

Evidencia y recomendación del tratamiento antimicrobiano empírico en espondilodiscitis piógena: revisión sistemática

David Agustín Cordero-Delgado,^a Alfredo Javier Moheno-Gallardo,^a Rubén Torres-González,^b Argenis Mata-Hernández,^a Eulalio Elizalde-Martínez,^c José Manuel Pérez-Atanasio^d

Evidence and recommendation of empirical antimicrobial treatment in pyogenic spondylodiscitis: systematic review

Background: Pyogenic spondylodiscitis is the infectious process that affects the vertebral body and the intervertebral disc. It has an incidence between 2 and 7%. To prescribe antibiotic treatment, it is required to identify the causative organism on the basis of the epidemiology of the etiologic agent, as well as the ability of the antibiotic to penetrate the bone tissue and the intervertebral disc. The objective was to identify the level of evidence and the grade of recommendation for the empiric initial treatment.

Methods: A systematic review was conducted based on the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) criteria. PubMed articles were evaluated to assess their level of evidence and the grade of recommendation according to the Jadad scale and the classification of Sackett. On the basis of those two scales, it was analyzed the agreement by two observers and a Kappa value of 0.750 ($p = 0.0001$) was considered statistically significant.

Results: 642 studies were analyzed, out of which only 19 met the inclusion criteria. In these it was identified a level of evidence 4 and a degree of recommendation C for the use of fluoroquinolones in association with rifampicin in the empirical treatment of pyogenic spondylodiscitis and the use of vancomycin for the treatment of methicillin-resistant strains.

Conclusion: There is not enough information concerning the use of empiric antibiotics in pyogenic spondylodiscitis; however, the existing information is favorable, even though it is not conclusive.

Keywords Palabras clave

Spine	Columna vertebral
Low back pain	Dolor de la región lumbar
Discitis	Espondilodiscitis
Antibiotics	Antibióticos
Systematic review	Revisión sistemática

Se define como *espondilodiscitis* el proceso infeccioso que afecta al cuerpo y a los discos intervertebrales.¹ El sitio más frecuente de afectación a nivel de la columna vertebral es el disco intervertebral; el punto de partida del proceso infeccioso se encuentra en la metáfisis y en las placas terminales. La gran mayoría de los casos de espondilodiscitis está precedida de un cuadro infeccioso en otra localización; el origen urinario es la fuente más frecuente de diseminación.¹

Las infecciones piógenas de la columna vertebral representan aproximadamente del 2 al 7% de todas las osteomielitis² y la placa terminal vertebral es la localización más frecuente de las infecciones de la columna, seguida del espacio discal.³

La incidencia de las infecciones vertebrales oscila entre 0.4 y 2.4 por cada 100 000 habitantes,^{1,4} con mayor afectación en el sexo masculino, que presenta una relación de 2 a 1 con el sexo femenino;^{5,4} asimismo, se reportan dos picos de presentación, uno en la niñez y otro en pacientes mayores de 70 años. También hay una mayor relación con comorbilidades como la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, la insuficiencia renal, la inmunosupresión, el alcoholismo, etcétera.⁶

En cuanto a la localización, se reporta una mayor frecuencia de estas infecciones en la columna lumbar, seguida de la columna torácica y finalmente la columna cervical y sacra.²

Se reporta el *Staphylococcus aureus* como el germen más frecuentemente aislado (hasta en un 67% de los casos),⁶ pero se hace cada vez más evidente la presencia de gérmenes gram negativos, anaerobios y sepas de *Staphylococcus aureus* resistentes, de los cuales sobresale actualmente el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), que es endémico en países desarrollados.^{2,5}

Otros gérmenes encontrados con frecuencia son el *Staphylococcus epidermidis* y el *Streptococcus pyogenes*, que se reportan hasta en un 29 y 6%, respectivamente.⁷

Entre las bacterias gram negativas más frecuentes tenemos la *Escherichia coli*, la *Pseudomonas aerugi-*

