo de las células T, predominante durante el primer año de vida, reflejado en el tamaño del timo, obteniendo células T CD4 y CD8 maduras durante los primeros 15 días a partir del nacimiento, sin embargo, su función es diferente a la que presenta en la vida adulta, dada su pobre respuesta a antígenos que no sean heredados de su madre (13).

En el 2013, Howard y colaboradores realizan una descripción de casos retrospectivos, en la que se observa que aproximadamente el 10% de los pacientes que son ingresados por un cuadro de infección osteoarticular presentan complicaciones incluso dentro de los doce meses siguientes al evento. Así mismo, describen como factores asociados a un peor pronóstico, la presencia de un cultivo positivo, la edad menor de 2 años y el sexo masculino. También se menciona, que en países en desarrollo las tasas de complicaciones son mayores, con porcentajes que pueden variar del 15 al 49% (14).

La publicación para 2018 de Uptodate menciona que las complicaciones asociadas a los procesos infecciosos articulares oscilan entre el 10 y 25% de los casos, según la población evaluada y la articulación comprometida. Los pacientes con artritis séptica de cadera pueden presentar mayores complicaciones, hasta en un 40% de los casos comparado con el 10% que puede presentarse en pacientes con artritis séptica de la rodilla. Se considera que los pacientes que presentan un fallo del tratamiento presentan una mayor probabilidad de complicaciones asociadas.

Se define falla en el tratamiento, cuando se evidencia una no mejoría clínica del cuadro inicial, elevación persistente de la PCR, leucocitosis persistente, persistencia de presencia de microorganismos en el líquido sinovial a pesar del tratamiento. Se recomienda que, dentro

de las complicaciones, se deben tener en cuenta también las relacionadas a la administración prolongada y a dosis altas de los antibióticos elegidos para el tratamiento (15,16).

Dartnell y colaboradores, durante 2012, realizaron una revisión sistemática en la que incluyeron 132 artículos y encontraron que en los cuadros de osteomielitis también pueden asociarse complicaciones de forma frecuente, los cuales están determinados por unos factores que identifican como de peor pronóstico: estafilococo meticilino resistente, artritis séptica concomitante, compromiso de la cadera, cultivo positivo, retraso en el tratamiento (17). Kaushik y colaboradores en 2018, describen la relación entre el estafilococo meticilino resistente y una mayor probabilidad de infecciones complicadas, se menciona como la presencia de este germen puede aumentar la probabilidad de un peor pronóstico en los pacientes, aumentar los días necesarios de manejo antibiótico, el número de procedimientos quirúrgicos así como la presencia de procesos sépticos que pueden relacionarse con aumento de trombosis venosa e incluso de tromboembolismo pulmonar de origen séptico (18).

A este respecto en cuanto a la presentación de complicaciones asociadas a gérmenes multirresistentes, se describe que las personas infectadas con SAMR tienden a presentar cuadros clínicos más severos, condiciones médicas más crónicas y valores más altos de marcadores inflamatorios. La artritis séptica por SAMR también se asoció con más complicaciones, mayor duración de los antibióticos y mayor mortalidad. Por lo tanto, los profesionales de la salud deben mantener un alto índice de sospecha de la presencia de este tipo de gérmenes, diagnosticar y tratar de manera agresiva para prevenir resultados adversos (19).

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

- Determinar factores que puedan predecir la presencia de SAMR de forma temprana en pacientes pediátricos con IME.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar la población pediátrica con diagnóstico de IME en la HOMI.
- Establecer y validar qué factores pueden predecir la presencia de SAMR.
- Establecer una relación causal entre los factores identificados y la presencia de SAMR.
- Evaluar el rendimiento diagnóstico de los factores identificados para determinar la presencia de SAMR.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

La presente investigación se planteó como un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva, que se llevó a cabo en la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI) en la ciudad de Bogotá, en pacientes pediátricos, definidos como pacientes entre 0,5 y 17 años, quienes ingresaron a hospitalización con diagnóstico de IME en el periodo de julio de 2010 a diciembre de 2020.

3.2 Población de referencia

Todos los pacientes pediátricos atendidos en HOMI con diagnóstico de IME.

Los pacientes se dividieron en dos grupos provenientes de la misma base de datos: Uno con diagnóstico de IME por SAMR y otro por estafilococo SAMS u otro germen.

