

# Infecciones osteo-articulares por *Kingella kingae* en niños en un hospital pediátrico de alta complejidad: epidemiología y factores asociados

## Osteo-articular infections by *Kingella kingae* in children in a highly complex pediatric hospital: epidemiology and associated factors

M. Guadalupe Pérez<sup>1</sup>, Eva Verónica Deschutter<sup>2</sup>, María Elena Venuta<sup>2</sup>, Soledad Mussini<sup>1</sup>, Adela Isasmendi<sup>2</sup>, Vanesa Reijtman<sup>2</sup>, María Laura Tripodi<sup>3</sup>, Sofía Abel<sup>2</sup>, Agustina Ponzone<sup>3</sup>, Alejandra Mastroianni<sup>2</sup>, José Luis Pinheiro<sup>2</sup>, Eva García<sup>2</sup>, Rosa Bologna<sup>1</sup> y María Teresa Rosanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Servicio de Ortopedia y Traumatología. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Financiamiento: Este estudio no tuvo financiamiento.

Los autores no poseen conflictos de interés.

Recibido: 30 de octubre de 2019 / Aceptado: 12 de febrero de 2020

### Resumen

**Introducción:** La epidemiología de las infecciones osteo-articulares (IOA) se ha modificado en los últimos años. La incidencia de *Kingella kingae* en Latinoamérica es desconocida. **Objetivo:** Describir la epidemiología de los niños con IOA. Estimar la incidencia de IOA causadas por *K. kingae* y compararlas con otras etiologías. **Material y Métodos:** Cohorte prospectiva. Se incluyeron pacientes mayores de 1 mes de edad, hospitalizados entre el 1 de marzo de 2017 y 28 de febrero de 2019, con sospecha de IOA y procedimiento diagnóstico (biopsia o artrocentesis). Se utilizó STATA 13. **Resultados:** n: 84 pacientes. Se identificó la etiología en 58 pacientes (69,1%). Predominaron *Staphylococcus aureus* (n: 44; 52,4%) y *K. kingae* (n: 9; 10,8%). En el período estudiado, la incidencia de IOA por *K. kingae* fue de 10,8 casos cada 100 IOA hospitalizadas. En el análisis multivariado, la edad inferior a 4 años (OR 13,8, IC95% 5,5-82,7), el cuadro respiratorio reciente (OR 5,7, IC95% 3,5-31,6, p 0,04) y la normalización antes del quinto día de la proteína C reactiva (PCR) (OR 3,8 IC95% 1,8- 16,3, p 0,01) se asociaron con las IOA por *K. kingae*. **Conclusiones:** En esta cohorte de niños, la incidencia de *K. kingae* fue de 10,8 casos cada 100 IOA. *Kingella kingae* representó la segunda etiología documentada, luego de *S. aureus*. La edad inferior a 4 años, el cuadro respiratorio reciente y la normalización antes del quinto día de la PCR cuantitativa se asociaron estadísticamente con IOA por *K. kingae*.

**Palabras clave:** Infección osteo-articular; artritis séptica; niños; *Staphylococcus aureus*, *Kingella kingae*.

### Abstract

**Background:** The epidemiology of osteoarticular infections (IOA) has changed in recent years. The incidence of *Kingella kingae* in Latin America is unknown. **Aims:** To describe the epidemiology in patients with IOA in a children hospital. To estimate the incidence of IOA due to *K. kingae* and compare with other etiologies. **Methods:** Prospective cohort. Patients older than 1 month hospitalized between March, 1<sup>th</sup> 2017 and February, 28<sup>th</sup> 2019 with suspected IOA and diagnostic procedure (biopsy or arthrocentesis) were included. STATA 13 was used. **Results:** n: 84 patients. The etiology was identified in 58 patients (69.1%). *Staphylococcus aureus* predominated (n: 44; 52.4%) and *K. kingae* (n: 9; 10.8%). In the period studied, the incidence of IOA by *K. kingae* was 10.8 cases per 100 hospitalized IOA. In multivariate analysis, age less than 4 years (OR 13.8, 95% CI 5.5-82.7), recent respiratory symptoms (OR 5.7, 95% CI 3.5-31.6, p 0.04) and normalization before the fifth day of C-reactive protein (CRP) (OR 3.38 95% CI 1.8-16.3, p 0.01) were associated with IOA by *K. kingae*. **Conclusions:** In this cohort of children the incidence of *K. kingae* was 10.8 cases per 100 IOA. *Kingella kingae* represented the second documented etiology, after *S. aureus*. Age under 4 years, recent respiratory symptoms and normalization before the fifth day of quantitative CRP were statistically associated with IOA by *K. kingae*.

