

PREVALENCIA Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE *Staphylococcus aureus* EN MUESTRAS DE LIQUIDO ARTICULAR Y TEJIDO OSEO DE PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL MUNICIPAL DE CORDOBA

Baenas RJ¹; Sánchez ML²; González LL³; Álvarez MS⁴

RESUMEN

Introducción: Las infecciones osteoarticulares son aquellas que involucran huesos y articulaciones, pueden manifestarse clínicamente en forma de osteomielitis aguda, artritis séptica o combinaciones de ellas, entre otras. Su incidencia en la infancia es alta. El microorganismo más frecuentemente aislado a cualquier edad es *Staphylococcus aureus* (SAU). El tratamiento inadecuado puede tener consecuencias tales como: destrucción de la articulación, fracaso de crecimiento, sepsis y/o muerte. El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia de SAU en muestras de líquido articular y tejido óseo y establecer su perfil de resistencia antimicrobiana. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en el Hospital Infantil Municipal de Córdoba, en el período comprendido entre enero de 2011 y noviembre de 2018. Se incluyeron 126 muestras de líquido articular y tejido óseo pertenecientes a 94 pacientes menores de 18 años con sospecha de infección osteoarticular. Se excluyeron niños con prótesis osteoarticular. Se utilizó un sistema computarizado de registro de datos BD Epicenter™ V5.69A y WHONET 5.6. **Resultados:** La prevalencia de SAU fue de 26,6%. En cuanto al perfil antimicrobiano de las cepas estudiadas, se detectó un 44% de meticilino resistencia; además de una resistencia del 20% para clindamicina. Tanto rifampicina como gentamicina presentaron buenos parámetros de sensibilidad. No se detectaron resistencias a ciprofloxacina, minociclina, teicoplanina y trimetoprima-sulfametoxazol. No se identificaron cepas con altos niveles de resistencia a vancomicina. **Conclusiones:** Según los datos obtenidos, existe una alta prevalencia de SAU resistente a meticilina y a clindamicina, por lo que los betalactámicos y clindamicina no serían una buena opción para el tratamiento empírico inicial. Por tratarse de infecciones del sistema osteoarticular, vancomicina sería una alternativa más eficiente.

Palabras Clave: osteomielitis, artritis, *Staphylococcus aureus*, pediátricos, resistencia antimicrobiana, tratamiento empírico

¹Bioquímica – Residente del Laboratorio de Bacteriología - Hospital Infantil Municipal – Córdoba - Argentina.

²Bioquímica especialista en bacteriología – Laboratorio de Bacteriología - Hospital Infantil Municipal – Córdoba - Argentina.

³Bioquímica especialista en bacteriología – Laboratorio de Bacteriología - Hospital Infantil Municipal – Córdoba - Argentina.

⁴Médica especialista en infectología - Hospital Infantil Municipal – Córdoba -Argentina.

✉ Rocío Johanna Baenas
ro_baenas@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares son aquellas que involucran huesos y articulaciones. Algunas de sus manifestaciones clínicas son osteomielitis aguda o artritis séptica, que en ocasiones pueden coexistir^{1,2}. Caderas, rodillas y tobillos son las articulaciones más frecuentemente involucradas²⁻⁶. Su incidencia varía entre 10 a 25 por cada 100.000 niños por año, previamente sanos, según la Sociedad Europea de Enfermedades e Infecciones Pediátricas (ESPID)⁷, con alta

prevalencia en menores de 5 años. Son causadas principalmente por una infección bacteriana; el microorganismo más frecuentemente aislado a cualquier edad es *Staphylococcus aureus* (SAU)¹⁻⁸. En recién nacidos y hasta los 3 meses de edad, también son patógenos importantes *Streptococcus agalactiae* y las enterobacterias. Hasta los 5 años, predominan SAU y *Kingella kingae*, mientras que a partir de esa edad la gran mayoría de infecciones son producidas por SAU y, en menor medida, por *Streptococcus pyogenes*. En los adolescentes sexualmente activos, también es importante *Neisseria gonorrhoeae*. La prevalencia de otros agentes bacterianos como *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* han disminuido luego de la introducción de las nuevas vacunas conjugadas^{2,3,9-11}.