^aDepartamento Clínico de Columna, Hospital de Ortopedia

^bDirección de Educación e Investigación en Salud

^cJefatura del Departamento Clínico de Columna, Hospital de Ortopedia

^dJefatura de la División de Investigación en Salud

Hospital "Victorio de la Fuente Narváez", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: José Manuel Pérez-Atanasio
Teléfono: 57473500, extensión 25689
Correo electrónico: jose.perezata@imss.gob.mx

Introducción: la espondilodiscitis piógena es el proceso infeccioso que afecta al cuerpo vertebral y al disco intervertebral, con una incidencia de 2 a 7% de todas las osteomielitis. Para indicar tratamiento antibiótico se requiere identificar el germen causal a partir de la epidemiología del agente etiológico y de la capacidad del antibiótico de penetrar en el tejido óseo y en el disco intervertebral. El objetivo fue identificar el nivel de evidencia y el grado de recomendación del tratamiento antibiótico empírico inicial.

Métodos: se hizo una revisión sistemática con base en los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Se evaluó en las publicaciones de PubMed el nivel de evidencia y el grado de acuerdo respecto a la escala de Jadad y a

la clasificación de Sackett. Se analizó la concordancia entre los evaluadores y hubo significación estadística en los valores de Kappa de 0.750 con valor de $p = 0.0001$.

Resultados: se analizaron 642 artículos, de los cuales solo 19 cumplieron con los criterios de selección. En estos últimos se identificó un nivel de evidencia 4 y un grado de recomendación C para la utilización de fluoroquinolonas en asociación con rifampicina en el tratamiento empírico de la espondilodiscitis piógena y el uso de vancomicina en caso de cepas resistentes a la metilina.

Conclusión: no existe información suficiente al respecto, pero la información existente es favorable, aunque no concluyente, para el uso de antibióticos empíricos en los casos de espondilodiscitis piógena.

Resumen

nosa, el *Proteus*⁵ y, en casos esporádicos, especies de *Salmonella*, que generalmente aparece después de una infección gastrointestinal, la cual se caracteriza por ser un proceso lento e insidioso.

Un microorganismo que frecuentemente se relaciona con procesos de espondilodiscitis, sobre todo en países de la región Mediterránea, Medio Oriente y América Latina, es la *Brucella* y sus variantes: *bovis*, *canis*, *melitensis*; en esos lugares, dicho germen tiene características endémicas, sobre todo entre campesinos y criadores de ganado.⁸

El objetivo del tratamiento es erradicar la infección, mantener la estructura y la función vertebral, prevenir el compromiso neurológico y disminuir el dolor;⁹ para ello, el tratamiento conservador se caracteriza por la utilización de antibióticos vía parenteral y posteriormente vía oral.

La selección del antibiótico se basa en la sensibilidad del germen implicado;⁴ se recomienda el inicio de la terapia con antibióticos después de identificar el agente etiológico,⁹ pero en casos de reportes negativos de cultivos, evidencia clínica de espondilodiscitis, sepsis o en caso de no poder contar con un diagnóstico etiológico,⁹ se recomienda iniciar la terapia antibiótica tan pronto como sea posible.

Entre los criterios para la selección de antibióticos debemos tomar en cuenta dos factores muy importantes: el espectro antibiótico, de acuerdo con los gérmenes epidemiológicamente frecuentes, y la capacidad de penetración de dicho antibiótico en el tejido óseo y en el disco intervertebral.^{9,10}

Entre los antibióticos con una excelente penetración en el tejido óseo tenemos la clindamicina, las fluoroquinolonas, el metronidazol, el ácido fusídico, la rifampicina y el linezolid,¹¹ que son una penetración moderada de los beta-lactámicos, glicopéptidos, sulfonamidas y la fosfomicina.¹⁰

El inicio de la terapia antibiótica debe ser siempre por vía parenteral,¹² con una duración mínima de tres

a ocho semanas para posteriormente continuar por vía oral hasta completar un total de seis a 14 semanas. Por lo tanto, una terapia empírica se recomienda de manera inicial.

