

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con especialidad en Pediatría

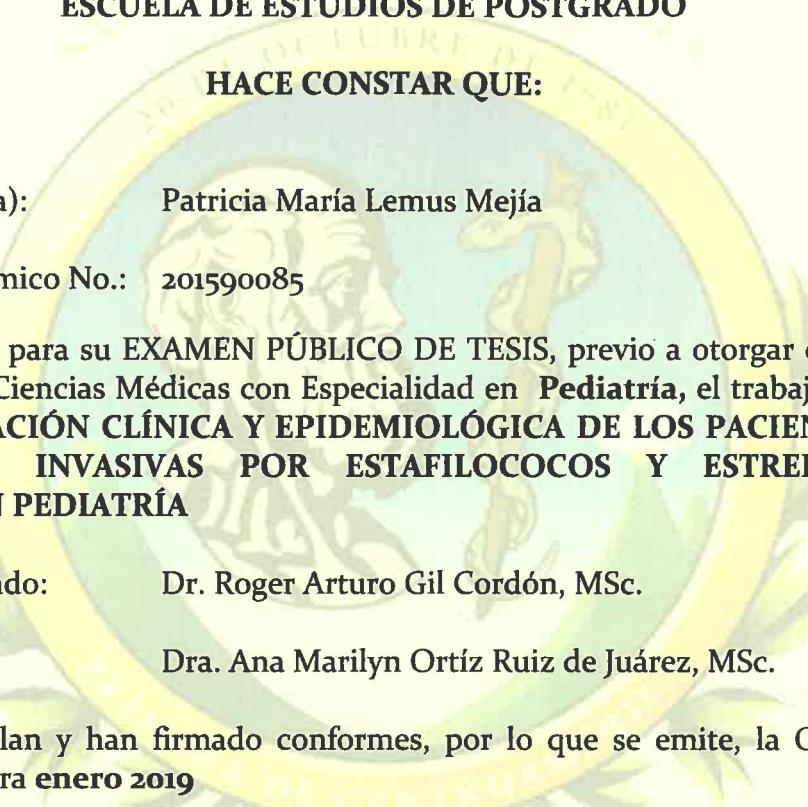
Enero 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a):  Patricia María Lemus Mejía

Registro Académico No.: 201590085

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de TESIS
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON INFECCIONES INVASIVAS POR ESTAFILOCOCOS Y ESTREPTOCOCO PYOGENES EN PEDIATRÍA

Que fue asesorado: Dr. Roger Arturo Gil Cordón, MSc.

Y revisado por: Dra. Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2019**

Guatemala, 05 de noviembre de 2018



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
* Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Doctora

ANA MARILYN ORTIZ RUIZ DE JUAREZ, MSc

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Hospital General de Enfermedades

Presente.

Respetable Dra. Ortiz Ruiz de Juárez, MSc:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el(la) Doctor(a) **PATRICIA MARÍA LEMUS MEJÍA**, carné 201590085, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON INFECCIONES INVASIVAS CAUSADAS POR ESTAFILOCOCOS Y ESTREPTOCOCO PYOGENES EN PEDIATRÍA**".

Luego de efectuar la asesoría, hago constar que Dra. **Lemus Mejía**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Roger Arturo Gil Cordon
Infectólogo - Pediatra
C.R. No. 8,667

Dr Roger Arturo Gil Cordon, MSc.
Infectólogo Pediatra
Asesor de Tesis

Ciudad de Guatemala, 11 de septiembre de 2017

Doctor:

OSCAR FERNANDO CASTAÑEDA ORELLANA, MSc

Coordinador Específico

Escuela de Estudios de Postgrado

Universidad de San Carlos de Guatemala

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente .

Respetable Dr. Castañeda Orellana, MSc:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **PATRICIA MARÍA LEMUS MEJÍA** carné 201590085, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en PEDIATRÍA, el cual se titula "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON INFECCIONES INVASIVAS CAUSADAS POR ESTAFILOCOCOS Y ESTREPTOCOCO PYOGENES EN PEDIATRÍA**".

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **LEMUS MEJÍA**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Ana Marilyn Ortiz Ruiz, MSc.
Revisora de Tesis

Dra. Ana Marilyn Ortiz Ruiz
PEDIATRÍA
ESTAFILOCOCOS
COL. No. 7, 111



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

A: Dra. Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez, MSc.
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Postgrado

Fecha Dictamen: 18 de septiembre 2017

Asunto: Revisión de Informe Final de:

PATRICIA MARÍA LEMUS MEJÍA

Titulo

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES
CON INFECCIONES INVASIVAS CAUSADAS POR ESTAFILOCOCOS Y
ESTREPTOCOCO PYOGENES EN PEDIATRÍA**

Sugerencia de la revisión:

- Autorizar Examen Privado


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Investigación de Tesis



INDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINA
IRESUMEN	
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
A. Infecciones invasivas por <i>Staphylococcus aureus</i>	3
2.1 Introducción.....	3
2.2 Fisiología y estructura.....	3
2.3 Patogenia e inmunidad.....	6
2.3.1 Defensa contra la inmunidad innata.....	6
2.3.2 Proteínas de adhesión.....	7
2.3.3 Toxinas estafilocócicas.....	7
2.3.3.1 Citotoxinas.....	8
2.3.3.2 Toxinas exfoliativas.....	9
2.3.3.3 Enterotoxinas.....	9
2.3.4 Enzimas estafilocócicas.....	10
2.4 Epidemiología.....	11
2.4.1 Transmisión de <i>S. aureus</i>	12
2.5 Enfermedades clínicas.....	13
2.5.1 Síndrome de shock tóxico estafilocócico.....	14
2.5.2 Síndrome de piel escaldada estafilocócico.....	16
2.5.3 Bacteriemia.....	16
2.5.4 Endocarditis.....	17
2.5.5 Neumonía y empiema.....	18
2.5.6 Osteomielitis y artritis séptica.....	18
2.6 Diagnóstico.....	19
2.6.1 Microscopia.....	19
2.6.2 Pruebas basadas en ácidos nucleicos.....	20
2.6.3 Cultivo.....	20
2.6.4 Identificación.....	21
2.6.5 Detección de anticuerpos.....	22
2.7 Tratamiento.....	22
B. Infección invasiva por <i>Streptococcus pyogenes</i>	23
2.8 Introducción.....	23
2.9 Fisiología y estructura.....	24
2.10 Patogenia e inmunidad.....	25

2.10.1 Interacción anfitrión inicial-bacteria.....	25
2.10.2 Toxinas y enzimas.....	26
2.11 Epidemiología.....	27
2.11.1 Transmisión de <i>S. pyogenes</i>	27
2.12 Enfermedades clínicas.....	28
2.12.1 Fasceitis necrotizante.....	28
2.12.2 Síndrome de shock tóxico estreptocócico.....	28
2.12.3 Bacteriemia.....	29
2.13 Diagnóstico.....	30
2.13.1 Microscopia.....	30
2.13.2 Cultivo.....	30
2.13.3 Identificación.....	30
2.13.4 Detección de anticuerpos.....	30
2.14 Tratamiento.....	31
III. OBJETIVOS.....	33
3.1 General.....	33
3.2 Específicos.....	33
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	34
4.1 Tipo y diseño de investigación.....	34
4.2 Unidad de análisis.....	34
4.2.1 Unidad primaria de muestreo.....	34
4.2.2 Unidad de análisis.....	34
4.2.3 Unidad de información.....	35
4.3 Población.....	35
4.4 Selección de sujetos a estudio.....	35
4.4.1 Criterios de inclusión.....	35
4.4.2 Criterios de exclusión.....	35
4.5 Operacionalización de variables.....	36
4.6 Técnica, procedimiento e instrumentos a utilizar en la recolección De datos.....	38
4.6.1 Técnicas.....	38
4.6.2 Procedimientos.....	38
4.6.3 Instrumentos.....	39
4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos.....	40
4.8 Alcances y límites de la investigación.....	40
4.8.1 Alcances.....	40
4.8.2 Límites.....	41
4.9 Aspectos éticos de la investigación.....	41
V. RESULTADOS.....	42
VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS.....	53
6.1 Conclusiones.....	56

6.2 Recomendaciones.....	58
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
VIII. ANEXOS.....	66
8.1 Anexo No.1 Boleta de recolección de datos.....	66
8.1 Anexo No.2 Criterios Síndrome de Shock Tóxico por <i>S. aureus</i>	68
8.1 Anexo No.3 Criterios Síndrome de Shock Tóxico estreptocócico...	69

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla No. 1.....	42
Tabla No. 2.....	43
Tabla No. 3.....	44
Tabla No. 4.....	45
Tabla No. 5.....	46
Tabla No. 6.....	47
Tabla No. 7.....	48
Tabla No. 8.....	49
Tabla No. 9.....	50
Tabla No. 10.....	51
Tabla No. 11.....	51

INDICE DE GRAFICAS

	Pág.
Grafica No.1.....	42
Grafica No 2.....	43
Grafica No.3.....	44
Grafica No.4.....	45
Grafica No.5.....	46
Grafica No.6.....	47
Grafica No.7.....	48
Grafica No.8.....	49
Grafica No.9.....	50
Grafica No.10.....	51
Grafica No.11.....	52

RESUMEN

En las últimas dos décadas se ha observado incremento en las infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativos*, representando las principales causas de enfermedades infecciosas relacionadas con morbimortalidad mundial. **Objetivo:** Identificar las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones invasivas causadas por *S. pyogenes*, *S. aureus* y *S. coagulasa negativos* en pacientes de 0 a 15 años del Hospital General de Enfermedades, del 1 de noviembre 2015 al 30 de junio 2017. **Método:** Se realizó un estudio transversal descriptivo observacional, obteniéndose 36 expedientes clínicos de pacientes pediátricos que reunieron los criterios de inclusión. Los resultados obtenidos se tabularon, analizaron y representaron en porcentajes. **Resultados:** Se obtuvo predilección por: sexo masculino (4:1), edad de 0 a 5 años (94.44%), procedencia del departamento de Guatemala (72.22%), todos los padres fueron alfabetas y en su mayoría con diversificado completo (41.67%). La frecuencia de microorganismos etiológicos fue: *Staphylococcus aureus* (58.33%), *Streptococcus pyogenes* (25%) y *Staphylococcus coagulasa negativos* (16.67%). El Síndrome de piel escaldada fué la principal presentación clínica, causada por *Staphylococcus aureus* (50%); endocarditis por *Staphylococcus coagulasa negativos* (100%) y varicela impetiginizada (80%) por *Streptococcus pyogenes*. La tasa de letalidad fué del 11.11%, representada por cuatro casos de choque tóxico estafilocócico. **Conclusiones:** Las principales características documentadas fueron: predilección por sexo masculino, edad de 0 a 5 años, procedencia departamento de Guatemala, padres alfabetas, índices de hacinamiento medio (19.44%) y crítico (13.89%), mayor frecuencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* y la característica clínica más documentada fue Síndrome de Piel Escaldada (50%). **Palabras clave:** *Infección invasiva, Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulasa negativos, Streptococcus pyogenes.*

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Staphylococcus coagulasa negativos* se definen como aquellas en las que se obtiene el aislamiento de los patógenos en sitios normalmente estériles del organismo, conjuntamente con síntomas clínicos o enfermedad bacteriana invasiva (1).

