



Pediatría

http://www.revistapediatria.org/
DOI: https://doi.org/10.14295/rp.v54i2.215



Originales

Bacteriemia por enterobacterias productores de β -lactamasas de espectro extendido, en una unidad de cuidado intensivo pediátrico: serie de casos

Jhon Alejandro González-Cruz^a, Andrés Fabian Pedraza-Aldana^b, María Alejandra Palacios-Ariza^c, Iván Felipe Gutiérrez-Tobar^d

^a Médico Pediatra, EPS Sanitas, Bogotá D.C., Colombia. Email: ja.gonzalezcr@unisanitas.edu.co

^b Médico Pediatra, Clínica Universitarias Colombia, Bogotá D.C., Colombia. Email: af.pedrazaal@unisanitas.edu.co

^c Médico MSc en Epidemiología. Instructor Asociado Unidad de Investigación, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C., Colombia. Email: mapalaciosar@unisanitas.edu.co

^d Médico Especialista en Infectología Pediátrica, Clínica Infantil Santa María del Lago, Bogotá D.C., Colombia. Email: ifgutierrez@colsanitas.com

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 27 julio 2020

Aceptado: 17 agosto 2021

Palabras clave:

Bacteriemia

Betalactamasas de espectro extendido

Resistencia antibiótica

Unidad de Cuidado intensivo

R E S U M E N

Introducción: la prevalencia de bacteriemias causadas por gérmenes productores de β -lactamasas de espectro extendido en niños ha aumentado a nivel mundial, al igual que sus complicaciones y costos. **Objetivo:** caracterizar la infección por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido en la población pediátrica hospitalizada en unidad de cuidado intensivo. **Métodos:** se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo, identificando pacientes hospitalizados en una unidad de cuidado intensivo pediátrico con reporte de hemocultivos, durante enero de 2016 hasta diciembre de 2019. **Resultados:** se revisaron 1 638 historias. En once casos (0.67 %) se evidenció al menos un cultivo positivo para enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido. Ninguna infección fue asociada al cuidado de la salud. Todos los sujetos tuvieron fiebre, con una temperatura mediana de 39°C (Rango intercuartílico de 0.2). El germen aislado con mayor frecuencia fue *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*. Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y la procalcitonina presentaban valores por encima del límite superior normal. El tratamiento antibiótico fue pertinente en la totalidad de los casos y solo se requirió cambio de antibiótico en un caso por no respuesta. **Conclusiones:** este estudio reunió datos locales que permiten sentar la línea de base de esta condición. Se generaron recomendaciones clínicas adicionales que pueden mejorar los desenlaces en población pediátrica.

*Autor para correspondencia. María Alejandra Palacios-Ariza
Correo electrónico: mapalaciosar@unisanitas.edu.co

Bacteremia cause by extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in a pediatric intensive care unit: Case series.

A B S T R A C T

Keywords:

Congenital Abnormalities
Urogenital Abnormalities
Neonate, Polyhydramnios
Oligohydramnios

Introduction: The prevalence of bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing germs in children has increased worldwide, as well as its complications and costs. **Objective:** to characterize the infection by extended-spectrum β -lactamase producing enterobacteria in the pediatric population hospitalized in an intensive care unit. **Methods:** a retrospective descriptive study was carried out, identifying hospitalized patients in a pediatric intensive care unit with blood culture reports from January 2016 to December 2019. **Results:** 1 638 records were reviewed. In eleven cases (0.67 %), at least one positive culture for extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria. No infection was associated with inpatient health care. All subjects had fever episodes, with a median temperature of 39 ° C (Interquartile range of 0.2). The germ isolated most frequently was *E. coli*, followed by *K. pneumoniae*. Acute phase reactants such as C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and procalcitonin were above the normal upper limit. Antibiotic treatment was relevant in all cases, and a change of antibiotic was only required in one case due to non-response. **Conclusions:** This study gathered local data that allow establishing the baseline of this condition. Additional clinical recommendations were generated that may improve outcomes in the pediatric population.