Se incluyeron pacientes en edad pediátrica y se evaluaron características clínicas y paraclínicas en cada grupo. Se determinó cuáles factores clasificaban de forma adecuada la presencia o no de SAMR mediante la curva ROC y se determinó el OR de cada factor asociado.

Muestra

El tamaño de muestra se realizará mediante un muestreo no probabilístico dado que no existe un estudio comparable que determine el riesgo asociado a cada factor clínico o paraclínico propuesto.

3.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes en edad pediátrica definida desde los 6 meses hasta los 17 años 11 meses
- Pacientes con diagnóstico y tratamiento realizados por primera vez en HOMI.
- Diagnóstico confirmado de IME.
- Diagnóstico de IME previo a la presencia de complicaciones.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Antecedente de enfermedades autoinmunes u otras enfermedades que aumentan el riesgo de complicaciones.
- Proceso secundario a un procedimiento quirúrgico o trauma.
- IME crónica.

3.3 Variables

Las variables incluidas se revisaron en dos momentos específicos definidos así:

- Variables al ingreso a urgencias: Edad y sexo, tipo de infección, segmento corporal, fiebre, leucocitos, PCR, VSG, plaquetas, tiempo de evolución.

- Variables a las 72 horas de hospitalización: germen aislado, ingreso a (UCI), persistencia de fiebre, paraclínicos, manejo quirúrgico y número de procedimientos, tiempo de hospitalización total, tiempo de hospitalización previo a la complicación y el tiempo de hospitalización en UCI.
- Variables evaluadas al momento del ingreso a urgencias:
 - Dependientes:
 - Presencia de complicaciones (sepsis, shock, neumonía, falla ventilatoria, embolismo séptico, falla multisistémica, trombosis venosa, muerte).
 - Independientes:
 - Tipo de infección, Segmento Corporal. Fiebre. Leucocitosis. PCR. VSG. Plaquetas. Hematocrito. Tiempo de evolución.

Independientes:

Tipo de infección, Segmento Corporal, Germen Aislado, Ingreso a UCI. Fiebre. Leucocitosis. PCR persistente elevada. VSG. Plaquetas control. Hematocrito. Manejo quirúrgico. Número de lavados.

Variable	Descripción operacional	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Valores
Edad	Edad cronológica de cada paciente	Cuantitativa	Razón discreta	Meses cumplidos	
Género	Sexo de cada paciente	Cualitativa	Nominal dicotómica	Femenino Masculino	1 2
Tiempo de evolución	Tiempo en horas antes del ingreso al hospital	Cuantitativa	Razón continua	Número de horas	
Tipo de Infección	Condición clínica específica	Cualitativa	Nominal	Osteomielitis, Artritis séptica,	

				tejidos blandos, otro	
Germen aislado	Germen identificado en el cultivo	Cualitativa	Nominal	<i>S. Aureus</i> sensible, <i>S. Aureus</i> meticilino resistente u otros	
Hematocrito	Proporción de glóbulos rojos en la sangre	Cuantitativa	Razón continua	Porcentaje	0 – 100%
Leucocitos	Número de glóbulos blancos	Cuantitativa	Razón continua	Número de glóbulos	
PCR	Concentración de proteína en sangre	Cuantitativa	Razón continua	mg/litro	
VSG	Velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos en 1 hora	Cuantitativa	Razón continua	mm/hr	
Plaquetas	Célula sanguínea	Cuantitativa	Razón continua	Número de células	
Temperatura	Temperatura corporal	Cuantitativa	Razón continua	Grados	
Manejo Quirúrgico	Cirugía	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	1 2
Tiempo en UCI	Días	Cuantitativa	Razón continua	Número de días	
Número de Lavados	Lavados quirúrgicos	Cuantitativa	Razón continua	Número de intervenciones quirúrgicas	

3.4 Procedimientos

La selección e inclusión de los pacientes, se realizó mediante la revisión retrospectiva por parte del investigador principal de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en HOMI en el tiempo propuesto de investigación por medio de la evaluación cuidadosa de la historia clínica registrada en el sistema HISIS propio de la institución, ésta se revisó de forma presencial en la institución mencionada donde reposan tales registros. Se incluyeron los registros completos y que cumplieran con los criterios de inclusión propuestos, excluyendo los registros incompletos o que no cumplieran tales criterios. Después se procedió a dividir los pacientes en dos grupos según el germen aislado para el análisis respectivo acorde a lo que se describe en el apartado de análisis de datos.

