

# Estudio de la flora patógena y resistencias en apendicitis pediátricas

M. Fernández Ibieta, I. Martínez Castaño, P. Reyes Ríos, K. Cabrejos Perotti, J. Rojas Ticona, O. Girón Vallejo, A. Trujillo Ascanio, A. Menasalvas<sup>1</sup>, S. Alfayate<sup>1</sup>, J.I Ruiz Jiménez

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>1</sup>Unidad de Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

## RESUMEN

**Objetivos.** Existe controversia sobre la utilidad del cultivo de líquido peritoneal en las apendicitis pediátricas. Hemos investigado la situación epidemiológica de la flora bacteriana en las apendicectomías pediátricas.

**Material y métodos.** Revisión retrospectiva de apendicectomías realizadas en menores de 12 años, en dos años (enero/2009-diciembre/2010) y análisis prospectivo durante un año (enero/2011-diciembre/2011)

**Resultados.** Encontramos 728 pacientes (media 7,1 años, rango 2-11). De ellos, 108 eran <5 años. Se recogió cultivo de líquido peritoneal en 328 (45,1%). Los cultivos fueron positivos en 155 de esas 328 muestras (47,3%). Fue más frecuente encontrar cultivo positivo en <5 años (69,2% vs. 40,4%,  $p < 0,001$ . OR: 3,3. IC 95%: 1,8-5,9). Las bacterias más habituales fueron *Escherichia coli*, con 122 aislamientos, *Streptococcus* spp (50 aislamientos), *P. aeruginosa*, (45 aislamientos) y *B. fragilis* (35). La frecuencia de *P. aeruginosa* fue cinco veces mayor en el grupo de <5 años (30,8% vs. 8,4%,  $p < 0,001$ . OR: 4,8. IC 95%: 2,3-9,8). Asimismo, la presencia de *E. coli* se duplicó en el grupo de <5 años (50% vs. 33,2%  $p = 0,01$ . OR: 2,01. IC 95%: 1,1-3,4). 26 (21,3%) especímenes de *E. coli* eran resistentes a amoxicilina-clavulánico. Hubo 15 (12,3%) cepas de *E. coli* multiresistentes. 16 cepas de *Streptococcus* (32%) y 10 aislamientos de *B. fragilis* (28,6%) fueron resistentes a clindamicina.

**Conclusiones.** En <5 años existe más riesgo de infección por *Pseudomonas*. Encontramos una alta tasas de resistencia de *E. coli* a la amoxicilina-clavulánico y 12,3% de *E. coli* eran multiresistentes.

**PALABRAS CLAVE:** Apendicitis; Pediatría; Bacteriología; Resistencias.

**Methods.** Ambispective study. Retrospective revision of the bacteriological results from peritoneal swabs performed in pediatric appendicitis from January 2009 to December 2010 (2 years) and prospective study of peritoneal swabs collected between January 2011 and December 2011 (one year).

**Results.** We found 728 pediatric patients (mean age 7.1, range: 2-11 years). Among these, 108 were <5 years. Cultures were performed in 328 (45.1%). A positive result was found in 155 swabs, (47.3%). Positive cultures were more frequent in patients <5 years (69.2% vs 40.4%,  $p < 0,001$ ). The most frequent pathogens were *E. coli*: 122 specimens, *Streptococcus* spp (50 swabs), *P. aeruginosa*: (45) and *B. fragilis*: (35) Younger age was strongly associated with *P. aeruginosa*: (30.8% vs 8.4%,  $p < 0,001$ . OR: 4.8. IC 95%: 2.3-9.8). So was the detection of *E. coli* (50% vs 33.2%  $p = 0,01$ ). 21.3% (26 swabs) of *E. coli* were resistant to amoxicillin-clavulanic acid. There were 15 (12.3%) multiresistant (ESBL) *E. coli*. Among the *Streptococcus*, 32% (16 out of 50) were resistant to clindamicin, and so were 28.6% of the *B. fragilis* (10 out of 35).