Cabe decir que hasta la fecha no se cuenta con guías para el tratamiento antibiótico de las espondilodiscitis piógenas. Por tal razón el objetivo del presente estudio fue identificar el nivel de evidencia y el grado de recomendación del tratamiento antimicrobiano empírico para la espondilodiscitis piógena.

Métodos

Con base en las directrices de la declaración PRISMA,¹³ se hizo una revisión sistemática. Se realizó una evaluación basada en la evidencia científica en inglés o en español relacionada con el tratamiento antimicrobiano empírico de la espondilodiscitis piógena. Para esto se utilizaron los términos MeSH *discitis*, *drug therapy*, *osteomyelitis* y *spine* en la bases de datos Medline, Ovid, The Cochrane Library, ScienceDirect y SpringerLink.

Los artículos fueron evaluados de manera cegada con la escala de Jadad¹⁴ por dos observadores, así como la escala de Sackett,¹⁵ esto con el fin de clasificarlos según el nivel de evidencia y el grado de recomendación. Se determinó el nivel de concordancia entre los observadores.

Resultados

Se obtuvieron 642 artículos, de los cuales se seleccionaron inicialmente 42 tras una primera filtración; de esos artículos, se incluyeron 19 relacionados con el tratamiento antibiótico en la espondilodiscitis piógena, los cuales cumplieron con los criterios de selección, por lo que logramos contar con el 100% en texto

completo. La selección de los artículos se muestra en el flujograma CONSORT de la figura 1.

Participaron dos observadores en forma independiente en la clasificación, evaluación metodológica, nivel de evidencia y grado de recomendación, esto de acuerdo con la clasificación de los niveles de evidencia según Sackett.¹⁵ Discreparon en siete artículos con respecto al nivel de evidencia y el grado de recomendación, por lo que se utilizó un tercer observador para determinar la calificación adecuada de dichos artículos (anexo 1).

Una vez seleccionados los estudios, se llevó a cabo la evaluación de la calidad metodológica de acuerdo con Jadad,¹⁴ la cual se realizó de manera independiente y cegada con un índice de concordancia interobservador de 84.2% y un valor de Kappa de 0.750 con una $p = 0.0001$.

