

Complicaciones de los catéteres venosos centrales usados para el tratamiento de la osteomielitis hematógena aguda

Rebecca Ruebner, MD^a, Ron Keren, MD, MPH^{b,e}, Susan Coffin, MD, MPH^{c,e}, Jaclyn Chu, MHS^c, David Horn, MD^{d,f}, y Theoklis E. Zaoutis, MD, MSCE^{b,e,g}

OBJETIVO: Determinar las complicaciones y factores de riesgo de complicaciones asociadas con el uso de catéteres venosos centrales (CVC) para el tratamiento de la osteomielitis hematógena aguda (OHA).

MÉTODOS: Realizamos un estudio retrospectivo de cohorte de todos los pacientes ingresados en el Children's Hospital of Philadelphia entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2003 con un diagnóstico de OHA.

RESULTADOS: Cumplieron los criterios de inclusión 80 pacientes con OHA. La mediana de edad fue de 5 años y el 66% de los pacientes eran varones. Los huesos afectados con más frecuencia fueron el fémur (25%), tibia (20%) y pelvis (16%). El microorganismo identificado con más frecuencia a partir de los cultivos óseos (67%) y hemocultivos (30%) fue *Staphylococcus aureus*. Setenta y cinco pacientes (94%) recibieron más de 2 semanas de antibióticos intravenosos (IV) a través de un CVC y 5 (6%) recibieron menos de 2 semanas de antibióticos IV antes del paso a un tratamiento oral durante una mediana de 25 días. Ninguno de los pacientes en los que el tratamiento se continuó por vía oral tras menos de 2 semanas por vía IV se hospitalizó de nuevo ni regresó al departamento de urgencias. De los 75 pacientes que recibieron más de 2 semanas de tratamiento IV, un 41% experimentó, como mínimo, una complicación asociada al CVC. En 17 (23%) pacientes se identificó una disfunción o desplazamiento del CVC, en 8 (11%) una infección hematógena asociada al catéter, 8 (11%) presentaron fiebre con un hemocultivo negativo y 4 (5%) experimentaron una infec-

ción cutánea local en el lugar de la inserción del catéter. Una mayor edad fue protectora frente al desarrollo de una complicación asociada al CVC, mientras que los ingresos medios más reducidos por familia se asociaron con el desarrollo de una complicación relacionada con el CVC.

CONCLUSIONES: Es preciso desarrollar y evaluar intervenciones con el objetivo de reducir las complicaciones asociadas al CVC, en particular para niños pequeños y los procedentes de familias con bajos ingresos. Se requieren ensayos clínicos para evaluar la tolerabilidad y eficacia del tratamiento antibiótico oral después de una tanda breve de tratamiento intravenoso como alternativa de un tratamiento IV prolongado.

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos, cada año se establece el diagnóstico de osteomielitis en 1/5.000 niños menores de 13 años de edad, que representa el 1% de todas las hospitalizaciones pediátricas^{1,2}. En niños, la presentación más habitual de este proceso es la osteomielitis hematógena aguda (OHA), en la que la infección se origina después de un episodio de bacteriemia que da lugar al depósito óseo de microorganismos. La OHA afecta principalmente a niños pequeños, observándose el 50% de casos en niños menores de 5 años de edad, posiblemente debido a la rica vascularización de los huesos en rápido crecimiento³⁻⁵.

En la mayor parte de casos de OHA, *Staphylococcus aureus* es el patógeno identificado, seguido de *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, y el género *Salmonella* en pacientes con anemia drepanocítica⁶.