**Discussion.** The most frequent pathogens were *E. coli*, *Streptococcus* spp and *P. aeruginosa*. *P. aeruginosa* is five times more frequent in patients <5 years. Resistance of *E. coli* to amoxiclavulanate was high: 21.3% of the specimens. We found that 12.3% of the *E. coli* produced ESBL.

**KEY WORDS:** Appendicitis; Children; Bacteriology; Resistances.

## STUDY OF BACTERIOLOGY AND RESISTANCES IN PEDIATRIC APPENDICITIS

### ABSTRACT

There is controversy about the convenience of performing a bacteriological peritoneal culture in pediatric appendicitis. We performed a sero-epidemiological survey of the bacteria found in peritoneal swabs from pediatric appendicitis operated in our hospital.

**Correspondencia:** Dra. María Fernández Ibieta. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia  
E-mail: mfnandezibieta@hotmail.com

Recibido: Abril 2013

Aceptado: Enero 2014

## INTRODUCCIÓN

La profilaxis prequirúrgica y el tratamiento antibiótico posterior a la apendicectomía debe cumplir dos condiciones en la edad pediátrica: por un lado, debe reunir las condiciones de seguridad farmacológica y, por otro lado, debe asegurarse la cobertura empírica de las bacterias más frecuentes, teniendo en cuenta su tasa de resistencia a los antimicrobianos<sup>(1-2)</sup>. Desde la década de los noventa, existe controversia sobre la utilidad de la recogida de cultivo de líquido peritoneal en las apendicitis, sean o no complicadas, tanto en adultos como en la edad pediátrica<sup>(1-10)</sup>. Los patógenos habitualmente encontrados en los cultivos recogidos en apendicectomías están bien descritos en la población adulta, siendo las bacterias gram negativas (coliformes) y los anaerobios las bacterias más comunes. Como es habitual, esta premisa ha sido adoptada para

tratar a los pacientes pediátricos<sup>(1-5,10)</sup>. Habitualmente, un cultivo positivo y su antibiograma demora habitualmente más de tres días, tiempo suficiente para que un paciente pueda darse de alta o para que, si la evolución clínica es tórpida, se cambie el régimen antibiótico a otro “de más amplio espectro”, habitualmente protocolizado<sup>(7)</sup>. Por ello, existen numerosos autores<sup>(4-9)</sup> que preconizan el abandono de la práctica habitual de recogida de cultivo en las infecciones intraabdominales (apendicitis y peritonitis primarias), también las pediátricas, y en las complicadas ya que, dada una flora supuestamente habitual conocida y un tratamiento antibiótico empírico que la cubriría, en caso de evolución tórpida, es la clínica y no el agente bacteriano causante de ella, la que debería guiar el cambio de antimicrobiano<sup>(4-10)</sup>. De hecho, las últimas guías de actuación conjunta de la Asociación de Infección Quirúrgica (*Surgical Infection Society*) y Asociación de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Diseases Society*) americanas, publicadas en 2010<sup>(11)</sup>, definen como “opcional” la recogida de cultivo peritoneal en los pacientes de bajo riesgo (inmunocompetentes y aquellos no sometidos a tratamientos antibióticos prolongados previos, entre otros), tanto pediátricos como adultos, con infección intra-abdominal (incluido apendicitis o peritonitis) si la tasa de resistencia antimicrobiana regional es menor al 10%, dato que las seroencuestas hospitalarias deben revisar periódicamente<sup>(11)</sup>.

En este estudio se ha querido investigar cuál es la situación epidemiológica de la flora bacteriana encontrada en las apendicectomías pediátricas de nuestro centro, para adecuar el tratamiento antibiótico a la realidad y a las recomendaciones vigentes.

## MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente las historias electrónicas de todas las apendicitis intervenidas en el Servicio de Cirugía Infantil de nuestro centro, un centro de tercer nivel de la red sanitaria pública española, en el periodo de dos años comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2010, inclusive. Asimismo, se analizaron de manera prospectiva los casos durante un año más (enero 2011-diciembre 2011, inclusive).

Se acotaron los códigos CIE para apendicitis y peritonitis. Las variables que definimos fueron edad, positividad del cultivo, patógenos encontrados y resistencias.