**Keywords:** Osteoarthritis; septic arthritis; children; *Staphylococcus aureus*; *Kingella kingae*.

### Correspondencia a:

M. Guadalupe Pérez  
guaperez@hotmail.com

## Introducción

Las infecciones osteo-articulares (IOA) representan una causa de morbilidad, internación y uso de antimicrobianos en pediatría. Su real incidencia en nuestro país es desconocida; en países desarrollados se reportan 22 casos cada 100.000 niños<sup>1</sup>. La mayoría de los casos se presenta en pacientes bajo 5 años de edad<sup>2</sup> y en varones<sup>3</sup>. No obstante, en los últimos años se describe un aumento en la mediana de la edad de presentación de IOA por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)<sup>3</sup>.

La principal causa identificada de IOA en niños es *S. aureus*<sup>3,4</sup>. En las últimas décadas, *S. aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) se ha distribuido mundialmente hasta alcanzar cifras epidémicas<sup>3</sup>. En otras series, sin embargo, se han informado otros agentes etiológicos menos frecuentes como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Neisseria meningitidis*<sup>4</sup>.

En años recientes, surgen descripciones de *Kingella kingae* como agente etiológico de IOA, sobre todo en niños en edad preescolar, con el antecedente de lesiones orales<sup>5</sup>. Incluso, estudios realizados en niños identificaron a *K. kingae* como principal causa de IOA<sup>6</sup>.

En Latinoamérica, existen reportes de *K. kingae* en infecciones invasoras y, especialmente, de IOA. Sin embargo, es un patógeno emergente que no se estudia en forma rutinaria.

Los objetivos de este estudio fueron: describir la epidemiología de los niños con IOA internados en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina, estimar la incidencia de IOA por *K. kingae*, describir sus características clínicas y comparar las IOA causadas por *K. kingae* vs otras etiologías.

## Material y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de cohorte, incluyendo pacientes sobre 1 mes de edad y hasta 18 años, admitidos en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan desde el 1 de marzo de 2017 al 28 de febrero de 2019 con sospecha de IOA, en quienes se efectuó un procedimiento diagnóstico (biopsia ósea o sinovial y/o artrocentesis). Se excluyeron los niños con antecedente reciente de internación, patología osteo-articular previa y/o inmunocompromiso, y los pacientes en quienes la evolución del cuadro clínico era mayor a 15 días.

Previo al inicio del estudio, se realizaron reuniones multidisciplinarias con los Servicios de Microbiología, Ortopedia y Traumatología, Infectología y Clínica Pediátrica, para difundir el modo correcto de referir las muestras de biopsia y/o artrocentesis, y poder incluir a

todos los pacientes admitidos con sospecha de IOA en el período de estudio.

Se enrolaron en forma prospectiva los pacientes el día de su internación, se revisaron las historias clínicas y registraron antecedentes clínicos y los estudios de laboratorio realizados.

Fueron evaluados la edad, días de evolución previos a la consulta, tipo de IOA, examen físico, localización(es) de la(s) lesión(es), tipo y número de drenajes quirúrgicos (por artrocentesis, artrotomía o artroscopía), días de evolución al momento del drenaje y días de internación.

Se registraron variables de laboratorio, resultados de cultivos del líquido articular y de hemocultivos. También se determinó la sensibilidad *in vitro* a antimicrobianos de los agentes etiológicos involucrados.