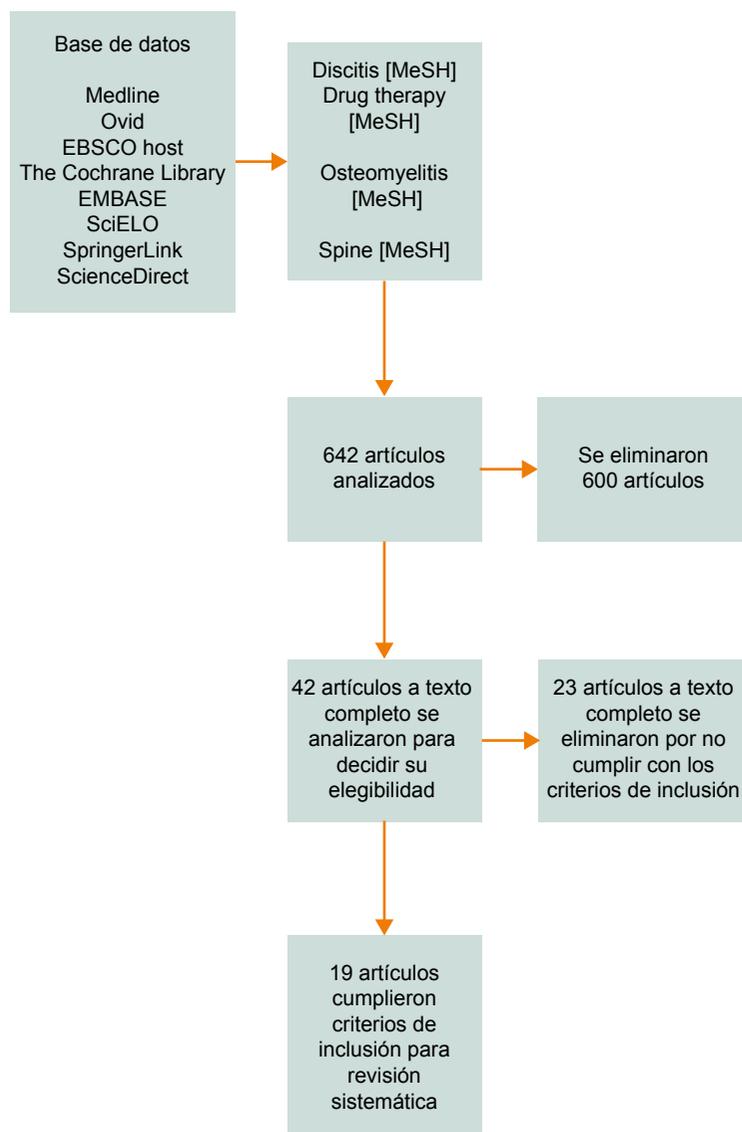


Figura 1 Flujograma CONSORT de la selección de artículos

Se obtuvo una baja puntuación según la escala de Jadad¹⁴ por el diseño de las publicaciones incluidas, por lo que quedaron de la siguiente manera: cuatro publicaciones obtuvieron una puntuación de 3, nueve obtuvieron una puntuación de 1 y seis tuvieron una calificación de 0 puntos.

Además, en concordancia con la epidemiología reportada a nivel mundial, el agente etiológico predominante en los artículos incluidos sigue siendo el *Staphylococcus aureus*, pero se evidencia un claro aumento del reporte de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y otros agentes multirresistentes entre las infecciones nosocomiales; también se establece una continua presencia de agentes gram negativos en los reportes de cultivos realizados en los estudios, aunque sin menospreciar los reportes de especies de *Brucella* en la población de riesgo.

Con base en lo reportado anteriormente, la terapia antibiótica combinada más utilizada en los diversos estudios analizados, de acuerdo con su alta biodisponibilidad en el disco, tejido óseo y su capacidad para el traspaso a la vía oral, son las fluoroquinolonas en asociación con la rifampicina. Encontramos también resultados exitosos con el uso de glicopéptidos, especialmente la vancomicina, en concentraciones plasmáticas de más de 15 mg/L, de manera aislada o en combinación con otros grupos antibióticos, sobre todo para el tratamiento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, en el caso de sospecharse la presencia de una infección nosocomial.

En lo referente al nivel de evidencia y el grado de recomendación del tratamiento antimicrobiano empírico de la espondilodiscitis piógena, tenemos que al ser un tema que cuenta con muy poca literatura de alta calidad o buen diseño metodológico, los resultados de nuestra revisión se reportan con un nivel de evidencia de 4 y un grado de recomendación C, con una recomendación “favorable, pero no concluyente”.

Discusión

En las distintas publicaciones incluidas en nuestra revisión sistemática, se reporta el uso de fluoroquinolonas¹⁶⁻²⁵ en combinación con rifampicina^{16,20,23,25} como la terapia más empleada por su excelente biodisponibilidad en el tejido óseo, en el disco intervertebral^{1,10} y con una adecuada cobertura para *Staphylococcus aureus*, otras especies de estafilococos como el *Staphylococcus coagulasa* negativo, y gérmenes gram negativos, como la *Escherichia coli*. Esta terapia tiene tasas de curación que están entre 80 y 96%^{16,20,23,25} a largo plazo y con un porcentaje de recidivas que oscila entre 1 y 17%,^{16,20,23,25} la mayoría de estas dentro de

los seis primeros meses. Asimismo, se ha encontrado mayor probabilidad de recidiva en pacientes con factores de riesgo, como, por ejemplo, artritis reumatoide, el uso de corticosteroides, endocarditis, terapia antibiótica intravenosa prolongada (de más de seis semanas), presencia de abscesos epidurales o paravertebrales, valores altos de PCR, entre otros.²⁵