Durante la intervención, si el cirujano encuentra líquido peritoneal de aspecto purulento o infeccioso, se recoge éste en torunda con medio de cultivo y, si hay suficiente líquido (en los casos de peritonitis), en jeringa o tubo estéril. El método de cultivo habitual fue el de placa de dilución en agar sangre, agar chocolate, medio de McConkey y medio de anaerobios. El protocolo de antibioterapia que usamos en nuestro servicio es dependiente de las características de la apendicitis encontrada: amoxicilina-clavulánico durante 24 horas si es flemonosa y una combinación de cefotaxima y metronidazol durante 5 días si el apéndice es gangrenoso o estuviera perforado.

**Tabla I. Frecuencia de positividad de cultivos.**

ITEM	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Apendicitis con cultivo recogido			
– Negativos	173	23,8	52,7
– Positivos	155	21,3	47,3
– Total	328	45,1	100,0
Apendicitis sin cultivo recogido	400	54,9	
Total	728	100,0	

**Tabla II. Patógenos.**

Bacteria	N (155 cultivos)	Porcentaje (%)
<i>E. coli</i>	122	78,7%
<i>Streptococcus</i> spp	50	32,2%
<i>P. aeruginosa</i>	45	29%
<i>B. fragilis</i>	35	22,6%
<i>Klebsiella</i>	4	2,6%
Enterococo	2	1,3%
<i>Clostridium</i> spp	2	1,3
<i>Citrobacter</i>	1	0,7%

*Nota: hubo 56 cultivos con dos bacterias y 23 cultivos con 3 ó más bacterias.*

Se compararon las variables categóricas usando el test  $X^2$  y  $X^2$  de tendencia lineal o el test exacto de Fischer cuando fue apropiado. Todos los valores de p son bilaterales y se consideró estadísticamente significativo  $p < 0,05$ . Los intervalos de confianza se fijaron al 95%. Para el análisis de los datos se empleó el programa SPSS (Chicago, IL) para Windows, versión 16.0.

## RESULTADOS

Se encontraron 728 pacientes pediátricos intervenidos de apendicectomía entre enero de 2009 y diciembre de 2011 (204 en el periodo prospectivo). El rango de edad fue de 2 a 11 años, siendo la media de 7,1 y la mediana de 8 (DS 1,9). Hubo 275 niñas (37,7%) y 453 niños (62,2%). Hubo 108 pacientes de menos de 5 años (rango 2-4), es decir, un 17,6%.

Se recogió cultivo en 328 de ellos (45,1%). De los 108 niños de menos de 5 años, se recogió cultivo en 78 (72,2%). Los cultivos fueron positivos en 155 de esas 328 muestras (47,2%) (Tabla I). Los cultivos fueron más frecuentemente positivos en el grupo de menor edad, (<5 años), (69,2% vs 40,4%,  $p < 0,001$ ). La bacteria más habitual fue *E. coli*, con 122 aislamientos (78,7% de los cultivos positivos); la segunda bacteria más frecuente fue *Streptococcus* sp, 50 especímenes (32,2%). *P. aeruginosa*, con 45 aislamientos (29% de los cultivos positivos) fue la tercera más habitual. La cuarta más frecuente fue: *B. fragilis*: 35 (22,6%). Otras bacterias halladas fueron *Klebsiella*, *Clostridium* spp, *Enterococcus* y *Citrobacter* (Tabla II). Hubo 56 casos con aislamiento de dos