Una estrategia habitual del tratamiento de la OHA ha consistido en la administración hospitalaria de antibióticos a través de un catéter insertado en una vena periférica durante varios días, seguido de la inserción de un CVC completándose el tratamiento IV de 4-6 semanas en el domicilio. En diversos estudios, al igual que en una reciente revisión sistemática, se ha sugerido que para la OHA el inicio del tratamiento con antibióticos IV, seguido de un paso precoz a un tratamiento por vía oral, puede ser una alternativa eficaz a las tandas más prolongadas de tratamiento IV⁷⁻¹⁸. El uso de un tratamiento oral

^aUniversity of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, PA. ^bDivisions of General Pediatrics, ^cInfectious Diseases, ^dOrthopedic Surgery, Children's Hospital of Philadelphia, PA. ^eDepartments of Pediatrics and ^fSurgery, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, PA. ^gCenter for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, PA. Estados Unidos.

Correspondencia: Theoklis E. Zaoutis, MD, MSCE, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital of Philadelphia. Estados Unidos.

Correo electrónico: zaoutis@email.chop.edu

es atractivo debido a la incomodidad, costes y complicaciones potenciales del tratamiento IV prolongado¹⁹. En pocos estudios se han evaluado las complicaciones potenciales del uso de los CVC en el tratamiento de la OHA o los factores de riesgo del desarrollo de una complicación asociada a estos catéteres. En el presente estudio determinamos las complicaciones del uso de CVC en el tratamiento de la OHA y los factores de riesgo del desarrollo de una complicación de estas características.

MÉTODOS

Pacientes

Efectuamos un estudio retrospectivo de cohorte de todos los pacientes ingresados en el Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2003 con un diagnóstico de OHA. Los casos potenciales se identificaron en los datos de facturación hospitalaria usando los códigos de alta CIE-9 para osteomielitis (730.00-730.29 y 003.24). La osteomielitis se consideró aguda (en comparación con crónica) si se practicó una biopsia ósea y se demostró una infección aguda o, en ausencia de biopsia ósea, si el inicio de los síntomas (incluida fiebre, dolor óseo, claudicación, cansancio, eritema o inflamación local) tuvo lugar en un plazo de 2 semanas antes de su llegada al hospital. Excluimos a los pacientes menores de 2 meses de edad al igual que a aquellos con una inmunodeficiencia subyacente (cáncer, anemia drepanocítica, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o inmunosupresión crónica), infección contigua debida a la implantación de un marcapasos u otro equipo similar, úlceras cutáneas, traumatismo penetrante o antecedentes de lesión por aplastamiento. Históricamente, en el CHOP para niños con OHA el tratamiento de referencia es la administración de tratamiento antibiótico IV durante 4-6 semanas. Los tipos de catéter incluyeron catéteres centrales de inserción periférica (CCIP) y Broviac. En el CHOP los catéteres CCIP se insertan mediante radiología intervencionista y los Broviac se insertan en el quirófano. Antes del alta todos los padres recibieron instrucciones formales que incluyeron una sesión y un manual didáctico sobre el manejo de los CVC. Para los padres que requieren formación en un idioma diferente del inglés están disponibles traductores.

Obtención de los datos

Para revisar las historias clínicas durante los ingresos y visitas ambulatorias de todos los pacientes del estudio utilizamos un formulario estandarizado de resumen de los datos. Durante un período de hasta un año se revisaron las historias ambulatorias de las clínicas de ortopedia y enfermedades infecciosas. Se revisaron todas las visitas de regreso al departamento de urgencias al igual que los reingresos en el CHOP. Se obtuvieron datos que incluyeron la edad, sexo, raza, duración de los síntomas previos a la presentación y localización de la infección. A partir de los datos del censo de Estados Unidos se obtuvieron los ingresos medianos por familia basados en el código zip residencial. Los pacientes se estratificaron en 4 grupos socioeconómicos utilizando las categorías siguientes de ingresos medianos por familia: < 24.999 \$; 25.000-34.999 \$ y > 45.000 \$.

Se revisaron todos los resultados de los exámenes diagnósticos incluido un hemograma, velocidad de sedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR), hemocultivo, cultivo óseo o articular, biopsia ósea, radiografías, resonancia magnética y gammagrafía ósea. Revisamos la elección del tratamiento antimicrobiano, vía de administración y duración del tratamiento.

