

Artículo original

Prevalencia de infecciones osteoarticulares por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido

Prevalence of osteoarticular infections by Enterobacteria producing extended-spectrum β -lactamases

Telenchana-Chimbo P,* Barrera-Carmona C,* Cevallos-Quintero E,*
Jiménez-Prieto F,‡ Solórzano L,§ Soria C,|| Soria C¶

Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador.

RESUMEN. Introducción: Las infecciones por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) ocasionan una gran carga a los sistemas de salud. Poco se conoce de las infecciones osteoarticulares, por lo que este trabajo estudió la prevalencia de estas infecciones en un hospital de tercer nivel. **Material y métodos:** Estudio de prevalencia en pacientes de un servicio de traumatología durante 2016, con criterios de infección proporcionados por el CDC de Atlanta, Georgia. Se utilizó el sistema VITEK® 2 AST-N272 (bioMérieux) para la identificación bacteriana a nivel de especie y para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. **Resultados:** Se reportaron 7.85% (n = 86) con infecciones osteoarticulares; 22.09% (n = 19) fueron por enterobacterias BLEEs. Con un promedio de 77.1 días de hospitalización (DE 37.7) (46-200 días); el aislamiento del microorganismo se produjo 15 días posteriores al ingreso; 16 (84.2%) pacientes presentaron osteomielitis, tres (15.8%) tuvieron infección protésica de rodilla o cadera. El promedio de días de tratamiento fue de 60 días (21-129 días); 18 pacientes (94.7%) fueron dados de alta con resolución de su cuadro infeccioso; un paciente falleció con infección sobreagregada por neumonía debida a *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos. **Discusión:** La prevalencia de infecciones osteoarticulares por enterobacterias BLEEs no se pudo calcular con precisión, pero consideramos que se

ABSTRACT. Introduction: Infections of enterobacteria producing extended-spectrum β -lactamases place a heavy burden on health systems. Little is known in osteoarticular infections, so this work studied the prevalence of these infections in a third-level hospital. **Material and methods:** Prevalence study in patients of a Traumatology Service during 2016, with infection criteria provided by the CDC in Atlanta, Georgia. The VITEK® 2 AST-N272 (bioMérieux) system was used for bacterial identification at the species level and for antimicrobial susceptibility tests. **Results:** 7.85% (n = 86) were reported with osteoarticular infections; 22.09% (n = 19) were by enterobacteria BLEEs. An average of 77.1 days of hospitalization (SD 37.7) (46-200 days); isolation of the microorganism occurred 15 days after entry. Sixteen (84.2%) patients had osteomyelitis, three (15.8%) had a prosthetic knee or hip infection. The average number of treatment days was 60 days (21-129 days). Eighteen patients (94.7%) were discharged with resolution of their infectious picture; one patient died with infection over aggregated pneumonia due to carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. **Discussion:** The prevalence of osteoarticular infections by enterobacteria BLEEs could not be accurately calculated, but we consider it to be within what is expected, infection control measures require higher standards and there is a lack of development programs to

Nivel de evidencia: IV

* Residente postgrado Traumatología, Universidad San Francisco de Quito, Ecuador.

‡ Docente del postgrado de Traumatología, Universidad San Francisco de Quito, Ecuador.

§ Médico microbiólogo. Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador.

|| Médico microbiólogo. Docente Universidad de Guayaquil, Ecuador.

¶ Médico infectólogo. Hospital Luis Vernaza/Docente Universidad Católica de Santiago de Guayaquil/Universidad San Francisco de Quito, Ecuador.

Dirección para correspondencia:

Dr. Paulo Telenchana Chimbo

MZ Núm. 106, SOL Núm. 19, Cooperativa 29 de Junio, Atarazana, Guayaquil, Ecuador.

Tel. +593 992701032.