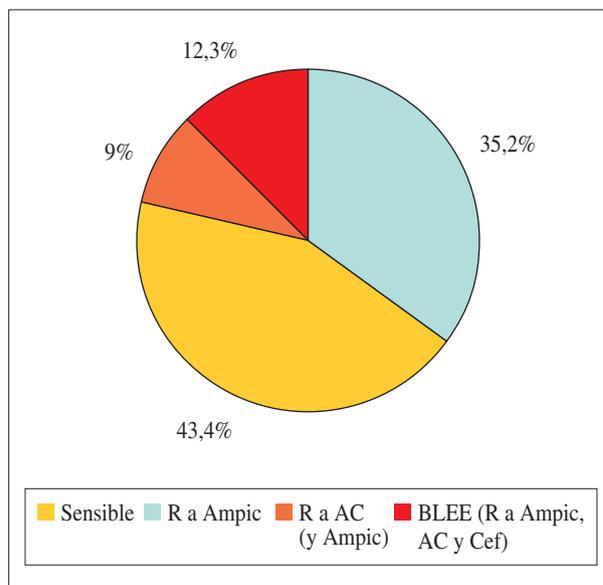
**Tabla III. Frecuencias de hallazgos según edad.**

ÍTEM	Total (%)	<5 años (%)	>5 años (%)	p
Frecuencia de cultivos positivos	155/328 (47%,3)	54/78 (69,2%)	101/250 (40,4%)	<0,001. OR: 3,3 (IC 95%: 1,8-5,9)
<i>Pseudomonas</i> entre los cultivos recogidos	45/328 (13,7%)	24/78 (30,8%)	21/250 (8,4%)	p 0,001. OR: 4,8. IC 95%: 2,3-9,8
<i>E. coli</i> entre cultivos recogidos	122/328 (37,2%)	39/78 (50%)	83/250 (33,2%)	p=0,01. OR: 2,01. IC 95%: 1,1-3,4)
Resistencia a amoxi-clavulánico	26/122 (21,3%)	6/39 (15,4%)	20/83 (24%)	p=0,34
BLEE	15/122 (12,3%)	5/39 (12,8%)	10/83 (12,%)	p>0,5

patógenos (36% de los cultivos positivos) y 23 aislamientos de 3 o más patógenos (14,8% de los cultivos positivos). La combinación de dos bacterias más frecuente fue *E. coli* más anaerobio (usualmente, *B. fragilis* o *Streptococcus* sp) en 33 pacientes y *E. coli* más *P. aeruginosa* en 16 pacientes. En los cultivos donde se obtuvieron 3 más bacterias, la combinación habitual (87% de los cultivos positivos) fue *E. coli* más *Pseudomonas* más anaerobio. Analizando sólo el grupo de pacientes con cultivos recogidos, la edad <5 se asoció en nuestro estudio a la presencia de *Pseudomonas* con mas frecuencia (30,8% frente a 8,4%, p<0,001. OR: 4,8. IC 95%: 2,3-9,8) asimismo, la edad <5 también mostró una tendencia a favorecer el aislamiento de *E. coli* (50% vs 33,2% p = 0,01. OR: 2,1. IC 95%: 1,1-3,4) (Tabla III). Si se analiza la sensibilidad, observamos que, de los 122 aislamientos de *E. coli*, 53 especímenes (43,4%) eran resistentes a ampicilina y 11 (9%) lo era a amoxicilina-clavulánico y ampicilina (Fig. 1). Además, hubo 15 cepas productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE, que confiere resistencia a todos los betalactamicos), el 12,3% de los aislamientos. Es decir, en realidad hubo 26 cepas (21,3%, las productoras de BLEE sumadas a las resistentes a amoxiclav y ampicilina) resistentes a amoxiclavulánico. Al analizar la relación entre la edad y la resistencia de *E. coli* a amoxicilina-clavulánico, no se obtuvieron diferencias (15,4% frente a 24%, p>0,34) (Tabla III). Por último, comparamos la frecuencia de BLEE en los dos grupos etarios y obtuvimos porcentajes similares (12,8 frente a 12,4%, p>0,5). No obtuvimos diferencias significativas al comparar la tasa de resistencias tipo BLEE entre los dos géneros (18,4% en mujeres con cultivo positivo para *E. coli* frente a 8,8% en varones, p=0,12). Respecto a las *Pseudomonas* aisladas, el perfil de susceptibilidad fue el habitual para este patógeno, siendo el 100% resistente a tigecarcilina. Entre los anaerobios, no encontramos resistencias al metronidazol. Sin embargo, 16 de los 50 *Streptococcus* (32%) y 10 de los 35 aislamientos de *B. fragilis* (28,6%) eran resistentes a clindamicina.

