

Infecciones invasoras por *Kingella kingae* en los niños: características clínicas y de laboratorio

Gal Dubnov-Raz, MD, MSc^{a,b}, Oded Scheuerman, MD^{b,c}, Gabriel Chodick, PhD^{b,d}, Yaron Finkelstein, MD^{b,e}, Zmira Samra, PhD^{b,f}, y Ben-Zion Garty, MD^{b,c}

OBJETIVO: *Kingella kingae*, un cocobacilo gramnegativo, se detecta cada vez más como patógeno invasor en los niños, provocando principalmente bacteriemia y artritis; sin embargo, hasta ahora se han publicado pocos estudios sobre las infecciones por *K. kingae*, principalmente series de pocos casos. El objetivo de este estudio fue presentar nuestra experiencia con las infecciones invasoras por *K. kingae* en niños hospitalizados en un gran centro médico terciario de Israel.

MÉTODOS: Se revisó la historia clínica de 62 niños con infecciones invasoras demostradas por *K. kingae*: 42 con hemocultivo positivo y 20 con cultivo de líquido sinovial positivo.

RESULTADOS: La mayoría de las infecciones se produjo en niños previamente sanos, de 5 a 22 meses de edad. El 80% presentó una leve enfermedad concurrente del tracto respiratorio o gastrointestinal. Se demostró una enfermedad crónica subyacente en el 19% de los niños de 1 a 15 años de edad con bacteriemia. Tres pacientes tuvieron una bacteriemia persistente, identificada por 2 hemocultivos positivos tomados con intervalo de 1 a 4 días. Cuatro (10%) pacientes del grupo de bacteriemia tuvieron endocarditis, y 2 necesitaron una intervención quirúrgica cardíaca urgente. Sólo se observó un aumento leve a moderado de los marcadores séricos inflamatorios, excepto en los pacientes con endocarditis o una artritis de evolución prolongada. Los pacientes con bacteriemia fueron diagnosticados tras un intervalo significativamente mayor que los que sufrieron artritis, sin que hubiera otras diferencias de grupo respecto a la edad, el mes de inicio de la enfermedad y

los valores de los marcadores inflamatorios. Todos los aislados de *K. kingae* fueron resistentes a la vancomicina y a la clindamicina.

CONCLUSIONES: Nuestra gran serie indica que las infecciones invasoras por *K. kingae* se producen en niños previamente sanos, principalmente durante los 2 primeros años de vida; los niños mayores afectados suelen padecer una alteración médica subyacente. La infección suele provocar una respuesta inflamatoria sólo leve, a menos que se acompañe de una endocarditis. Pese a su escasa virulencia, *K. kingae* podría causar una cardiopatía amenazadora de la vida que necesita de un tratamiento enérgico y urgente.

Kingella kingae es un cocobacilo gramnegativo de crecimiento lento que se reconoce cada vez más como patógeno invasor en los niños^{1,2}. La infección por *K. kingae* produce principalmente una enfermedad osteoarticular y una bacteriemia y pertenece al grupo HACEK (*Haemophilus* sp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *K. kingae*) de microorganismos molestos que provocan endocarditis en raras ocasiones. Además, se han publicado algunos casos de meningitis, endoftalmitis y dactilitis^{1,2}. Un estudio sobre niños sanos que acudían a guarderías en el sudeste de Israel detectó una tasa de portadores faríngeos del 70%³. En 2 estudios sobre brotes invasores de *K. kingae* en guarderías de Israel y Estados Unidos creció *K. kingae* en hasta el 45% de los cultivos faríngeos^{4,5}. La gran tasa de portadores, combinada con la escasa incidencia de infecciones por *K. kingae* identificadas, posiblemente se explique por la escasa virulencia de esta bacteria.