E-mail: medic.paulo@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/actaortopedica

encuentra dentro de lo esperado, las medidas de control de infecciones requieren tener estándares más elevados y falta desarrollar programas de uso racional de antimicrobianos para controlar la aparición de estas patologías.

Palabras clave: Infección osteoarticular, β -lactamasas de espectro extendido, enterobacterias, osteomielitis, carbapenémicos.

use antimicrobials rationally to control the emergence of these pathologies.

Keywords: Osteoarticular infection, extended spectrum β -lactamases, enterobacteria, osteomyelitis, carbapenems.

Introducción

El aumento progresivo de la resistencia bacteriana es una preocupación para los médicos debido a las consecuencias obvias del tratamiento, especialmente en lo que respecta a su falla, con estadías hospitalarias prolongadas y la presencia de infecciones nosocomiales.¹ Las bacterias Gram negativas causan con frecuencia infecciones a nivel de la herida operatoria, dentro de las cuales las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son capaces de conferir resistencia a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, así como aztreonam.^{2,3,4}

El incremento en la prevalencia de microorganismos productores de BLEE ha sido descrito por diferentes autores y en América Latina la prevalencia puede ser mayor de 30%.⁵

En Ecuador existen pocos estudios publicados sobre estos microorganismos con el mecanismo de resistencia referido; sin embargo, Soria y colaboradores en un trabajo publicado este año reportan un incremento en los aislamientos de *E. coli* BLEE en muestras de orina obtenidas en la comunidad (de 10.58% a 23.95%) durante cinco años de estudio (2009-2013), las cuales tienen un nivel de resistencia mayor que las aisladas en los hospitales.⁶

En un estudio realizado del año 2005 al 2009 en el Hospital Vozandes de Quito, Ecuador sobre infecciones producidas por microorganismos productores de BLEE se encontró una prevalencia de 3%, con un incremento gradual de 1.1% en 2005 a 5.7% en 2009.⁷

En la actualidad, en Ecuador hay escasez de datos que permitan conocer con exactitud la frecuencia de infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas ortopédicas, por lo cual el presente trabajo estima la prevalencia de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE en un hospital de tercer nivel en Guayaquil, Ecuador.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo de pacientes ingresados entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre de 2016 en el servicio de traumatología de un hospital de tercer nivel y que tuvieron infecciones por enterobacterias productoras de BLEE; para el diagnóstico de la infección se utilizaron los criterios diagnósticos estable-

cidos por el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, por sus siglas en inglés) de Atlanta, Georgia.⁸

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tipo de enterobacteria aislada, tiempo de hospitalización, tiempo de hospitalización transcurrido desde el ingreso hasta el aislamiento en cultivo de la enterobacteria productora de BLEE, tipo y duración de antibioticoterapia, manejo quirúrgico, sobreinfección bacteriana y condición al alta.

Aislamiento e identificación bacteriana

Las muestras para cultivo microbiológico se procesaron según protocolos convencionales de la institución;⁹ las muestras cultivadas se obtuvieron de hueso, tejido periprotésico, líquido articular y cartílago. Se utilizó el sistema VITEK® 2 AST-N272 (bioMérieux) para la identificación bacteriana a nivel de especie y para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

Métodos fenotípicos para detección de BLEE

Se aplicó el método del doble disco, siguiendo un protocolo previamente descrito, para el cual se utilizó amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) 20/10 μ g, colocado a una distancia de 15 a 25 mm entre los discos de cefotaxima (CTX) 30 μ g y ceftazidima (CAZ) 30 μ g. Se consideró prueba positiva para BLEE si se observaba sinergia (aumento del halo de inhibición) entre AMC y cualquiera de los otros discos.^{10,11} Además se realizó la prueba de discos combinados recomendada por el *Clinical Laboratory Standard Institute*, utilizando los discos de AMC; CTX 30 μ g y cefotaxima/ácido clavulánico 20/10 μ g.^{12,13,14}

Para el análisis de los datos estadísticos, éstos fueron ingresados en una base de datos de Excel y se procesaron los resultados en el paquete estadístico SPSS versión 22. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes, las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y las cuantitativas en media y desviación estándar. El estudio contó con la aprobación del comité de ética de la institución y del comité investigador.