## DISCUSIÓN

En nuestra amplia serie de 728 pacientes de 2 a 11 años, sólo hemos obtenido 328 cultivos susceptibles de ser estudiados, correspondientes al 45% de estos pacientes pediátricos intervenidos de apendicectomía en nuestro centro. Ello se



**Figura 1.** Resistencia de *E. coli*. R: resistentes; Ampic: ampicilina; AC: amoxiclavulánico; BLEE: Productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido. Cef: cefalosporinas. Nótese que las cepas resistentes a AC serán la suma de las resistentes a AC más las productoras de BLEE. (21,3%) Asimismo, las cepas resistentes a Ampicilina (64,7%) serán la suma de las BLEE, resistentes a Ac y las resistentes a ampicilina.

debe, fundamentalmente, a dos factores. Por un lado, existe una tendencia a no recoger cultivo en las apendicitis flemososas, bien por lo escaso del líquido peritoneal o bien suele creerse fútil la recogida de cultivo en estos casos, debido a la baja positividad del mismo (sólo un 10-24% de las apendicitis flemososas presentarán un cultivo positivo, según las distintas series).

En nuestro estudio resultó más frecuente hallar un cultivo positivo en los niños más pequeños (69,2% frente a 40,4%, p<0,001). Ello se debe a que, de manera habitual, los niños más pequeños son intervenidos más tardíamente, debido a su clínica más larvada, presentando más a menudo apendicitis complicada, peritonitis y pus libre, por lo que el líquido peritoneal puede resultar en cultivo positivo más a menudo.

En los últimos 15 años, se vienen publicando series sobre la bacteriología de las apendicitis en niños<sup>(8,10,12-14)</sup>. Los patógenos más habituales son *E. coli* y anaerobios. En nuestra serie hemos encontrado dos características que queremos

destacar: en primer lugar, una relativamente escasa proporción de anaerobios, que puede ser debido a la dificultad de recuperación en medios de cultivo de estos patógenos, cuando no se recogen muestras suficientes o adecuadas. En segundo lugar, encontramos una frecuencia de *P. aeruginosa* superior a lo clásicamente esperado. Varias series amplias y recientes inciden en esa particularidad<sup>(12-16)</sup>, llegando la prevalencia de *P. aeruginosa* a alcanzar la misma tasa que los anaerobios e, incluso, en algunas zonas geográficas, a superarlas (hasta un 35% en alguna de las series<sup>(11)</sup>). En nuestro estudio, también ocurre lo mismo, habiendo encontrado un 29% de cultivos positivos en los que se hallaba este patógeno aerobio, similar a la tasa de anaerobios encontrados. Debe recordarse que la *P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a cefalosporinas de tercera generación. ¿Deberían entonces contemplar las recomendaciones de tratamiento, al menos en nuestra zona geográfica, la adición de un antibiótico antipseudomonas de forma rutinaria (piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepime, aztreonam, carbapenems) tal y como plantean muchos centros, tanto en Europa como fuera de ella?<sup>(12-15)</sup>. En un estudio realizado en 2003 sobre 7 lactantes intervenidos de apendicitis, el 86% presentaban cultivo positivo para *Pseudomonas*<sup>(16)</sup>, lo que podría sugerir un mayor riesgo en los niños más pequeños. En nuestro estudio se ha objetivado también una prevalencia significativa de *Pseudomonas* más alta en el grupo etario menor, casi el quintuple (OR: 4,8. IC 95%: 2,3-9,8). También existen más hallazgos de *E. coli* en la población de menor edad, pero con aumento de riesgo menor (OR: 2,01. IC 95%: 1,1-3,4) (Tabla III).