A pesar de que estas infecciones en su mayoría, tienen un curso clínico leve, se ha determinado que un porcentaje no despreciable (15%), progresan a enfermedad invasiva grave, la cual se manifiesta como infección sistémica y representa una elevada morbilidad. Se ha identificado un resurgimiento y persistencia por estas infecciones desde mediados de la década de los 80, la causa de esto resulta enigmática por lo que se han establecido numerosas hipótesis, enfocadas tanto a posibles alteraciones del sistema inmunitario, como al incremento de la capacidad infectiva de las propias bacterias (2,3).

En las últimas dos décadas se ha observado un incremento en las infecciones invasivas causadas por *S. pyogenes* y *S. aureus*, siendo estas unas de las principales causas de enfermedades infecciosas relacionadas con morbi-mortalidad en todo el mundo (3,4).

De acuerdo a estudios de vigilancia realizados en la población de Estados Unidos, Canadá y Suecia, se pudo establecer que las infecciones invasivas por *S. pyogenes* y *S. aureus* tienen una incidencia entre 1,5 y 6,8 casos por cada 100.000 habitantes (4). Estas infecciones requieren un diagnóstico y tratamiento precoces, dado que producen alta morbilidad; esta puede llegar al 45%, sobre todo en aquellos pacientes que cursan con fascitis necrotizante, estafilococemias, síndrome de choque tóxico o que presenten enfermedades subyacentes como la varicela (1).

En nuestro medio, son pocos los informes en población pediátrica que analizan las características clínicas y de evolución de este tipo de infecciones. Sin embargo, según datos recopilados de infecciones invasivas por estos agentes patógenos en el servicio de Infectología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) zona 9, se reportó que de los meses de enero a diciembre del año 2014 se presentaron 32 nuevos casos por estas infecciones; los cuales representan una tasa de mortalidad del 6%, así como también un elevado costo de terapia médica (41).

Sabiendo que no existen estudios en nuestra institución sobre este importante problema mundial en la infancia, se realiza este estudio para proporcionar los datos necesarios y establecer las bases para poder implementar medidas de prevención para la adquisición de estas infecciones. Se realizó un estudio transversal descriptivo observacional, con el objetivo de identificar las características clínicas y epidemiológicas de estas infecciones invasivas, así como su frecuencia, secuelas funcionales y tasa de mortalidad, en un total de 36 pacientes; por medio de la boleta de recolección de datos (Anexo No. 1), obteniendo esta información de los expedientes médicos registrados y archivados en el Hospital General de Enfermedades.

Los resultados obtenidos se tabularon y analizaron de acuerdo a los objetivos de investigación y variables del estudio, para su posterior interpretación en porcentajes y proporciones. Obteniendo como principales resultados que hubo predilección por el sexo masculino en una proporción 4:1 y por el grupo de edad de 0 a 5 años con un 94.44%. Se presentó mayor frecuencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* con un 58.33%, seguido por *Streptococcus pyogenes* con un 25% y por ultimo *Staphylococcus coagulasa negativos* con un 16.67%. El Síndrome de piel escaldada fue la principal presentación clínica, causada por *Staphylococcus aureus* (50%); endocarditis por *Staphylococcus coagulasa negativos* (100%) y varicela impetiginizada (80%) por *Streptococcus pyogenes*. Se encontró una tasa de letalidad de 11.11% (Anexo no. 4), representada por cuatro casos de choque tóxico estafilocócico documentándose el primero en marzo del 2016, el segundo en enero 2017 y los dos últimos en mayo del 2017.

II. ANTECEDENTES

A. Infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus*

2.1 Introducción

Los estafilococos son ubicuos, estando presentes en la piel y mucosas del ser humano; además *S. aureus* tiene predilección por colonizar las narinas anteriores. Cuenta con muchas proteínas de superficie, incluidos los receptores de componentes de la superficie bacteriana que reconocen las moléculas de adhesión de la matriz celular, lo cual le permite al organismo unirse a tejidos y cuerpos extraños recubiertos con fibronectina, fibrinógeno y colágeno. Esto permite a un bajo inóculo de organismos adherirse a suturas, catéteres, válvulas protésicas y demás dispositivos. Además producen una biopelícula expopolisacárida que hace que estos organismos, a medida que se unen a dispositivos médicos, sean realmente inaccesibles para las defensas del huésped y los agentes antimicrobianos (19, 21, 23).

Suele originar un amplio espectro de enfermedades sistémicas que pueden poner en peligro la vida, las cuales suele afectar piel, tejidos blandos, huesos, aparato genitourinario e infecciones oportunistas. Además, se ha identificado que produce graves infecciones en pacientes hospitalizados y más recientemente en niños y adultos previamente sanos (22, 26).

2.2 Fisiología y estructura

Los estafilococos son cocos catalasa positivos (Gram positivos), que se ven al microscopio como racimos similares a uvas. Hay 32 especies estrechamente relacionadas según la composición base del ADN, pero solo 17 especies son autóctonas de los seres humanos. *S. aureus* es la única especie que produce coagulasa (19, 24).

La mayor parte de los estafilococos tiene un diámetro entre 0.5 a 1 μm y son anaerobios facultativos (es decir, crecen aerobia y anaerobiamente) inmóviles capaces de crecer en un medio con una elevada concentración de sal (p. ej., cloruro de sodio al 10%) y a temperaturas de 18-40 °C (22).

Las colonias de *S. aureus* son doradas como consecuencia de los pigmentos carotenoides que se forman durante su crecimiento y que dan el nombre a la especie (22).

La capa más externa de la pared celular estafilocócica se puede recubrir de una cápsula de polisacárido. Se han identificado once serotipos capsulares de *S. aureus*. Los serotipos 1 y 2 se asocian a cápsulas muy gruesas y colonias de aspecto mucoide, pero es raro que produzcan enfermedad en las personas. Por lo contrario, los serotipos 5 y 7 son responsables de la mayor parte de infecciones humanas. La cápsula protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorganismos por los leucocitos polimorfonucleares. La mayor parte de los estafilococos producen una biopelícula hidrosoluble laxa (capa de polisacárido extracelular) formada por monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos en una cantidad que depende de factores genéticos y de las condiciones de crecimiento. Esta sustancia extracelular une las bacterias a tejidos y cuerpos extraños, como catéteres, injertos, prótesis valvulares y articulares y derivaciones (22,25, 26).

El peptidoglucano representa la mitad de la pared celular en peso, característica que comparten todas las bacterias grampositivas. El peptidoglucano está formado por capas de cadenas de glucanos construidas con 10 o 12 subunidades alternantes de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. Las cadenas laterales de los oligopéptidos están unidas a las subunidades de ácido N-acetilmurámico y se entrecruzan por medio de puentes peptídicos. Por ejemplo, las cadenas de glucanos de *S. aureus* se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina unidos a la L-lisina en una cadena oligopeptídica y a la D-alanina en la cadena adyacente (22).

A diferencia de lo que sucede en las bacterias gramnegativas, la capa de peptidoglucano en los microorganismos grampositivos se compone de numerosas capas entrecruzadas, lo que confiere una mayor rigidez a la pared celular. Las enzimas que catalizan la construcción de la capa de peptidoglucano se llaman proteínas ligadoras de penicilina y son las dianas para las penicilinas y otros antibióticos betalactámicos. La resistencia bacteriana frente a la meticilina y las penicilinas relacionadas con ella viene mediada por la adquisición de un gen (*mecA*) que codifica una nueva proteína ligadora de penicilina, BBP2', que no se une a las penicilinas, pero conserva su actividad enzimática. El gen *mecA* se localiza en el

cromosoma del casete estafilocócico *mec* (SCCmec) y se describen cinco secuencias génicas en este casete (tipos I-V) (11,12, 22).

Esta información es importante porque las cepas de *S. aureus* *resistentes a meticilina* (SARM), que antes se limitaban a infecciones hospitalarias, aparecen actualmente en la comunidad y son responsables de la mayor parte de las infecciones estafilocócicas. Estas cepas suelen tener SCC- *mec* tipo IV, que en general no se identifica en las cepas de SARM hospitalarias. Por tanto, estas cepas son una amenaza emergente y no son tan sólo cepas hospitalarias que se han extendido a la comunidad. El peptidoglucano posee una actividad de tipo endotoxina, ya que estimula la producción de pirógenos endógenos, la activación del complemento, la formación de interleucina-1 por parte de los monocitos y la agregación de los leucocitos polimorfonucleares (un proceso que origina la formación de abscesos) (1,26).

Los ácidos teicoicos constituyen otro destacado componente de la pared celular, en la que representan entre un 30% y un 50% de su peso seco. Los ácidos teicoicos son polímeros fosfatados específicos de especie que se unen de manera covalente a residuos de ácido N-acetilmurámico de la capa de peptidoglucano o a través de una unión lipofílica a la membrana citoplásica (ácidos lipoteicoicos). Aunque los ácidos teicoicos son poco inmunogénicos, estimulan una respuesta humoral específica cuando se encuentran unidos al peptidoglucano. Se ha vigilado esta respuesta humoral con el fin de detectar la enfermedad estafilocócica sistémica; sin embargo, esta prueba se abandonó porque se demostró que era menos sensible que otras pruebas diagnósticas (15, 22).

La superficie de la mayoría de las cepas de *S. aureus* está recubierta de la **proteína A**. Esta proteína se une a la capa de peptidoglucano o a la membrana citoplásica y tiene afinidad de unión especial al receptor Fc de las inmunoglobulinas (Ig) G₁, IgG₂ e IgG₄. La proteína A se ha usado en ciertas pruebas serológicas en las que se ha utilizado *S. aureus* recubierto de proteína A como portador inespecífico de anticuerpos frente a otros antígenos. Además, la detección de la proteína A puede utilizarse en pruebas de identificación específicas de *S. aureus* (22, 26).

En los estafilococos se han identificado numerosas proteínas de superficie. La superficie externa de la mayoría de las cepas de *S. aureus* contiene un factor de agregación (también llamado **coagulasa ligada**). Esta proteína constituye un destacado factor de virulencia en *S. aureus*. Se une al fibrinógeno y lo convierte en fibrina insoluble, lo que hace que los estafilococos se agreguen o formen grupos. La detección de esta proteína constituye la prueba de identificación principal de *S. aureus* (1, 22).

La membrana citoplásmica se compone de un complejo de proteínas, lípidos y una pequeña cantidad de carbohidratos. Actúa de barrera osmótica para la célula y proporciona una sujeción para biosíntesis celular y las enzimas respiratorias (5, 22).

2.3 Patogenia e inmunidad

La patología de las infecciones estafilocócicas depende de la producción de proteínas de superficie que intervienen en la adhesión de las bacterias a los tejidos del organismo anfitrión y la fabricación de proteínas extracelulares, como toxinas específicas y enzimas hidrolíticas (5, 22).

2.3.1 Defensas contra la inmunidad innata

Los estafilococos encapsulados se ligan a las opsoninas (IgG, factor C3 del complemento) en el suero no inmune normal, pero la cápsula cubre estas opsoninas y protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de los gérmenes por parte de los polimorfonucleares neutrófilos. En presencia de anticuerpos específicos frente a los estafilococos, el exceso de C3 se liga a las bacterias, lo que permite su fagocitosis (7, 22).

La capa de polisacáridos extracelulares también interfiere con la fagocitosis de las bacterias. La capacidad de la proteína A de ligarse a las inmunoglobulinas evita de forma eficaz la eliminación inmunitaria mediada por anticuerpos de *S. aureus*. La proteína A extracelular puede también unirse a los anticuerpos, formando inmunocomplejos con el consiguiente consumo del complemento (7, 22).

