



# Consideraciones diagnósticas y terapéuticas en el manejo de la osteomielitis crónica asociada a microorganismos formadores de biopelículas en Venezuela durante el bienio 2015-2016.

Marcel Marcano-Lozada <sup>1</sup>.

Silvia Molero-León <sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Médico Microbiólogo y Jefe Unidad de Microbiología Médica, Angios Centro Vascular y Clínica de Heridas. Profesor Agregado, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela marcelmarcano@gmail.com

<sup>2</sup>Médico Internista Angios Centro Vascular y Clínica de Heridas, Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -

## RESUMEN

En condiciones de acceso restringido o limitado a las técnicas diagnósticas de referencia, y a las terapias antiinfecciosas recomendadas en las guías terapéuticas como las que enfrenta Venezuela de forma extrema durante el bienio 2015-2016, y ante el masivo éxodo de profesionales de la Medicina, el manejo de infecciones persistentes y complejas como la osteomielitis crónica asociada a microorganismos productores de biopelículas se convierte en un reto para el profesional médico y el equipo de salud, al cual intentamos aportar una visión realista adaptada a los recursos disponibles, para lograr su resolución sin dejar de lado la búsqueda de la excelencia.

**PALABRAS CLAVE:** Osteomielitis crónica, biopelículas, déficit medicamentos, Venezuela 2015-2016.

**DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC OSTEOMYELITIS ASSOCIATED WITH BIOFILM FORMING MICROORGANISMS IN VENEZUELA DURING THE 2015-2016 BIENNIUM**

## SUMMARY

In conditions of restricted or limited access to reference diagnostic techniques, and to the anti-infectious therapies recommended in therapeutic guidelines such as those faced by Venezuela during the 2015-2016 biennium, and in the face of the massive exodus of physicians, management of persistent and complex infections such as chronic osteomyelitis associated with biofilm producing microorganisms becomes a challenge for doctors and the health team, to which we try to provide a realistic vision adapted to the available resources, to achieve its resolution without leaving aside the pursuit of excellence.

**KEY WORDS:** Chronic osteomyelitis, biofilms, drug deficit, Venezuela 2015-2016.

**CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS EN EL MANEJO DE LA OSTEOMIELITIS CRÓNICA ASOCIADA A MICROORGANISMOS FORMADORES DE BIOPELÍCULAS EN VENEZUELA DURANTE EL BIENIO 2015-2016.**

## INTRODUCCIÓN

La osteomielitis crónica sigue siendo un reto diagnóstico y terapéutico que va más allá de lograr conocer el agente etiológico y controlarlo mediante el arte de la Medicina, y se ha convertido en un reto de manejo multidisciplinario para los médicos venezolanos debido a la situación de déficit de insumos y medicamentos que atraviesa el país, agudizada especialmente en el bienio 2015-2016, aunado a la diáspora de especialistas médicos que se ha incrementado en ese lapso<sup>(1,2)</sup>, esto ha obligado a retomar técnicas diagnósticas que se

habían relegado, pero también a buscar el soporte de otras no convencionales ya existentes, y a recurrir a esquemas poco ortodoxos (pero igualmente efectivos) de manejo terapéutico<sup>(3)</sup>, insistiendo siempre en la necesidad de lograr un manejo multidisciplinario de la patología como clave para lograr la restitución de la salud.

La osteomielitis crónica es el ejemplo clásico de enfermedad por biopelículas (biofilms), y es un verdadero reto en la práctica médica diaria, que trasciende las habilidades de los especialistas en Traumatología, Ortopedia, Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Microbiología, Endocrinología y Cirugía, llegando a requerir un verdadero trabajo en equipo para lograr su control <sup>(4)</sup>. Las características particulares por las cuales la osteomielitis crónica es de tan difícil manejo inician con el daño histopatológico óseo, donde la formación de secuestros e involucros termina por generar un ambiente desvitalizado y con baja perfusión sanguínea, donde la acidez del micronicho perjudica el efecto antimicrobiano de los medicamentos y favorece la continuidad de la infección. Adicionalmente está la idiosincrasia y génesis primaria de la osteomielitis, donde aquella infección ósea que persistió luego de la fase aguda sigue siendo la primera causa de osteomielitis crónica, bien sea por falla terapéutica (resistencia antimicrobiana, biopelículas, reducido tiempo de tratamiento, etc), aunada a la individualidad patológica de cada paciente (diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemias, enfermedad venosa o arterial periférica, patología tumoral, nefropatía, hepatopatía, etc).