Hasta ahora se han publicado pocas series de infecciones invasoras pediátricas por *K. kingae*. La mayor fue la publicada por Yagupsky et al⁶⁻⁸, en el sudeste de Israel, que incluyó a 82 niños; describieron las características clínicas de las infecciones por *K. kingae* y observaron una mayor prevalencia de las infecciones en la segunda mitad del año. También se han publicado pequeñas agrupaciones de pacientes en Estados Unidos y en Australia^{4,9,10}. Dada la reciente aparición de las infecciones invasoras por *K. kingae*, un mayor número de datos, de estudios de mayor tamaño, podrían ampliar nuestro conocimiento del espectro de enfermedades cau-

^aDepartment of Pediatrics, Mt Scopus, Hebrew University-Hadassah Medical Center, Jerusalén, Israel; ^bEpidemiology and Preventive Medicine and ^cSackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ^dDepartment of Pediatrics B, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tiqwa, Israel; ^eDivision of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canadá; ^fDepartment of Clinical Microbiology, Rabin Medical Center, Beilinson Campus, Petah Tiqwa, Israel.

Correspondencia: Gal Dubnov-Raz, MD, MSc, Department of Pediatrics, Mt Scopus, Hebrew University-Hadassah Medical Center, Jerusalén 91120, Israel.

Correo electrónico: gal-d@bezeqint.net

sadas por este microorganismo. El objetivo de este estudio fue investigar los aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de un gran grupo de niños con infección invasora por *K. kingae* demostrada por cultivo.

MÉTODOS

El estudio se realizó en el Schneider Children's Medical Center de Israel, un hospital pediátrico terciario situado en la zona central de Israel. Según el protocolo del hospital, se toman rutinariamente hemocultivos de los pacientes con fiebre o sospecha de infecciones bacterianas localizadas, como artritis, osteomielitis, neumonía o pielonefritis, que se siembran en botellas BACTEC Peds Plus (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). En los casos de artritis se aspira líquido articular y se remite para el recuento de células, la exploración microscópica directa y el cultivo en botellas BACTEC Peds Plus y en medios sólidos. Las muestras con cultivo positivo se someten a tinción de Gram directa y se siembran en placas de cultivo que contienen un 5% de hemoglobina de oveja y agar chocolate. Los hallazgos de bacilos gramnegativos, a menudo dispuestos en parejas o en cadenas cortas, sugieren *K. kingae*; el diagnóstico se confirma mediante la identificación de las conocidas características bioquímicas del microorganismo¹¹.

Para este estudio revisamos las historias clínicas de todos los niños con hemocultivo o cultivo de líquido sinovial positivo a *K. kingae*, estudiados en el Schneider Children's Medical Center de Israel entre enero de 1996 y diciembre de 2006. Se tomaron datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, y se compararon los hallazgos de los pacientes con bacteriemia o artritis. Se analizó la estación/mes de inicio de la enfermedad frente a una teórica distribución mensual equiparable. También se analizaron los datos del antibiograma. El comité de Ética aprobó el estudio.

Análisis estadístico

Las variables continuas se compararon mediante el *test* U de Mann-Whitney. Dada su distribución normal, la temperatura corporal se comparó mediante el *test* t. Las proporciones se compararon mediante χ^2 o el *test* exacto de Fisher, según el tamaño del grupo. Se utilizó la regresión lineal para determinar la tendencia de la tasa de infección anual durante el período de estudio. Se consideró estadísticamente significativo un valor bilateral de $P < 0,05$. En los pocos casos de omisión de datos, se muestra entre paréntesis el número de pacientes con información disponible.

RESULTADOS

Se identificaron 62 niños con infecciones invasoras por *K. kingae* demostrada por cultivos. Cuarenta y dos

(68%) tuvieron hemocultivos positivos, y 20 (32%) un cultivo positivo del líquido sinovial. El 87% de los niños estaba previamente sano; todos tenían más de 5 meses de edad y sólo 1 tenía más de 2 años (fig. 1). Ocho niños habían tenido alteraciones médicas, y su edad osciló entre 10 meses y 15 años (mediana: 5 años; fig. 1). El 80% de los niños presentó una enfermedad aguda concurrente del tracto respiratorio o gastrointestinal. Las infecciones se produjeron durante todo el año, sin una desviación estadísticamente significativa respecto a la teórica distribución mensual equiparable en todos los pacientes ($P = 0,3$), en el grupo con sólo bacteriemia ($P = 0,7$), o en el grupo con sólo artritis ($P = 0,2$). Las infecciones no fueron más frecuentes en la segunda mitad del año (valor unilateral de P para todos los pacientes $P = 0,13$, para el grupo de bacteriemia $P = 0,12$, y para el grupo de artritis $P = 0,7$). La mediana de la tasa de infecciones por año del estudio fue de 12 casos por 100.000 visitas al servicio de urgencias, sin cambios estadísticamente significativos durante el período de estudio.