La fisiopatología involucra tres mecanismos distintos: penetración del agente infeccioso, extensión por contigüidad, o su diseminación a través de la sangre, siendo este último el más importante en niños. Esta infección se caracteriza por la presencia de dolor de inicio brusco en la zona ósea afectada y de fiebre elevada^{2,6}.

El aumento de casos de infección por SAU resistentes a meticilina (SAMR) hace que sea necesario tenerlo en cuenta al elegir el tratamiento antimicrobiano empírico. Su virulencia puede estar relacionada con su capacidad de producir toxinas, como la Pantón-Valentine leucocidina¹², además cuenta con receptores de superficie como la proteína de unión a la fibronectina y componentes de la superficie microbiana que reconocen las moléculas adherentes de la matriz, capaces de identificar proteínas seleccionadas del huésped y mediar la adhesión a la matriz extracelular articular. La expresión de estos receptores de superficie, así como de otros diversos factores de virulencia, potencian la capacidad invasiva e infectiva de SAU cuando las defensas del huésped están debilitadas^{2,3}.

La clave para el diagnóstico ante la sospecha clínica son los estudios microbiológicos y de diagnóstico por imágenes¹³. Los pacientes con mayor tiempo de evolución antes de la consulta, retraso en el tratamiento, reactantes de fase aguda aumentados, menor edad e identificación de SAMR, han sido descritos como factores de mal pronóstico¹¹. El tratamiento inadecuado puede tener consecuencias tales como: destrucción de la articulación, fracaso de crecimiento, sepsis y/o muerte. Por lo tanto, el

diagnóstico precoz y la iniciación del tratamiento adecuado es esencial para obtener un mejor resultado y evitar las secuelas. La aparición de cepas bacterianas particularmente virulentas y resistentes a los antibióticos ha dado lugar a la necesidad de obtener nuevas drogas^{14,15}. El antibiótico se elige inicialmente sobre una base empírica para cubrir los patógenos más frecuentes responsables de la infección, en función de la edad del niño y luego se prosigue en base a los antibiogramas obtenidos de los cultivos tomados previos al inicio de la terapia empírica². Con regular frecuencia el cultivo resulta negativo, por lo tanto es importante conocer la epidemiología local de acuerdo a las diferentes edades.

El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de SAU y su perfil de resistencia antimicrobiana en muestras de líquido articular y tejido óseo, provenientes de pacientes pediátricos con sospecha de infección osteoarticular del Hospital Infantil Municipal de Córdoba en el período comprendido entre enero de 2011 y noviembre de 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. Muestra: se estudiaron 126 muestras de líquido articular y tejido óseo, pertenecientes a 94 pacientes (34 mujeres y 60 varones) de 3 meses a 17 años de edad, con sospecha de infección osteoarticular, atendidos en el Hospital Infantil Municipal de Córdoba. Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Bacteriología de la misma institución durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2011 al 30 de noviembre de 2018.

Criterios de inclusión: pacientes pediátricos de la comunidad con sospecha de infección osteoarticular.

Criterios de exclusión: pacientes con prótesis osteoarticular.

Métodos

Las muestras fueron tomadas por médicos idóneos mediante aspiración del líquido articular o artrocentesis, y punción o biopsia ósea^{16,17}. Se realizó la observación microscópica de las mismas mediante frotis teñidos por técnica de Gram, para evaluar la presencia o no de respuesta inflamatoria, y presencia bacteriana a 100X. Se cultivaron en agar sangre con estría de