Introducción

Las infecciones del torrente sanguíneo causadas por gérmenes gram negativos, en especial enterobacterias, son una causa importante de cuadros clínicos graves y afecciones potencialmente mortales en la población pediátrica (1). Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyen un grupo de microorganismos resistentes a múltiples antibióticos, lo que implica el uso de terapia antimicrobiana de mayor espectro que genera eventos adversos a medicamentos, aumentos en costos de tratamiento y pobre desenlace clínico en los pacientes (2).

Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas producidas por enterobacterias que hidrolizan la mayoría de los betalactámicos. Con frecuencia están codificados por plásmidos que transportan genes capaces de conferir resistencia a otros grupos de antibióticos, como aminoglucósidos y fluoroquinolonas, entre otros (3). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para 2019 las enterobacterias productoras de BLEE fueron clasificadas como una amenaza grave y su control, prevención y tratamiento oportuno representan una prioridad, dado el rápido aumento que se describe en los últimos años de este tipo de patógenos (4).

En población pediátrica, las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE presentan prevalencias diferentes alrededor del mundo, con un aumento progresivo en los últimos años. Una revisión sistemática en 2017 reportó una prevalencia de infecciones por gérmenes BLEE del 9 %, con un aumento anual de 3.2 %. Dicho estudio describió una prevalencia de infecciones del 12 % en Sur América, con algunos reportes en África de hasta el 29.9 % (5).

Los pacientes que requieren hospitalización en Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP), independiente de la condición de ingreso, tienen mayor riesgo de presentar infecciones por gérmenes BLEE, dado que son sometidos a procedimientos invasivos y a toma frecuente de muestras. Esto implica que,

ante la sospecha de infección, ya sea localizada o hematológica, se requieren iniciar tratamiento antibiótico de forma empírica. Esta elección debe estar orientada y sustentada con la epidemiología local, teniendo en cuenta que las infecciones por gérmenes gram negativos ocurren en una 1/5 parte de las infecciones en UCI (6).

Adicionalmente, se ha descrito que, en pacientes con infecciones resistentes al manejo antibiótico, que el costo atribuido a las complicaciones por paciente fue de \$18 588 a \$29 069 USD (7). En Colombia, dado el número limitado de camas en unidades de cuidados especiales, los costos que se manejan por día de hospitalización pediátrica superan el valor de dos salarios mínimos legales vigentes (8). Las infecciones por gérmenes multirresistentes (Incluidas las bacterias gram negativas productoras de BLEE) ocasionan mayor ocupación, prolongan el tiempo de estancia y generan menor oportunidad de girocama, lo que conlleva a aumentos desmedidos en costos de atención (Incrementan hasta un 1/5 el costo directo total y los costos son 3.3 veces superiores), poniendo en riesgo la sostenibilidad del sistema de salud (8).

Actualmente, no hay publicaciones locales que describan la frecuencia, ni las características clínicas o microbiológicas de los pacientes pediátricos con infecciones del torrente sanguíneo por enterobacterias BLEE. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia, la presentación clínica y la microbiología de las infecciones del torrente sanguíneo por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la población hospitalizada en UCIP.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, con enfoque cuantitativo en el que se revisaron todas las historias clínicas de pacientes pediátricos mayores de un mes y menores de 17 años y 364 días, que tuvieran hemocultivo por sistema automatizado positivo para enterobacterias de fenotipo BLEE

y que requirieron hospitalización en la UCIP de la Clínica Universitaria Colombia (CUC) entre el 01 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2019.