Bacteriemia por *K. kingae*

Los límites de edad de los 42 niños con bacteriemia fueron de 5 meses a 15 años, pero sólo 2 de los niños previamente sanos tenían más de 18 meses de edad. La tabla 1 resume los datos clínicos y de laboratorio. Tres niños tuvieron una bacteriemia persistente, con 2 cultivos positivos en las muestras de sangre tomadas con un intervalo de 1 a 4 días antes del tratamiento antibiótico.

Ocho niños tenían una historia clínica relevante: insuficiencia renal crónica que necesita hemodiálisis (2), diálisis peritoneal (1), cáncer (1), cardiopatía congénita (2) o fracaso del crecimiento (2). Todos los pacientes de más de 28 meses de edad tenían una enfermedad previa (fig. 1). Se demostró una enfermedad aguda concurrente en el 79% de los niños, que incluyó estomatitis aftosa, infecciones de las vías respiratorias altas y gastroenteritis aguda.

La tabla 1 presenta las concentraciones séricas de los marcadores inflamatorios. En la mayoría de los pacientes sólo se observaron aumentos leves o moderados de la proteína C reactiva y de la velocidad de sedimentación globular. Sólo 5 pacientes tuvieron un recuento absoluto de neutrófilos > 10.000 por mm^3 . De los 16 pa-

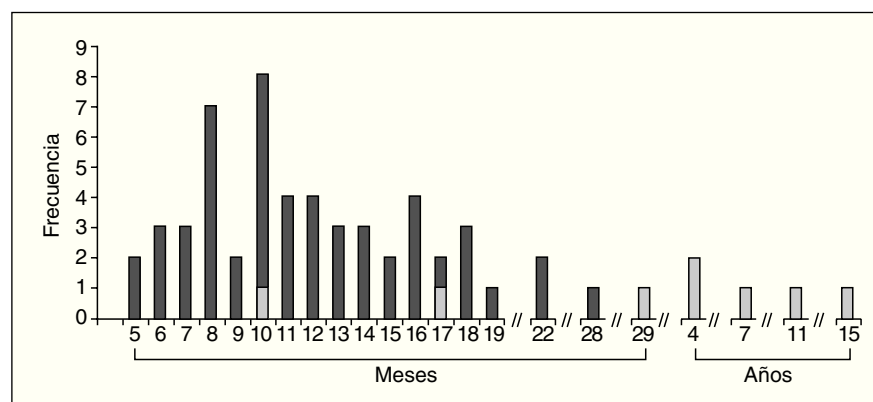


Fig. 1. Número de infecciones invasoras por *K. kingae* según la edad y la alteración de la salud ($n = 60$ por la falta de datos exactos).

TABLA 1. Datos clínicos y de laboratorio al diagnóstico de los pacientes con infecciones invasoras por *K. kingae*

Parámetro	Tipo de infección			p ^a
	Todos los pacientes (n = 62)	Bacteriemia (n = 42)	Artritis (n = 20)	
Edad ^b (meses), mediana (límites)	12,0 (5,0-28,0)	12,0 (5,0-28,0)	11,5 (6,0-22,0)	0,80
Proporción niños:niñas	1,4:1,0	1,4:1,0	1,2:1,0	0,80
Temperatura máxima (°C), mediana ± DE	38,8 ± 0,7	39,0 ± 0,6	38,6 ± 0,8	0,03
Duración de los síntomas antes del diagnóstico (días), mediana (límites)	2 (1-7)	3 (1-7)	1 (1-7)	0,01
Recuento leucocitario, mediana (límites), por mm ³	13.595 (7.120-47.040)	12.775 (7.120-47.040)	14.845 (7.840-20.950)	0,20
Proteína C reactiva (mg/dl), mediana (límites)	2,2 (0,4-17,0)	2,2 (0,6-13,4)	3,2 (0,4-17,0)	0,80
Velocidad de sedimentación globular (mm/h) mediana (límites)	50,0 (14,0-115,0)	50,0 (14,0-115,0)	48,5 (18,0-92,0)	0,90

DE: desviación estándar.