3.5 Plan de Análisis

Se realizará un análisis descriptivo para el estudio y caracterización de la población de estudio, realizando un análisis univariado donde se presentarán los resultados en porcentajes y tablas de frecuencia para las variables cualitativas, y en promedios y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas.

Se realizará un análisis mediante un modelo de regresión logística para determinar probabilidad de riesgo para cada variable con un OR positivo. Se determinará si existe una significancia estadística mediante los intervalos de confianza y el valor de $p < 0,05$. Para las variables que se comportaron como factor de riesgo se determinará el porcentaje de riesgo atribuible (RA). Con estos factores identificados se realizará una validación del rendimiento diagnóstico de los mismos determinando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo en conjunto y de forma individual para la presencia de SAMR. Para los análisis y procesamiento de los datos se utilizará el Programa Excel ® y el software estadístico R ®.

3.6 Materiales

Se realizará el diseño de un formulario de recolección de datos, el cual alimentará una base de datos en el sistema Excel ®. Los datos serán almacenados por parte del investigador principal quien realizará la recolección de los datos en su computador personal con copia de seguridad en un disco externo.

4. Aspectos éticos

- Riesgos potenciales

Por ser un estudio observacional retrospectivo, los pacientes no estuvieron expuestos a ningún riesgo ni exposición adicional. El estudio no realizó ninguna modificación de la práctica clínica habitual, solo se presentó una recolección de información a partir de la historia clínica y los paraclínicos ya realizados previamente.

- Beneficios potenciales conocidos

Se espera que los beneficios del presente estudio sean a nivel poblacional y no individual.

- Confidencialidad de los individuos

- La información obtenida en este estudio es manejada con confidencialidad. El protocolo de estudio, documentación, datos y demás información relacionada será mantenido bajo estricta confidencialidad.
- Las bases de datos originales solo son accesibles a personal designado y protegidas con una clave de acceso.
- La información epidemiológica relacionada esta identificada por el número de identificación asignado en cada estudio.

● Consideraciones éticas

Este estudio se condujo en conformidad con la Declaración de Helsinki y la International Conference on Harmonisation (ICH). Adicionalmente, se realizó en conformidad con las normas colombianas descritas en resolución N. 008430-1993 y 2378 - 2008, así como en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, UNESCO 2005. Según la resolución 8430 este es un estudio sin riesgo.

4.1 Declaración conflictos de interés

Declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en nuestro juicio. Declaramos, además, que no recibir Resultados

Se incluyeron 193 pacientes, 97 con cultivo positivo para SAMR y 96 pacientes con cultivo positivo para SAMS u otros gérmenes. El promedio de edad fue de 8.59 años y al evaluar los promedios de edad en cada uno de los grupos establecidos según el germen aislado no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Respecto al sexo, la distribución fue 63% sexo masculino y para el femenino 37%, sin existir diferencias entre el germen aislado en estos grupos.

Al evaluar las características clínicas se consideró el tiempo de evolución de inicio de los síntomas en días antes del ingreso a urgencias, con un promedio de 4.46 días y no hubo diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos establecidos ($p > 0.05$).

Se estableció también en la revisión de los registros clínicos el tipo de IME que presentaba el paciente, encontrando que los casos de artritis séptica y osteomielitis se distribuyeron de forma similar entre el grupo de SAMR y SAMS, sin diferencia estadística. Mientras que para las infecciones por tejidos blandos fue muy raro que la IME fuera dada por un SAMR.

Acorde al segmento corporal comprometido, los más frecuentes fueron las articulaciones de la cadera (27%) para la artritis séptica; y fémur (12%) y tibia (8%) para la osteomielitis. Teniendo en cuenta que un solo paciente podía cursar concomitantemente con osteomielitis y artritis séptica, y compromiso de más de un segmento corporal.