Identificamos todas las complicaciones asociadas al CVC incluida su disfunción, desplazamiento, infección hematógena asociada al catéter (IHAC), ingresos para la administración de antibióticos IV con el objetivo de descartar IHAC e infecciones en el lugar de entrada del CVC. La disfunción del catéter se definió como el fallo mecánico del catéter o un trombo en la línea que requirió heparina o una infusión de activador del plasminógeno tisular (tPA). El desplazamiento del catéter se definió como su salida parcial o completa. La IHAC se definió como la

presencia de signos clínicos de bacteriemia como fiebre y escalofríos junto con el aislamiento de un patógeno del hemocultivo. También se consideró que los pacientes eran portadores de una complicación asociada a CVC si se presentaron con fiebre y signos clínicos sugestivos de infección que requirieron el ingreso hospitalario y la administración de antibióticos, aun cuando ulteriormente los hemocultivos fueran negativos. La infección cutánea local se definió como la presencia de eritema, edema o induración circundante al lugar de la inserción del catéter que requirió tratamiento o la retirada del catéter.

Análisis estadístico

Expresamos las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Resumimos las variables continuas mediante la media, mediana, límites intercuartil (LIC) y desviación estándar. Para determinar la asociación entre los factores de riesgo potenciales y la aparición de una complicación realizamos análisis univariados. Comparamos las variables categóricas utilizando la prueba exacta de Fisher y las variables continuas utilizando la prueba de la suma con rangos de Wilcoxon. Para todos los cálculos estadísticos, se consideró significativo un valor de p de dos colas (bilateral) < 0,05. Todos los cálculos estadísticos se efectuaron con un programa estándar STATA versión 8.0 (Stata Corp, College Station, TX).

El estudio fue aprobado por el comité para la protección de seres humanos del Children's Hospital of Philadelphia.

RESULTADOS

Cumplieron los criterios de inclusión de OHA 80 pacientes. En 5 (6%) pacientes se estableció el diagnóstico del proceso mediante biopsia ósea y en 75, sólo mediante criterios clínicos. En la tabla 1 se presentan las características demográficas de la hospitalización inicial y las características clínicas de la infección. La edad mediana fue de 5 años y el 66% de pacientes eran varones. Los huesos afectados con más frecuencia fueron el fémur (25%), tibia (20%), y pelvis (16%). Identificamos un patógeno mediante hemocultivo o cultivo óseo en 27 (39%) pacientes, siendo el microorganismo detectado más habitual *S. aureus*. De los 27 aislamientos de *S. aureus*, 2 eran resistentes a la meticilina (7%).

Recibieron más de 2 semanas de antibióticos IV a través de un CVC 75 pacientes (94%) (mediana 31 días, LIC 27-42 días) y 5 (6%) recibieron menos de 2 semanas de antibióticos IV (mediana 5 días, LIC 5-12 días) y, más tarde, continuaron el tratamiento por vía oral (mediana 25 días, LIC 24-27 días). Entre los 75 pacientes tratados durante más de 2 semanas con antibióticos IV, se insertó un total de 95 CVC, incluidos 89 catéteres centrales insertados por vía periférica (CCIP) y 6 líneas Broviac. En 60 (80%) pacientes sólo se insertó un catéter, 10 (13%) requirieron 2 catéteres consecutivos y 5 (7%) pacientes requirieron 3 catéteres consecutivos. La duración mediana de la inserción del catéter fue de 37 días (LIC 28-59). La mayor parte de pacientes fueron tratados con uno de los antibióticos antiestafilocócos siguientes: cefazolina, oxacilina, vancomicina o clindamicina en función de la sensibilidad del microorganismo, si estuvo disponible.