SAU en atmósfera con 5% de CO₂ a 35-37°C durante 48 horas. Se inocularon además las muestras de líquido articular en botellas de hemocultivo BD BACTEC™ y se incubaron en el sistema automatizado BACTEC™ 9120 por 21 días. Las biopsias de tejido óseo se inocularon también en caldo de enriquecimiento tioglicolato, incubados a 35-37°C por 7-10 días; se comprobó diariamente el crecimiento de microorganismos mediante visualización de turbidez, y por subcultivo en los medios sólidos descritos previamente^{18,19}. Las colonias sospechosas de *SAU* fueron identificadas mediante pruebas bioquímicas convencionales y testeadas por antibiograma utilizando el método de difusión en disco de *Kirby-Bauer* en agar *Müller Hinton*, siguiendo las recomendaciones del *CLSI*¹⁹ (*ClinicalLaboratoryStandardsInstitute*). Como control de calidad se utilizaron las cepas *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *SAU* ATCC 25923, *SAU* ATCC 43300 y *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603. Los antibióticos ensayados fueron cefoxitina (FOX), ciprofloxacina (CIP), clindamicina (CLI), eritromicina (ERY), gentamicina (GEN), minociclina (MNO), rifampicina (RIF), teicoplanina (TEC), trimetoprima-sufametoxazol (SXT), vancomicina (VAN), siguiendo un patrón estratégico de colocación de discos para la detección de mecanismos de resistencia, según protocolo de trabajo *Whonet* Argentina (Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos) vigente, adaptación del documento M100 del *CLSI*¹⁹. La meticilino resistencia en *SAU* se determinó a través del ensayo del disco de FOX; ante la resistencia o sensibilidad a FOX se informó meticilino resistente o meticilino sensible respectivamente. La resistencia inducible a CLI (iMLSB) se identificó colocando el disco de esta droga a una distancia de 15 a 26 mm del disco de ERY en el antibiograma (D test); de observarse achatamiento del halo de CLI en las proximidades del disco de ERY se informó como resistente a esta droga a pesar de parecer sensible por el diámetro de la zona de inhibición. Con respecto a VAN, se ensayó el disco de VAN 30 µg para detectar alto nivel de resistencia (VRSA) según los lineamientos del *CLSI*¹⁹; se determinó la CIM a VAN por E-test y vancocinemia según criterio del infectólogo a cargo, considerándose aquellos pacientes con hemocultivos persistentemente positivos y mala respuesta al tratamiento.

Análisis estadístico: Se utilizó el software WHONET 5.6 proporcionado por la Organización Mundial de la Salud para el análisis de número de muestras totales y número de muestras positivas para *SAU*. Para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana se seleccionó un aislamiento de *SAU* por paciente, el de mayor resistencia por antibiótico, mediante aplicación filtros del software. Se analizaron porcentajes de resistencia, sensibilidad y sensibilidad intermedia a cada antibiótico ensayado, en frecuencia relativa.

RESULTADOS

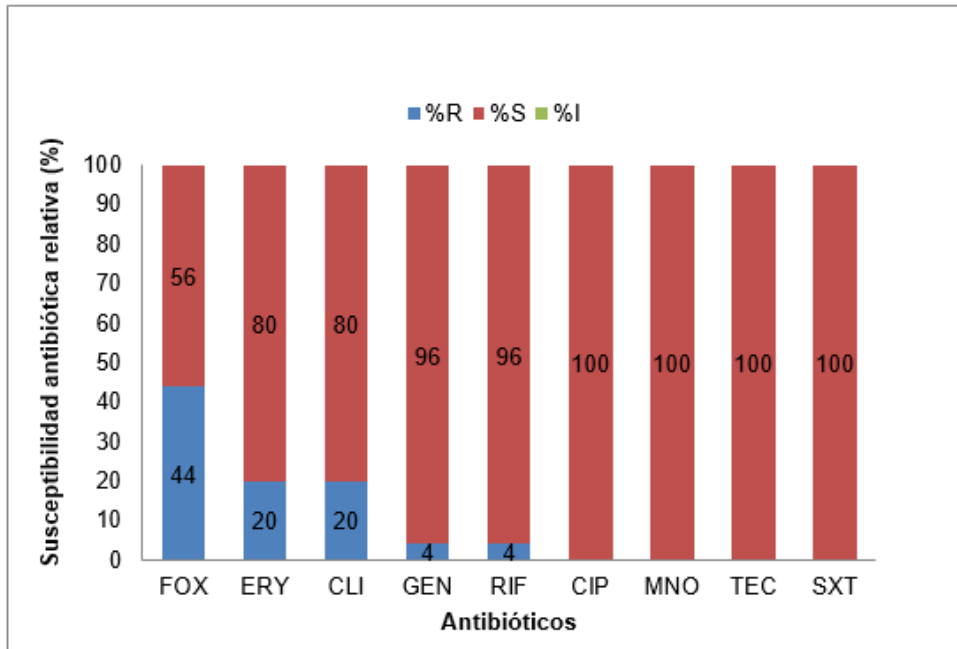
Un total de 126 muestras fueron analizadas pertenecientes a 94 pacientes, 25 de ellos resultaron con cultivos positivos para *SAU* (10 mujeres y 15 varones). La prevalencia de *SAU* en pacientes pediátricos con sospecha de infección osteoarticular fue de 26,6% (25/94).