La temperatura promedio fue de 37.2 °C, con una desviación estándar de 1°. Aunque el valor de la temperatura promedio de ambos grupos no se puede clasificar como fiebre, el promedio de esta es mayor en los pacientes con una infección por SAMR (37,4 °C), comparada con el grupo de SAMS u otro germen (36,9 °C), con una diferencia estadísticamente significativa

De los pacientes que presentaron una infección por SAMR, el 40% presentó una temperatura en rango de fiebre al ingreso, mientras que el 27% de los pacientes con una infección por SAMS u otro germen presentó fiebre al ingreso. No obstante, sin una diferencia estadísticamente significativa.

El promedio general del hematocrito para todos los pacientes fue de 34.6%, y al discriminar este según el tipo germen aislado encontramos que el promedio de hematocrito es menor en los pacientes con infecciones por SAMR comparado con el otro grupo, 33.39% versus 35.97%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (*Fig 1*).

Discriminando además el valor del hematocrito acorde a un punto de corte fijado en 35% como valor normal, el grupo de SAMR presenta un total de 56% con hematocrito bajo mientras que solo el 22% de los pacientes con una infección por SAMS u otro germen presentaban un hematocrito bajo con una diferencia estadísticamente significativa entre estos ($p < 0.05$).

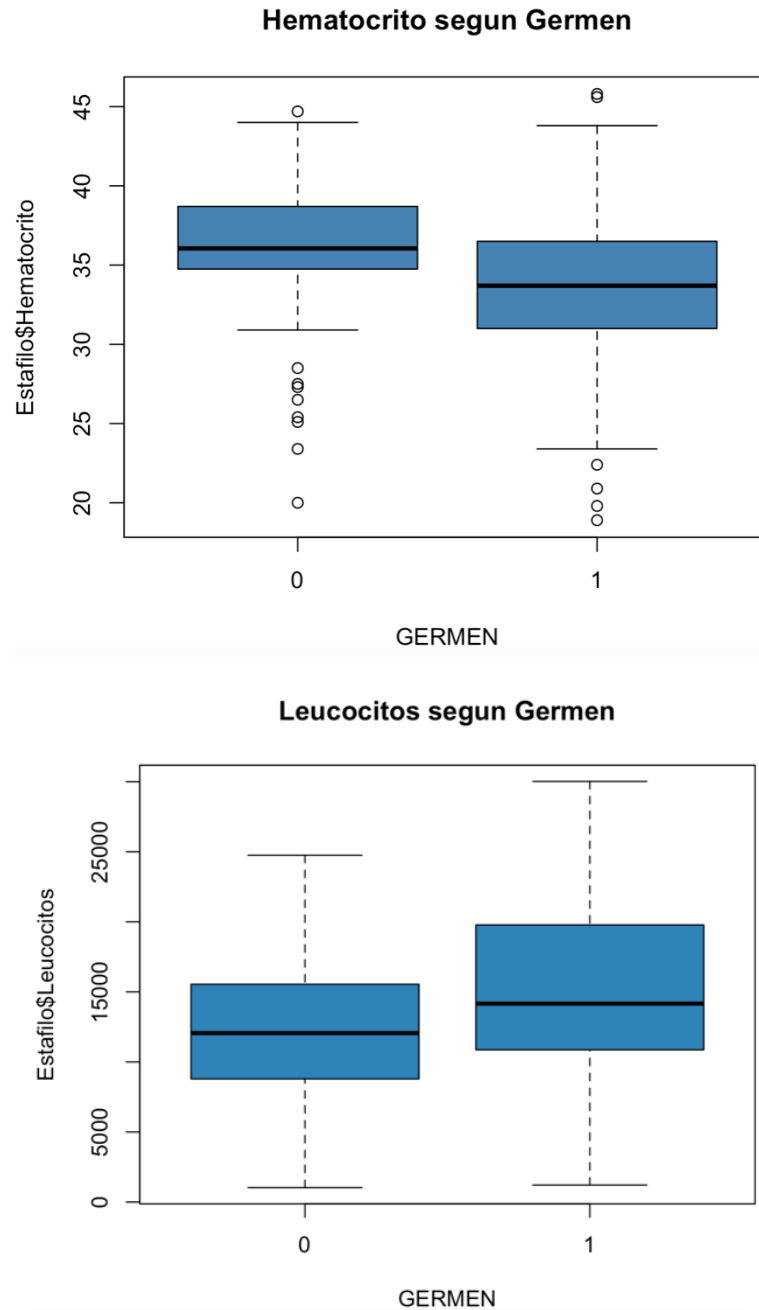


Figura 1. Box plot de la distribución del hematocrito (%) y leucocitos para cada grupo evaluado 0 (SAMS u otro germen) y 1 (SAMR).