De los 75 pacientes que recibieron más de 2 semanas de tratamiento IV, 38 (51%) regresaron, como mínimo, para una visita en el departamento de urgencias (DU) o un nuevo ingreso hospitalario por cualquier razón, experimentando 31 pacientes (41%), como mínimo, una complicación asociada al CVC. En la tabla 2 se resumen

TABLA 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con OHA

Característica	n = 80
Características demográficas	
Edad, años (mediana, LIC)	5 (1-11)
Sexo	
Varones	53 (66%)
Mujeres	27 (34%)
Raza	
Blanca	44 (55%)
Negra	25 (31%)
Asiática	1 (1%)
Omitida/desconocida	10 (13%)
Ingresos medianos familia basados en el código zip residencial	
< 24.000 \$	6 (8%)
25.000-34.999 \$	24 (30%)
35.000-44.999	11 (14%)
> 45.000 \$	39 (49%)
Características de la hospitalización	
Duración del ingreso inicial, días (mediana, LIC)	6 (4-8)
Servicio de ingreso	
Pediatría general	67 (84%)
Ortopedia	11 (14%)
Unidad de cuidados intensivos pediátricos	2 (3%)
Consultas recibidas	
Ortopedia	58 (73%)
Enfermedades infecciosas	42 (53%)
Características clínicas	
Localización de la infección	
Huesos largos	50 (63%)
Fémur	20 (25%)
Tibia	16 (20%)
Húmero	6 (8%)
Radio	3 (4%)
Metatarsiano	2 (1%)
Cúbito	1 (1%)
Clavícula	1 (1%)
Costilla	1 (1%)
Pelvis	13 (16%)
Cuboidal (calcáneo, astrágalo, escafoides, cuboides)	10 (12%)
Vertebral	7 (9%)
Microorganismo identificado a partir de hemocultivo y/o cultivo óseo	
<i>S. aureus</i>	27 (34%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 (4%)
Género <i>Pseudomonas</i>	1 (1%)
Duración del tratamiento IV	
≥ 2 semanas de tratamiento IV	75 (94%)
< 2 semanas de tratamiento IV	5 (6%)

LIC: límites intercuartil; OHA; osteomielitis hematógena aguda.

estas complicaciones. El tiempo medio desde la inserción del catéter hasta el desarrollo de cualquier complicación fue de 17 días (LIC 7-24). Entre 8 pacientes se produjeron 9 infecciones hematógenas asociadas al catéter. El tiempo medio desde la inserción del catéter hasta el desarrollo de estas infecciones fue de 18 días (LIC 12-23). No se observó una diferencia en la duración del tratamiento hospitalario para pacientes con y sin complicaciones. Los microorganismos identificados en pacientes con infecciones hematógenas asociadas al catéter incluyeron el género *Pseudomonas* (n = 5), *E. coli* (n = 2), *Enterobacter* (n = 2), *Klebsiella* (n = 2) y *Candida* (n = 1). En 3 pacientes se identificó más de un microorganismo a partir de los hemocultivos. No se detectaron diferencias significativas en las tasas de complicaciones entre el grupo que recibió el tratamiento a través de un CCIP o el grupo que lo recibió a través de un catéter Broviac. Además, no se halló una diferencia significativa en las tasas de complicaciones entre pacientes que recibieron el tratamiento 2, 3 o 4 veces al día.

TABLA 2. Complicaciones en 75 pacientes tratados con el uso de CVC

Pacientes con visita DU o rehospitalización relacionada con OHA o CVC	38 (51%)
Número de visitas para pacientes que regresaron por paciente	
1 visita	21 (28%)
2 visitas	11 (15%)
3 visitas	5 (7%)
4 visitas	1 (1%)
Pacientes con al menos una complicación asociada a CVC	31 (41%)
Frecuencia de complicaciones específicas asociadas a CVC	
Disfunción o desplazamiento del CVC	17 (23%)
Infección hematógena asociada al catéter	8 (11%)
Fiebre con hemocultivo negativo	8 (11%)
Infección cutánea local	4 (5%)

CVC: catéteres venosos centrales; DU: departamento de urgencias; OHA: osteomielitis hematógena aguda.