Se excluyeron todos los pacientes que ingresaron por remisión o que tuvieran antecedente de hospitalización en UCI extrahospitalaria y que en el aislamiento del hemocultivo se encontrara la presencia de dos o más gérmenes, ya que hacía el caso sospechoso de contaminación o colonización. Se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas (Edad, sexo, nivel socioeconómico), clínicas (Infecciones asociadas, signos vitales al ingreso, tiempo de evolución, estancia hospitalaria, uso de dispositivos invasivos) paraclínicas (proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, velocidad de sedimentación globular (VSG), hemograma) y microbiológicas (tipificación del germen, lectura del antibiograma). Se realizó una estadística descriptiva, previo al análisis de normalidad con prueba Shapiro-Wilk y cálculo de medianas, rangos intercuartílicos (RIC) y cálculos de frecuencias para las variables exploradas. Todos los análisis fueron realizados utilizando el software estadístico libre R (v.4.0.0). Los datos se obtuvieron teniendo en cuenta sólo la historia clínica digital, así como el reporte del software de laboratorio clínico.

El estudio se llevó a cabo previa autorización del comité de ética en investigación de la Fundación Universitaria Sanitas (Comunicado CEIFUS 662-20).

Resultados

Un total de 1 638 historias de UCIP fueron consultadas, identificando 210 pacientes que fueron sometidos a hemocultivos. De estos, 26 fueron positivos para enterobacterias y 11 casos (42.6 %) tuvieron aislamiento de organismos productores de BLEE. Este último grupo tuvo edades entre 1 y 10 años (Mediana 3.7 años. RIC: 5.35), con seis sujetos de sexo masculino (54.5 %).

En cuanto a estancia intrahospitalaria, la mediana de estancia total hospitalaria fue de 14 días (RIC: 6.5), con un rango que variaba entre los 10 y 33 días. La mediana de estancia en UCIP fue de 10 días (RIC 4). Durante su estancia en UCIP, todos los pacientes fueron monitorizados con catéter central. El motivo de consulta en cinco casos (45.4 %) fue por sintomatología respiratoria, en cuatro casos (36.3 %) por infección de vías urinarias y en 2 casos (18.2 %) por cuadro gastrointestinal, por lo que se presume que todas las bacteriemias fueron secundarias. Todos los sujetos presentaron fiebre, taquicardia y taquipnea al momento del ingreso (Tabla 1).

El hemograma inicial evidenció leucocitosis excepto en dos casos (sujetos 4 y 8). Sin embargo, en todos los sujetos se evidenció neutrofilia. El conteo plaquetario fue normal en cuatro sujetos, siendo más frecuente la trombocitosis (cifra mayor a 400.000 x 10⁹/ml), que se presentó en 6 niños. Sólo en un paciente se presentó trombopenia (sujeto 8) (Figura 1).

Al ingreso a UCIP, a cada paciente se le solicitaron reactantes de fase aguda: PCR, procalcitonina y VSG. Estos paraclínicos tuvieron cifras por encima de su límite normal superior, siendo la mediana para cada uno de 89.06 mg/L (RIC: 28), 7 ng/dL (RIC: 4.65) y 27 mm/h (RIC: 6), respectivamente (Tabla 1).

Dada la condición clínica de los pacientes, se tomaron dos hemocultivos seriados que fueron positivos en 6 casos (54.5 %) con aislamiento para *E. coli* y en 5 casos (45.4 %) (Tabla 1). En cuanto al antibiograma, la resistencia a la ampicilina/sulbactam fue mayor a la presentada por la piperacilina/tazobactam (7 vs. 3 sujetos), ningún paciente presentó resistencia a los carbapenémicos. El manejo antibiótico fue pertinente en todos los afectados y solo se requirió cambio de antibiótico en un caso por no respuesta (sujeto 2) (Figura 2).

En esta serie sólo se presentó un caso de mortalidad (sujeto 10), que no estuvo asociada a la bacteriemia. Se trató de un paciente con múltiples comorbilidades secundarias a falla ventilatoria en periodo neonatal. Dentro de sus antecedentes se encontraba displasia broncopulmonar, uso crónico de traqueostomía, hipertensión pulmonar, síndrome de Moebius y encefalopatía epiléptica. En su estancia en UCIP hubo modulación del foco infeccioso. Sin embargo, presentó deterioro neurológico secundario a crisis epilépticas que derivaron a un estatus epiléptico refractario con deterioro cardiovascular y choque multifactorial.