Resultados

El servicio de traumatología del hospital atendió durante el año 2016 a 1,095 pacientes, de los cuales 7.85% (n =

86) tuvieron algún tipo de infección osteoarticular, de ellos 22.09% (n = 19) correspondieron a infecciones por enterobacterias productoras de BLEE.

De todos los pacientes ingresados con esta infección, seis (31.6%) fueron transferidos de otra institución de salud y 14 (73.6%) adquirieron la infección en el hospital de estudio. Hubo predominio del sexo masculino y el promedio de edad fue de 43 años.

Los pacientes tuvieron un promedio de 77.1 días de hospitalización (DE 37.7) (46-200 días), aislándose en muestras de hueso o tejido enterobacterias productores de BLEE luego de 15 días posteriores al ingreso. Las enterobacterias más frecuentemente encontradas fueron *Klebsiella pneumoniae* (n = 9; 47.3%), *Escherichia coli* (n = 7; 36.9%), *Enterobacter cloacae* (n = 2; 10.6%) y *Proteus* (n = 1; 5.2%).

De los 19 pacientes con BLEE, 16 (84.2%) presentaron osteomielitis, de éstos 12 (75%) ingresaron con el diagnóstico de fracturas expuestas, clasificación de Gustillo y Anderson grado IIIA-B y cuatro (25%) correspondieron a infecciones asociadas a material de osteosíntesis. Tres casos tuvieron infección protésica de rodilla o cadera (n = 3; 15.8%).

En promedio se efectuaron cuatro limpiezas quirúrgicas a cada paciente. A todos los pacientes con infección por material de osteosíntesis se les realizó retiro de material; en dos casos fue necesario hacer resección ósea por osteomielitis crónica y necrosis ósea por exposición prolongada del hueso y su material de osteosíntesis. Un paciente, debido a su grave compromiso de necrosis ósea y de partes blandas, terminó en amputación. Los pacientes con infección de prótesis fueron dos de cadera y uno de rodilla. A todos los pacientes con infección protésica se les retiró la prótesis y colocó espaciador con antibiótico, cuyo tipo no se pudo determinar debido a que no estaba reportado en la historia clínica.

Hubo 14 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico por otros microorganismos antes del diagnóstico de infección por enterobacterias BLEE; 11 pacientes con fracturas expuestas recibieron cefazolina más gentamicina como profilaxis; en dos pacientes se utilizó piperacilina/tazobactam por aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y en un caso vancomicina para *Staphylococcus aureus* resistente a metilicilina (Tabla 1).

El tratamiento de elección fue el uso de carbapenémicos. En 14 (70%) se utilizó meropenem y en seis (30%) imipenem. El promedio de días de tratamiento fue de 60 (21-129 días).

Un paciente se sobreinfectó con *S. aureus* metilicilino resistente, por lo que se adicionó vancomicina. Cinco pacientes se sobreinfectaron con *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, siendo los que permanecieron mayor tiempo en el nosocomio (promedio de 103 días) con un tratamiento antibiótico más prolongado y en quienes se instauró terapia con tigeciclina, colistina y meropenem.

Del total de los pacientes, 18 (94.7%) fueron dados de alta con resolución de su cuadro infeccioso; un paciente

Tabla 1: Distribución de antibioticoterapia usada antes del aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE

Tipo de antibiótico	n	%
Cefazolina + gentamicina	11	57.8
Piperacilina/tazobactam	2	5.3
Vancomicina	1	5.3
No se usó antibioticoterapia previo al aislamiento	5	26.3

Fuente: Historias clínicas digitales del Hospital Luis Vernaza.

falleció con infección sobreagregada por neumonía por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

Discusión

Las betalactamasas de espectro extendido representan un reto en la práctica clínica, ya que con frecuencia están localizadas en plásmidos que son transferidos de cadena a cadena entre las especies bacterianas y además tienen opciones terapéuticas limitadas. Esta situación resulta en que las infecciones osteoarticulares por este tipo de microorganismos representen todo un reto; los avances en su identificación y diagnóstico temprano han llevado a un mejoramiento en su manejo, especialmente si se trata de osteomielitis.