Las muestras de hemocultivos y líquido articular o biopsia (ósea o sinovial) se procesaron en el laboratorio de Microbiología del hospital. Los hemocultivos fueron procesados mediante el sistema automatizado BacT/Alert 3D y posteriormente identificados mediante pruebas microbiológicas convencionales y automatizadas, siguiendo los protocolos de trabajo vigentes.

Las muestras de líquido articular y biopsia se sembraron en agar sangre, agar chocolate, agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos (CLDE) y caldo tioglicolato, y fueron incubadas a 37 °C por un período de 24 a 72 h. La identificación bacteriana se llevó a cabo mediante MALDI-TOF MS (Vitek-MS, bioMérieux). Las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los distintos antimicrobianos se realizaron por métodos automatizados (Vitek 2C, bioMérieux) y por el método de difusión con discos, según las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>7</sup>.

En todos los casos se envió muestra de biopsia ósea y/o líquido sinovial para el diagnóstico molecular de *K. kingae*. Se empleó un método específico de reacción de polimerasa en cadena (RPC) en tiempo real “*in house*”, de acuerdo al trabajo publicado por Cherkaoui A y cols.<sup>8</sup>. La técnica se optimizó en el laboratorio de Microbiología según las indicaciones de la bibliografía, con iniciadores dirigidos a las regiones *rtxA* y *rtxB* del locus RTX de KK. Para la extracción del ADN se utilizó el método comercial de QIAGEN (QIAamp DNA Mini Kit), siguiendo el protocolo de purificación de tejidos, según las instrucciones del fabricante. El extracto de ADN puro (100 µl) se conservó a -20 °C hasta la realización del ensayo. Se utilizó un equipo de detección ABI PRISM™ 7500 de Applied Biosystems, con detección simultánea de dos fluoróforos diferentes (FAM para la secuencia blanco y VIC para el control interno de amplificación exógeno o IPC y para el gen constitutivo de β-globina). Para cada muestra se realizó la detección de los dos blancos específicos en forma independiente, además de un control de amplificación (IPC) como control de calidad de muestra.

Las muestras que arrojaron resultados negativos, inválidos o no concluyentes, por no observarse amplificación del control interno, fueron ensayadas nuevamente, pero empleando distintas diluciones de las mismas.

### Consideraciones éticas

Todos los estudios realizados fueron parte de la atención médica habitual para la patología y evolución de los pacientes. La realización de la RPC para *K. kingae* no implicó la aplicación de ningún procedimiento diferente de lo habitual. El análisis y publicación de los datos se realizó con el consentimiento y resguardando la identidad de los pacientes y sus familias. El protocolo fue presentado al Comité de Investigación y Ética del hospital y aprobado para su realización.

### Análisis estadístico

Se resumieron las variables continuas en mediana y rango intercuartil (RIC) y las categorías, en frecuencia y porcentaje. Se compararon las características clínicas y de laboratorio al momento de la admisión de los pacientes, según tuvieran bacteriemia o no. Se realizó un análisis bivariado. Se utilizó el *test de Ranksum* para las variables continuas con una distribución diferente a la normal y el *test de  $\chi^2$*  para las categóricas, a fin de comparar los pacientes con IOA en los que se identificó *K. kingae* (grupo KK) vs los que no (grupo no-KK). Se consideró estadísticamente significativo si *p* fuera menor de 0,05. Se utilizó Stata 13.

## Resultados

En el período estudiado se identificaron 84 pacientes con IOA. Predominaron los varones (n: 57, es 68%). La mediana de edad fue 69,5 meses (RIC 27-110). En 16 pacientes (19%) se identificó alguna enfermedad de base: broncoespasmos a repetición 10 (11,9%), dermatitis atópica 3 (3,6%) y otras 3 (3,6%).

El diagnóstico final fue: artritis en 39 (46,4%), osteoartritis en 27 (32,1%) y osteomielitis en 18 pacientes (21,5%).

Las localizaciones más frecuentes fueron rodilla (n: 32; es 38,1%) y cadera (n: 25, es 30,1%). Predominó el compromiso mono-articular (n: 82, es 97,6%).