Entre los 38 pacientes que regresaron como mínimo para una visita ambulatoria, hubo un total de 62 nuevas visitas, 28 (45%) de las cuales dieron lugar a un nuevo ingreso. De las 62 visitas, 45 (73%) se asociaron con el CVC, incluida una disfunción o desplazamiento del catéter (37%), infección hematógena (15%), fiebre con hemocultivo negativo (13%) e infección cutánea local (8%). Ninguno de los pacientes en los que se procedió a un paso a un tratamiento oral en un plazo de 2 semanas regresó al DU del CHOP o fue ingresado de nuevo en el hospital.

En el análisis univariado, una mayor edad fue protectora (OR 0,90 por cada año de edad, IC del 95% 0,80-1,0) frente al desarrollo de una complicación asociada al catéter, asociándose los ingresos medianos más bajos por familia (OR 10,6, IC del 95% 1,05-107,1) con el desarrollo de complicaciones asociadas al catéter.

La edad mediana de los pacientes con cualquier complicación asociada al catéter fue de 2 años (LIC 0-6 años), mientras que la edad mediana de los pacientes sin dichas complicaciones fue de 7 años (LIC 2-11) (p = 0,03).

En 65 (81%) pacientes, en un plazo de un año del alta hospitalaria inicial se procedió a un seguimiento ambulatorio en el servicio de cirugía ortopédica o enfermedades infecciosas del CHOP. El tiempo hasta el último seguimiento documentado fue variable (mediana [LIC] = 34 [26-49]) y, por lo tanto, no pudimos documentar el resultado final de la OHA de todos los niños de la cohorte. Sin embargo, 2 pacientes del grupo de tratamiento IV a largo plazo se consideraron fracasos del tratamiento partiendo de los síntomas persistentes y de los hallazgos radiológicos de infección continuada, por lo que fueron ingresados de nuevo para un tratamiento IV adicional.

DISCUSIÓN

Pusimos de manifiesto que el tratamiento a largo plazo de la osteomielitis hematógena aguda administrado a través de un CVC se asoció a una tasa elevada de complicaciones, regresando el 41% de pacientes con una de estas complicaciones para una visita en el DU o ingreso en el hospital. Una menor edad y un bajo nivel socioeconómico se asociaron con el desarrollo de estas complicaciones. La mayor parte se produjeron 2 semanas

después de la inserción del catéter. También observamos que en el 20% de pacientes tratados IV a largo plazo se implantaron, como mínimo, 2 CVC durante el tratamiento, retirándose la mayor parte de CVC iniciales como consecuencia de una disfunción o una infección hematógena asociada.

Los estudios previos que han evaluado las complicaciones del tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio (TAPA) han demostrado tasas igualmente altas de complicaciones asociadas a los CVC. Gómez et al revisaron retrospectivamente a 229 pacientes con una edad mediana de 8 años tratados con TAPA, 74 de los cuales eran casos de osteomielitis aguda. Evaluaron las complicaciones de la TAPA comparado con el tratamiento antibiótico intravenoso hospitalario a largo plazo y documentaron una complicación asociada al catéter en un 29% de pacientes tratados con TAPA. Durante un 26% de tandas de TAPA se requirió una nueva hospitalización por cualquier razón, siendo el 42% de éstas debidas a complicaciones asociadas a la implantación del catéter¹⁹. En el presente estudio, observamos una mayor tasa de visitas ambulatorias y complicaciones que la descrita en el estudio de Gómez. Esto podría explicarse por el hecho de que en el presente estudio en nuestra definición de pacientes que regresaron para una visita se incluyeron las visitas al DU, mientras que Gómez et al sólo incluyeron los reingresos hospitalarios. Por lo tanto, los datos del presente estudio pueden describir con más precisión la carga real de complicaciones que es consecuencia del tratamiento a largo plazo con CVC. Además, la edad mediana de los pacientes del presente estudio fue menor que la de los pacientes del estudio de Gómez. Esto coincidiría con la observación del presente estudio de que una menor edad se asoció independientemente con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas al catéter.