La prevalencia de BLEE en infecciones osteoarticulares en este trabajo fue de 23.26%, siendo la mayoría de las infecciones: osteomielitis posteriores a la corrección de fracturas expuestas. En un trabajo presentado en Nigeria se mostró la existencia de bacterias Gram negativas productoras de BLEE con una incidencia de 35% en infecciones osteoarticulares.⁴ En lo que se refiere a la presencia de osteomielitis, estos microorganismos están dentro de los más frecuentes de acuerdo a lo descrito por otros autores (68.9%).¹⁵ Incluso existen reportes en los cuales las enterobacterias BLEE constituyen, luego de *S. aureus* oxacilino resistentes, los microorganismos que con más frecuencia se hallan en esta patología.¹⁶

En un hospital de tercer nivel la frecuencia de bacilos Gram negativos muestra baja sensibilidad para cefalosporinas (12.5%) en el caso de *Klebsiella pneumoniae*, tanto en osteomielitis crónicas como agudas.¹⁷ Este microorganismo es también el más frecuentemente aislado dentro de las enterobacterias, seguido de *E. coli*.¹⁸

La situación referida difiere de los reportes por infecciones protésicas, pues la mayoría de los casos muestran preferencia por microorganismos como *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*.¹⁹ Según Barbero y colaboradores la presencia de bacterias Gram negativas en las infecciones protésicas se encuentra con más frecuencia en pacientes con fracturas previas; esta situación deberá considerarse en estudios futuros.²⁰

La edad promedio reportada en este trabajo fue de 47 años, lo cual difiere de otras publicaciones en las que se ha

observado que la media de edad es de 28 años en pacientes con osteomielitis por BLEE, situación que puede deberse a que esos trabajos consideraron edades menores de 18 años.¹⁸

Otro estudio realizado en España reveló que la presencia de *E. coli* productora de BLEE era más alta en los servicios de urología y medicina interna con 22.9% y 24.5% de los casos, respectivamente. Dicho resultado se puede relacionar al ser la *E. coli* la segunda en frecuencia en nuestro estudio, por lo que podemos decir que también es un germen frecuente en el área de traumatología.¹⁹

Una elevada frecuencia de infecciones óseas por enterobacterias BLEE se observó en fracturas expuestas, en particular las que se encontraban dentro de la clasificación de Gustilo IIIA y IIIB, lo cual puede deberse a que este tipo de fracturas tienen un riesgo de infección entre 10-50% y 25-50%, respectivamente.²¹ En una publicación realizada por Sanasi y colaboradores se observó que los microorganismos causantes de infecciones en fracturas expuestas fueron enterobacterias productoras de AmpC y *Pseudomonas aeruginosa* en la mayoría de los casos.²²

Los factores de riesgo asociados con la adquisición de BLEE son diversos, los más importantes son enfermedades severas y hospitalización prolongada. El tiempo medio de hospitalización para un aislamiento positivo varía entre 11 y 67 días, así como el uso prolongado de antimicrobianos, cefalosporina y aztreonam.^{4,23}

En este reporte el tiempo de adquisición de BLEE fue de 15 días, lo cual concuerda con lo referido por otros autores, así como dentro de los fármacos utilizados previamente se encuentran de forma profiláctica para las fracturas expuestas gentamicina y cefazolina, los cuales continúan siendo los de elección en estas fracturas, incluso se ha descrito que el tiempo que transcurre desde la lesión hasta la administración del antimicrobiano debe ser menor de 66 minutos, lo que constituiría un factor predictor independiente de infección (OR 3.278, IC 95% 1.16-12.31; $p = 0.03$).²⁴