La presencia de la biopelícula bacteriana es cardinal en la osteomielitis crónica, ya que garantiza *per se* la persistencia de la infección en el tejido óseo. La capacidad de supervivencia de las comunidades microbianas involucradas en las biopelículas es muy grande, evidenciándose mecanismos de defensa ante los intentos de eliminar la infección tan variados como la inactivación de los antimicrobianos (por parte los polímeros de alginato del biofilm, enzimas degradativas de los mismos -betalactamasas-)<sup>(5)</sup>, expulsión de los antibióticos mediante sistemas de transporte activo, evitando su concentración y acción en el interior celular -bombas de eflujo-, enlentecimiento metabólico que evita la acción de aquellas sustancias que requieren alta rata de síntesis o procesamiento metabólico -por ejemplo: inhibidores de la síntesis proteica-, expresión de proteínas tipo chaperonas moleculares como las Heat Shock Proteins, que evitan las acciones de ciertos antiinfecciosos como las quinolonas, suplemento de nutrientes más allá de los aportados por la circulación tisular -autofagia o canibalismo bacteriano-, resistencia a la desinfección<sup>(6)</sup>, entre otros factores de interés.

Para el adecuado diagnóstico etiológico y manejo de la osteomielitis crónica se requiere de un equipo multidisciplinario, capaz de afrontar casos complicados como aquellos que no evidencian mejoría luego de exéresis de las lesiones óseas, y al ser sometidas a un minucioso estudio histopatológico se evidencia patología tumoral como enfermedad de base sobre la cual el proceso infeccioso se asentó y se convirtió en un complicante. Los pacientes que manejamos diariamente se caracterizan desde el punto de vista nosológico por presentar inmunosupresiones severas (diabéticos, ancianos), deficiencias circulatorias (insuficiencia venosa y/o enfermedad arterial obstructiva periférica), presencia de materiales heterólogos (material de osteosíntesis, cuerpos extraños metálicos por heridas por proyectiles percutados

por arma de fuego), siendo esta combinación de factores, sumados a la neuropatía propia de la diabetes e hipertensión arterial, los déficits de opsonización y fagocitosis, la alta glicosilación proteica, los elevados niveles de lípidos sanguíneos, fácil terreno para que los microorganismos capsulados o productores de exopolímeros generen un proceso infeccioso crónico como la osteomielitis. Es menester agregar que la desnutrición proteico-calórica, falta de acceso temprano a adecuado diagnóstico y cuidado médico, la presencia de microorganismos altamente resistentes a la terapia antimicrobiana, falta de tratamiento para enfermedades crónicas, elevados niveles de citocinas propias de perfil inflamatorio crónico favorecidas por la situación de distress reinante en el país, han hecho que el paciente que hemos atendido en los últimos 2 años llegue en condiciones de salud muy comprometidas, con enfermedad de base e infecciosa avanzada y por ende con menores posibilidades de restitución de su salud.

La osteomielitis crónica como prototipo de la enfermedad por biopelículas tiene una contraindicación casi absoluta del uso de monoterapia antimicrobiana, principalmente en su fase inicial de tratamiento <sup>(7)</sup>. La necesidad de emplear agentes antiinfecciosos con alto poder bactericida, de rápida y sostenida acción, y con capacidad para reducir los fenómenos de adhesión y penetrar la estructura de la biopelícula provocando su disrupción es la clave en la elección del antimicrobiano a emplear, ya que el mismo conlleva un tiempo mínimo de tratamiento de 4 semanas, durante las cuales debe penetrar y distribuirse homogéneamente en la biomasa de la biopelícula, para lograr su efecto biocida. <sup>(8,9)</sup>

## DROGAS DISPONIBLES

En nuestro país durante el bienio 2015-2016 las drogas disponibles para el manejo de osteomielitis crónica incluían en relación a los agentes infecciosos y fase de tratamiento (siendo necesario indicar que no todas son útiles en el manejo de las bacterias productoras de biopelículas), las siguientes:

Fase de ataque:

- *Staphylococcus aureus* sensible a Oxacilina (MSSA, por sus siglas en idioma inglés): Oxacilina, Cefazolina, Ceftriaxona, Claritromicina, Azitromicina
- *Staphylococcus aureus* resistente a Oxacilina (MRSA, por sus siglas en idioma inglés): Vancomicina, Rifampicina, Linezolid, Claritromicina, Azitromicina, Tigeciclina
- Anaerobios: Clindamicina
- *Streptococcus* sp. (*Enterococcus* sp.): Cefazolina, Ceftriaxona, Ampicilina (+/- Gentamicina)
- *Pseudomonas aeruginosa*: Ciprofloxacina, Levofloxacina, Ceftazidima, Cefepima
- Enterobacterias: Ceftriaxona, Cefotaxima, Ertapenem
- Infección mixta: Ampicilina/Sulbactam, Ticarcilina/Ácido Clavulánico, Piperacilina/Tazobactam

Fase de consolidación (supresión):

MSSA/MRSA:

- Trimetoprim/sulfametoazol, Linezolid, Clindamicina, Rifampicina, Ciprofloxacina,

- Levofloxacin, Moxifloxacin, Claritromicina, Azitromicina
- *Pseudomonas aeruginosa*: Ciprofloxacina, Levofloxacina
- Enterobacterias: Ciprofloxacina, Levofloxacina, Ertapenem
- Anaerobios: Metronidazol, Clindamicina

De los antimicrobianos mencionados anteriormente, el único con actividad intrínseca sobre las biopelículas es la Rifampicina, pero siempre debe utilizarse combinada ya que su uso en monoterapia se asocia a la rápida aparición de resistencia antimicrobiana; y aquellos que tienen actividad parcial sobre ella y deben combinarse (sobretudo en la fase de ataque con intención curativa) son: Daptomicina, Linezolid, quinolonas (especialmente Levo y Moxifloxacin) y en menor magnitud los macrólidos (Claritro y Azitromicina), aunque estos presentan adicionalmente un efecto inmunomodulador positivo que favorece la eliminación de la biopelícula.

## CONSIDERACIONES GENERALES

Es necesario realizar ciertas consideraciones adaptadas a nuestro país, nuestros pacientes y su situación de acceso a la salud en la actualidad del lapso comentado, y considerando el caso particular de la presencia de microorganismos formadores de biopelículas, como por ejemplo:

- Diagnóstico microbiológico siempre que sea posible previo al inicio de antibioticoterapia, y debe de incluir la investigación de micobacterias (en muchos casos es necesario para estas últimas utilizar técnicas de biología molecular).
- Se recomienda la determinación de la capacidad de formación de biopelículas, ya que ella se correlaciona con la duración más prolongada del tratamiento y las fallas de tratamiento<sup>(10)</sup>.
- El hemocultivo no tiene utilidad significativa en la osteomielitis crónica, contrario a su papel clave en diagnóstico de osteomielitis aguda principalmente por cocos Grampositivos en pacientes pediátricos.
- Es necesario el estudio histopatológico de las biopsias óseas (percutáneas o intraoperatorias), para ayudar a definir tiempos de terapia y pronóstico.
- La terapia de ataque siempre debe de tener la "intención curativa", por ello además del tiempo mínimo de 4 semanas, debe hacerse énfasis en reducir la carga infecciosa y la biopelícula apoyándose en la cirugía (limpieza quirúrgica, osteotomía, retiro de materiales heterólogos) y mejorando la circulación (cateterismo, tratamiento médico máximo de arterio o venopatía).
- La enfermedad de base debe intentar controlarse en la medida de lo posible, por ejemplo, mantener glicemias estables, cifras tensionales adecuadas, anticoagulación eficaz, etc.
- El uso de antimicrobianos previos a la intervención quirúrgica (utilizamos entre 7 a 14 días), es recomendado, para lograr que el lecho que se intentara vitalizar se impregne con alta concentración del fármaco.
- El uso de antimicrobianos (vancomicina, daptomicina, aminoglicósidos) de forma local (esponjas con antimicrobianos, cemento óseo medicado, dispositivos liberadores de

plata o carbón), debe ser discutido sobre la consideración y/o demostración del agente infeccioso.