En conjunto con las fluoroquinolonas se refieren otras combinaciones, las cuales han demostrado buenos resultados en pacientes con espondilodiscitis piógenas, aunque en menor proporción si se comparan con la rifampicina. Entre estas tenemos la fosfomicina^{1,10,24} y el ácido fusídico,^{1,10,25} ambos con una buena biodisponibilidad a nivel discal y óseo²⁵ son alternativas al uso de la rifampicina y su posibilidad de combinación con glicopéptidos.²⁶

Otro grupo antibiótico usado en un gran porcentaje son los glicopéptidos^{18,26-33} y de ellos su representante principal es la vancomicina; se reporta su uso en monoterapia o en combinación con rifampicina,³¹ el más utilizado,^{18,29,30,31} sobre todo en casos con presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, otras cepas de *Staphylococcus* multirresistentes y *Staphylococcus aureus*; los artículos incluidos en nuestra revisión refieren su utilidad para el manejo de la espondilodiscitis piógena en concentraciones plasmáticas de más de 15 mg/L,^{18,31} un tratamiento intravenoso de más de ocho semanas,^{18,29,31} con lo que se logra un porcentaje de recidiva que va de 3.7 a 14%^{18,29,31} y con tasas de curación que oscilan entre 54 y 80%^{18,29,31} en los casos de presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Se ha evidenciado una menor tasa de recurrencias mediante la combinación con rifampicina, además de una mayor tasa de curación en estos pacientes.³¹

Se reportan buenos resultados con daptomicina como alternativa en casos de cepas multirresistentes e inclusive la vancomicina y el linezolid.^{27,28}

Ciertos grupos antibióticos, como los betalactámicos, la quinupristina/dalfopristina, la tigeciclina y el linezolid, presentan una moderada disponibilidad en tejido óseo y discal;^{1,10} hasta este momento se cuenta con poca literatura sobre su uso, además de una baja calidad de la evidencia.

Independientemente del esquema, la duración del tratamiento antibiótico debe ser de seis semanas y no se deben encontrar diferencias significativas con duraciones de hasta 12 semanas;¹⁶ sin embargo, como ya comentamos anteriormente, en caso de sospecha o presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, se debe extender su duración por ocho semanas cuando menos.^{18,29,31}

Posteriormente se deberá continuar el tratamiento de manera ambulatoria con fluoroquinolonas y rifampicina u otras combinaciones con clindamicina, o

ácido fusídico, debido a su excelente biodisponibilidad por vía oral y a su absorción intestinal.^{16,25}

Para las infecciones por *Brucella* el tratamiento avalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual se basa en doxiciclina/estreptomicina, sigue siendo un esquema efectivo y de bajo costo;³⁴ sin embargo, nueva evidencia con nivel IA recomienda el uso de doxiciclina en combinación con ciprofloxacino por tres meses.³⁵

Conclusiones

En el tratamiento de la espondilodiscitis piógena se mantiene como “estándar” el aislamiento del agente microbiológico implicado, a fin de determinar con precisión el antibiótico de elección; sin embargo, es necesario el inicio de una terapia inicial hasta poder contar con dichos resultados o mantenerla como terapia antimicrobiana empírica en los casos en los que no se cuente con este recurso; para estos casos, es necesario conocer la biodisponibilidad de la misma en el disco intervertebral y tejido óseo, además de su espectro de acción, de acuerdo con la epidemiología de los gérmenes implicados.

En esta revisión concluimos que el uso de las fluoroquinolonas en asociación con rifampicina es la mejor terapia antimicrobiana para el tratamiento de la espondilodiscitis piógena, esto debido a su amplio espectro de acción, su excelente biodisponibilidad en el sitio de acción y la facilidad de continuar el tratamiento por vía oral.