Los carbapenémicos son los fármacos considerados de primera línea en el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE y su eficacia ha sido evaluada en varios estudios. Se destaca un estudio multicéntrico que evaluó 85 casos de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, el cual mostró que el uso de carbapenémico en los primeros días fue un factor asociado con menor mortalidad.²⁵ En nuestro trabajo los antibióticos utilizados fueron los carbapenémicos, los cuales tuvieron gran porcentaje de éxito; en este punto es necesario destacar que los antimicrobianos más estudiados son ciprofloxacina, cefazolina, rifampicina administrados en el caso de osteomielitis aguda por un período de seis a 12 semanas, con éxito de 86% si la administración es vía intravenosa,²⁶ situación muy similar a la presentada en este trabajo, ya que se administró un promedio de 60 días de antimicrobianos.

El debridamiento quirúrgico de los tejidos es la intervención más frecuente para remover el tejido necrótico, el cual es el estrato patológico de la infección. De acuerdo a la revisión sistemática realizada por Mafulli y colaboradores se

encontró que la cirugía va acompañada en la mayoría de los casos de tratamiento antimicrobiano, lo que resulta efectivo en 100% de los casos si es que hubo resección quirúrgica amplia.²⁷ De igual manera, en los pacientes incluidos en este artículo se aplicó tratamiento quirúrgico y antimicrobiano, teniendo éxito en 95% de los pacientes y en el caso de las infecciones protésicas se aplicó el tratamiento en dos tiempos.

Dentro de las limitaciones están el carácter retrospectivo del estudio, el número reducido de pacientes incluidos, el no contar con una base de datos sobre infecciones de pacientes por enterobacterias BLEE dentro del departamento de traumatología, por lo que la recolección de datos se basó en las historias clínicas digitales de los pacientes, así como la imposibilidad de poder realizar un seguimiento después del alta médica.

La prevalencia de infecciones osteoarticulares por enterobacterias productoras de BLEE está dentro de lo esperado; se deben tomar medidas más estrictas para combatirlos de forma efectiva mediante la prevención y monitorización para que de esta manera logremos evitar la aparición de resistencia.

Bibliografía

- Oli AN, Eze DE, Gugu TH, Ezeobi I, Maduagwu UN, Ihekwereme CP. Multi-antibiotic resistant extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria pose a challenge to effective treatment of wound and skin infections. *Pan Afr Med J*. 2017; 27: 66.
- WHO. *Antimicrobial resistance Global Report on Surveillance*. World Health Organization. 2014. Available in: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1.
- Pineda-Posada M, Arias G, Suárez-Obando F, Bastidas A, Bastidas A. Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia. *Biomédica*. 2017; 21(3): 141-7.
- Idowu O, Onipede AO, Orimolade AE, Akinyoola LA, Babalola GO. Extended-spectrum beta-lactamase orthopedic wound infections in Nigeria. *J Glob Infect Dis*. 2011; 3(3): 211-5.
- Tejada P, Huaraca J, Melgarjo C, Gonzales L, Cahuana J, Pari R. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An Fac Med*. 2015; 76(2): 161. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v76n2/a09v76n2.pdf>.
- Soria-Segarra C, Soria-Baquero E, Cartelle-Gestal M. High prevalence of CTX-M1 like enzymes in urinary isolates of *Escherichia coli* in Guayaquil, Ecuador. *Microb Drug Resist*. 2018; 24(4): 393-402. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=soria-segarra>.
- Pacheco M, León CE. Epidemiología de las infecciones por microorganismos productores de BLEE en el Hospital Vozandes Quito entre los años 2005 y 2009. *Rev Med Vozandes*. 2011; 22(1): 15-21.
- CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. 2018. Available in: <https://search.cdc.gov/search/?query=osteomyelitis+definition&utf8=&affiliate=cdc-main>.
- Métodos de Detección Fenotípica. Detección de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Manual de Microbiología Hospital "Luis Vernaza". 2017; pp. 4-5.
- Protocolo de trabajo Red Whonet Argentina. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Protocolo-WHONET-consensuado-2017-final.pdf>.
- Legrand P, Fournier G, Buré A, Jarlier V, Nicolas MH, Decré D, et al. Detection of extended broad-spectrum β -lactamases in