2.3.2 Proteínas de adhesión

El ácido teicoico y las proteínas de superficie resultan importantes para la adherencia a las proteínas de la matriz del anfitrión ligadas a sus tejidos (p. ej., fibronectina, fibrinógeno, elastina y colágeno) (7).

Estas proteínas de adhesión a la superficie se unen de forma covalente con los con los peptidoglucanos de la pared celular en los estafilococos y se han llamado proteínas MSCRAMM (moléculas de la matriz adhesivas que reconocen a los componentes de la superficie microbiana) (22).

2.3.3 Toxinas estafilocócicas

S. aureus produce un gran número de toxinas, entre las que figuran cinco toxinas citolíticas que dañan la membrana (alfa, beta, delta, gamma y leucocidina de Panton-Valentine), dos toxinas exfoliativas (A y B), ocho enterotoxinas (A a E, G a I) y la toxina-1 del síndrome de shock tóxico (TSST-1) (7, 22).

Las toxinas citolíticas se han descrito también como hemolisinas, aunque no constituyen un nombre adecuado debido a que las toxinas alfa, beta, delta y gamma no se restringen únicamente a los eritrocitos y la leucocidina de Panton-Valentine es incapaz de lisar estas células. Las citotoxinas pueden provocar la lisis de los neutrófilos, lo que da lugar a la liberación de las enzimas lisosomales que posteriormente dañan los tejidos circundantes. La leucocidina de Panton-Valentine, se ha relacionado con infecciones cutáneas graves (8,9, 22).

La toxina exfoliativa A, las enterotoxinas y TSST-1 pertenecen a una clase de polipéptidos conocidos como **superantígenos**. Estas toxinas se unen en los macrófagos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II (CPH II), las cuales interaccionan con la subunidad β de los receptores específicos de los linfocitos T. Esto determina la liberación masiva de citocinas por los macrófagos (IL-1 β y TNF- α) y los linfocitos T (IL-2, IFN- γ y TNF- β). La liberación de TNF- α y TNF- β se asocia a hipotensión y shock. La fiebre se asocia a liberación de IL-1 β (9, 22).

2.3.3.1 Citotoxinas

La **toxina alfa (α)**, la cual puede estar codificada tanto en el cromosoma bacteriano como en un plásmido, es un polipéptido de 33.000 D producido por la mayoría de cepas de *S. aureus* que causan enfermedad en el ser humano. La toxina altera el músculo liso de los vasos sanguíneos y es tóxica para muchas células, como eritrocitos, leucocitos, hepatocitos y plaquetas. Se integran en regiones hidrofóbicas de la membrana de la célula del anfitrión y forma poros de 1 a 2 nm. El rápido flujo de salida K⁺ y de entrada de Na⁺, Ca²⁺ y otras moléculas pequeñas conduce a aumento de volumen por ósmosis y a lisis. Se cree que la toxina α es un mediador importante del daño tisular en la enfermedad estafilocócica (9, 22).

La **toxina beta (β)**, conocida también **esfingomielinasa C**, es una proteína termolábil de 35.000 D producida por la mayoría de las cepas de *S. aureus* que provocan enfermedad en el ser humano y los animales. Esta enzima presenta especificidad para la esfingomielina y lisofosfatidilcolina, y es tóxica para diversas células, entre las que se encuentran los eritrocitos, los fibroblastos, los leucocitos y los macrófagos. Cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana en las células susceptibles, y la lisis es proporcional a la concentración de esfingomielina expuesta en la superficie celular. Se cree que este mecanismo es responsable de las diferencias de sensibilidad de las distintas especies a la toxina (8, 22).

La **toxina delta (δ)**, es un polipéptido de 3.000 D producido por casi todas las cepas de *S. aureus*. La toxina tiene un amplio espectro de actividad citolítica, afecta a los eritrocitos, muchas otras células de los mamíferos y las estructuras de las membranas intracelulares. Esta toxicidad de membrana relativamente inespecífica concuerda con la noción con la noción que afirma que la toxina actúa como un surfactante que altera las membranas celulares mediante una acción de tipo detergente (22).

La **toxina gamma (γ)** (fabricada por la mayoría de las cepas de *S. aureus*) y la **leucocidina de Panton-Valentine (P-V)** son toxinas formadas por dos componentes que constan de dos cadenas de polipéptidos: el componente S (proteínas de elución

lenta) y el componente F. Las bacterias que producen ambas toxinas codifican todas estas proteínas y podrían producir seis toxinas distintas. Estas seis toxinas pueden lisar los neutrófilos y los macrófagos. La toxina leucocidina P-V es leucotóxica, pero carece de actividad hemolítica. Esta toxina ha generado gran interés porque, aunque se encuentra menos del 5% de todas las cepas de SARM que circulan por hospitales, se identifica en prácticamente todas las cepas de SARM asociadas a infecciones comunitarias. Todavía se tiene que determinar si esta toxina es el factor de virulencia fundamental o un marcador de identificación propio de estas cepas. La lisis celular provocada por estas toxinas está mediada por la formación de poros con aumento de la permeabilidad a los cationes y la inestabilidad osmótica (13, 18, 22).

2.3.3.2 Toxinas exfoliativas

El síndrome de la piel escaldada por estafilococos (SPEE), un espectro de enfermedades que se caracterizan por dermatitis exfoliativa, está mediado por toxinas exfoliativas. Se han identificado dos formas distintas de toxina exfoliativa (ETA y ETB), y ambas pueden producir enfermedad. ETA es termoestable y codificada por un gen cromosómico, mientras que ETB es termolábil y mediada por un plásmido. Las toxinas son proteasas de serina que rompen la desmogleína 1, un miembro de la familia de las estructuras de adhesión celular (desmosomas) responsables de formar los puentes intercelulares en el estrato granuloso de la epidermis (18, 22).

Después de la exposición de la epidermis a la toxina, se desarrollan anticuerpos neutralizantes protectores, lo que lleva a la resolución del proceso tóxico. El SPEE se observa fundamentalmente en niños pequeños, y rara vez se describe en niños mayores o adultos (22).

2.3.3.3 Enterotoxinas

Se ha identificado una familia de enterotoxinas estafilocócicas, de las que la enterotoxina A es la que con más frecuencia se asocia a las intoxicaciones alimentarias. Las enterotoxinas C y D se encuentran en los productos lácteos contaminados, y la enterotoxina B produce colitis seudomembranosa estafilocócica. Tienen un diseño perfecto para provocar enfermedades de origen alimentario, ya que son estables aunque se calienten hasta los 100° C durante 30 minutos y resisten a la hidrólisis por las enzimas gástricas y yeyunales. Estas toxinas son superantígenos

capaces de inducir la activación inespecífica de los linfocitos T y la liberación de citocinas (13, 22).

La Toxina-1 del síndrome de shock tóxico (TSST-1) es una exotoxina termoestable y resistente a la proteólisis de 22.000 D y codificada por un gen cromosómico. Se estima que el 90% de las cepas de *S. aureus* causantes del síndrome de shock tóxico (SST) producen TSST-1 (19, 22).

La enterotoxina B y, rara vez, la enterotoxina C, originan la mitad de los casos de SST. TSST-1 es un superantígeno que estimula la liberación de citocinas y provoca extravasación de células endoteliales, mientras que altas concentraciones tienen efecto citotóxico en las células. La capacidad de TSST-1 para atravesar las barreras mucosas, incluso cuando la infección está localizada, provoca los efectos sistémicos del SST. La muerte de los pacientes aquejados de SST se produce como consecuencia de un shock hipovolémico que origina insuficiencia multiorgánica (19, 22).

2.3.4 Enzimas estafilocócicas

Las cepas de *S. aureus* poseen dos formas de coagulasa: ligada y libre. La coagulasa que se une a la pared del estafilococo puede convertir directamente el fibrinógeno en fibrina insoluble para forzar la agregación de los estafilococos. La coagulasa libre logra el mismo resultado al reaccionar con un factor plasmático de tipo globulina (factor de reacción con la coagulasa) para originar una estafilotrombina, un factor semejamente a la trombina. Este factor cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina insoluble. La coagulasa puede provocar la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico, de forma que la infección quede localizada y los microorganismos estén protegidos de la fagocitosis (19, 22).

Los estafilococos producen otra serie de enzimas que hidrolizan los componentes tisulares del anfitrión y ayudan a la diseminación de las bacterias. La hilorundasa hidroliza los ácidos hialurónicos, presentes en la matriz acelular del tejido conjuntivo. La fibrinolisina, llamada también estafilocinasa, puede disolver los coágulos de fibrina (18, 19, 22).

Todas las cepas de *S. aureus* producen varios tipos de lipasas, que hidrolizan los lípidos y garantizan la supervivencia de los estafilococos en las regiones sebáceas

del organismo. *S. aureus* produce también una nucleasa termoestable, que puede hidrolizar el ADN viscoso (22).

2.4 Epidemiología

El *S. aureus* coloniza la piel y las membranas mucosas de entre el 30% y 50% de niños y adultos sanos. Son sitios habituales de colonización las narinas anteriores, la garganta, las axilas, el perineo, la vagina o el recto (19).

Se dan índices de porte de más del 50% en niños con trastornos de descamación de piel o quemaduras, y en personas que usan agujas con frecuencia (p. ej. Diabetes mellitus, hemodiálisis, consumo de drogas ilegales, inyecciones antialérgicas) (19).

La adherencia de estos microorganismos al epitelio mucoso está regulada por las adhesinas estafilocócicas de superficie celular. La diseminación de las bacterias es frecuente y la responsable de muchas de las infecciones adquiridas en el hospital como consecuencia de la presencia de los estafilococos en la piel y en la nasofaringe. Los estafilococos son sensibles a las temperaturas elevadas, así como a los desinfectantes y las soluciones antisépticas; sin embargo, los microorganismos pueden sobrevivir en las superficies secas durante períodos de tiempo prolongados (22).

Desde los años ochenta las cepas de SARM se han extendido con rapidez entre los pacientes hospitalizados susceptibles, cambiando de forma muy notable el tratamiento existente para la prevención y control de las infecciones por estafilococos. Aunque las infecciones por SARM eran relativamente infrecuentes en personas sanas a nivel comunitario, se produjo un cambio muy importante en 2003, momento en el que se describió que unas cepas nuevas de SARM eran responsables de brotes de infecciones cutáneas adquiridas en la comunidad y neumonías graves. Es interesante destacar que estas cepas no se relacionaban con las cepas que circulan por los hospitales y que las cepas aisladas en cada país eran únicas a nivel genético. Aunque estas cepas de SARM se originaron de forma independiente en todo el mundo, comparten algunos rasgos comunes: 1) casete SCCmec de tipo IV que

codifica la resistencia a la meticilina, 2) toxina leucocidina Panton-Valentine, y 3) susceptibilidad a la mayor parte de los antibióticos, con excepción de los betalactámicos. El tipado epidemiológico indica que estas cepas comunitarias de SARM están relacionadas dentro de los países (el genotipo USA 300 valorado mediante electroforesis en gel de campo es la cepa fundamental en EE.UU.), aunque son distintas de uno a otro (22).

El Síndrome de Shock tóxico (TSS) mediado por *S. aureus* fue reconocido en 1978, y muchos casos precoces estuvieron asociados con el uso de tampones. Si bien los cambios en la composición y el modo de uso de los tampones resultaron en una disminución de la proporción de casos asociados con la menstruación, siguen ocurriendo casos de TSS menstruales y no menstruales, y se reportan con una frecuencia similar. Los factores de riesgo de TSS incluyen ausencia de anticuerpos a la toxina 1 de TSS e infección focal por *S. aureus* con una cepa productora de toxina 1 de TSS. Las cepas que producen toxina 1 de TSS pueden formar parte de la flora normal de las narinas anteriores o de la vagina, y la colonización en estos sitios se cree que resulta en anticuerpos protectores en más del 90% de los adultos. El TSS asociado con la atención sanitaria puede ocurrir, y es muy frecuente que se dé luego de procedimientos quirúrgicos. En casos posoperatorios, el organismo generalmente se origina a partir de la propia flora del paciente (19).