Al estudiar la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas, se encontró que el mecanismo de resistencia predominante fue la meticilino resistencia (44%), representada por la resistencia a FOX (Figura 1). No se diferenció por técnicas moleculares si los *SAMR* eran de la comunidad o intrahospitalarios. Se detectó una resistencia del 20% para ERY y CLI por el mecanismo de iMLSB; no se detectó metilasa constitutiva ni mecanismo de eflujo. Tanto RIF como GEN presentaron buenos parámetros de sensibilidad. No se detectaron resistencias a CIP, MNO, TEC y SXT. Tampoco se aislaron cepas con susceptibilidad intermedia para ninguno de los antimicrobianos ensayados. No se detectaron altos niveles de VRSA en la pesquisa por difusión en disco.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, *SAU* fue el agente etiológico de mayor frecuencia (26,6%), coincidiendo con lo descrito en la literatura nacional e internacional¹⁻⁸. En un trabajo publicado en un hospital pediátrico de Uruguay (2009-2015), se obtuvo una prevalencia menor (17%), y se observó una reducción significativa de la de *SAMR* en comparación a registros anteriores de dicha institución²⁰. En cuanto al perfil antimicrobiano de las cepas estudiadas, existe una alta frecuencia de *SAMR* (44%) y de resistencia a CLI (20%) en el hospital, similar a la observada en un trabajo multi-céntrico publicado en 2015 que involucró a 200 hospitales de EEUU²¹. En un extenso estudio realizado en el

Figura I: Susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de SAU aisladas.



%R: porcentaje de cepas resistentes; %S: porcentaje de cepas sensibles; %I: porcentaje de cepas con susceptibilidad intermedia.

FOX: cefoxitina; ERY: eritromicina; CLI: clindamicina; GEN: gentamicina; RIF: rifampicina; CIP: ciprofloxacina; MNO: minociclina; TEC: teicoplanina; SXT: trimetoprima-sufametoxazol.

año 2007, en hospitales de niños de Argentina, se reflejó el aumento del número de casos con infecciones de piel, tejido blando y enfermedades invasivas, afectados por cepas de SAMR, con una tasa del 61%²². Otros trabajos relevantes realizados en nuestro país entre 2012 y 2014 demostraron una tasa de resistencia a metilina del 55%^{23,24} y una resistencia a CLI menor a la obtenida en este estudio. Una investigación que involucró a 8 países de América Latina, determinó que en Argentina el consumo de antibióticos, tales como, macrólidos, lincosamidas y estreptograminas viene en ascenso, lo que podría explicar el aumento de las resistencias de este grupo, esto es alimentado por una combinación de factores que actúan en conjunto: médicos que recetan antibióticos innecesariamente, pacientes que los exigen cuando no son necesarios o se automedican, farmacéuticos no entrenados en dar consejos para antimicrobianos de venta libre y la falta de políticas que prohíban la venta sin prescripción, contribuyen al uso inapropiado de antibióticos y la consiguiente generación de resistencias²⁵.