La mediana de días de evolución hasta la internación fue 5,2 (RIC 2-7).

Todos los pacientes se presentaron con impotencia funcional y 68 (80,9%) tuvieron fiebre.

Se identificó el agente etiológico en 58 pacientes (69,1%): *S. aureus* en 44 (52,4%), *K. kingae* en 9 (10,8%), *S. pyogenes* en 2 (2,4%) y un caso de *Pseudomonas aeruginosa*, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no b, respectivamente. En todos los casos, la identificación

de *K. kingae* se realizó por RPC, excepto en un paciente en el que también desarrolló la bacteria en el cultivo de líquido sinovial.

Entre los 44 pacientes con identificación de *S. aureus*, 26 (59,1%) tuvieron resistencia a meticilina y 18 (40,9%) fueron sensibles. Se identificaron 5 aislados de *S. aureus* con resistencia a clindamicina (11,4%).

En el período estudiado, la incidencia de IOA por *K. kingae* fue de 10,8 casos cada 100 IOA agudas hospitalizadas en la institución.

Evaluando las características de los pacientes en el grupo KK (n: 9, es 10,8%) vs grupo no-KK (n: 75, es 89,2%): la mediana de edad fue menor (23,1 meses vs 74,5, *p* = 0,023), se presentaron con mayor frecuencia como artritis (n: 6, es 66,6% vs n: 33, es 43,4%, *p* = 0,30) y la localización predominante fue en rodilla (n: 9, es 100% vs n: 23, es 30,3% *p* < 0,001). En el grupo de pacientes con IOA por *K. kingae*, 8 tenían menos de 4 años (88,9%) vs 30 (40%) en el grupo no-KK.

Seis pacientes del grupo KK refirieron el antecedente de cuadro respiratorio en la última semana, (66,7%) vs 9 en el grupo no-KK (12%) *p* < 0,001. La fiebre estaba presente en 6 pacientes (66,6%) del grupo KK vs 62 del grupo no -KK (82,7%). Ningún paciente en el grupo de IOA por *K. kingae* refirió el antecedente de traumatismo previo (Tabla 1).

La mediana de valor de proteína C reactiva (PCR) cuantitativa al ingreso fue 48,7 mg/L (RIC 37-50) en los pacientes con *K. kingae* vs 105,7 mg/L (RIC 32-150), *p* = 0,01. No hubo diferencias en el valor de eritrosedimentación al ingreso.

En el seguimiento, los pacientes con IOA por *K. kingae* requirieron menos días de hospitalización (5,6 vs 13,2; *p* 0,006). La PCR cuantitativa se normalizó más precozmente (5,8 días vs 13,3 días, *p* = 0,04); al quinto día de tratamiento, en 5 pacientes (55,6%) del grupo KK vs 14 (18,6%) del grupo no-KK, la PCR era normal, *p* = 0,01.

En el análisis multivariado, ajustando por el resto de las variables: la edad inferior a 4 años (OR 13,8; IC95% 5,5-82,7), el antecedente de cuadro respiratorio reciente (OR 5,7, IC95% 3,5-31,6, *p* = 0,04) y la normalización antes del quinto día de la PCR cuantitativa (OR 3,38, IC95% 1,8-16,3; *p* = 0,01) se asociaron con significación estadística con las IOA por *K. kingae*.

## Discusión

*Kingella kingae* es un cocobacilo gramnegativo de difícil desarrollo en medios convencionales. En los últimos años, a partir del advenimiento de técnicas moleculares de diagnóstico, se identifica con más frecuencia como agente etiológico de bacteriemia, endocarditis e IOA<sup>9</sup>. Esta es una bacteria anaerobia facultativa, de difícil identifica-