^aValor de p de la diferencia entre los grupos de bacteriemia y de artritis. Todos los parámetros se compararon mediante el test U de Mann y Whitney excepto la temperatura, que se comparó mediante el test t por la distribución normal.^bLos límites de edad sólo corresponden a los niños previamente sanos sin alteraciones crónicas de la salud.

cientes sometidos a estudios ecocardiográficos, 4 tuvieron endocarditis, de los que 2 estaban previamente sanos, 1 tenía una trasposición de los grandes vasos reparada durante la lactancia y 1 portaba una válvula mitral protésica. Los valores de los marcadores inflamatorios de estos 4 pacientes fueron significativamente mayores que los del resto del grupo de bacteriemia: la media del recuento leucocitario fue de 22.085 ± 17.697 por mm³ ($P = 0,03$), el valor de la proteína C reactiva fue de $7,6 \pm 4,9$ mg/dl ($P = 0,005$), y la velocidad de sedimentación globular fue de $84,3 \pm 21,4$ mm/h ($P = 0,03$). El curso clínico de los 2 niños con endocarditis y cardiopatía preexistente fue anodino; pero los 2 pacientes previamente sanos necesitaron de la sustitución urgente de la válvula mitral a causa de la destrucción de la válvula y de la insuficiencia cardíaca aguda.

Diez (24%) de los niños con hemocultivo positivo tenían dolencias/signos osteoarticulares que afectaron al hombro (2), el codo (1), la palma izquierda (1), la cadera (2), la rodilla (3) y el tobillo (1). Se realizó una gammagrafía ósea en 8 niños, los resultados fueron negativos en 6 casos y mostraron una leve sinovitis en 2 (ambos afectaron a las rodillas). No se realizó la punción de estas articulaciones por la ausencia de hallazgos clínicos y la normalidad del estudio ecográfico. Un paciente tuvo una artritis franca de la rodilla y se sometió a la punción articular, que rindió 17.680 leucocitos por mm³, aunque la tinción de Gram y el cultivo del líquido sinovial fueron negativos. Otro niño mostró dolencias compatibles con la afectación articular de la cadera, aunque el estudio ecográfico fue normal. Dada la rápida resolución de los síntomas no se realizaron otros estudios. Así pues, no identificamos ningún caso de osteomielitis por *Kingella* en nuestra cohorte.

El tratamiento antibiótico inicial fue variable y consistió en ceftriaxona, amikacina/gentamicina, ampicilina o penicilina cuando se sospechó inicialmente una bacteriemia; cefazolina o cefuroxima cuando se sospechó una infección osteoarticular o amoxicilina oral, amoxicilina/ácido clavulánico y cefalexina cuando se sospechó una bacteriemia oculta o una neumonía. Los niños con alteraciones crónicas de la salud fueron tratados inicialmente con combinaciones empíricas de antibióticos de amplio espectro. Ningún niño comenzó con vancomicina o clindamicina aislada. No hubo fracasos de tratamiento, porque todos los pacientes fueron hospitalizados y mejoraron clínicamente y los reitera-

dos hemocultivos siguieron siendo negativos. Mejoraron rápidamente incluso los pacientes que comenzaron con β -lactámidos orales, y la fiebre remitió hasta los valores normales al cabo de 1 o 2 días. Los niños fueron tratados por vía intravenosa durante 7 a 10 días, excepto los que tenían endocarditis, que recibieron un ciclo mucho más prolongado, de 4 a 6 semanas.

Artritis por *K. kingae*

Veinte niños tuvieron un cultivo del líquido articular positivo a *K. kingae*, y ninguno tuvo un hemocultivo positivo concomitante. Todos tenían menos de 22 meses de edad y estaban previamente sanos. La tabla 1 presenta los datos clínicos y de laboratorio.