Discusión

A pesar de una revisión exhaustiva de historias clínicas, en el presente estudio se encontraron tan solo 11 casos con aislamiento en hemocultivos de enterobacterias productoras de BLEE en un periodo de 4 años. Esto corresponde a un poco menos de la mitad de todos los hemocultivos positivos detectados en este periodo de tiempo. Si bien existe información sobre resistencia microbiana en adultos a nivel local, son pocos los estudios que han analizado la epidemiología en población pediátrica. En Colombia, un estudio de caracterización microbiológica realizado en la ciudad de Villavicencio mostró una prevalencia de patrón BLEE en UCI hasta del 0.79 % (9). A pesar de que dicho estudio incluyó datos de población adulta, la prevalencia encontrada es comparable a la reportada en el presente estudio que fue de 0.67 %.

Los resultados de este estudio se relacionan con las distribuciones descritas en estudios similares, donde se pretendía establecer la proporción de resistencia en bacteriemias por enterobacterias. En un estudio observacional llevado a cabo en Lima (Perú), en donde se incluyeron niños mayores de 14 años y adultos, encontraron que la mitad de las bacteriemias producidas por enterobacterias son cepas productoras de BLEE. Este hallazgo es comparable con el de este estudio (42.6 %) (10). Por otro lado, un estudio llevado a cabo en Córdoba (Argentina), indicó una prevalencia de bacteriemia por Germen BLEE para población pediátrica del 11.1 %. Esta diferencia puede deberse a que el estudio argentino fue conducido en pacientes con cáncer, en donde el uso de catéteres permanentes incrementó la frecuencia por gérmenes gram positivos, desplazando así a otros microorganismos (11).

Se encontró que ninguna de las infecciones consideradas en este estudio estuvo relacionada con el cuidado de la salud, por lo tanto, se considera un origen comunitario. Aunque podría esperarse una frecuencia mucho más baja de expresión de enzimas de resistencia en la comunidad, existen estudios

Tabla 1. Caracterización clínica y paraclínica inicial de pacientes con bacteriemia por gérmenes BLEE.

Sujeto	Foco asociado	Estancia Hosp. (días)	Estancia UCI (días)	Edad (años)	T	FC	FR	PCR	PCT	VSG	Germen aislado
1	Respiratorio	16	11	1	38.7	130	25	66.85	7.5	36	<i>K. pneumoniae</i>
2	Urinario	19	10	2	39	130	43	80	5.5	29	<i>E. coli</i>
3	Urinario	15	10	1	39.1	133	42	103	10	25	<i>E. coli</i>
4	Urinario	10	8	1	38.2	155	44	56.6	4	25	<i>K. pneumoniae</i>
5	Gastrointestinal	11	7	3.7	38.7	135	24	216	17	40	<i>E. coli</i>
6	Gastrointestinal	25	17	7.2	39	120	25	89.06	9.8	33	<i>E. coli</i>
7	Respiratorio	14	9	7	39	120	35	107	11	29	<i>E. coli</i>
8	Urinario	10	6	1.3	38.6	130	32	70	5	25	<i>E. coli</i>
9	Respiratorio	11	6	7	39.6	131	37	103	7	25	<i>K. pneumoniae</i>
10	Respiratorio	33	32	4	39.4	135	41	14.3	2.91	27	<i>K. pneumoniae</i>
11	Respiratorio	14	6	10	39	124	30	103	6	25	<i>K. pneumoniae</i>

Hosp: Hospitalización, UCI: Unidad de Cuidado Intensivo, T°: Temperatura en grados centígrados, FC: Frecuencia Cardíaca en latidos por minuto, FR: Frecuencia Respiratoria en respiraciones por minuto, PCR: Proteína C Reactiva mg/L, PCT: Procalcitonina en ng/dL VSG: Velocidad de Sedimentación Globular en mm/h

Figura 1. Hallazgos en hemograma inicial. Distribución de valores seleccionados de conteos en hemograma