**Tabla 1. Características de los pacientes según identificación de *Kingella kingae* o no. Análisis bivariado**

Variable	Grupo <i>Kingella kingae</i> n: 9		Grupo no- <i>Kingella kingae</i> n: 75		p
	n	(%)	n	(%)	
Sexo masculino	5	(65,5)	51	(68)	0,93
Mediana de edad en meses (RIC)*	23,1	(13,5-28,5)	74,5	(30-113)	0,023
Enfermedad de base	2	(22,2)	15	(18,7)	0,09
Menor de 4 años	8	(88,9)	30	(40)	0,001
Días de evolución hasta el diagnóstico	6,9	(2-10)	4,9	(2-7)	0,3
Fiebre	6	(66,7)	62	(82,7)	0,08
Días de fiebre. Mediana (RIC)	3,7	(1-7)	3,2	(1-4)	0,71
Traumatismo	-		26	(34,6)	-
Cuadro respiratorio previo	5	(55,6)	9	(12)	0,001
Escolarización	2	(22,2)	23	(30,6)	0,57
Uso de antibióticos la semana previa a la internación	3	(33,3)	22	(29,3)	0,6
Diagnóstico					
Osteomielitis	-		18	(24)	-
Artritis	6	(66,6)	33	(44)	0,03
Osteoartritis	3	(33,3)	24	(32)	0,6
Localización rodilla	9	(100)	23	(30,3)	0,001
Proteína C reactiva cuantitativa. Mediana UI/L (RIC)	48,7	(37-50)	105,7	(32-150)	0,01
Eritrosedimentación, mm/h. Mediana (RIC)	70,3	(49-102)	73,2	(45-110)	0,09
Días hasta la normalización de la proteína C reactiva	5,8	(4-10)	13,3	(7-17)	0,04
Normalización de la proteína C reactiva al quinto día	5	(55,6)	14	(18,6)	0,01
Días de internación	5,6	(4-7)	13,2	(6-15)	0,006

\*RIC: rango intercuartilo.

ción con los medios de cultivo que se utilizan de rutina. Ilharreborde y cols., reportaron la mejor sensibilidad del cultivo cuando los fluidos articulares se inoculaban sobre medios sólidos o cuando la muestra se colocaba en botellas de hemocultivos<sup>10</sup>. En pediatría, dado el escaso volumen del material obtenido del líquido sinovial, suele ser dificultoso el envío de múltiples muestras. A partir del uso de técnicas moleculares de diagnóstico, se ha registrado un aumento en la identificación de *K. kingae* como agente etiológico de las IOA<sup>5,11</sup>.

El diagnóstico adecuado permite estimar el pronóstico de las IOA y dirigir el tratamiento antimicrobiano, con la consiguiente disminución del uso de fármacos de amplio espectro.

En el estudio presentado, en coincidencia con otras publicaciones<sup>5</sup>, *K. kingae* representó el segundo agente etiológico de IOA, después de *S. aureus*.

En Latinoamérica, *S. aureus* se describe como el agente etiológico de mayor frecuencia en niños<sup>12</sup>. En la Argentina, en las últimas décadas, predomina SARM-AC. Un estudio previo realizado entre los años 2014 y 2016 en el

Hospital de Pediatría Juan P Garrahan, identificó SARM-AC como principal agente etiológico de una cohorte de niños con IOA de similares características demográficas al estudio presentado<sup>3</sup>. Sin embargo, en el trabajo actual, *S. aureus* sensible a meticilina se identificó con más frecuencia que en el estudio anterior, aunque siguió predominando SARM-AC. En otros países de la región, como Uruguay, también se reportó esta disminución de la resistencia a meticilina en los últimos años<sup>12</sup>.

*Kingella kingae* coloniza la vía respiratoria de más de 70% de los niños a partir de los 6 meses y su frecuencia disminuye desde la edad escolar<sup>13</sup>. Por ello, los pacientes con menor edad tienen mayor riesgo de IOA por *K. kingae*. La infección respiratoria alta, la estomatitis y otros factores que alteran la barrera mucosa suelen preceder a la enfermedad invasora por *K. kingae*. En un estudio que evaluó la presencia de virus respiratorios en pacientes con IOA, se observó que en 90% de los pacientes con *K. kingae* había co-infección con algún virus respiratorio, mientras que esto ocurrió sólo en 30% de los que tuvieron IOA por otra etiología<sup>13</sup>.