Dieciséis (80%) de las infecciones por *K. kingae* de este grupo se acompañaron de otra enfermedad aguda, incluyendo las infecciones respiratorias de las vías altas, la estomatitis aftosa y la gastroenteritis aguda. Sólo resultaron afectadas las grandes articulaciones: la rodilla (7), el tobillo (7), la cadera (5) y el hombro (1). Los valores de los marcadores de la inflamación mostraron un aumento sólo leve (tabla 1). Los síntomas articulares se resolvieron al cabo de una mediana de 6 días (límites: 2-30). Dos pacientes con valores iniciales de proteína C reactiva muy elevados (11,9 y 17,0 mg/dl) mostraron un curso prolongado (> 3 semanas). Ningún paciente tuvo un recuento absoluto de neutrófilos > 10.000 por mm³.

La mediana del recuento leucocitario, realizada sobre 13 muestras de líquido articular, fue de 130.000 por mm³ (límites: 5.200-299.000 por mm³), con 90% a 96% de neutrófilos. Aunque un bajo recuento celular en el líquido sinovial no suele estar asociado con una infección bacteriana de la articulación, 3 pacientes mostraron valores bajos (5.200, 15.800 y 20.600 por mm³). La tinción directa de Gram fue negativa en todos los líquidos articulares. Todos los cultivos positivos correspondieron a botellas BACTEC y no a placas de cultivo. Los pacientes fueron tratados con cefuroxima (150 mg/kg y día) o cefazolina (100 mg/kg y día) por vía intravenosa. Los niños fueron tratados por vía intravenosa durante 14 a 21 días, con otras 2 o 3 semanas de antibióticos por vía oral.

Dos pacientes con infecciones de la cadera se sometieron a drenaje quirúrgico. Se realizaron punciones reiteradas en un paciente con infección de la cadera y otros con infección de la rodilla.

Bacteriemia frente a artritis por *K. kingae*

La comparación de los 2 grupos de pacientes demostró que los pacientes con bacteriemia tenían como característica un intervalo significativamente más prolongado entre el momento del inicio de los síntomas y el del diagnóstico y una temperatura media a la presentación ligeramente superior que los pacientes con artritis (tabla 1). No hubo diferencias entre los grupos respecto a la edad, el mes de inicio de la infección ni el valor de los marcadores de la inflamación. Además, no hubo diferencias entre los grupos al combinar los 30 pacientes con dolencias osteoarticulares (10 con bacteriemia concurrente y 20 con artritis y cultivo positivo) y comparar los datos clínicos y de laboratorio con los 32 pacientes con bacteriemia y sin síntomas osteoarticulares.

Presencia de enfermedad concurrente

No hubo diferencias de los parámetros clínicos o de laboratorio entre los pacientes con y sin una enfermedad concurrente.

Sensibilidad antibiótica de los aislados

Se pudo analizar 39 antibiogramas. Todos los aislados de *K. kingae* fueron sensibles a los β -lactámidos (menos uno que fue resistente a la meticilina), los aminoglucósidos (excepto uno que fue resistente a la gentamicina y la amikacina), la tetraciclina, la minociclina, la colistina, la rifampicina, la eritromicina, las quinolonas y el trimetoprim-sulfametoxazol (menos 1). Todos los aislados de *K. kingae* fueron resistentes a la vancomicina, el ácido fusídico y la clindamicina.

ANÁLISIS

Este estudio investigó las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de la infección por *K. kingae* en una gran serie de niños de un gran centro médico de la zona central de Israel. La joven edad de nuestros pacientes y el ligero predominio masculino concuerdan con los datos anteriores del sur de Israel^{1,7,8}; aunque la mayoría (68%) de las infecciones invasoras correspondieron a bacteriemias, al contrario que en los estudios anteriores, en los que > 60% de las infecciones fueron osteoarticulares. La menor prevalencia de artritis en nuestro estudio puede ser atribuible, en parte, a diferencias de los protocolos del hospital y del laboratorio sobre la toma y el manejo de los cultivos de sangre y de líquido sinovial. Además, al contrario que en los estudios anteriores realizados en Israel⁷, no encontramos una significativa disparidad en la distribución mensual de las infecciones ni aumento de la incidencia en la segunda mitad del año. Observamos una tasa constante de infecciones durante los 11 años del período de estudio.