Los leucocitos promedio en general fueron de 13481, teniendo un promedio de 14836 para el grupo de SAMR, mayor que en los pacientes con infecciones por SAMS u otro germen

donde el promedio fue de 12113, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (*Fig 1*). Al discriminar la leucocitosis según el germen aislado podemos ver que en los pacientes con infecciones por SAMR cerca al 23% de éstos presentan leucocitosis por encima de 20000.

El promedio general de la PCR fue de 185 mg/L, con un valor promedio de 227 mg/L en el grupo de SAMS, comparado con 143 mg/L para el otro grupo, con una diferencia estadísticamente significativa entre los mismos ($p < 0.05$). En los pacientes con infecciones por SAMR más del 45% de los mismos presentaban valores de PCR iniciales por encima de 200 mg/L.

El promedio general de la VSG fue el 44.84 mm/h, con un valor discretamente mayor en el grupo SAMR 46 mm/h, versus 43 mm/h en los pacientes con infecciones por SAMS u otro germen, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

Respecto a las plaquetas, el promedio fue de 324000 para todos los pacientes. Al discriminar el promedio de plaquetas según el tipo de infección, encontramos que para los pacientes con una infección por SAMR el promedio de plaquetas fue de 315000 y para los pacientes con SAMS u otro germen fue de 332000, sin una diferencia estadísticamente significativa entre los mismos. El 21% de los pacientes que presentaron una infección por SAMR presentó un cuadro de trombocitopenia mientras que solo el 10% de los pacientes que presentaron infección por otro germen presentó esta condición sin una diferencia estadísticamente significativa.

En el modelo de regresión logística se identificaron como variables significativas el hematocrito, la PCR, los leucocitos y temperatura. Para estos factores se determinaron puntos de corte mediante análisis de curvas ROC y estos valores de corte se emplearon para los análisis de riesgo de nuestro estudio: Hematocrito 34.6%, PCR 66.5, leucocitos 17,135 y temperatura 36.4° (*Fig 2*).

Factor	OR	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Hematocrito	3.38	57%	76%	70	64
PCR	4.27	91%	35%	58	80
Leucocitos	2.66	32%	89%	75	56
Temperatura	1.92	80%	44%	59	68

Tabla 1. Características bioestadísticas de los factores significativos.

Con estos puntos de corte se realizó una regresión lineal logística y se determinaron las variables cualitativas encontrando que el hematocrito, la PCR, los leucocitos y temperatura cuando se interpretan de forma cualitativa son significativos para el modelo; y al sacar el OR de acuerdo al parámetro de cada una de las variables en el modelo encontramos que el riesgo se comporta de la siguiente forma: el hematocrito bajo aumenta el riesgo 1,92 veces; la temperatura elevada 1.92 veces; leucocitos elevados 2.66 veces y PCR elevada 4.27 veces.

En cada uno de estos factores se evaluó su capacidad diagnóstica para predecir IME por SAMR descrito en la *Tabla 1*.

Finalmente, se estimó la probabilidad de presentar IME por SAMR considerando el número de factores presentes al momento del ingreso, encontrando que tener los cuatro factores da una probabilidad de 86% de tener infección por SAMR (*Tabla 2*).

Se realizó además una validación y comparación del VPP de los puntos de corte identificados como factores de riesgo para el presente estudio contra los determinados en el estudio de Kocher y colaboradores (12) encontrando que los VPP del presente estudio según el número de factores identificados en cada paciente son superiores a los planteados por el estudio previo (*Tabla 3*).