Hasta lo que sabemos, en ningún estudio previo se han abordado los factores de riesgo de desarrollar complicaciones asociadas al CVC. Además de una menor edad, también observamos que los niños de familias con ingresos medianos más bajos, basados en el código zip residencial, corrieron un mayor riesgo de presentar una complicación asociada al catéter. Estos hallazgos sugieren que los padres de pacientes de menor edad y aquellos con un menor nivel socioeconómico podrían beneficiarse de una mayor formación y supervisión de enfermería.

En diversos estudios^{7,8,13,15,20} se ha demostrado que la mayor parte de pacientes con OHA se tratan satisfactoriamente con antibióticos orales después de una tanda breve de tratamiento IV. En el presente estudio, revelamos que la mayor parte de complicaciones asociadas al catéter se produjeron después de al menos 2 semanas de su inserción, lo que respalda aún más el uso de un paso precoz a un tratamiento oral. Sin embargo, no se han publicado ensayos aleatorizados, controlados que evalúen la eficacia del tratamiento IV a largo plazo comparado con un paso precoz a un tratamiento oral. Además, los cambios recientes de la epidemiología de las infecciones por *S. aureus*, con un aumento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), pueden influir tanto en la eficacia del TAPA como en el tratamiento por vía oral. Los fármacos orales más nuevos con actividad frente a SARM, como linezolid, se caracterizan por una

buena biodisponibilidad oral y, en el futuro, podrían desempeñar un papel en el tratamiento del proceso.

Uno de los tres puntos fuertes del presente estudio es la similitud de la demografía de la población con la de investigaciones previas sobre OHA en niños, basadas en la población, lo que sugiere que cuando reunimos la muestra del estudio apenas se produjo un sesgo de selección. Comparado con la edad, sexo, raza, localización de la afectación ósea, y microorganismo identificado, la muestra del presente estudio es prácticamente idéntica a la de otros estudios sobre OHA^{3-5,16,21-24}. Una posible limitación del presente estudio es la ausencia de datos sobre pacientes que podrían haber tratado de efectuar el seguimiento en otro hospital. Los datos omitidos del seguimiento también podrían subestimar las tasas de fracaso. No obstante, la ausencia de esta información sólo sirve para subestimar potencialmente la tasa documentada de complicaciones. Otra posible limitación es que inicialmente se identificó a los pacientes mediante una investigación de los datos de facturación hospitalaria según los códigos CDI-9. Si los pacientes fueron codificados de manera incorrecta, podríamos haber pasado por alto a algunos que habrían sido elegibles para la inclusión. Por último, estratificamos a los pacientes en grupos socioeconómicos en función de los ingresos medianos por familia según el código zip a partir de los datos del censo. Dada la variabilidad individual predecible de los ingresos por familia dentro de un código zip, podríamos haber clasificado erróneamente el nivel socioeconómico de los pacientes cuyos ingresos por familia no coincidieron con el valor mediano documentado en su código. Sin embargo, puesto que esta clasificación errónea estaría sesgada hacia el valor nulo, en realidad la asociación entre unos bajos ingresos por familia y el desarrollo de una complicación asociada al catéter sería más potente que la observada en el presente estudio. Por último, debido al reducido número de pacientes en el grupo de tratamiento secuencial IV hasta oral, no pudimos comparar la eficacia de ambas estrategias de tratamiento.