Ceroni D y cols., realizaron un estudio para identificar variables predictoras de IOA causada por *K. kingae* en niños. La fiebre menor de 38 °C, el recuento de leucocitos menor de 14.000/mm<sup>3</sup>, la PCR cuantitativa menor de 55 mg/L y menos de 150 neutrófilos /mm<sup>3</sup> se asociaron con las IOA por *K. kingae*<sup>14</sup>. La edad preescolar es otra variable que se repitió en diferentes estudios como predictor de IOA por *K. kingae*<sup>15,16</sup>. En el estudio presentado, la edad bajo 4 años y el cuadro respiratorio reciente se asociaron con la IOA por *K. kingae*.

Las publicaciones que comparan los pacientes con IOA por *K. kingae* con las otras etiologías, reportaron un menor requerimiento de procedimientos quirúrgicos, menos días de internación y mejor evolución<sup>17,18</sup>. En el estudio realizado, los pacientes con IOA también tuvieron menos días de internación, valor de PCR cuantitativa inicial menor y una normalización más temprana.

*Kingella kingae* mantiene la sensibilidad a los antimicrobianos β-lactámicos, macrólidos, cotrimoxazol y la resistencia a vancomicina y clindamicina<sup>19</sup>. En el estudio presentado, no se pudo evaluar la sensibilidad antimicrobiana de *K. kingae* ya que la identificación se realizó por RPC. El tratamiento recomendado para la IOA por *K. kingae* es en base a β-lactámicos en forma parenteral y el pasaje rápido a la vía oral. Alcobendas y cols.<sup>18</sup>, reportaron la buena evolución clínica con la administración de un tratamiento exclusivamente por vía oral a 25 niños con IOA, donde *K. kingae* fue la etiología predominante.

El tratamiento empírico recomendado para las IOA

en Argentina es clindamicina, dado que SARM-AC es el microorganismo que predomina<sup>20</sup>. Sin embargo, en pacientes bajo 4 años de edad, con cuadro respiratorio reciente y una mejor evolución, debe considerarse el agregado de β-lactámicos en el tratamiento definitivo.

Entre las fortalezas de este trabajo deben remarcar que, para evitar sesgos en la estimación de la incidencia de las IOA por *K. kingae*, los pacientes se enrolaron en forma prospectiva durante dos años, involucrando en el trabajo a los médicos traumatólogos, infectólogos y microbiólogos. Se utilizaron criterios de exclusión para evitar el sesgo de selección de pacientes, ya que el estudio se desarrolló en un centro de alta complejidad, de derivación de niños con patologías complejas. El trabajo incluyó una cohorte de pacientes sin antecedentes de inmunosupresión ni cirugía osteoarticular previa, para mejorar la validez externa de los resultados.

## Conclusiones

En esta cohorte de niños, la incidencia de *K. kingae* fue de 10,8 casos cada 100 IOA agudas. *Kingella kingae* representó el segundo agente etiológico en frecuencia, luego de *S. aureus*. La edad inferior a 4 años, el cuadro respiratorio reciente y la normalización antes del quinto día de la PCR cuantitativa se asociaron estadísticamente con IOA por *K. kingae*.