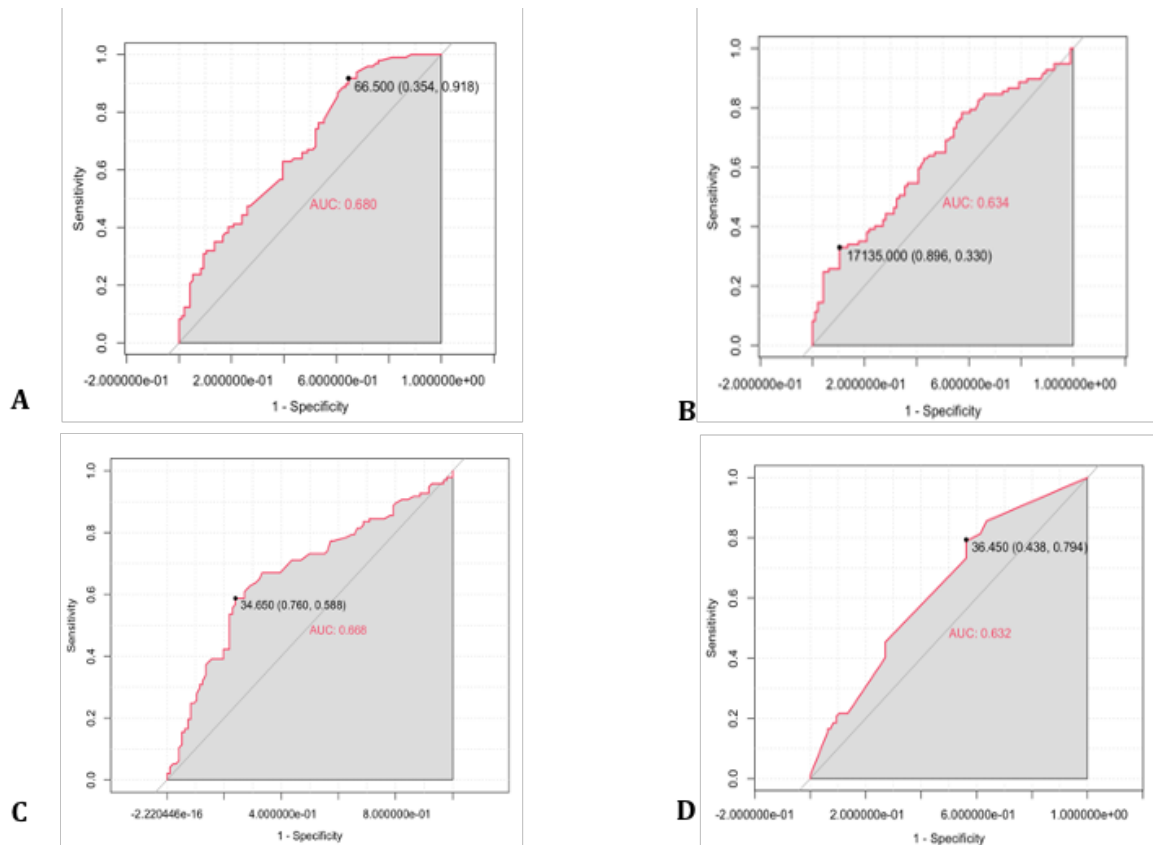


Figura 2. Curvas ROC *A.* PCR *B.* Leucocitos *C.* Hematocrito *D.* Temperatura.

<i>Número de factores</i>	<i>Pacientes con SAMS (N=96)</i>	<i>Pacientes con SAMR (N=97)</i>	<i>Probabilidad de SAMR (VPP)</i>	<i>IC 95%</i>
<i>0</i>	<i>16</i>	<i>3</i>	<i>15</i>	<i>5.2 – 38.1%</i>
<i>1</i>	<i>30</i>	<i>8</i>	<i>21</i>	<i>11.3 – 35.3%</i>
<i>2</i>	<i>34</i>	<i>34</i>	<i>50</i>	<i>40.3 – 59.2%</i>
<i>3</i>	<i>13</i>	<i>33</i>	<i>71</i>	<i>58.5 – 81.7%</i>
<i>4</i>	<i>3</i>	<i>19</i>	<i>86</i>	<i>65.7 – 95.3%</i>

Tabla 2. Modelo probabilístico según factores para infección musculoesquelética por SAMR.