- Se debe de enfatizar en la combinación de un bactericida rápido con un agente antibiopelículas al menos en la fase de ataque.
- Se debe garantizar en la medida de la posible el diagnóstico etiológico (o su confirmación de sospecha) para optimizar la terapia de ataque, deescalación y terapia de consolidación.
- Se debe de garantizar el acceso completo a la terapia antiinfecciosa indicada, ya que los cambios o faltas de tratamiento inducen resistencia antimicrobiana que conlleva a reactivación del proceso.
- Control de laboratorio, imagenológico y clínico debe ser realizado periódicamente durante ambas fases del tratamiento.
- El uso de medidas coadyuvantes del tratamiento debe ser discutido de forma interdisciplinaria (por ejemplo, termoterapia, oxigenoterapia hiperbárica, etc).

También debemos de considerar nuestra situación actual de acceso a isotopos para radiodiagnóstico la cual nos ha llevado a sustituir el uso del Gammagrama óseo trifásico marcado con Ciprofloxacina por la Resonancia Magnética Nuclear, sin embargo, a pesar de que el primero no es el más recomendado en osteomielitis crónica, en nuestros pacientes el gammagrama tenía especial utilidad en la localización de los focos infecciosos activos, sobre todo en aquellos pacientes con procedimientos quirúrgicos o fracturas previas. La Tomografía Axial Computarizada puede evidenciar lesiones que no aparecen en el estudio radiológico convencional.

La radiografía convencional debe siempre de indicarse en al menos 2 proyecciones, y en nuestra experiencia recomendamos realizarla en proyecciones oblicua y lateral para poder evidenciar mejor los focos infecciosos y la actividad de la enfermedad. Adicionalmente la fistulografía ha vuelto a cobrar importancia para evidenciar el compromiso óseo en casos donde la prueba de contacto óseo es dudosa, por ser un estudio de bajo costo y poco invasivo.

Para el control de laboratorio, la formula y conteo leucocitario no ofrecen un valor de referencia importante, ya que en la osteomielitis crónica tienden a permanecer dentro de la normalidad. La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) es de gran utilidad como marcador de actividad de la infección y de respuesta a tratamiento, y es fácil, accesible y económica para su realización, no requiriendo preparación alguna por parte del paciente. La determinación de Proteína C Reactiva (PCR) debe ser siempre cuantitativa, pero su valor normal no descarta actividad infecciosa y la disponibilidad de reactivos ha limitado su indicación en nuestro medio. El uso de los niveles de Fosfatasa Alcalina puede ser un buen indicador de remodelado óseo, pero debe interpretarse en el contexto clínico y en relación a los resultados de las otras pruebas indicadas.

Igualmente es necesario mantener control de los niveles de glicemia, los cuales se alteran en relación a la actividad de la enfermedad (aún a niveles subclínicos). Los niveles de transaminasas y gamma glutamil transpeptidasa son necesario de monitorear durante el tratamiento (obligatorio en esquemas que incluían Tigeciclina), al igual que los valores de urea y creatinina, para realizar los ajustes terapéuticos pertinentes en aras de no discontinuar el

tratamiento.

Para ciertos esquemas terapéuticos es necesario el monitoreo frecuente del conteo plaquetario y la fórmula leucocitaria, como en aquellos que incluyen Linezolid durante más de 2 semanas, donde puede evidenciarse trombocitopenia o leucopenia importantes.

La determinación de Creatinquinasa (CPK) es importante de considerar en todos aquellos regímenes que incluyen Daptomicina, ante la posibilidad de miotoxicidad, más aún en dosificaciones superiores a los 6 mg/Kg peso.

La utilidad de los niveles valle-pico de Vancomicina realizar ajuste de dosis y evitar toxicidad asociada al fármaco, manteniendo su uso durante periodos prolongados, pero es de difícil realización en el país y no se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos.

## POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

Con respecto a las posibilidades terapéuticas que hemos venido empleando en este último bienio y sobre la base de todo lo anteriormente presentado y en nuestra experiencia en años previos, es que adaptándonos a la realidad venezolana pasamos a hacer las siguientes consideraciones:

- Daptomicina a altas dosis (8-12 mg / Kg / IV / OD)<sup>(11)</sup>+ Rifampicina (600 mg / VO / OD)<sup>(12)</sup>, por al menos 3 semanas como combinación de ataque (en algunos casos es necesario completar 6 a 8 semanas de tratamiento bajo este esquema), lamentablemente el lipopéptido Daptomicina no se encuentra disponible en el país desde el primer trimestre de 2016, y la rifampicina es de muy difícil acceso por encontrarse limitado su uso y distribución estatal a los pacientes con micobacteriosis, principalmente Tuberculosis y Lepra. Por lo anterior este esquema que ofrecía altísimas tasas de respuesta con pocas recaídas y control muy adecuado de la enfermedad por biopelículas, no es recomendable actualmente en nuestro país por falta de acceso a la medicación.
- Linezolid (600 mg VO BID) + Rifampicina (600 mg VO OD) por 6 semanas como medicación de ataque. Es un esquema cuya tolerancia hematológica era la principal limitante de uso clínico, y el costo de la medicación con la oxazolidinona la principal limitación económica. Su uso fue muy popular en los médicos traumatólogos en pacientes con osteomielitis crónica de huesos largos con buenos resultados, pero tuvo fallas considerables en el paciente diabético debido a que el Linezolid es un bactericida lento, por lo cual aunque no se describió en nuestra experiencia disminución de la sensibilidad a la droga (fenómeno de MIC Creep), clínicamente no se lograba restauración ósea, y por el contrario, había progresión de la patología en estos pacientes. El uso de esta combinación también fue muy popular en la terapia de consolidación o supresión, donde se utilizaba por 3 o 6 semanas luego del esquema de Daptomicina + Rifampicina, con muy buenos resultados clínicos y microbiológicos. El acceso a Linezolid fue irregular en 2015 y muy difícil en 2016, obligando inclusive a su uso por vía endovenosa, y a partir del segundo trimestre de 2016 fue casi nulo su uso por dificultad

de acceso al fármaco.

- Moxifloxacina (400 mg / IV-VO / OD) ó Levofloxacina (500 - 750 mg / IV-VO /OD) + Rifampicina (600 mg / VO / OD), ha sido un buen esquema de consolidación por 4 semanas, pero limitado desde 2016 por la falta del medicamento antibiopelícula (Rifampicina).
- Moxifloxacina (400 mg / IV-VO / OD) ó Levofloxacina (500 - 750 mg / IV-VO /OD) + Claritromicina (500 mg / VO / BID), esquema de consolidación por 3 semanas, con resultados aceptables, limitado por la tolerancia gástrica al macrólido y en 2016 por el acceso al mismo.
- Moxifloxacina (400 mg / IV-VO / OD) ó Levofloxacina (500 - 750 mg / IV-VO /OD) + Azitromicina (500 mg / VO / OD), esquema de consolidación por 4 semanas, con buenos resultados, mejor tolerancia gástrica al macrólido que con Claritromicina, y tanto las quinolonas como el macrólido han continuado disponibles en el mercado nacional, por lo tanto es una opción accesible, y que se convirtió en esquema de inicio (ataque) prolongado por 6 semanas (Moxifloxacina + Azitromicina) y continuando con Moxifloxacina ó Levofloxacina como monoterapia por 4 a 6 semanas de consolidación (supresión) en caso de no evidenciarse microorganismos productores de biopelículas. En caso de bacterias productoras de biopelículas, se mantenía por 6 semanas adicionales Moxifloxacina (400 mg / VO / OD) ó Levofloxacina (500 mg / VO / OD) combinada con Azitromicina (500 mg / VO / OD) por 3 a 4 semanas, con curación clínica y microbiológica superior al 60%.
- Ertapenem (1 gr / IV-IM / OD) + Rifampicina (600 mg / IV / OD) ó Azitromicina (500 mg / VO / OD), en terapia de consolidación de osteomielitis por bacilos Gramnegativos, respuesta clínica y microbiológica no adecuada. Limitado el acceso al Carbapenem y Rifampicina en 2016. En años previos la respuesta de terapias de ataque con Ertapenem + Rifampicina era muy buena, principalmente en osteomielitis por *Klebsiellasp*.