En zonas geográficas donde la metilina resistencia es alta (mayor al 10%) como en Latinoamérica, EE.UU, norte de África, y Europa del este²⁶, los expertos no aconsejan como

terapia empírica el uso de betalactámicos (excepto ceftarolina), siendo la clindamicina la opción más conveniente, un antibiótico cuya eficacia ha sido bien demostrada²⁷. Si la tasa de resistencia a CLI es mayor al 10%, VAN es la de primera elección^{3,27-30}. Sin embargo, este glicopéptido tiene la desventaja de requerir administración intravenosa y monitoreo de la droga por posibles efectos tóxicos. En caso de SAMR que no responden a CLI y VAN, otra alternativa es linezolid o daptomicina³.

Por lo dicho anteriormente y los resultados obtenidos en este trabajo, vancomicina sería una opción más eficiente para el tratamiento empírico inicial en los pacientes pediátricos del Hospital Infantil Municipal. La resistencia a este glicopéptido en *Staphylococcus spp.* Es sumamente inusual. En infecciones severas con SAMR se debe realizar CIM a VAN para guiar el tratamiento y monitoreo de la vancocinemia del paciente.

El aporte de este trabajo de investigación a la epidemiología local constituye una herramienta valiosa para el abordaje integral de la enfermedad, permitiendo adaptar pautas e instaurar terapias empíricas dirigidas a una población particular, así como también promover conductas y acciones, tanto en la propia

institución como a nivel nacional, que mejoren la atención del paciente e impacten en su sobrevivencia.

Agradecimientos

Al equipo de trabajo del laboratorio del hospital Infantil Municipal por la recepción y procesamiento de las muestras y especialmente a mi instructora de la especialidad María Lucrecia Sánchez.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Iliadis AD, Ramachandran M. Paediatric bone and joint infection. *EFORT Open Rev.* 2017 [cited 2018 May 20];2:7-12. Available from: <http://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/2058-5241.2.160027>
- Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez-Cuadros E, Pérez Méndez C, et al. Documento de Consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiopatogenia y diagnóstico de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. *AnPediatr (Barc)*. 2015;83(3):147-216. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-seip-serpe-seop-consensus-document-on-aetiopathogenesis-articulo-S2341287915001374>
- Castellazzi L, Mantero M, Esposito S. Update on the management of pediatric acute osteomyelitis and septic arthritis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):855. DOI: 10.3390/ijms17060855
- Arnold J.C, Bradley J.S. Osteoarticular infections in children. *Infect Dis Clin N Am*. 2015;29(3):557-574. DOI: 10.1016/j.idc.2015.05.012
- Martin AC, Anderson D, Lucey J, Guttinger R, Jacoby P.A, Mok T.J, et al. Predictors of outcome in pediatric osteomyelitis: Five years experience in a single tertiary Center. *Pediatr Infect DisJ*. 2016;35(4):387-391. DOI: 10.1097/INF.0000000000001031
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología médica*. 8.a ed. Elsevier España; 2017.p.179-180.
- Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and Joint Infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(8):788-799. DOI:10.1097/inf.0000000000001635
- Paakkonen M, Peltola H. Bone and joint infections. *PediatrClin North Am* 2013;60(2):425-436. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.006
- Ruocco G, Curto S, Savio M, Laurani H, Frocht R. Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en el Uruguay: experiencia e impacto. *RevPanam Salud Publica* 1999;5(3):197-199. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/1999.v5n3/197-199/>
- Moro-Lagol, Talavera G, Moraleda L, González-Morán, G. Presentación clínica y tratamiento de las artritis sépticas en niños. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2017;61(3):170-175. DOI:10.1016/j.recot.2017.02.002
- Highton E, Pérez MG, Cedillo Villamagua C, Sormani MI, Mussini MS, Isasmendi A, et al. Infecciones osteoarticulares en un hospital pediátrico de alta complejidad: epidemiología y características clínicas asociadas con bacteriemia. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(2):204-209. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n2a11.pdf>
- Adler A, Temper V, Block CS, Abramson N, Moses AE. Panton-Valentine Leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1789-1790. DOI: 10.3201/eid1211.060726
- Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: Current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):457-462. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283036975
- Montgomery CO, Siegel E, Blasier RD, Suva LJ. Concurrent Septic Arthritis and Osteomyelitis in Children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2013;33(4):464-467. DOI:10.1097/bpo.0b013e318278484f
- Paganini HR. Artritis séptica. En: *Infectología pediátrica*. 1ª edición. Buenos Aires. Científica interamericana; 2007. p.565-575.
- Rutz E, Spoerri M. Septic arthritis of the paediatric hip - A review of current diagnostic approaches and therapeutic concepts. *Acta Orthopaedica Belgica*. 2013;79(2):123-134. Disponible en: <http://www.actaorthopaedica.be/acta/download/2013-2/01-Rutz.pdf>
- Esteban J, Marín M, Meseguer MA, Sánchez SM. Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. Recomendaciones de la Sociedad Española