<i>Número de factores</i>	<i>Pacientes con Otro germen (N=96)</i>	<i>Pacientes con SAMR (N=97)</i>	<i>Probabilidad de SAMR (VPP)</i>	<i>Probabilidad de SAMR (VPP) criterios de Kocher(12)</i>
<i>0</i>	<i>16</i>	<i>3</i>	<i>15</i>	<i>10</i>
<i>1</i>	<i>30</i>	<i>8</i>	<i>21</i>	<i>27</i>
<i>2</i>	<i>34</i>	<i>34</i>	<i>50</i>	<i>51</i>
<i>3</i>	<i>13</i>	<i>33</i>	<i>71</i>	<i>70</i>
<i>4</i>	<i>3</i>	<i>19</i>	<i>86</i>	<i>75</i>

Tabla 3. Comparación de dos *modelos probabilístico según factores para infección musculoesquelética por SAMR.*

5. Discusión

5.1 Discusión

Las IME conllevan un alto potencial de morbilidad y mortalidad asociada, dada la respuesta sistémica generada por el proceso infeccioso. Los patógenos más comunes del sistema musculoesquelético expresan factores de virulencia con selectividad por el tejido dañado y el tejido en desarrollo. En la medida que el tejido en desarrollo y regenerativo comparten muchas características superpuestas (factores de crecimiento y angiogénesis), hay una mayor prevalencia de infección en niños en comparación con los adultos. Aunque la morbilidad y mortalidad por complicaciones asociadas a las IME han disminuido significativamente (50% en la era pre-antibiótica debido a los procesos sépticos) gracias al manejo antibiótico y quirúrgico, estas siguen siendo significativas y aún son causales de resultados devastadores (11).

A este respecto en cuanto a la presentación de complicaciones asociadas a gérmenes multirresistentes, se describe que las personas infectadas con SAMR (Meticilino resistentes) tienden a presentar cuadros clínicos más severos, condiciones médicas más crónicas y valores más altos de marcadores inflamatorios. La artritis séptica por SAMR también se asoció con más complicaciones, mayor duración de los antibióticos y mayor mortalidad. Por lo tanto, los profesionales de la salud deben mantener un alto índice de sospecha de la presencia de este tipo de gérmenes, diagnosticar y tratar de manera agresiva para prevenir resultados adversos (10).

Actualmente el modelo descrito por Kocher y colaboradores (12) presenta unos predictores clínicos y paraclínicos para estimar la probabilidad de osteomielitis por SAMR, sin embargo

con un número muy bajo de casos de SAMR (N=11). Al hacer la comparación de los valores predictivos positivos estimados con los puntos de corte planteados en el trabajo de Kocher encontramos que la sensibilidad y VPP estimado en el presente trabajo es mayor y presenta una capacidad más precisa para identificar los casos positivos.

En el 2013 Shrader y colaboradores (13) buscaron un modelo predictor de SAMR basados en lo descrito por Kocher y considerando los puntos de corte establecidos en su modelo inicial. Con un total de 58 pacientes y 16 en el grupo de SAMR no lograron encontrar en este algoritmo un adecuado rendimiento diagnóstico para predecir la posibilidad de infección por SAMR.

Como limitaciones del estudio identificamos que es un estudio de carácter retrospectivo, consideramos es posible en un estudio prospectivo e incluso retrospectivo identificar otras variables clínicas determinantes de la presencia de SAMR, como lo es la frecuencia cardiaca. A pesar de ser un estudio con un número importante de pacientes en cada uno de los grupos evaluados, dada la frecuencia de las IME es posible lograr estudios multicéntricos que determinen de forma aun más precisa estos valores para la población infantil de nuestro país y Latinoamérica.

5.2 Conclusiones

En el modelo predictivo planteado en este estudio, considerando los puntos de corte calculados basados en un número significativo y equivalente de casos y controles, se muestra que de los cuatro factores el valor de hematocrito es el de mayor rendimiento diagnóstico para predecir la presencia de SAMR, y que al tener la presencia de hasta 3 factores la probabilidad de tener un caso positivo es alta.

El modelo probabilístico presentado en este estudio, plantea un algoritmo diagnóstico accesible dentro de la evaluación inicial del paciente pediátrico con sospecha de IME, el cual enfoca de forma temprana la posibilidad de determinar con una alta precisión la presencia de infección por SAMR.

Es fundamental considerar los puntos de corte encontrados en esta población pediátrica, con un número significativo de pacientes en el grupo con SAMR y el grupo de SAMS y otros gérmenes, ya que orienta de forma más adecuada y actualizada los valores a considerar al abordar esta patología. Adicional a esto, la suma de estos factores se debe tener en cuenta para tomar decisiones tempranas y oportunas en el manejo de estos pacientes y con esto poder tener un impacto significativo en la morbimortalidad asociada a la IME por este patógeno en los niños.