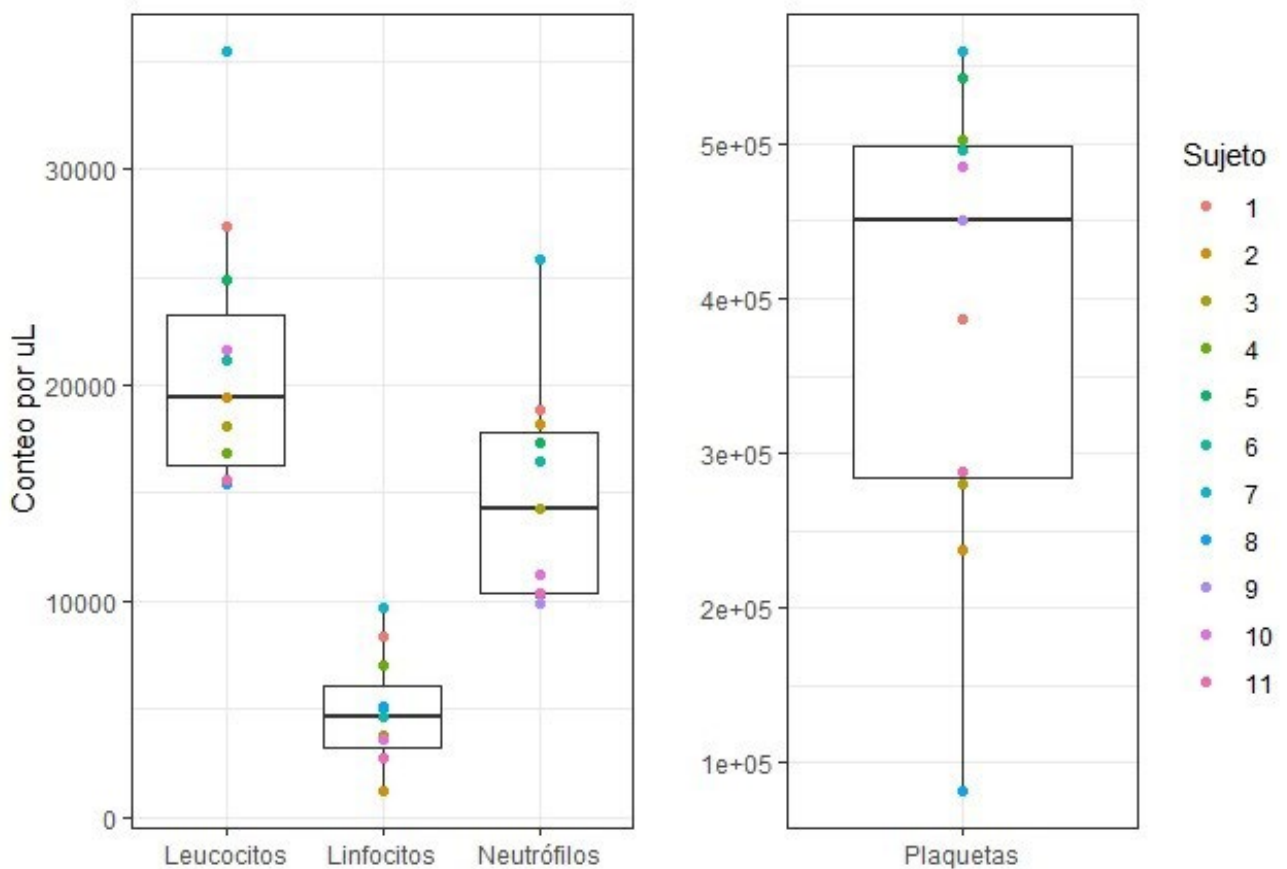
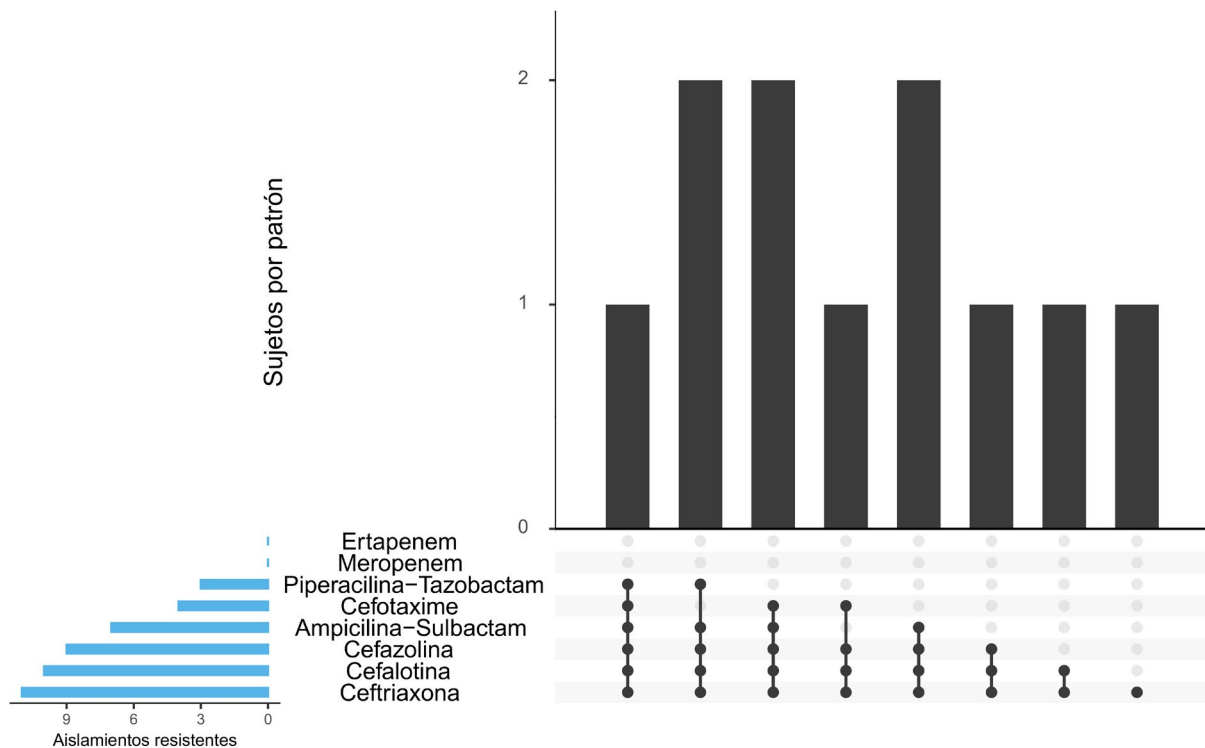