El menor intervalo hasta el diagnóstico en el grupo de artritis probablemente se explique por la mayor probabilidad de que un niño con una articulación inflamada sea remitido al hospital, comparado con un paciente con fiebre y signos de enfermedad respiratoria viral. La mayor temperatura media del grupo de bacteriemia es de escaso significado clínico y puede ser consecuencia del mayor intervalo hasta la remisión al hospital en este grupo.

El 80% de los pacientes tuvo una enfermedad concurrente que degradó las barreras mucosas naturales (infecciones de las vías respiratorias altas, estomatitis o diarrea), lo que indica que éste puede ser un factor de predisposición a la invasión por *K. kingae*, que es un componente habitual de la flora orofaríngea normal de los niños: se encontró *K. kingae* en la faringe del 45% al 70% de los niños que asistían a las guarderías³⁻⁵. Sin embargo, pese a la elevada tasa de portadores, cada año se identifican pocos casos de infecciones invasoras por *K. kingae*. Presumiblemente, la razón reside en factores tanto del anfitrión como bacterianos, como la escasa virulencia bacteriana, el crecimiento bacteriano lento, la presencia de factores inhibidores en el líquido sinovial¹², la baja concentración de microorganismo en el exudado de líquido sinovial⁶ y la sensibilidad de *K. kingae* a los fármacos antimicrobianos habituales, que se administran por otras razones. Además, el diagnóstico de infección por *K. kingae* podría omitirse ocasionalmente por problemas técnicos con el cultivo. Es bien conocida la escasa capacidad de los medios de cultivo sólidos para hacer crecer a *K. kingae* comparado con las botellas de BACTEC¹². La reacción en cadena de la polimerasa puede ayudar a identificar los microorganismos que infectan las articulaciones^{13,14}, y un reciente estudio que utilizó esta técnica demostró que *K. kingae* parece ser, en la actualidad, la causa bacteriana más frecuente de las artritis en los niños¹⁵.

La resolución de los síntomas en los 3 pacientes con bacteriemia persistente (sin tratamiento hasta los 4 días) sin complicaciones clínicas evidentes apoya la escasa virulencia de *K. kingae*. Además, la osteomielitis y la artritis pueden resolverse de forma espontánea sin tratamiento antibiótico, como se demostró en 4 niños con diagnóstico tardío de infección por *K. kingae*¹⁶.

Ocho (19%) pacientes con bacteriemia por *K. kingae* tenían una alteración médica importante preexistente y fueron considerablemente mayores que los niños que estaban previamente sanos. Así pues, la presencia de una alteración médica crónica, como la insuficiencia renal o una válvula cardíaca protésica, parece aumentar el riesgo de bacteriemia o endocarditis por *K. kingae* en los niños mayorcitos.

Las concentraciones séricas de los marcadores de la inflamación fueron relativamente bajas en nuestros pacientes. Los estudios anteriores también informaron de una leve respuesta inflamatoria a la infección por *K. kingae*, con un recuento leucocitario, unos valores de la proteína C reactiva o una velocidad de sedimentación globular normal o casi normal^{10,16,17}. Es interesante que no encontremos diferencias en los valores de los marcadores de la inflamación entre los grupos de bacteriemia y de artritis. Además, no hubo un efecto evidente de las enfermedades respiratorias o gastrointestinales agudas concurrentes, que podría aumentar por sí solo el valor de los reactivos de fase aguda. El bajo recuento leucocitario de 3 aspiraciones articulares indica que la artritis por *K. kingae* puede, en ocasiones, desencadenar una respuesta inflamatoria local tan sólo débil que puede diagnosticarse erróneamente de artritis viral o reactiva, especialmente en presencia de unos valores bajos de los marcadores sistémicos de la inflamación.

En nuestro estudio, la sensibilidad y la resistencia antibiótica de *K. kingae* fue similar a la de los informes

anteriores de resistencia a la vancomicina y, en ocasiones, a la clindamicina, el ácido fusídico y el trimetoprim-sulfametoxazol^{1,18}. El aislado de *K. kingae* resistente a gentamicina constituye un hallazgo novedoso.