Respecto a las resistencias que hemos hallado, es muy relevante la alta tasa de especímenes de *E. coli* resistentes a la amoxicilina-clavulánico: un 21,3% de los cultivos positivos (resultado de sumar a las cepas con clavulanasa y las cepas BLEE). Esto significa que la resistencia de *E. coli* en nuestra área geográfica a este betalactámico es llamativa, cuanto menos, y debe desaconsejar la decisión de pautar este antibiótico, y otros similares, como la ampicilina-sulbactam (poco usual en Europa) al menos en las apendicitis complicadas. Esta tasa de resistencias y esta recomendación se asemeja a la descrita en series recientes<sup>(17-19)</sup> y en las guías de la Sociedad de Infección Quirúrgica Americana. Otro dato muy importante es la tasa de cepas de *E. coli* productoras de BLEE (15 especímenes, un 12,3% de los aislamientos de *E. coli* en nuestro estudio). Hemos obtenido porcentajes similares de cepas-BLEE en todos los pacientes, indistintamente de su grupo de edad. En la literatura, de todas maneras, no existen indicios de que, a menor edad de los pacientes con apendicitis, la tasa de cepas productoras de BLEE sea mayor.

Respecto a los anaerobios, hemos comprobado otro dato y es la inadecuación de la clindamicina para el tratamiento de anaerobios estrictos y facultativos del postoperatorio en la apendicitis pediátrica. Un tercio de los *B. fragilis* (28%) y de los estreptococos (32%) (habitualmente *S. millerii*, aunque no se detallan a menudo) son resistentes a la clindamicina. Sin embargo, el metronidazol, usado de manera rutinaria en

nuestro equipo (junto con la cefotaxima, en las apendicitis complicadas), resulta un anaerobicida de primera línea, frente al cual no se encontraron resistencias.

En este estudio, de todas formas, no hemos controlado la gravedad de la apendicitis en cada paciente, la clínica previa ni la evolución posterior, porque el diseño de este estudio corresponde a una encuesta seroepidemiológica sobre la flora patógena de nuestra área atendiendo, sobre todo, a la edad de los pacientes, para determinar la frecuencia real de patógenos cultivados y su resistencia a los antimicrobianos habitualmente pautados. Como es lógico, la decisión sobre un cambio de protocolo o de un tratamiento antibiótico específico no depende exclusivamente de los patógenos cultivados: estos cultivos son sólo una herramienta diagnóstica más, y no siempre determinante.

Muchos centros abogan por la inutilidad de la recogida de cultivos, dado que el cambio de antibioterapia si la evolución es tórpida se debe habitualmente a los hallazgos clínicos o ecográficos (persistencia de fiebre, aparición de absceso), y no al resultado del cultivo de líquido peritoneal. Habitualmente, se pauta un nuevo tratamiento de espectro más amplio, y de segunda línea, que suele cubrir cepas resistentes y bacterias menos usuales (carbapenems). Por ello, la Sociedad Americana de Infección Quirúrgica y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas publicaron al respecto, como se ha comentado en la introducción, sus recomendaciones en 2010. En ellas, se define como “no necesaria” la recogida de cultivo, a menos que la tasa de resistencias de las bacterias de la flora de las apendicitis en el ámbito geográfico u hospitalario fuera amplia, entre un 10 y un 20%<sup>(11)</sup>. Y ese fue nuestro caso. En nuestro centro, de los cultivos recogidos en las apendicitis pediátricas, la tasa de resistencia de *E. coli* a amoxicilina-clavulánico es del 21,3% y la tasa de cepas productoras de BLEE (y, por tanto, resistentes a cefotaxima) es del 12,3%. Por otro lado, hemos encontrado una tasa llamativa de aislamientos de *P. aeruginosa*, patógeno no muy común hasta ahora, en las apendicitis de adultos. Es más, hemos observado que la prevalencia de *Pseudomonas* es mayor en los niños más pequeños. Por todo ello, al igual que otros autores<sup>(1-3,20-21)</sup> y conforme a las guías mencionadas, consideramos aún conveniente la recogida de cultivo de líquido peritoneal en las apendicitis pediátricas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davies Ho, Alkhamesi NA, Dawson PM. Peritoneal fluid culture in apendicitis. Review in changing times. Int J Surg. 2010; 8(6): 426-9.
2. Wilson SE, Huh J. In defense of Routine Antimicrobial Susceptibility Testing of Operative Site Flora in Patients with Peritonitis Clin Infect Dis. 1997; 25: S254-7.
3. Rose M, Steendahl E, Kay L, Larsen T. Relevance of cultures for the antibiotic treatment in acute perforated apendicitis. Ugeskr Laeger. 1993; 155: 4173-6.
4. Al-Saadi AS, Al-Waden AH, Hamamah SA, Amin H. Is abandoning routine peritoneal cultures during appendectomy justified? Saudi Med J. 2007; 28: 1827-9.