En resumen, el uso de CVC para el tratamiento ambulatorio a largo plazo de la osteomielitis hematógena aguda se asocia con una tasa significativa de complicaciones. Una menor edad y unos bajos ingresos por familia se asocian con un mayor riesgo de complicaciones. Si el patrón de asistencia para el tratamiento de la OHA continúa siendo un tratamiento IV ambulatorio, a largo plazo, es preciso diseñar intervenciones que reduzcan las complicaciones asociadas al catéter, en particular en niños de menor edad y aquellos procedentes de familias con bajos ingresos. Dada la frecuencia de complicaciones con los CVC y los resultados prometedores de una serie de casos publicada recientemente que demuestra el tratamiento eficaz de la OHA con un paso precoz a un tratamiento oral, se requieren ensayos clínicos para evaluar la tolerabilidad y eficacia de esta estrategia de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sonnen GM, Henry NK. Pediatric bone and joint infections: diagnosis and antimicrobial management. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43:933-47.
2. Vasquez M. Osteomyelitis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:112-5.

3. Winters JL, Cahen I. Acute hematogenous osteomyelitis: a review of sixty-six cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1960;42: 691-704.
4. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med.* 1970;282:198-206.
5. Gillespie WJ. The epidemiology of acute haematogenous osteomyelitis of childhood. *Int J Epidemiol.* 1985;14: 600-6.
6. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med.* 1997;36:999-1007.
7. Tetzlaff TR, McCracken GH Jr, Nelson JD. Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children, II: Therapy of osteomyelitis and suppurative arthritis. *J Pediatr.* 1978;92: 485-90.
8. Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJ. Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood: the Finnish Study Group. *Pediatrics.* 1997;99:846-50.
9. Dunkle LM, Brock N. Long-term follow-up of ambulatory management of osteomyelitis. *Clin Pediatr (Phila).* 1982; 21:650-5.
10. Rodriguez W, Ross S, Khan W, McKay D, Moskowitz P. Clindamycin in the treatment of osteomyelitis in children: a report of 29 cases. *Am J Dis Child.* 1977;131:1088-93.
11. Cole WG, Dalziel RE, Leitel S. Treatment of acute osteomyelitis in childhood. *J Bone Joint Surg Br.* 1982;64:218-23.
12. Bryson YJ, Connor JD, LeClerc M, Giammona ST. High-dose oral dicloxacillin treatment of acute staphylococcal osteomyelitis in children. *J Pediatr.* 1979;94:673-5.
13. Kolyvas E, Ahronheim G, Marks MI, Gledhill R, Owen H, Rosenthal L. Oral antibiotic therapy of skeletal infections in children. *Pediatrics.* 1980;65:867-71.
14. Nelson JD, Bucholz RW, Kusmiesz H, Shelton S. Benefits and risks of sequential parenteral-oral cephalosporin therapy for suppurative bone and joint infections. *J Pediatr Orthop.* 1982;2:255-62.
15. Syrogiannopoulos GA, Nelson JD. Duration of antimicrobial therapy for acute suppurative osteoarticular infections. *Lancet.* 1988;1:37-40.
16. Scott RJ, Christofersen MR, Robertson WW Jr, Davidson RS, Rankin L, Drummond DS. Acute osteomyelitis in children: a review of 116 cases. *J Pediatr Orthop.* 1990;10: 649-52.
17. Karwowska A, Davies HD, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. *Pediatr. Infect Dis J.* 1998;17:1021-6.
18. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, Gaboury I, Sampson M, Moher D. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2002;2:16.
19. Gomez M, Maraqa N, Alvarez A, Rathore M. Complications of outpatient parenteral antibiotic therapy in childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:541-3.
20. Walker SH. Staphylococcal osteomyelitis in children: success with cephaloridine-cephalexin therapy. *Clin Pediatr (Phila).* 1973;12:98-100.
21. Nelson JD. Acute osteomyelitis in children. *Infect Dis Clin North Am.* 1990;4:513-22.
22. Faden H, Grossi M. Acute osteomyelitis in children: reassessment of etiologic agents and their clinical characteristics. *Am J Dis Child.* 1991;145:65-9.
23. Vaughan PA, Newman NM, Rosman MA. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop.* 1987;7: 652-5.
24. Dich VQ, Nelson JD, Haltalin KC. Osteomyelitis in infants and children: a review of 163 cases. *Am J Dis Child.* 1975; 129:1273-8.