- de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Procedimientos en Microbiología Clínica. 2009. p. 20-23. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documento%20cientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia34.pdf>
18. Gómez CG, Sánchez-Carrillo C. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología. Procedimiento 1a. En: Cercenado E, Canton R, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC); 2003. [consultado Dic de 2009]. p. 4-23. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documento%20cientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia1a.pdf>
 19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25 (ISBN 1-56238-989-0 [Print]; ISBN 1-56238-990-4 [Electronic]). USA, 2015.
 20. Zunino C, Vomero A, Pandolfo S, Gutiérrez C, Algorta G, Pérez MC, et al. Etiología y evolución de las infecciones osteo-articulares 2009-2015: Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay. *Rev. chil. infectol.* 2017 Jun [citado 19 Abr 2019];34(3):235-242. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000300005
 21. Tamma PD, Robinson GL, Gerber JS, Newland JG, DeLisle CM, Zaoutis TE, et al. Pediatric Antimicrobial Susceptibility Trends across the United States. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2013;34(12):1244-1251. DOI:10.1086/673974
 22. Paganini MH, Della LP, Muller OB, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquiridas en la comunidad en niños antes sanos y en niños relacionados al hospital en la Argentina. *Rev Chil Infectol* 2009 Oct [citado 19 Abr 2019];26(5):406-412. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000600002&lng=es
 23. Egea AL, Galletti P, Lamberghini R, Faccone D, Lucero C, Vindel A, et al. New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(8):1086-1099. DOI:10.1016/j.ijmm.2014.08.002
 24. Sola C, Paganini H, Egea AL, Moyano AJ, Garnerio A, Kevric I, et al. Spread of epidemic MRSA-ST5-IV clone encoding PVL as a major cause of community onset staphylococcal infections in Argentinean children. *PLoS One.* 2012;7(1):e30487. DOI: 10.1371/journal.pone.0030487
 25. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American Countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;27(3):219-225. Disponible en: https://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000300009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 26. Sopena N, Sabria M. *Staphylococcus aureus* meticilín resistente. *Med Clin (Barc).* 2002;118(17):671-676. DOI:10.1016/s0025-7753(02)72490-1
 27. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ. Clindamycin vs. first-generation cephalosporins for acute osteoarticular infections of childhood--A prospective quasi-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(6):582-589. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03643.x
 28. Abdel-Rahman SM, Chandorkar G, Akins RL, Bradley JS, Jacobs RF, Donovan J, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of daptomycin 8 to 10 mg/kg in children aged 2 to 6 years with suspected or proved Gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(8):712-714. DOI:10.1097/inf.0b013e31820fc8e1
 29. Agarwal A, Aggarwal AN. Bone and joint infections in children: Septic arthritis. *Indian JPediatr.* 2015;83(8):825-833. DOI: 10.1007/s12098-015-1816-1
 30. Agarwal A, Aggarwal AN. Bone and joint infections in children: Acute hematogenous osteomyelitis. *Indian JPediatr.* 2015;83(8):817-824. DOI: 10.1007/s12098-015-1806-3