CONCLUSIONES

Este estudio de un gran grupo de 62 niños con infecciones invasoras por *K. kingae* reproduce los hallazgos anteriores de edad joven, ligero predominio masculino y asociación con una enfermedad leve concomitante que afecta a las superficies mucosas. Un importante hallazgo adicional fue la leve a moderada respuesta inflamatoria en la mayoría de los pacientes, que no estuvo afectada por el lugar de la infección o la enfermedad concurrente. Los pacientes con endocarditis por *K. kingae* constituyen importantes excepciones, de los que 2 tuvieron una enfermedad devastadora que necesitó de cirugía cardíaca urgente, además de los pacientes con un curso prolongado de la artritis. La posibilidad de endocarditis con deterioro rápido y destrucción de la válvula natural merece el estrecho control de los pacientes con bacteriemia por *K. kingae* y el tratamiento inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

- Yagupsky P. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. Lancet Infect Dis. 2004; 4(6):358-67.
- Kuhls TL. *Kingella*. En: Feigin RD, Cherry JD, editores. Textbook of pediatric infectious diseases. 4.^a ed. Filadelfia, PA: WB Saunders; 1998. p. 1495-9.
- Yagupsky P, Dagan R, Prajgrod F, Merires M. Respiratory carriage of *Kingella kingae* among healthy children. Pediatr Infect Dis J. 1995;14(8):673-8.
- Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, et al. Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees. Pediatrics. 2005;116(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/116/2/e206
- Yagupsky P, Erlich Y, Ariela S, Trefler R, Porat N. Outbreak of *Kingella kingae* skeletal system infections in children in daycare. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(6):526-32.
- Yagupsky P, Dagan R, Howard CB, Einhorn M, Kassis I, Simu A. Clinical features and epidemiology of invasive *Kingella kingae* infections in southern Israel. Pediatrics. 1993;92(6):800-4.
- Yagupsky P, Peled N, Katz O. Epidemiological features of invasive *Kingella kingae* infections and respiratory carriage of the microorganism. J Clin Microbiol. 2002;40(11): 4180-4.
- Slonim A, Steiner M, Yagupsky P. Immune response to invasive *Kingella kingae* infections, age-related incidence of disease, and levels of antibody to outer-membrane proteins. Clin Infect Dis. 2003;37(4):521-7.
- Goutzmanis JJ, Gonis G, Gilbert GL. *Kingella kingae* infection in children: ten cases and review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 1991;10(9):677-83.
- Moylett EH, Rossmann SN, Epps HR, Demmler GJ. Importance of *Kingella kingae* as a paediatric pathogen in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2000;19(3):263-5.
- Von Graevenitz A, Zbinden R, Muters R. *Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover CC, editores. Manual of clinical microbiology. 8.^a ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2003. p. 614-5.
- Yagupsky P, Dagan R, Howard CB, Einhorn M, Kassis I, Simu A. High prevalence of *Kingella kingae* in joint fluid from children with septic arthritis revealed by the BACTEC blood culture system. J Clin Microbiol. 1992;30(5):1278-81.
- Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, et al. Contribution of a broad range polymerase chain reacting to the diagnosis of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae*: description of twenty-four recent pediatric diagnoses. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(8):692-6.
- Moumle K, Merckx J, Glorion C, Berche P, Ferroni A. Osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children: contribution of polymerase chain reaction to the microbiologic diagnosis. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(9): 837-9.
- Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Berard J, Vandenesch F, Freydiere AM. 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.
- Lebel E, Rudensky B, Karasik M, Itzhaki M, Schlesinger Y. *Kingella kingae* infections in children. J Pediatr Orthop B. 2006;15(4):289-92.
- Yagupsky P, Press J. Unsuspected *Kingella kingae* infections in afebrile children with mild skeletal symptoms: the importance of blood cultures. Eur J Pediatr. 2004;163(9): 563-4.
- Yagupsky P, Katz O, Peled N. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from respiratory carriers and patients with invasive infections. J Antimicrob Chemother