Asimismo, el uso de glicopéptidos (entre ellos la vancomicina) es el manejo antibiótico más eficaz ante la sospecha o comprobación de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. La terapia debe administrarse en concentraciones mayores de 15 mg/L y mínimo por ocho semanas de tratamiento intravenoso.

Finalmente, el esquema antibiótico recomendado para el tratamiento en las infecciones vertebrales por *Brucella* se basa en el uso de doxiciclina más fluoroquinolona.

Por último, no existe información suficiente al respecto, pero la información existente es favorable si consideramos la epidemiología local; aun así, no es concluyente para el uso de antibióticos empíricos en casos de espondilodiscitis piógena.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect.* 2008 Jun;56(6):401-12. doi: 10.1016/j.jinf.2008.02.005.
- Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Balderston RA. Rothman-Simeone: The Spine. 6th Edition: Elsevier-Saunders; 2011. pp. 1513-70.
- Canale ST, Beaty JH. Campbell's Operative Orthopaedics. 12th edition. Elsevier-Mosby; 2013. pp. 1965-91.
- Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: Update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Nov;65 Suppl 3:iii11-24. doi: 10.1093/jac/dkq303.
- Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG, Bouclaous CH, Sabbagh AS, Kanafani ZA, et al. Pyogenic spondylodiscitis: An overview. *J Infect Public Health.* 2010;3(1):5-16. doi: 10.1016/j.jiph.2010.01.001.
- Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39:10-17.
- Bhavan KP, Marschall J, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: a cohort study in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis.* 2010 Jun 7;10:158. doi: 10.1186/1471-2334-10-158.
- Zileli M, Ebeoglu A. Brucellar spondylodiscitis. *ArgoSpine News J.* 2011;23(3):99-104. DOI: 10.1007/s12240-011-0020-z
- Duarte RM, Vaccaro AR. Spinal infection: State of the art and management algorithm. *Eur Spine J.* 2013 Dec;22(12):2787-99. doi: 10.1007/s00586-013-2850-1.
- Grados F, Lescure FX, Senneville E, Flipo RM, Schmit JL, Fardellone P. Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine.* 2007;74:133-9.
- Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher a. K, Schentag JJ. Linezolid in the Treatment of Osteomyelitis: Results of Compassionate Use Experience. *Infection.* 2004;32(1):8-14.
- Di Martino A, Papapietro N, Lanotte A, Russo F, Vadalà G, Denaro V. Spondylodiscitis: standards of current treatment. *Curr Med Res Opin.* 2012 May;28(5):689-99. doi: 10.1185/03007995.2012.678939.
- Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-11.
- Jadad, AR, Moore, A, Carroll, D, Jenkinson, C, Reynolds, JM, Gavaghan, DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? 1996;17(January 1995):1-12.
- Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ Br Med J.* 1997;315(7123):1636.
- Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Mar 7;385(9971):875-82. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61233-2.
- Park KH, Cho OH, Jung M, Suk KS, Lee JH, Park JS, et al. Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by gram-negative bacteria. *J Infect.* 2014 Jul;69(1):42-50. doi: 10.1016/j.jinf.2014.02.009.
- Park KH, Chong YP, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Lee MS, et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect.* 2013 Dec;67(6):556-64. doi: 10.1016/j.jinf.2013.07.026.
- Marroni M, Tinca M, Belfiori B, Altobelli G, Malincarne L, Papili R, et al. Nosocomial spondylodiscitis with Epidural Abscess and Liquoral Fistula Cured With Quinupristin / Dalfopristin. *Infez Med.* 2006 Jun;14(2):99-101.
- Viale P, Furlanut M, Scudeller L, Pavan F, Negri C, Crapis M, et al. Treatment of pyogenic (non-tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Apr;33(4):379-82. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.09.011.
- Locke T, Kell ME, Bhattacharyya D, Cole AA, Chapman AL. Spontaneous methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* spondylodiscitis—Short course antibiotic therapy may be adequate: Evidence from a single centre cohort. *J Infect Public Health.* 2014 Feb;7(1):44-9. doi: 10.1016/j.jiph.2013.08.001.
- Sipahi OR, Kahraman H, Mermer S, Pullukcu H, Tasbakan M, Arda B, et al. Tigecycline in the management of post-neurosurgical spondylodiscitis: A review of eight cases. *Int J Infect Dis. International Society for Infectious Diseases;* 2014;23:16-9.
- Graham SM, Fishlock A, Millner P, Sandoe J. The management gram-negative bacterial haematogenous vertebral osteomyelitis: a case series of diagnosis, treatment and therapeutic outcomes. *Eur Spine J.* 2013;22(8):1845-53. doi: 10.1007/s00586-013-2750-4.
- Gillard J, Boutoille D, Varin S, Asseray N, Berthelot JM, Maugars Y. Suspected disk space infection with negative microbiological tests - Report of eight cases and comparison with documented pyogenic discitis. *Joint Bone Spine.* 2005 Mar;72(2):156-62.
- Roblot F, Besnier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, et al. Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Vertebral Osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(5):269-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.09.004>
- Lee W Sen, Chen YC, Chen HP, Chen TH, Cheng CY. Vertebral osteomyelitis caused by vancomycin-tolerant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: Experience with teicoplanin plus fosfomicin combination therapy. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016 Aug;49(4):600-3. doi: 10.1016/j.jmii.2013.09.002.
- Burdette SD. Daptomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections of the spine. *Spine J.* 2009 Jun;9(6):e5-8. doi: 10.1016/j.spinee.2008.11.008.