A manera de conclusión y yendo desde lo ideal a lo real:

- Siempre tener correlación entre los diagnósticos clínicos, imagenológicos, histopatológicos y microbiológicos.
- Siempre de ser posible tener una muestra ósea, solicitar cultivo piógeno convencional, investigación de micobacterias y microorganismos de crecimiento lento, e investigación de biopelículas; adicionalmente enviar para estudio histopatológico.
- Régimen terapéutico ideal: Daptomicina + Rifampicina por 6 a 8 semanas<sup>(13)</sup>.
- Régimen terapéutico disponible para el momento en el país: Moxifloxacina ó Levofloxacina por 6 a 12 semanas + Azitromicina por 6 a 10 semanas (dependiendo de ausencia o presencia de producción de biopelículas)<sup>(3)</sup>.
- Seguimiento de laboratorio: Hematología completa, VSG, glicemia, urea, creatinina, transaminasas, gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina; semanal o quincenalmente.
- Seguimiento imagenológico: radiografías cada 3 ó 4 semanas.
- La osteomielitis crónica asociada a microorganismos productores de biopelículas puede ser tratada y resuelta, a pesar de no disponer ni de las técnicas diagnósticas idóneas, ni de las terapias más idóneas para lograr combatir la enfermedad por biofilm; pero



seguimos contando con el trabajo multidisciplinario y comprometido del equipo de salud velando por lograr restituir la salud del paciente, y contar nuevamente en un futuro no muy lejano con acceso a las técnicas diagnósticas y modalidades terapéuticas ideales, además del indispensable recurso humano médico y paramédico.

p.p1 {margin: 0.0px 0.0px 0.0px 0.0px; font: 14.0px Helvetica}

## REFERENCIAS

1. Lohman D. La crisis del sistema de salud de Venezuela. Disponible en: <http://runrun.es/opinion/impacto/200183/la-crisis-del-sistema-de-salud-de-venezuela-por-diederik-lohman.html>
2. Ramones Servet M. Alrededor de 15 mil médicos se han ido de Venezuela en los últimos años: FMV. Disponible en: <http://www.panorama.com.ve/experienciapanorama/Alrededor-de-15-mil-medicos-se-han-ido-de-Venezuela-en-los-ultimos-anos-FMV-20160605-0013.html>
3. Marcano-Lozada M, Molero-Leon S. Highlights of Antimicrobial Use in Osteomyelitis as Biofilms Disease Prototype in Venezuela. J Microbiol Exp 2016, 3(4). Disponible en: <http://medcraveonline.com/JMEN/JMEN-03-00096.pdf>
4. Loaiza E, Moreno L. Manejo de osteomielitis crónica en pacientes adultos entre 18 y 50 años que acudieron al Hospital Pablo Arturo Suarez durante el año 2010. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/1459/1/104838.pdf>
5. James G. Biofilms in Health and Medicine, Chapter 4, Section 2 What is the connection between biofilms and persistent infections?, en Cunningham AB, Lennox JE, Ross RJ, Eds. The Biofilm Hypertextbook (2001-2011). Disponible en: <http://www.hypertextbookshop.com/biofilmbook/v004/r003/contents/chapters/chapter004/section002/blue/page001.html>
6. Huang CT, Yu FP, McFeters GA, Stewart PS. Non-uniform spatial patterns of respiratory activity within biofilms during disinfection. Appl Environ Microbiol 1995;61(6):2252-6.
7. Caldera J, Vásquez Y, Guevara RN, Silva M, Landaeta ME. Osteomielitis Crónica en el Hospital Universitario de Caracas. Rev Soc Ven Microbiol 2007;27(1):349-63. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562007000100005&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562007000100005&lng=es).
8. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, *et al.* 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. Clin Infect Dis 2012;54(12):e132-73.
9. Cremieux AC, Mghir AS, Bleton R, Manteau M, Belmatoug N, Massias L, *et al.* Efficacy of sparflaxacin and autoradiographic diffusion pattern of [14C]Sparflaxacin in experimental Staphylococcus aureus joint prosthesis infection. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2111-16.
10. Trampuz A, Piper KW, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, *et al.* Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. N Engl J Med 2007;357:654-63.

11. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis *Am J Med* 2007;120 Suppl 1:S13-20.
12. John AK, Baldoni D, Haschke F, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W, *et al.* Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(7):2719-24.
13. Seaton RA, Gonzalez-Ramallo VA, Prisco V, Marcano-Lozada M, Gonzalez-Ruiz A, Gallegos M, *et al.* Daptomycin for outpatient parenteral antibiotic therapy: a European registry experience. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(5):468-72.