Figura 2. Distribución de la resistencia antibiótica

Número de sujetos con cada patrón (barras oscuras). Patrones de resistencia a antibióticos (puntos oscuros enlazados). Número de sujetos resistentes a cada antibiótico (barras azules).

que demuestran cómo la expresión de enzimas CTX-M¹ en *E. coli* se encuentra codificada en plásmidos transferibles en aislamientos comunitarios (12). En efecto, en el estudio limeño hasta un 40% de las infecciones producidas por organismos productores de BLEE tuvieron un origen comunitario (10). Aunque en este estudio se presume que la totalidad de las infecciones tuvieron un origen comunitario, es imposible determinar si este valor es claramente superior a aquellos previamente reportados dadas las limitaciones del diseño.

Los focos infecciosos primarios identificados en este estudio son consistentes con lo reportado en la literatura. Se observa que la *E. coli* tiene una mayor presencia en foco gastrointestinal y urinario, mientras que la *K. pneumoniae*, a pesar de que ha sido asociada a diferentes focos primarios, se asoció a cuadros clínicos de origen respiratorio. Se describe en la literatura que ciertas condiciones del huésped tales como múltiples vías de acceso y mecanismo de traslocación bacteriana, facilitan la infección por este tipo de patógenos (13–15). También, la distribución de gérmenes detectados en este estudio (*K. pneumoniae*: 45.4 %) es comparable a la de otros reportes. El estudio SENTRY², por ejemplo, llevado a cabo entre 1997 y 2002, iden-

tificó frecuencias de aislamiento de *Klebsiella spp.* del 41.7 % (16).