Bibliografía

1. Frank G, Mahoney HM, Eppes SC. Musculoskeletal Infections in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(4):1083–106.
2. McCarthy JJ, Dormans JP, Kozin SH, Pizzutillo PD. Musculoskeletal Infections in Children: Basic Treatment Principles and Recent Advancements. *JBJS.* 2004;86(4).
3. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in Long Bones. *JBJS.* 2004;86(10).
4. Montgomery NI, Epps HR. Pediatric Septic Arthritis. *Orthop Clin North Am.* 2017;48(2):209–16.
5. Paul Krogstad M. Bacterial arthritis: Treatment and outcome in infants and children. *UpToDate.* 2020.
6. Ju KL, Zurakowski D, Kocher MS. Differentiating Between Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis in Children: An Evidence-Based Clinical Prediction Algorithm. *JBJS.* 2011;93(18).
7. Song KM, Sloboda JF. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children. *JAAOS - J Am Acad Orthop Surg.* 2001;9(3).
8. Moro-Lago I, Talavera G, Moraleda L, González-Morán G. Presentación clínica y tratamiento de las artritis sépticas en niños. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2017;61(3):170–5.
9. Levine MJ, McGuire KJ, McGowan KL, Flynn JM. Assessment of the Test Characteristics of C-Reactive Protein for Septic Arthritis in Children. *J Pediatr Orthop.* 2003;23(3).
10. Benvenuti M, An T, Amaro E, Lovejoy S, Mencio G, Martus J, et al. Double-Edged Sword: Musculoskeletal Infection Provoked Acute Phase Response in Children. *Orthop Clin North Am.* 2017;48(2):181–97.

11. Vardiabasis N V, Schlechter JA. Definitive Diagnosis of Children Presenting to A Pediatric Emergency Department With Fever and Extremity Pain. *J Emerg Med.* 2017 Sep 1;53(3):306–12.
12. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Peltola H. The usefulness of C-reactive protein levels in the identification of concurrent septic arthritis in children who have acute hematogenous osteomyelitis. A comparison with the usefulness of the erythrocyte sedimentation rate and the white blood-cell count. *JBJS.* 1994;76(6).
13. Wang DA, Tambyah PA. Septic arthritis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(2):275–89.
14. Goergens ED, McEvoy A, Watson M, Barrett IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health.* 2005 Jan 1;41(1–2):59–62.
15. Funk SS, Copley LAB. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Orthop Clin North Am.* 2017;48(2):199–208.
16. Deshpande SS, Taral N, Modi N, Singrakhia M. Changing Epidemiology of Neonatal Septic Arthritis. *J Orthop Surg.* 2004 Jun 1;12(1):10-3.
17. Ju KL, Zurakowski D, Kocher MS. Differentiating Between Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis in Children: An Evidence-Based Clinical Prediction Algorithm. *JBJS.* 2011;93(18).
18. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Peltola H. The usefulness of C-reactive protein levels in the identification of concurrent septic arthritis in children who have acute hematogenous osteomyelitis. A comparison with the usefulness of the erythrocyte sedimentation rate and the white blood-cell count. *JBJS.* 1994;76(6).
19. Howard-Jones AR, Isaacs D, Gibbons PJ. Twelve-month outcome following septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop B.* 2013;22(5).
20. Pääkkönen M. Septic arthritis in children: diagnosis and treatment. *Pediatr Heal Med Ther.* 2017 May 18;8:65-8.
21. Paul Krogstad M. Bacterial arthritis: Treatment and outcome in infants and children. *UpToDate.* 2020.

22. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis. J Bone Joint Surg Br. 2012 May 1;94-B(5):584–95.
23. Kaushik A, Kest H. Pediatric Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Osteoarticular Infections. Microorganisms. 2018 May 4;6(2):40.
24. Combs K, Cox K. Clinical outcomes involving patients that develop septic arthritis with methicillin sensitive staphylococcus aureus versus methicillin resistant staphylococcus aureus. J Orthop. 2017 Nov 6;15(1):9–12.