2.4.1 Transmisión de *S. aureus*

El *S. aureus* se transmite con mayor frecuencia por contacto directo en entornos comunitarios, e indirectamente de un paciente a otro a través de manos de profesionales sanitarios colonizados transitoriamente en entornos de atención sanitaria (19).

Los profesionales sanitarios y los familiares colonizados por *S. aureus* en las narinas o en la piel también pueden servir como reservorio para la transmisión. Las superficies ambientales o los objetos contaminados también pueden tener un rol en la transmisión de *S. aureus*, aunque su distribución con la propagación es menor (19).

Si bien no suele transmitirse a través de gotitas, *S. aureus* puede llegar a dispersarse en el aire, a distancias cortas. La diseminación de *S. aureus* a partir de personas, incluidos bebés, que lo portan en la nariz, está relacionada con la densidad de la colonización, y se da una mayor diseminación durante infecciones virales de las vías respiratorias altas (19).

Los factores de riesgo adicionales para la adquisición de *S. aureus* relacionado con la atención sanitaria incluyen enfermedad que requiere de atención en una unidad para quemados o de cuidados intensivos neonatales o pediátricos, procedimientos quirúrgicos, hospitalización prolongada, epidemia local de infección por *S. aureus* y presencia de catéteres permanentes o dispositivos protésicos.

2.5 Enfermedades clínicas

El *S. aureus* causa enfermedad mediante la producción de toxinas o a través de la invasión directa y la destrucción tisular (22). Ocasiona una variedad de infecciones supurantes localizadas e invasivas, y 3 síndromes mediados por toxinas: síndrome de shock tóxico, síndrome de piel escaldada e intoxicación alimentaria (19).

El *S. aureus* causa también infecciones asociadas con cuerpos extraños, incluyendo catéteres intravasculares o injertos, marcapasos, catéteres peritoneales, derivaciones de líquido cefalorraquídeo y articulaciones protésicas, que pueden asociarse con bacteriemia (19).

La bacteriemia puede verse complicada por septicemia, endocarditis, pericarditis, neumonía, empiema pleural, abscesos de tejidos blandos, musculares o viscerales, artritis, oteomielitis, tromboflebitis séptica de vasos pequeños y grandes y otros focos de infección (19).

La neumonía primaria por *S. aureus* también puede ocurrir después de la aspiración de organismos de las vías respiratorias altas, y está típicamente asociada con la ventilación mecánica o las infecciones virales en la comunidad (19).

La meningitis es rara, salvo que esté acompañada de un cuerpo extraño intradérmico (p. ej. derivación ventriculoperitoneal) o un defecto congénito o adquirido en la duramadre (19).

Las infecciones por *S. aureus* pueden ser fulminantes y por lo general están asociadas con focos metastásicos y formación de abscesos; a menudo requieren terapia antimicrobiana prolongada, drenaje y extracción del cuerpo extraño para alcanzar la cura (19).

Los factores de riesgo de infecciones graves por *S. aureus* incluyen enfermedades crónicas, tales como diabetes mellitus y cirrosis, inmunodeficiencia, trastornos nutricionales, cirugía y trasplante (19).

2.5.1 Síndrome de shock tóxico estafilocócico (TSS)

El síndrome de shock tóxico estafilocócico (TSS), una enfermedad mediada por toxinas, suele ser causada por cepas que producen la toxina 1 del TSS o posiblemente otras enterotoxinas estafilocócicas relacionadas. La toxina 1 de TSS actúa como un superantígeno que estimula la producción del factor de necrosis tumoral y otros mediadores que causan fuga capilar, lo que conduce a la hipotensión y falla multiorgánica (19).

El TSS estafilocócico se caracteriza por la aparición aguda de fiebre, eritrodermia generalizada, hipotensión de aparición rápida y signos de afectación orgánica multisistémica, incluyendo diarrea acuosa profusa, vómitos, inyección conjuntiva y mialgia grave (19).

Si bien alrededor del 50% de los casos de TSS estafilocócico reportados ocurren en mujeres que menstrúan y usan tampones, también ocurren casos de TSS no menstruales después del parto o de un aborto, luego de procedimientos quirúrgicos y vinculados con lesiones cutáneas (19).

El TSS también puede ocurrir en varones y mujeres con un foco de infección fácilmente identificable. Los clones predominantes (p. ej. USA 300) de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM) asociados con la comunidad rara vez producen la toxina del TSS. Las personas con TSS, en especial la enfermedad asociada con la menstruación, corren riesgo de padecer un episodio recidivante (19).

Tabla No. 1 “Síndrome de shock tóxico por *S. aureus*: Definición de caso clínico”

Hallazgos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre: Temperatura de 38.9°C o más • Erupción: eritroderma macular difuso • Descamación: 1 a 2 semanas después de aparición, en particular en las palmas de las manos, las plantas de los pies y los dedos de manos y pies • Hipotensión: presión sistólica de 90 mmHg o menos en adultos, menos del percentil 5 para la edad en niños menores de 16 años, caída ortostática de la presión diastólica de 15 mmHg o más al ponerse de pie desde posición sentada, síndrome ortostático o mareo ortostático • Afectación orgánica multisistémica: 3 o más de las siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Gastrointestinal: vómitos o diarrea al aparecer la enfermedad 2. Muscular: mialgia grave o concentración de creatinina fosfoquinasa de más del doble del límite superior de la normal 3. Membrana mucosa: hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntiva 4. Renal: concentración de nitrógeno ureico en suero o creatinina en suero de más del doble del límite superior de la normal, o sedimentación urinaria con 5 glóbulos blancos por campo de alta potencia o más en ausencia de infección de las vías urinarias 5. Hepático: concentración de bilirrubina total, aspartato transaminasa o alanina transaminasa de más del doble del límite superior de la normal 6. Sistema nervioso central: desorientación o alteraciones de la conciencia sin signos neurológicos focales en ausencia de fiebre e hipotensión
Criterios de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados negativos en las siguientes pruebas, si se realizan: <ul style="list-style-type: none"> - Cultivos de sangre, garganta o líquido cefalorraquídeo; los cultivos de sangre pueden ser positivos para <i>S. aureus</i>

	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas serológicas de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, leptospirosis o sarampión
Clasificación de casos	<ul style="list-style-type: none"> • Probable: un caso que cumple con los criterios de laboratorio y en el cual hay presencia de 4 de 5 hallazgos clínicos • Confirmado: un caso que cumple con los criterios de laboratorio y los 5 hallazgos clínicos, incluyendo descamación, salvo que el paciente muera antes de que ocurra la descamación.

Fuente: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red Book. 29^a ed. Estados Unidos de América: Comité sobre Enfermedades Infecciosas 2010-2012, Academia Americana de Pediatría; 2013; 654.

2.5.2 Síndrome de piel escaldada estafilocócico (SSSS)

Es una enfermedad mediada por toxinas causada por la circulación de las toxinas exfoliativas A y B. Las manifestaciones del SSSS están relacionadas con la edad e incluyen enfermedad de Ritter (exfoliación generalizada) en el recién nacido, una erupción dolorosa escarlatiniforme e impétigo bulloso localizado en niños mayores o una combinación de estas con la descamación gruesa blanca amarronada de toda la piel, en especial en el rostro y en el cuello, en bebés mayores y niños pequeños (19).

La característica del SSSS es la fisura de la capa granulosa de la epidermis mediada por la toxina (es decir, el signo de Nikolsky). La curación ocurre sin dejar cicatrices. La bacteriemia es poco frecuente, pero pueden ocurrir deshidratación y superinfección en casos de exfoliación excesiva (19).

2.5.3 Bacteriemia

S. aureus es una causa frecuente de bacteriemia. Aunque las bacteriemias producidas por la mayor parte de los microorganismos tienen su origen en un foco identificable de infección, como una infección pulmonar, del aparato genitourinario o el aparato digestivo, no se conocen los focos iniciales de la infección en

aproximadamente un tercio de los pacientes afectados por una bacteriemia por *S. aureus*. Lo más probable es que la infección se extienda a la sangre a partir de una infección cutánea de aspecto inocuo (22).

Más del 50% de los casos de bacteriemia por *S. aureus* se adquieren en el hospital después de una intervención quirúrgica, o como consecuencia del uso continuado de un catéter intravascular contaminado. Las bacteriemias por *S. aureus*, y en especial los episodios prolongados, se asocian a la diseminación a otras partes del organismo, como el corazón (22).

2.5.4 Endocarditis

La endocarditis aguda producida por *S. aureus* constituye una enfermedad grave con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 50%. Aunque los pacientes aquejados de endocarditis por *S. aureus* pueden mostrar síntomas inespecíficos de tipo gripal, su situación se puede deteriorar rápidamente con alteración del gasto cardíaco e indicios de embolizaciones sépticas periféricas (21, 22).

El pronóstico del paciente es desfavorable a no ser que se instaure un tratamiento médico y quirúrgico adecuado de forma inmediata. Una excepción a esta afirmación es la endocarditis por *S. aureus* en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral, cuya enfermedad afecta normalmente a las cavidades cardíacas derechas (válvula tricúspide) en mayor medida que las izquierdas. Los síntomas pueden ser inicialmente leves, pero por lo general se registra fiebre, escalofríos y dolor torácico pleurítico producido por embolización del territorio pulmonar. Generalmente se logra la curación clínica de la endocarditis, si bien es frecuente que existan complicaciones como consecuencia de la diseminación secundaria de la infección a otros órganos (21, 22).

2.5.5 Neumonía y empiema

La enfermedad respiratoria por *S. aureus* se puede producir después de la aspiración de secreciones bucales o la diseminación hematógena del microorganismo desde un foco alejado (21, 22).

La neumonía por aspiración se observa fundamentalmente en los sujetos muy jóvenes, los ancianos y los pacientes aquejados de fibrosis quística, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bronquiectasias. Las presentaciones clínicas y radiológicas de la neumonía son características. El examen radiológico pone de manifiesto la presencia de infiltrados parcheados con consolidación o abscesos, los cuales se deben a la capacidad de secreción de toxinas y enzimas citotóxicas y de formar abscesos localizados por parte del microorganismo (19, 21, 22).

La neumonía de diseminación hematógena es frecuente en pacientes con bacteriemia o endocarditis. Los SARM adquiridos en la comunidad son responsables de una forma grave de neumonía necrosante con hemoptisis masiva, shock séptico y una elevada mortalidad. A pesar de que esta enfermedad se ha relacionado más a menudo con niños y adultos jóvenes, no se limita a estos grupos de edades (22).

El empiema afecta al 10% de los pacientes con neumonía, y *S. aureus* es el agente etiológico en un tercio de los casos. En algunos casos resulta difícil llevar a cabo el drenaje del material purulento debido a que los microorganismos se pueden consolidar en áreas loculadas aisladas (22).