28. Avery LM, Steed ME, Woodruff AE, Hasan M, Rybak MJ. Daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate staphylococcus aureus vertebral osteomyelitis cases complicated by bacteremia treated with high-dose daptomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Nov;56(11):5990-3. doi: 10.1128/AAC.01046-12.
29. Al-Nammari SS, Lucas JD, Lam KS. Hematogenous methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spondylodiscitis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007 Oct 15;32(22):2480-6.
30. Kapsalaki E, Gatselis N, Stefos A, Makaritsis K, Vassiou A, Fezoulidis I, et al. Spontaneous spondylodiscitis: presentation, risk factors, diagnosis, management, and outcome. *Int J Infect Dis.* 2009;13(5):564-9. doi: 10.1016/j.ijid.2008.08.025
31. Livorsi DJ, Daver NG, Atmar RL, Shelburne SA, White AC Jr, Musher DM. Outcomes of treatment for hematogenous *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis in the MRSA ERA. *J Infect.* 2008 Aug;57(2):128-31. doi: 10.1016/j.jinf.2008.04.012.
32. Qureshi NH, O'Brien DP, Allcutt DA. Psoas abscess secondary to discitis: a case report of conservative management. *J Spinal Disord.* 2000;13(1):73-6.
33. Fleiss JL. Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychol Bull.* 1971;76(5):378-82. DOI: 10.1037/h0031619
34. Alp E, Koc RK, Durak AC, Yildiz O, Aygen B, Sumerkan B, et al. Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis [ISRCTN31053647]. *BMC Infect Dis.* 2006;6:72.
35. Pappas G, Seitaridis S, Akritidis N, Tsianos E. Treatment of brucella spondylitis: Lessons from an impossible meta-analysis and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(5):502-7.