- Enterobacteriaceae* in four French hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989; 8(6): 527-9.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing M100*. 27 th ed. CLSI document M100-S26. Wayne, PA, 2017; pp. 102-103.
 13. Watt C, Loule M, Simor A. Evaluation of stability of ceftazidime (30 µg) and cefotaxime (30 µg) disks impregnated with clavulanic acid (10 µg) for detection of extended spectrum β-lactamase. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 2996-7.
 14. Álvarez AD. Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias. *Rev Haban Cienc Méd*. 2010; [citado 2018 Ene 05]; 9(4): 516-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000400011&lng=es.
 15. Wadekar M, Naganath M, Venkatesha. Detection of ESBL, MBL and MRSA among isolates of chronic osteomyelitis and their antibiogram. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2015; 4(10): 289-95.
 16. Veeranna HD, Arif Mohammed, Azeem A. A retrospective analysis of efficacy of non-surgical treatment for diabetic chronic osteomyelitis. *J of Evolution of Med and Dent Sci*. 2014; 30: 8313-6.
 17. Gopi A, Ul Khair S, Kottileveetil H, Harindranath D, Sabapathy Vi. A clinico-microbiological study of osteomyelitis in a tertiary care hospital in Karnataka. *J Evolution Med Dent Sci*. 2016; 5: 15-8.
 18. Khatoon R, Khan S, Jahan N. Antibiotic resistance pattern among aerobic bacterial isolates from osteomyelitis cases attending a tertiary care hospital of North India with special reference to ESBL, AmpC, MBL and MRSA production. *In J Res Med Sci*. 2017; 5(20): 482-90.
 19. Ortega-Peña S, Franco-Cendejas R. Características microbiológicas y patrones de resistencia en infecciones de prótesis articular en un hospital de referencia. *Cirugía y Cirujanos*. 2015; 83(5): 371-7.
 20. Barbero J, Montero E, Vallés A, Plasencia M, Romanyk J, López J. Infección de prótesis articular en el paciente con fractura de cadera. Diferencias frente a la infección de prótesis electiva. *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29(5): 273-7. Disponible en: http://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_5_barbero28jul2016.pdf.
 21. Orihuela-Fuchs VA, Medina-Rodríguez F, Fuentes-Figueroa S. Incidencia de infección en fracturas expuestas ajustada al grado de exposición. *Acta Ortop Mex*. 2013; 27(5): 293-8.
 22. Sanasi-Bhola K, Al-Hasan M, Weisman S, Albrecht H, Berdel R, Albrecht S, et al. Osteomyelitis after open fractures adjusting prophylactic antimicrobial therapy. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015; 2: 1511.
 23. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med*. 2006; 119(6 Suppl 1): S20-8.
 24. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum beta-lactamases: definition, classification and epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*. 2015; 17: 11-21.
 25. Lack W, Karunakar M, Angerame M, Seymour R, Sims S, Kellam J, et al. Type II open tibia fractures: immediate antibiotic prophylaxis minimizes infection. *J Orthop Trauma*. 2015; 29(1): 1-6.
 26. Wu UI, Yang Cs, Chen Wc, Chen Yc, Chang Sc. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010; 43(4): 310-6.
 27. Mafulli N, Rapalia R, Zampogna B, Torre G, Albo E, Denaro V. The management of osteomyelitis in the adult. *Surgeon*. 2016; 14(6): 345-60.