2.5.6 Osteomielitis y artritis séptica

La osteomielitis por *S. aureus* puede derivar de la diseminación hematógena en el hueso, o puede constituir una infección secundaria como consecuencia de un traumatismo o bien de la extensión de una infección desde una zona adyacente. La diseminación hematógena en los niños procede generalmente de una infección cutánea estafilocócica, y suele afectar a las metáfisis de los huesos largos, una zona de crecimiento óseo muy vascularizada. Esta infección se caracteriza por la

presencia de dolor de inicio brusco en la zona ósea afectada y de fiebre elevada. Los hemocultivos son positivos aproximadamente en un 50% de casos (19, 21,22).

La osteomielitis hematógena aparece habitualmente en forma de osteomielitis vertebral, y rara vez en forma de infección de los huesos largos. El síntoma inicial es un intenso dolor de espalda con fiebre. La evidencia radiológica de osteomielitis en niños y adultos no se observa hasta 2 o 3 semanas después del comienzo de los síntomas. El absceso de Brodie es un foco de osteomielitis estafilocócica que se localiza en la zona metafisaria de los huesos largos (22).

La osteomielitis estafilocócica que aparece con posterioridad a un traumatismo o una intervención quirúrgica se acompaña generalmente de inflamación y drenaje purulento de la herida o las fistulas subyacentes al hueso infectado. Dado que la infección estafilocócica puede limitarse exclusivamente a la herida, el aislamiento del microorganismo en esta localización no supone un indicio concluyente de la afectación ósea. La tasa de curación de la osteomielitis estafilocócica es excelente con un tratamiento antibiótico y quirúrgico adecuado (21, 22).

S. aureus es la principal causa de artritis séptica en niños pequeños y adultos que reciben inyecciones intraarticulares o portadores de articulaciones con anomalías mecánicas. La afección secundaria de múltiples articulaciones indica la diseminación hematógena desde un foco localizado. Este cuadro se caracteriza por una articulación dolorosa y eritematosa de la que se obtiene material purulento por aspiración. La infección se demuestra en las grandes articulaciones (p. ej. hombro, rodilla, cadera, codo). El pronóstico en niños es excelente (22).

2.6 Diagnóstico

2.6.1 Microscopia

Los estafilococos son cocos grampositivos que forman racimos cuando crecen en un medio de agar, pero que generalmente se observan en las muestras clínicas en forma de células únicas o en pequeños grupos de microorganismos. El éxito de la

detección de estos microorganismos en las muestras clínicas depende del tipo de infección (p. ej. absceso, bacteriemia) y de la calidad del material remitido para el análisis (22).

Las muestras obtenidas a partir de la base del absceso con un hisopo o un raspado presentan un gran número de microorganismos en la tinción de Gram. El aspirado con material purulento contiene fundamentalmente material necrótico con un número relativamente bajo de microorganismos, por lo que estas muestras carecen de utilidad. Por lo general, hay pocos microorganismos presentes en la sangre de los pacientes bacterémicos (una media de menos de 1 microorganismo por mililitro de sangre), por lo que las muestras de sangre se deben cultivar, pero no se deben teñir (22).

Se observa la presencia de estafilococos en la nasofaringe de los pacientes con SSSS y la vagina de las pacientes con TSS, pero estas células no se pueden distinguir de los microorganismos que normalmente colonizan estas localizaciones. El diagnóstico de estas enfermedades se basa en las manifestaciones clínicas del paciente y se confirma con el aislamiento de *S. aureus* en el cultivo (22).

2.6.2 Pruebas basadas en ácidos nucleicos

Se comercializan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para detección e identificación directa de *S. aureus* en las muestras clínicas. Dado que los estafilococos crecen con rapidez en cultivo, estas pruebas se emplean principalmente para detectar los estafilococos resistentes a la oxacilina en los cultivos de seguimiento (19, 22).

2.6.3 Cultivo

Las muestras clínicas se deben inocular en medios de agar enriquecidas complementados con sangre de carnero. Los estafilococos crecen rápidamente en los medios no selectivos, tanto aerobia como anaerobiamente, y se pueden apreciar colonias lisas de gran tamaño en el plazo de 24 horas. Como se ha mencionado anteriormente, las colonias de *S. aureus* adquieren gradualmente una coloración

dorada, en especial cuando los cultivos se incuban a temperatura ambiente. Casi todas las especies de *S. aureus* producen hemólisis en el agar sangre de carnero. La hemólisis se debe sobre todo a citotoxinas, fundamentalmente la toxina α (19, 22). Cuando la muestra contiene una mezcla de varios microorganismos (p. ej. una muestra respiratoria o de una herida), se puede aislar de forma selectiva *S. aureus* en un agar manitol-sal complementado con cloruro sódico al 7.5% (el cual inhibe el crecimiento de la mayor parte de microorganismos), y de manitol (fermentado por *S. aureus*) (22).

2.6.4 Identificación

Se pueden utilizar pruebas bioquímicas relativamente sencillas (p. ej. reacciones positivas para la coagulasa, proteína A, nucleasa termoestable y fermentación de manitol) para diferenciar *S. aureus*. Las colonias parecidas a *S. aureus* se reconocen en la mayor parte de laboratorios mezclando una suspensión de gérmenes con una gota de plasma y observando cómo se agregan los gérmenes (prueba de coagulasa positiva). Otra opción es inocular el plasma introducido en el tubo de prueba con el germe y controlar a las 4 y 24 horas si se ha formado un coágulo (prueba de la coagulasa en tubo positiva) (22).

El problema de diferenciar *S. aureus* más virulento de los estafilococos coagulasa negativos se resolvió con el desarrollo comercial del método de hibridación in situ fluorescente (FISH). Las sondas artificiales marcadas con marcadores fluorescentes se ligan de forma específica con *S. aureus* y se pueden detectar con el microscopio de fluorescencia (22).

Los patrones de susceptibilidad antibiótica (antibiograma), los perfiles bioquímicos (biotipado), la susceptibilidad a los bacteriófagos (tipado de los fagos) y el análisis de ácidos nucleicos se pueden emplear para la caracterización dentro de una especie de los aislamientos con fines epidemiológicos (22).

El análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico mediante electroforesis en gel de campo pulsado o técnicas similares se ha convertido con rapidez en la técnica más sensible para caracterizar un aislamiento hasta el nivel de subespecie y se trata del método empleado en la mayor parte de laboratorios de investigación y clínicos (22).

2.6.5 Detección de anticuerpos

Muchos pacientes con infecciones de larga evolución por *S. aureus* tienen anticuerpos frente a los ácidos teicolicos de la pared celular. Sin embargo, esta prueba no se realiza ya en muchos hospitales porque es menos sensible que las pruebas basadas en cultivo o en la determinación de los ácidos nucleicos (22).

2.7 Tratamiento

Los estafilococos desarrollaron una rápida resistencia a los antibióticos después de la introducción de la penicilina, y en la actualidad una proporción inferior al 10% de las cepas es sensible a este antibiótico. Esta resistencia esta mediada por la enzima penilinasa (β lactamasa específica para las penicilinas), la cual hidroliza el anillo β -lactámico de la penicilina (13, 18, 22).

Los problemas asociados a los estafilococos resistentes a la penicilina impulsaron el desarrollo de penicilinas semisintéticas resistentes al hidrólisis por β lactamasas (p. ej. meticilina, nafticilina, oxacilina, dicloxacilina). En este momento la mayor parte de *S. aureus* responsables de las infecciones hospitalarias y comunitarias son resistentes a estas penicilinas semisintéticas. Estas cepas de SARM son resistentes frente a todos los antibióticos beta-lactámicos (es decir, penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos) (18, 22,27).

El tratamiento de elección para las infecciones por SARM en pacientes hospitalizados es vancomicina intravenosa. Los antibióticos orales que se pueden emplear en las infecciones ambulatorias son clindamicina, trimetroprim-sulfametoxazol o doxiciclina (18, 22).

Los estafilococos han demostrado gran capacidad para desarrollar resistencia a la mayoría de antibióticos. Hasta hace poco tiempo, el único antibiótico que había mantenido su actividad de manera uniforme frente a los estafilococos era la vancomicina, el antibiótico de elección en la actualidad como tratamiento de los SARM. Sin embargo, recientemente se han aislado cepas de *S. aureus* con resistencia a vancomicina (22,27).

Un nuevo abordaje terapéutico a las enfermedades estafilocócicas consiste en la utilización de anticuerpos monoclonales humanos dirigidos frente al sitio de unión de las proteínas MSCRAMM (proteínas de adhesión a superficie), como el factor de agregación de *S. aureus*. Este factor constituye un importante determinante de la colonización en el punto de infección, por lo que la inhibición de su unión ha obtenido resultados satisfactorios en el tratamiento de infecciones estafilocócicas experimentales en modelos animales. Aún no se ha demostrado la utilidad de este enfoque en el ser humano (13,18, 22).

B. Infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*

2.8 Introducción

Las infecciones invasivas causadas por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A (SGA) se definen como aquéllas en donde se obtiene el aislamiento del patógeno en sitios normalmente estériles del organismo. El síndrome de shock tóxico (TSS), la fasceitis necrotizante, la bacteriemia y las infecciones focales (por ejemplo: celulitis, neumonía, supuración pleural, artritis y osteomielitis) son las más frecuentes (2, 4).

En las últimas dos décadas se ha observado un incremento en las infecciones invasivas causadas por SGA, especialmente de la fasceitis necrotizante y del TSS. De acuerdo a estudios de vigilancia realizados en la población de Estados Unidos, Canadá y Suecia, se pudo establecer que las infecciones invasivas por SGA tienen una incidencia entre 1,5 y 6,8 casos por cada 100.000 habitantes (2, 4).

Requieren diagnóstico y tratamientos precoces, ya que producen alta morbilidad. Esta puede llegar al 45%, sobre todo en aquellos pacientes que cursan con fasceitis necrotizante, TSS o que presenten enfermedades subyacentes como la varicela (2, 3, 4).

Los SGA continúan siendo una de las mayores causas de enfermedad infecciosa relacionada con morbilidad en todo el mundo. A pesar de que las infecciones por SGA tienen un curso clínico leve, en un porcentaje no despreciable (15%) progresan como enfermedad invasiva grave (3).

Uno de los rasgos llamativos de las infecciones invasivas por SGA es su epidemiología. Tras más de un siglo en el cual han disminuido tanto la mortalidad como la morbilidad, desde mediados de la década de los 80 se ha podido observar un resurgimiento y persistencia de las infecciones invasivas por SGA. La causa de este resurgimiento resulta enigmática y, de hecho, se han barajado numerosas hipótesis enfocadas tanto a posibles alteraciones del sistema inmunitario, como al incremento de la capacidad infectiva de la propia bacteria (3).

2.9 Fisiología y estructura

Las cepas de *S. pyogenes* son cocos esféricos de diámetro comprendido entre 1 y 2 μm que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas de mayor longitud cuando crecen en medios de cultivo. Su crecimiento es óptimo en el medio agar sangre enriquecido, pero se inhibe cuando contiene una concentración elevada de glucosa. Después de 24 horas de incubación se observan colonias blancas de 1 a 2 mm con grandes zonas de β -hemólisis (2, 22).

El marco estructural básico de la pared celular es la capa de peptidoglucano, la cual tiene una composición parecida a la de otras bacterias grampositivas. En el interior de la pared celular se encuentran los antígenos específicos de grupo y tipo (2, 22).

El carbohidrato específico de grupo, el cual constituye el 10% del peso seco de la célula (antígeno del grupo A de Lancefield), es un dímero de N-acetilglucosamina y de ramosa. Este antígeno se usa para clasificar a los estreptococos del grupo A y distinguirlos de otros grupos de estreptococos (2, 22).