5. Moawad MR, Dasmohapatra S, Justin T, Keeling N. Value of intraoperative abdominal cavity culture in appendectomy: a retrospective study. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 1588-90.
6. Khan MN, Vidya R, Lee RE. Are routine peritoneal fluid cultures during appendectomy justified? *Ir J Med Sci.* 2007; 176: 37-40.
7. Foo FJ, Beckingham IJ, Ahmed I. Intra-operative cultures swabs in acute appendicitis: a waste of resources. *Surgeon.* 2008; 6: 278-81.
8. Celik A, Ergun O, Ozcan C, Aldemir H, Balik E. It is justified to obtain routine peritoneal fluid cultures during appendectomy in children? *Pediatr Surg Int.* 2003; 19: 632-4.
9. Gladman MA, Knowles CH, Gladman EJ, Payne JG. Intra-operative culture in appendicitis: tradicional practice challenged. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004; 86: 196-201.
10. Lin WJ, Lo WT, Chu CC, Chu ML, Wang CC. Bacteriology and antibiotic susceptibility of community acquired intra-abdominal infection in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006; 39: 249-54.
11. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of complicated intra-abdominal infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 133-64.
12. Guillet-Caruba C, Cheikhelend A, Guillet M, Bille E, Descamps P, Yin L, et al. Bacteriological epidemiology and empirical treatment of pediatric complicated appendicitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 69: 376-81.
13. Trifa M, Douiri H, Skhiri A, Blidi S, Ayeb H, Ghorbel S, et al. Aerobic bacteria associated with acute appendicitis in children. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009; 28: 24-7.
14. Arguedas A, Sifuentes-Osornio J, Loaiza C, Herrera M, Corrales JC, Mohs E. An open, multicenter clinical trial of piperacillin-tazobactam in the treatment of pediatric patients with intra-abdominal infections. *J Chemother.* 1996; 8: 130-6.
15. Maltezou HC, Nikolaidis P, Lebesii E, Dimitriou L, Androulakakis E, Kafetzis DA. Piperacillin/tazobactam versus cefotaxime plus metronidazole for treatment of children with intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20: 643-6.
16. Lin YL, Lee CH. Appendicitis in infancy. *Pediatr Surg Int.* 2003; 19: 1-3.
17. Limousin IT, Azcárate JM, Cendón RG, Fernández Pineda I, Salinas DA, Laureano RC, et al. Fast track antibiotic protocol in acute appendicitis. *Cir Pediatr.* 2009; 22: 142-4.
18. Newman N, Wattad E, Greenberg D, Peled N, Cohen Z, Leibovitz E. Community-acquired complicated intra-abdominal infections in children hospitalized during 1995-2004 at a pediatric surgery department. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41: 720-6.
19. Bishara J, Livne G, Ashkenazi S, Levy I, Pitlik S, Ofir O, et al. Antibacterial susceptibility of extended-spectrum betalactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Isr Med Assoc J.* 2005; 7: 298-301.
20. Chan KW, Lee KH, Mou JW, Cheung ST, Sihoe JD, Tam YH. Evidence based adjustment of antibiotic in pediatric complicated appendicitis in the era of antibiotic resistance. *Pediatr Surg Int.* 2010; 26: 157-60.
21. Ronchetto F, Azzario G, Pisano PG, Guasco C. Gangrenous and perforating appendicitis in a provincial hospital: a 48-month retrospective study. Clinical and microbiological aspects, course and postoperative morbidity. *G Bacteriol Virol Immunol.* 1990; 83: 27-41.