El uso de técnicas moleculares de diagnóstico optimizó la identificación de *K. kingae* como agente etiológico en estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Grammatico-Guillon L, Maakaroun Vermesse Z, Baron S, Gettner S, Rusch E, Bernard L. Paediatric bone and joint infections are more common in boys and toddlers: A national epidemiology study. *Acta Paediatr* 2013; 102 (3): e120-5. doi: 10.1111/apa.12115.
- 2.- Gafur O A, Copley L A, Hollmig S T, Browne R H, Thornton S A, Crawford S E. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. *J Pediatr Orthop* 2008; 28 (7): 777-85. doi: 10.1097/BPO.0b013e318186eb4b.
- 3.- Highton E, Pérez M G, Cedillo Villamagua C, Sormani M I, Mussini M S, Isasmendi A, et al. Infecciones osteoarticulares en un hospital pediátrico de alta complejidad: epidemiología y características clínicas asociadas con bacteriemia. *Arch Argent Pediatr* 2017; 116 (2): e204-e20. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n2a11.pdf>.
- 4.- Rosanova M T, Berberian G, Bologna R, Giménez S, Sarkis C, Buchovsky A, et al. Estudio descriptivo de infecciones osteo-articulares en niños en tiempos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de la comunidad (SARM-Co). *Rev Chilena Infectol* 2015; 32(3): 321-5. <http://www.revista.sochinf.cl/Vol-32-3-2015/art11.pdf>
- 5.- Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Bérard J, et al. Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (5): 377-81. doi: 10.1097/01.inf.0000259954.88139.f4.
- 6.- Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 260. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0986-9>.
- 7.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: CLSI; 2015.
- 8.- Cherkaoui A, Ceroni D, Emonet S, Lefevre Y, Schrenzel J. Molecular diagnosis of *Kingella kingae* osteoarticular infections by specific real-time PCR assay. *J Med Microbiol* 2009; 58: 65-8. doi: 10.1099/jmm.0.47707-0.
- 9.- Paakkonen M, Peltola H. Bone and joint infections. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60 (2): 425-36. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.006.
- 10.- Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, Even J, Mariani-Kurkdjian P, Liguori S, et al. New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 1837-41.
- 11.- Gómez Bonduel V, Chayep D, Venuta M E, Hernández C, Casimir L, Pinheiro J L, et al. Utilización de un método molecular para la detección de *Kingella kingae* en muestras osteoarticulares. *Revista de Medicina Infantil* 2013; XX: 13-16. [http://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2013/xx\\_1\\_013.pdf](http://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2013/xx_1_013.pdf).
- 12.- Zunino C, Vomero A, Pandolfo S, Gutiérrez C, Algorta G, Pirez M C, et al. Etiología y



- evolución de las infecciones osteo-articulares 2009-2015. Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (3): 235-42. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n3/art05.pdf>.
- 13.- Basmaci R, Bonacorsi S, Ilharreborde B, Doit C, Lorrot M, Kahil M, et al. High respiratory virus oropharyngeal carriage rate during *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Future Microbiol* 2015; 10 (1): 9-14. doi: 10.2217/fmb.14.117.
- 14.- Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C, Francois P, Kaelin A, Schrenzel J. Differentiating osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* from those due to typical pathogens in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (10): 906-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31821c3aee.
- 15.- Otero Reigada M C, Silveira L F, Policarpo S N, Pérez Tamarit M A, Martín A O, Durántez M S. *Kingella kingae* infections in the pediatric age. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 29-32. doi: 10.1016/S0213-005X(11)70024-6.
- 16.- Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, Kaelin A, Schrenzel J. *Kingella kingae* osteoarticular infections in young children: clinical features and contribution of a new specific realtime PCR assay to the diagnosis. *J Pediatr Orthop* 2010; 30 (3): 301-4. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181d4732f.
- 17.- Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, Doit C, Vitoux C, Penneçot G, et al. Comparison of clinical and biologic features of *Kingella kingae* and *Staphylococcus aureus* arthritis at initial evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (10): 902-4. doi: 10.1097/INF.0b013e31821fe0f7.
- 18.- Alcobendas R, Remesal A, Murias S, Núñez E, Calvo C. Outpatients with acute osteoarticular infections had favourable outcomes when they received just oral antibiotics without intravenous antibiotics. *Acta Paediatr* 2018; 107 (10): 1792-7. doi: 10.1111/apa.14373.
- 19.- Yagupsky P, Katz O, Peled N. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from respiratory carriers and patients with invasive infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 191-3. doi: 10.1093/jac/47.2.191.
- 20.- Pérez M G, Rosanova M T. Infecciones osteoarticulares. Guías de atención pediátrica. 2019 Hospital Garrahan. [Acceso enero de 2020]. Disponible en: [http://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias\\_atencion/protocolo/Infecciones\\_ostearticulares.pdf](http://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/protocolo/Infecciones_ostearticulares.pdf).