La proteína M es la principal proteína específica de tipo que se asocia a los estreptococos virulentos. La proteína se ancla a la membrana citoplásmica, se extiende a través de la pared celular y sobresale por encima de la superficie celular. Las proteínas M se subdividen en moléculas clase I y de clase II. Las proteínas M clase I comparten los antígenos expuestos, mientras que las proteínas M clase II carecen de antígenos expuestos comunes (4, 22).

La clasificación epidemiológica de *S. pyogenes* se basa en el análisis de la secuencia del gen emm que codifica las proteínas M (22).

Otros componentes importantes de la pared celular de *S. pyogenes* son el ácido lipoteicoico y la proteína F. Estos facilitan la unión a las células del organismo anfitrión, al formar un complejo con la fibronectina que se encuentra presente en la superficie de las células del organismo anfitrión (22).

Algunas cepas de *S. pyogenes* forman una cápsula externa de ácido hialurónico. Las cepas encapsuladas son las responsables más probables de las infecciones sistémicas graves (22).

2.10 Patogenia e inmunidad

La virulencia de los SGA está determinada por la capacidad de las bacterias de adherirse a la superficie de las células del organismo anfitrión, invadir las células epiteliales y producir una variedad de toxinas y de enzimas (22).

2.10.1 Interacciones anfitrión inicial-bacteria

S. pyogenes dispone, además, de otros mecanismos para evitar la opsonización y la fagocitosis. La cápsula de ácido hialurónico es poco inmunogénica e interfiere con la fagocitosis. La región conservada de la proteína M se puede unir a una β -globulina sérica, el factor H, la cual constituye una proteína reguladora de la ruta alternativa del complemento. El componente C3b del complemento, un importante mediador de la fagocitosis, se ve desestabilizado por el factor H. Por ello, cuando C3b se une a la superficie celular en la región de la proteína M es degradado por el factor H, con lo que se evita la fagocitosis (3, 4, 22).

La unión del fibrinógeno a la superficie de la proteína M inhibe también la activación del complemento por la ruta alternativa y reduce la cantidad de C3b unido. Además, todas las cepas de *S. pyogenes* son capaces de producir una peptidasa de C5a, una serina proteasa que inactiva este componente (22).

Se ha demostrado que en la adherencia a las células del organismo anfitrión, median más de 10 antígenos bacterianos distintos, siendo los más importantes el ácido lipoteicoico, la proteína M y la proteína F (22).

S. pyogenes puede invadir células epiteliales, un proceso mediado por la proteína M y la proteína F, así como por otros antígenos bacterianos. Se considera que esta internalización es importante tanto para el mantenimiento de las infecciones persistentes como para la invasión de los tejidos profundos (22).

2.10.2 Toxinas y enzimas

Las exotoxinas pirógenas estreptocócicas (Spe), conocidas originalmente como toxinas eritrogénicas, son fabricadas por las cepas lisogénicas de los estreptococos. Se han descrito cuatro toxinas termolábiles inmunológicamente distintas (Spe A, Spe B, Spe C y Spe F) en *S. pyogenes*. Estas toxinas actúan como superantígenos e interaccionan tanto con los macrófagos como los linfocitos T cooperadores (helper) con un aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias. Se cree que esta familia de exotoxinas es responsable de muchas de las manifestaciones clínicas de las enfermedades graves por estreptococos, incluida la fasceitis necrotizante y el síndrome de shock tóxico estreptocócico (6, 19, 22).

La estreptolisina S es una hemolisina estable en presencia de oxígeno, no inmunogénica y ligada a la célula que puede lisar eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Se produce en presencia de suero y es la responsable de la β-hemólisis característica que se observa en el medio de agar sangre (10, 22).

La estreptolisina O es una hemolisina lábil al oxígeno capaz de lisar los eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células en cultivo. Se forman anticuerpos con facilidad frente a la estreptolisina O (anticuerpos anti-estreptolisina O “ASO”), una característica que los distingue de la estreptolisina S, y sirven para demostrar una infección reciente por estreptococos del grupo A (10, 22).

Las enzimas estreptocinasa A y B intervienen en la degradación del plasminógeno, con la consiguiente liberación de la proteína plasmina, que a su vez se encarga de la

degradación de la fibrina y el fibrinógeno con la lisis de los coágulos y depósitos de fibrina. Por tanto, estas enzimas pueden lisar los coágulos de sangre y los depósitos de fibrina y facilitar la rápida diseminación de *S. pyogenes* por los tejidos infectados (3, 22).

2.11 Epidemiología

Los *Centers for Disease Control and Prevention* estimaron que en el año 2005 se registraron aproximadamente 4,700 casos de enfermedad invasiva por *S. pyogenes* en EE. UU. Se observaron más de 129 casos de síndrome de shock tóxico estreptocócico (14, 22).

La incidencia de infecciones invasivas por *S. pyogenes* es más alta en bebés y en adultos mayores. Antes del empleo de la vacuna antivaricelosa, la varicela era el factor de predisposición más comúnmente identificado en niños con infección por *S. pyogenes* (19).

En general, la enfermedad por *S. pyogenes* se debe a cepas de adquisición reciente que causan infección de la faringe o de la piel antes de que se produzcan anticuerpos específicos o de que los microorganismos competidores sean capaces de proliferar (14, 22).

2.11.1 Transmisión de *S. pyogenes*

El patógeno se transmite de una persona a otra a través de gotitas respiratorias. El hacinamiento, como en el caso de las aulas y guarderías, incrementa la posibilidad de diseminación del microorganismo, en especial durante los meses de invierno (15, 22).

Las infecciones de tejidos blandos, se ven precedidas generalmente de una colonización inicial de la piel por *S. pyogenes*, después de la cual los microorganismos se introducen en los tejidos superficiales o profundos a través de una alteración de la barrera que constituye la piel (15, 22).

2.12 Enfermedades clínicas

Las infecciones invasivas por *S. pyogenes* pueden ser graves, pueden o no estar asociadas con un foco identificado de infección local, y pueden estar asociadas con el síndrome de shock tóxico estreptocócico (STSS) o fasceitis necrotizante. Luego de un traumatismo menor o no reconocido puede aparecer una infección grave (16, 19).

2.12.1 Fasceitis necrotizante

La fasceitis necrotizante (también conocida como gangrena estreptocócica) es una infección que se desarrolla en la zona profunda del tejido subcutáneo, se extiende a través de los planos de las fascias y se caracteriza por extensa destrucción de los músculos y el tejido adiposo (16, 22).

El microorganismo se introduce en el tejido a través de una solución de continuidad de la piel (p. ej. un pequeño corte o traumatismo, infección vírica con vesículas, quemadura, intervención quirúrgica) (16, 22).

Inicialmente hay evidencia de celulitis, después de la cual se forman flictendas y aparecen la gangrena y los síntomas sistémicos. La toxicidad sistémica, la insuficiencia multiorgánica y la muerte son características de esta enfermedad, por lo que es necesario un tratamiento médico precoz para salvar al paciente. A diferencia de lo que sucede con la celulitis, que se puede tratar con antibióticos, la fasceitis debe tratarse también de forma agresiva mediante el desbridamiento quirúrgico del tejido infectado (15, 22).

2.12.2 Síndrome de shock tóxico estreptocócico (STSS)

Aunque la incidencia de enfermedad grave por *S. pyogenes* ha disminuido de manera ininterrumpida tras la introducción del tratamiento antibiótico, esta tendencia modificó mucho a finales de los años ochenta, cuando se describieron infecciones con toxicidad multisistémica (17, 22).

Los pacientes afectados por este síndrome presentan al principio una inflamación de tejidos blandos en el lugar de la infección, asociado a dolor y síntomas inespecíficos, como fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos y diarrea. El dolor se suele intensificar a medida que la enfermedad progresá hasta provocar finalmente shock e insuficiencia multiorgánica (p. ej. riñón, pulmones, hígado y corazón), características iguales a las del síndrome del shock estafilocócico. Sin embargo, los pacientes con enfermedad estreptocócica sufren bacteriemia y la mayoría tiene fasceitis necrotizante (17, 22,29).

El STSS también puede estar asociado con infecciones invasivas, tales como bacteriemia, neumonía, empiema pleural, osteomielitis, piartrosis o endocarditis (19).

Aunque los sujetos de cualquier edad son susceptibles a padecer el STSS, los pacientes con ciertas entidades presentan un riesgo más elevado, como aquellos con infección por VIH, cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar o cardíaca, infección por el virus de la varicela zóster, así como los adictos a drogas vía parenteral y los alcohólicos. Las cepas de *S. pyogenes* responsables de este síndrome son diferentes de las cepas que producen faringitis, ya que la mayoría de las primeras corresponde a los serotipos M 1 o 3 y muchas de ellas se rodean de prominentes cápsulas mucopolisacáridas de ácido hialurónico (cepas mucoides). La producción de exotoxinas pirógenas, en especial de SpeA y SpeC, constituye otra característica destacada de este grupo de microorganismos (15, 22,29).

2.12.3 Bacteriemia

S. pyogenes es uno de los estreptococos β -hemolíticos aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos. Estos arrojan resultados positivos para este microorganismo en casi todos los pacientes aquejados de fasceitis necrotizante y síndrome de shock tóxico; la mortalidad de este grupo de sujetos se aproxima al 40% (22,28).

2.13 Diagnóstico

2.13.1 Microscopia

La tinción de Gram de las muestras de los tejidos afectados se puede utilizar con el fin de elaborar un diagnóstico rápido y preliminar de las infecciones. La detección de los cocos grampositivos agrupados en parejas o en cadenas asociados a leucocitos es relevante debido a que los estreptococos no suelen colonizar la superficie cutánea (17, 22).

2.13.2 Cultivo

Estos microorganismos se recuperan con facilidad a partir de cultivos tisulares y hemocultivos procedentes de pacientes aquejados de fasceitis necrotizante. Se pueden añadir antibióticos (p. ej. trimetroprim-sulfametoxazol) a las placas de agar sangre con el fin de inhibir el crecimiento de la microflora bacteriana (22).

2.13.3 Identificación

S. pyogenes se identifica de forma definitiva mediante la demostración del carbohidrato específico de grupo. La distinción entre *S. pyogenes* y otras especies de estreptococos mediante el antígeno A específico de grupo se puede determinar por su susceptibilidad a bacitracina o por la presencia de la enzima L-pirrolidinil-amilidasa (PYR) (17, 22).

2.13.4 Detección de anticuerpos

Los pacientes con enfermedad por *S. pyogenes* tienen anticuerpos frente a varias enzimas específicas. Aunque los anticuerpos que se generan frente a la proteína M desempeñan una destacada función para mantener la inmunidad, estos anticuerpos aparecen tardíamente en la evolución clínica de la enfermedad y son específicos de tipo. Al contrario de la determinación de los anticuerpos frente a la estreptolisina O, sin embargo, estos son solamente útiles para confirmar el diagnóstico de fiebre

reumática o glomerulonefritis aguda derivadas de una infección estreptocócica faríngea reciente (22).

2.14 Tratamiento

S. pyogenes es muy sensible a la penicilina. En los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina se puede usar eritromicina o una cefalosporina. Sin embargo, este tratamiento carece de eficacia en las infecciones mixtas en las que está implicado *S. aureus*, en cuyo caso el tratamiento debe incluir oxacilina o vancomicina (19, 22).

Los nuevos macrólidos (azitromicina, claritromicina) no son más eficaces que la eritromicina, mientras que las resistencias o la mala respuesta clínica han limitado la utilidad de las tetraciclinas o las sulfonamidas (15, 22).