Por otro lado, los reactantes de fase aguda que fueron tomados con los hemocultivos, se encontraban por encima de los límites superiores normales, observando cambios más tempranos en PCR y procalcitonina y tardíos en VSG. Esto es un hallazgo consistente y predecible ya que está directamente relacionado con el tiempo y pico de elevación de estas pruebas, sabiendo que, en la VSG, el pico máximo se encuentra posterior a 48 horas, mostrando bajo rendimiento en identificación temprana de deterioro clínico y paraclínico de los pacientes (17).

Dentro de las variables clínicas consideradas en este estudio, la estancia hospitalaria total y en UCIP fueron indicadores de calidad en el manejo y control de la enfermedad infecciosa. Otros estudios describen medianas de estancia intrahospitalaria total entre 42 a 56 días que, comparadas con este estudio, son considerablemente mayores. Esto podría explicarse porque los otros estudios contemplaban comorbilidades como malignidad hematológica, patologías oncológicas e inmunodeficiencias primarias, que pueden influir en los tiempos de estancia (18,19).

Entre las principales limitaciones del estudio tenemos su naturaleza descriptiva, así como el tamaño de la muestra. A pesar de que hallamos similitud con resultados reportados en diferentes estudios, un tamaño muestral mayor hubiera permitido caracterizar mejor la microbiología de estas infecciones y el perfil clínico de los pacientes pediátricos. Por otro lado, que el estudio se realizara de forma retrospectiva, genera un sesgo

1. CTX: actividad hidrolítica preferencial sobre cefotaxima. CTX-M: la M hace referencia Múnich, luego de aislar por primera vez un organismo de este tipo, una *E. coli* recuperada del conducto auditivo de un niño de 4 meses que padecía otitis media en Múnich.

2. SENTRY: del inglés *sentry*, centinela. Centros médicos centinela.

de selección de la muestra derivado de la disponibilidad de la información. Sin embargo, este sesgo se mitiga por medio del cruce de información de diagnóstico CIE-10 de la historia clínica electrónica con los resultados de cultivo positivo por enterobacteria BLEE del laboratorio de referencia institucional. Adicionalmente, este estudio no pudo realizar la evaluación de los protocolos de control de infecciones propios (lavado de manos, uso de elementos de protección y aislamiento) y como afectan estos la epidemiología de la institución.

Los hallazgos de altas frecuencias de infecciones por patógenos productores de BLEE en la comunidad y en pacientes hospitalizados son recurrentes, por lo que se deberían tomar cultivos de manera imperativa en todos los casos ante la posibilidad de estar frente a la presencia de estos y así poder dirigir la terapia antibiótica de manera óptima.

En la gran mayoría de instituciones de salud colombianas, la elección del antibiótico en pacientes con sospecha de bacteriemia depende de la epidemiología institucional y de la disponibilidad de los antibióticos. En esta serie de casos se observó una adecuada respuesta al manejo con meropenem, en pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE, siguiendo el estándar de cuidado sugerido para este tipo de infecciones (20). Por último, la literatura recomienda que el manejo y monitorización de pacientes en UCIP haga uso del menor número de dispositivos invasivos posible, manteniendo una estricta vigilancia de ellos y realizando la desinfección periódica para evitar colonización y riesgo de infecciones cruzadas por estos gérmenes (21).

Conflicto de intereses y Financiación

Este trabajo de investigación fue una idea original y no ha sido publicado total o parcialmente en ninguna revista. El doctor Gutiérrez Tovar ha recibido honorarios por charlas en temas no relacionados a este artículo de las compañías farmacéuticas Pfizer y Merck, Sharp & Dohme (MSD). Los doctores González Cruz, Pedraza Aldana y Palacios Ariza declaran no tener ningún conflicto de interés ni relaciones con la industria farmacéutica. Los autores asumieron todos los costos asociados con este proyecto, sin recibir financiación externa de ningún tipo.