Anexo 1 Artículos incluidos en la presente revisión sistemática

No. de artículo	Título del artículo	Autor principal	Año	País de origen	No. de pacientes	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Combinación antibiótica usada	Agente etiológico reportado
1	Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial ¹⁶	Bernard L	2015	Francia	351	3A	B	Fluoroquinolona Rifampicina	<i>Staphylococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Corynebacteria</i> <i>Lactobacillus</i>
2	Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by gram-negative bacteria ¹⁷	Park Ki-Ho	2014	Corea del Sur	313	4	C	Fluoroquinolona	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Enterobacter</i>
3	Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ¹⁸	Park Ki-Ho	2013	Corea del Sur	139	2B	B	Vancomicina	SARM
4	Nosocomial spondylodiskitis with epidural abscess and liquora fistula cured with quinupristin/dalfopristin and linezolid ¹⁹	Marroni M	2006	Italia	1	5	D	Quinupristina-dalfopristina Linezolid	<i>Enterococcus faecium</i> SCRNM <i>Proteus mirabilis</i> <i>Escherichia coli</i> BLEE
5	Treatment of pyogenic (non tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin ²⁰	Viale P	2008	Italia	48	4	C	Levofloxacino Rifampicina	<i>Staphylococcus aureus</i>
6	Spontaneous methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> spondylodiscitis—Short course antibiotic therapy may be adequate: Evidence from a single centre cohort ²¹	Locke T	2014	Reino Unido	39	2B	B	Flucloxacilina Rifampicina	<i>Staphylococcus aureus</i>
7	Tigecycline in the management of post-neurosurgical spondylodiscitis: a review of eight cases ²²	Sipahi O	2014	Turquía	8	4	C	Tigeciclina	SCRNM <i>Acinetobacter baumannii</i>
8	The management gram-negative bacterial haematogenous vertebral osteomyelitis: a case series of diagnosis, treatment and therapeutic outcomes ²³	Graham S	2013	Reino Unido	79	4	C	Ciprofloxacino Rifampicina	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterobacter</i>
9	Suspected disk space infection with negative microbiological tests—report of eight cases and comparison with documented pyogenic discitis ²⁴	Gillard J	2005	Francia	8	4	C	Fluoroquinolona Fosfomicina	SACN SARM <i>Bacterias gram (-)</i>

Continúa en la página: S13

Viene de la página: S12

No. de artículo	Título del artículo	Autor principal	Año	País de origen	No. de pacientes	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Combinación antibiótica usada	Agente etiológico reportado
10	Vertebral osteomyelitis caused by vancomycin-tolerant methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia: Experience with teicoplanin plus fosfomicin combination therapy ²⁶	Lee Wen-Sen	2013	Taiwan	1	5	D	Glicopéptido Fosfomicina	SARM
11	Daptomycin for methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infections of the spine ²⁷	Burdette S	2009	EEUU	2	4	C	Daptomicina	SARM
12	Daptomycin-non-susceptible vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> vertebral osteomyelitis cases complicated by bacteremia treated with high-dose daptomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole ²⁸	Avery L	2012	EEUU	2	4	C	Daptomicina Trimetoprim/Sulfametoxazol	<i>Staphylococcus aureus</i>
13	Hematogenous methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> spondylodiscitis ²⁹	Al-Nammari SS	2007	Reino Unido	13	4	C	Vancomicina	SARM
14	Spontaneous spondylodiscitis: presentation, risk factors, diagnosis, management, and outcome ³⁰	Kapsalaki E	2008	Grecia	8	4	C	Vancomicina	<i>Staphylococcus aureus</i>
15	Outcomes of treatment for hematogenous <i>Staphylococcus aureus</i> vertebral osteomyelitis in the MRSA ERA ³¹	Livorsi D	2008	EEUU	35	4	C	Vancomicina Rifampicina	SARM
16	Psoas abscess secondary to discitis: a case report of conservative management ³²	Qureshi N	2000	Irlanda	1	5	D	Flucloxacilina Acido fusídico Metronidazol	<i>Staphylococcus aureus</i>
17	Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis ³⁴	Alp E	2006	Turquía	31	3B	B	Doxiciclina Estreptomina	<i>Brucella</i>
18	Treatment of <i>Brucella</i> spondylitis: Lessons from an impossible meta-analysis and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen ³⁵	Pappas G	2004	Grecia	303	1A	A	Doxiciclina Ciprofloxacino	<i>Brucella</i>

SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a la metilinaSCNRM = *Staphylococcus coagulasa* negativa resistentes a la metilinaSACN = *Staphylococcus aureus* coagulasa negativa