En los sujetos aquejados de infecciones graves de tejidos blandos se deben iniciar de manera precoz maniobras de drenaje y desbridamiento quirúrgico agresivo (22).

Si se sospecha de fasceitis necrotizante, es fundamental la inmediata exploración quirúrgica o una biopsia para identificar la infección en tejidos profundos que debe desbridarse de inmediato (19).

En el síndrome de shock tóxico es fundamental una agresiva sustitución de líquidos y el control de la insuficiencia respiratoria y cardíaca, si las hubiera, y un agresivo desbridamiento quirúrgico de cualquier infección por *S. pyogenes* profundamente enraizada (19,30).

Como los síndromes de shock tóxico por *S. pyogenes* y por *S. aureus* son difíciles de distinguir clínicamente, la terapia antimicrobiana inicial debe incluir un agente antiestafilocócico y un agente antimicrobiano inhibidor de la síntesis de proteínas, como clindamicina. La adición de clindamicina es más eficaz que la penicilina sola para tratar las infecciones por *S. pyogenes* bien establecidas. La terapia intravenosa debe continuar hasta que el paciente este afebril y hemodinámicamente estable y los

cultivos de sangre sean negativos. La duración total de la terapia se basa en la duración dispuesta para el sitio primario de infección (19,30).

El uso de inmunoglobulina intravenosa se puede tener en cuenta como terapia adjunta del STSS o de la fasceitis necrotizante si el paciente estuviera gravemente enfermo, si bien no se han realizado ensayos aleatorizados para evaluar su eficacia. Se han utilizado varios regímenes, incluyendo de 150 a 400 mg/kg por día durante 5 días, o una dosis única de entre 1 y 2 g/kg, pero se desconoce el régimen óptimo (16, 19)

III. OBJETIVOS

3.1 General

Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos con infecciones invasivas causadas por Estafilococo aureus, Estreptococo pyogenes, y Estafilococos coagulasa negativos.

3.2 Específicos

- 3.2.1 Establecer sexo, edad, procedencia, escolaridad de padres e índice de hacinamiento.
- 3.2.2 Calcular la frecuencia de las infecciones invasivas causadas por Estafilococo aureus, Estreptococo pyogenes, y Estafilococos coagulasa negativos.
- 3.2.3 Establecer condiciones predisponentes y tratamiento farmacológico previo.
- 3.2.4 Determinar la letalidad de las infecciones invasivas por Estafilococo aureus, Estreptococo pyogenes, y Estafilococos coagulasa negativos.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de investigación

Estudio descriptivo observacional de corte transversal prospectivo

4.2 Población y muestra

4.2.1 Población

Pacientes de 0 a 15 años con infecciones invasivas por *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos* y *Streptococcus Pyogenes* atendidos en el departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del IGSS entre las fechas del 1 de noviembre 2015 al 30 de junio 2017.

4.2.2 Muestra

No se realizó marco muestral, debido a que se tomó por conveniencia a todos los pacientes de 0 a 15 años con infecciones invasivas por *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos* y *Streptococcus Pyogenes* atendidos en el departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del IGSS entre las fechas del 1 de noviembre 2015 al 30 de junio 2017.

4.3 Unidad de análisis

4.3.1 Unidad primaria de muestreo

Pacientes de 0 a 15 años ingresados en el Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en los meses del 1 de noviembre del 2015 al 30 de junio del año 2017

4.3.2 Unidad de análisis

Datos obtenidos en los registros clínicos de los pacientes hospitalizados en los encamamientos del departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en los meses del 1 de noviembre del 2015 al 30 de junio del año 2017.

4.3.3 Unidad de información:

Registros clínicos de los pacientes de 0 a 15 años hospitalizados en los encamamientos del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en los meses del 1 de noviembre del 2015 al 30 de junio del año 2017.

4.4 Selección de los sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 15 años
- Presencia de infección invasiva por *Staphylococcus Aureus* (Anexo # 2)
- Presencia de infección invasiva por *Streptococcus Pyogenes*.(Anexo # 3)
- Presencia de infección invasiva por *Staphylococcus coagulasa negativos*

4.4.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que abandonaron asistencia médica.
- Pacientes que adquirieron infección por *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos* o *Streptococcus Pyogenes* de forma intrahospitalaria

4.5 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA				
Sexo	Diferencia biológica entre hombres y mujeres, basada en sus caracteres sexuales (31).	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa Dicotómica	Hombre Mujer
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento (32).	Dato obtenido de la papeleta.	Cuantitativa De razón	Años
Lugar de origen	Lugar de donde procede originalmente una persona (33).	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa Nominal	Departamento
Nivel de escolaridad en padres	Grado promedio de escolaridad, nos permite determinar el nivel de educación en una población determinada (34).	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa Nominal	Analfabeta Primaria Secundaria Diversificado Universitario
Índice de hacinamiento	Se define como la relación de personas habitando una vivienda dentro del número de dormitorios en la vivienda. Interpretándose como: <2.4: sin hacinamiento 2.5-4.9: hacinamiento medio	Dato obtenido de la papeleta	Cuantitativa De razón	Sin hacinamiento Hacinamiento medio Hacinamiento Crítico

	>5: hacinamiento crítico			
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA				
Infección invasiva estafilocócica	Se considera una infección sistémica ocasionada por <i>Staphylococcus aureus</i> , la cual representa una elevada morbitmortalidad (37).	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa Nominal	Hallazgos clínicos (ver anexo 2) + aislamiento de <i>S. aureus</i> en hemocultivo, uroculivo, cultivo de secreción o aspirado orotraqueal
Infección invasiva estreptocócica	Se considera una infección sistémica ocasionada por <i>Streptococcus pyogenes</i> , la cual representa una elevada morbitmortalidad (37).	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa Nominal	Hallazgos clínicos (ver anexo 3) + aislamiento de <i>S. pyogenes</i> en hemocultivo, uroculivo, cultivo de secreción o aspirado orotraqueal
Enfermedad subyacente	Enfermedad principal, que origina los signos y síntomas (38)	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa Nominal	Varicela Impétigo Escarlatina Dermatitis de contacto Dermatitis atópica Prurigo por insectos Desnutrición
Solución de la continuidad en piel	Pérdida de continuidad en piel a consecuencia de agresión tisular, aumentando el riesgo de infección y de lesión a otros órganos y tejidos subyacentes (39).	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa Nominal	Quemaduras Abrasiones en piel Hipodermia

Procedimiento invasivo previo extrahospitalario	Procedimiento que se vale de una o varias técnicas médicas que invaden el cuerpo, con un fin diagnóstico o terapéutico (40).	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa Nominal	-Ventilación mecánica -Catéter venoso central -Catéter percutáneo -Catéter urinario -Punción lumbar -Tubo intercostal -Toracentesis
Tratamientos farmacológicos previos extrahospitalarios	Conjunto de terapias farmacológicas, cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa Nominal	Antibioticoterapia Corticoesteroides Inmunoglobulinas intravenosas

4.6 Técnica, procedimiento e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1 Técnicas:

El estudio fue efectuado por medio de boleta de recolección de datos, para lo cual fué elaborado el Instrumento de recolección de datos que consistió en una boleta con las variables del estudio (ver anexo No. 1)

4.6.2 Procedimientos

Se inició con la preparación y estandarización del instrumento, luego se realizó la selección de casos por medio de la revisión de expedientes clínicos, los cuales fueron incluidos en la investigación de acuerdo a los criterios de inclusión o exclusión establecidos. Posteriormente se procedió a la recolección de datos para su procesamiento y tabulación. Por último, se realizó un análisis y discusión de resultados, obteniendo de esta manera las principales conclusiones y recomendaciones del estudio, respondiendo a los objetivos de la investigación.

4.6.3 **Instrumentos**

Los datos fueron obtenidos de los expedientes médicos registrados y archivados en el Hospital General de Enfermedades. El instrumento de recolección que se utilizó fue elaborado en base a los objetivos planteados, el mismo fue titulado: “*Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con infecciones invasivas causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos* y *Streptococcus pyogenes**” (ver anexo 8.1 No. 1).

La ficha clínica que se utilizó, se encuentra conformada por dos partes: en la primera parte se incluyeron las características epidemiológicas del paciente y en la segunda parte se incluyeron los diagnósticos del paciente y sus características clínicas (ver anexo no. 1).

Previo al inicio de la recolección de datos se realizó una estandarización del instrumento de recolección de datos. Se seleccionaron 10 expedientes médicos, los cuales fueron utilizados para llenar el instrumento. Se observaron las dificultades del instrumento y además se midió el tiempo promedio de llenado del instrumento. Posterior a ello se corrigieron los errores encontrados en el mismo.

Parte 1: Características epidemiológicas del paciente

- Sexo
- Edad
- Lugar de origen
- Nivel de escolaridad en padres
- Hacinamiento

Parte 2: Características clínicas del paciente

- Infección invasiva estafilocócica
- Infección invasiva estreptocócica
- Enfermedad subyacente
- Solución de continuidad en piel
- Procedimiento invasivo previo extrahospitalario
- Tratamientos farmacológicos previos extrahospitalarios

4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Plan de procesamiento

Los resultados obtenidos con el instrumento de recolección se tabularon, luego se procedió a ingresar los datos obtenidos a una base de datos en el Software Microsoft Excel 2010, para el posterior análisis de las variables del estudio, de acuerdo a los objetivos de investigación.

4.7.2 Plan de análisis

Luego de obtener los datos, se estableció la presencia de infección invasiva estreptocócica o estafilocócica y se buscó su asociación con las características epidemiológicas y clínicas de los paciente, para ello se utilizaron variables cualitativas (dicotómicas y nominales) y cuantitativas (de razón); que finalmente se representaron en porcentajes, proporciones y tasas.

De igual forma se estimó la frecuencia de las infecciones por *S. pyogenes*, *S. aureus* y *S. coagulasa negativos* de la siguiente forma: número total de pacientes con infección invasiva por *S. pyogenes*, *S. aureus* y *S. coagulasa negativos* entre las fechas de 1 de enero 2016 a 30 de junio 2017

También se determinó la tasa de letalidad, de la siguiente forma:

$$\frac{(\# \text{ de pacientes fallecidos por infección por } S. \text{ pyogenes, } S. \text{ aureus y } S. \text{ coagulasa negativos entre 1 de enero 2016 a 30 de junio 2017})}{(\# \text{ pacientes con infección por } S. \text{ pyogenes, } S. \text{ aureus y } S. \text{ coagulasa negativos entre 1 de enero 2016 a 30 junio 2017})} \times 100$$

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Alcances

En Guatemala, en el Hospital General de Enfermedades, en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social no existen estudios previos sobre el tema, por lo que al realizar el estudio se logró realizar una caracterización clínica y epidemiológica de las infecciones bacterianas invasivas por *S. aureus*, *S. coagulasa negativos* y *S. pyogenes*.

4.8.2 Limites

El estudio se limita a la población de 0 a 15 años beneficiaria que ingresó al Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

Los datos obtenidos fueron completamente confidenciales y se utilizaron únicamente con fines prácticos para cumplir los objetivos del trabajo de investigación.

Debe recalcarse que los pacientes incluidos dentro del estudio no se vieron afectados directa ni indirectamente, ya que en ningún momento se realizaron intervenciones ni procedimientos de tipo experimentales, por ser estudio categoría I.

De los datos obtenidos, no se dieron a conocer nombres ni registros de los participantes a otra institución fuera de los involucrados, siendo estos: Comité de Investigación del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Comité de Docencia e Investigación de la Universidad de San Carlos y autoridades competentes del Hospital General de Enfermedades.