REFERENCIAS

- Tejada-Llacsá PJ, Huarcaya JM, Melgarejo GC, et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An Fac Med.* 2015;76(2):161-166.
- Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. En: *Temas de bacteriología y virología médica*. 2da Ed. Universidad de la República. Facultad de Medicina, Departamento de Bacteriología y Virología, Instituto de Higiene; 2008:649-662.
- Morejón García M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev cubana med.* 2013;52(4):272-280.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. Comunicado de prensa. Publicado el 27 de febrero, 2017. Disponible es: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2017;12(1):e0171216.
- Chu S-M, Hsu J-F, Lai M-Y, et al. Risk Factors of Initial Inappropriate Antibiotic Therapy and the Impacts on Outcomes of Neonates with Gram-Negative Bacteremia. *Antibiot Basel Switz.* 2020;9(4).
- Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;49(8):1175-1184.
- Peña A, Zambrano A, Alvarado M, Cerda J, Vergara R. Evaluación de la efectividad, seguridad y costos del tratamiento antimicrobiano intravenoso ambulatorio (TAIA) vs hospitalizado en infección urinaria en pediatría. *Rev Chil Infectol.* 2013;30(4):426-434.
- Pérez N, Escobar N, Darabos E. Resistencia a los antimicrobianos de las enterobacterias en un hospital de la Orinoquía Colombiana. *Acta Colomb Cuid Intensiv.* 2008;8:67-74.
- Falconí-Sarmiento A, Nolasco-Mejía M, Bedoya-Rozas A, Amaro-Giraldo C, Málaga G. Frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes de un hospital público de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018;35(1):62-7.
- Cheguirrián ML, Carvajal LR, Ledesma EM, et al. Prevalencia de microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. *Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos.* *Rev Argent Microbiol.* 2008;40(2):111-115.
- Logan LK, Meltzer LA, McAuley JB, et al. Extended-Spectrum -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infections in Children: A Two-Center Case-Case-Control Study of Risk Factors and Outcomes in Chicago, Illinois. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2014;3(4):312-319.
- Argüez de Paz AR, Rodríguez Chávez A, Rojas Hernández N. Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli productoras de betalactamasas en pacientes con infección del tracto urinario. *Rev Cuba Med Intensiva Emerg.* 2015;14(4):16-29.
- Moustaoui N, Soukri A, Elmdaghri N, Boudouma M, Benbachir M. Molecular biology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae responsible for digestive tract colonization. *J Hosp Infect.* 2004;57(3):202-208.
- Liu J, Du S-X, Zhang J-N, Liu S-H, Zhou Y-Y, Wang X-R. Spreading of extended-spectrum -lactamase-producing Escherichia coli ST131 and Klebsiella pneumoniae ST11 in patients with pneumonia: a molecular epidemiological study. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(16):1894-1902.
- Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, Canton R, Sader HS, Jones RN. Variations in the Occurrence of Resistance Phenotypes and Carbapenemase Genes Among Enterobacteriaceae Isolates in 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S23-S33.
- Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. Bedside Procalcitonin and C-Reactive Protein Tests in Children with Fever Without Localizing Signs of Infection Seen in a Referral Center. *Pediatrics.* 2003;112(5):1054-1060.
- Tanır Basaranoglu S, Ozsurekci Y, Aykac K, et al. A comparison of blood stream infections with extended spectrum beta-lactamase-producing and non-producing Klebsiella pneumoniae in pediatric patients. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):79.
- Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, et al. Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum -Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella Species in Children. *Pediatrics.* 2005;115(4):942-949.

20. Raveh D, Yinnon AM, Broide E, Rudensky B. Susceptibilities of ESBL-Producing Enterobacteriaceae to Ertapenem, Meropenem and Piperacillin-Tazobactam with and without Clavulanic Acid. *Chemotherapy*. 2007;53(3):185-189.
21. smail SA, Gibbons DC, Gnani S. Reducing inappropriate accident and emergency department attendances: a systematic review of primary care service interventions. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2013;63(617):e813-820.