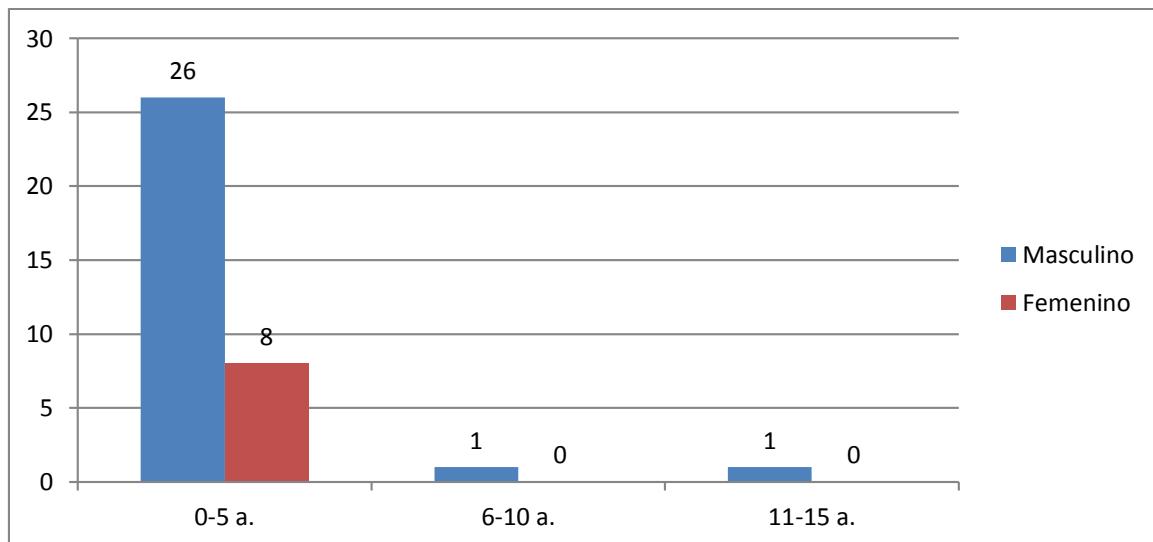
V. RESULTADOS

Tabla No. 1
“Distribución de pacientes por edad y sexo”

Grupo de Edad	Sexo				TOTAL	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
0-5 años	26	72.22	8	22.22	34	94.44
6-10 años	1	2.78	0	0	1	2.78
11-15 años	1	2.78	0	0	1	2.78
Total	28	77.78	8	22.22	36	100

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No.1
“Distribución de pacientes por edad y sexo”



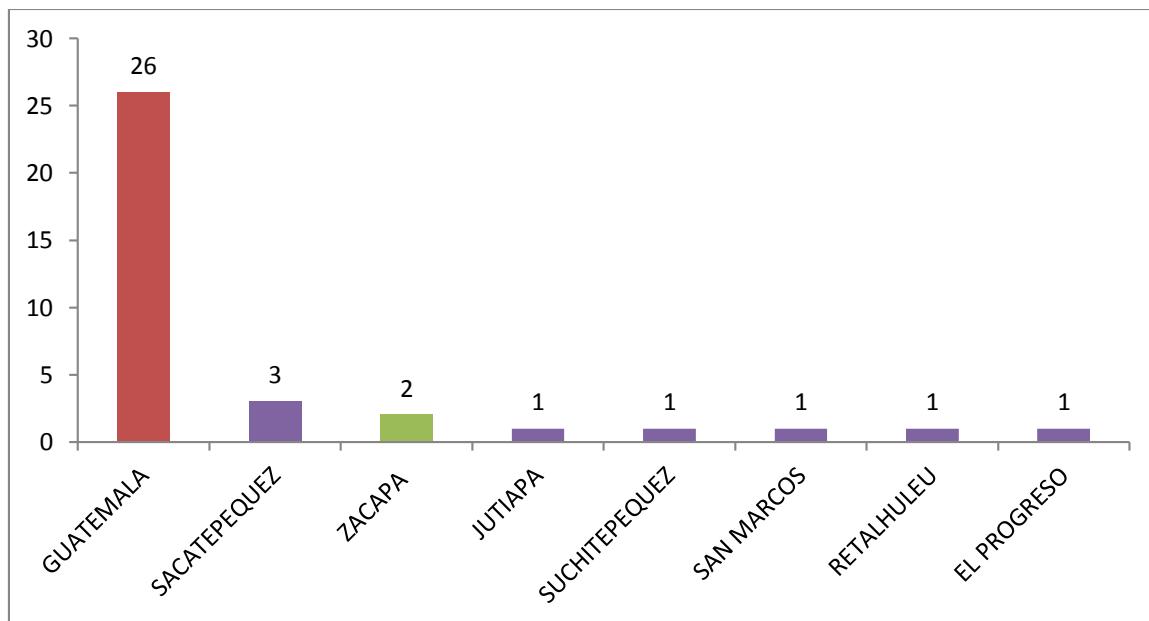
Fuente: Tabla No. 1

Tabla No. 2
“Distribución de pacientes según procedencia”

PROCEDENCIA	NÚMERO	PORCENTAJE
Guatemala	26	72.22%
Sacatepéquez	3	8.33%
Zacapa	2	5.55%
Jutiapa	1	2.78%
Suchitepéquez	1	2.78%
San Marcos	1	2.78%
Retalhuleu	1	2.78%
El Progreso	1	2.78%
TOTAL	36	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No. 2
“Distribución de pacientes según procedencia”



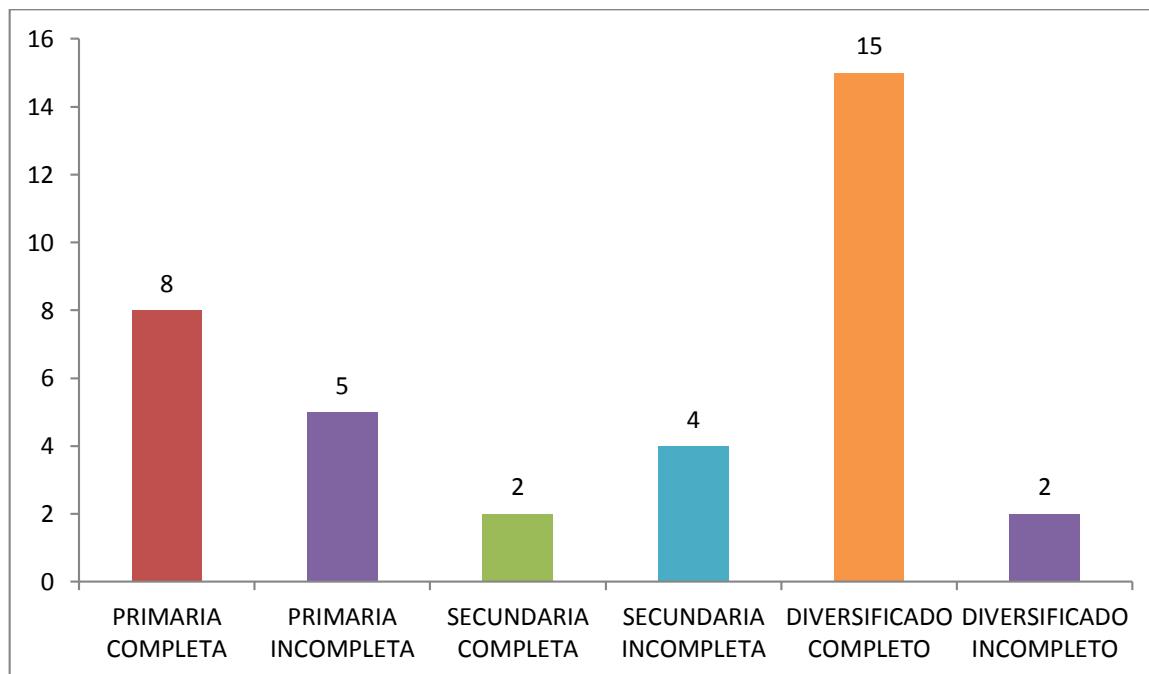
Fuente: Tabla No. 2

Tabla No. 3
“Distribución de pacientes según escolaridad de padres”

ESCOLARIDAD	NÚMERO	PORCENTAJE
Analfabetas	0	0%
Primaria completa	8	22.22%
Primaria incompleta	5	13.88%
Secundaria completa	2	5.56%
Secundaria incompleta	4	11.11%
Diversificado completo	15	41.67%
Diversificado incompleto	2	5.56%
Universitario completo	0	0%
TOTAL	36	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No. 3
“Distribución de pacientes según escolaridad de padres”



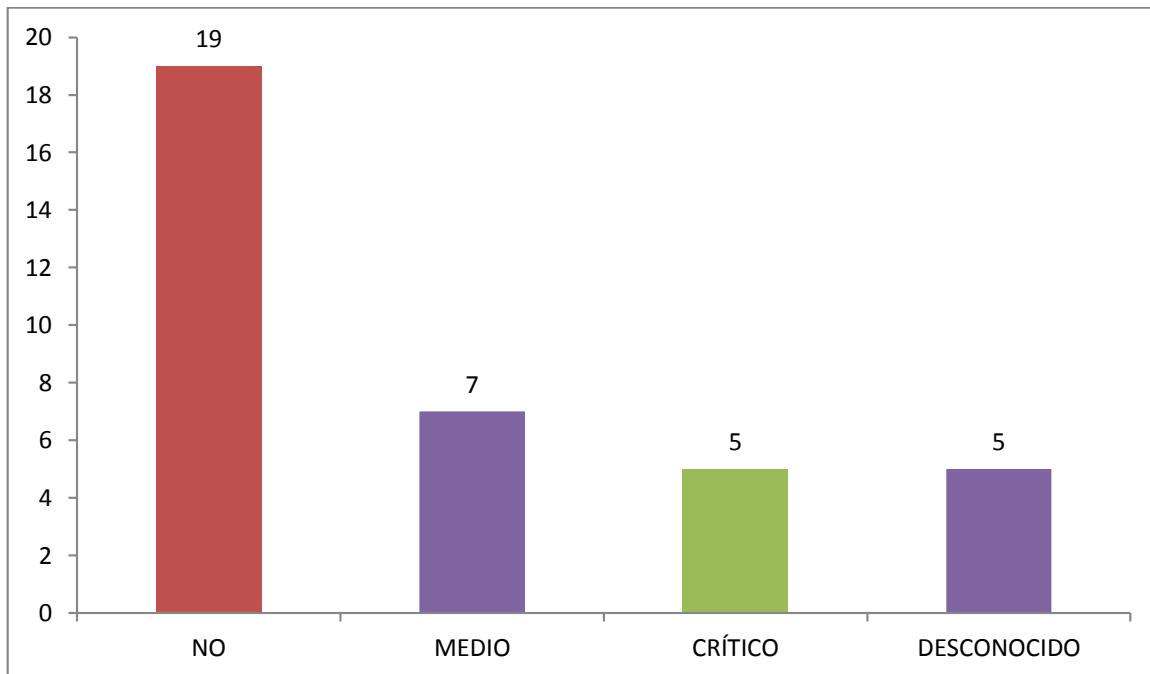
Fuente: Tabla No. 3

Tabla No. 4
“Distribución de pacientes por índice de hacinamiento”

ÍNDICE DE HACINAMIENTO	NÚMERO	PORCENTAJE
No	19	52.78%
Medio	7	19.44%
Crítico	5	13.89%
Desconocido	5	13.89%
TOTAL	36	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No. 4
“Distribución de pacientes por índice de hacinamiento”



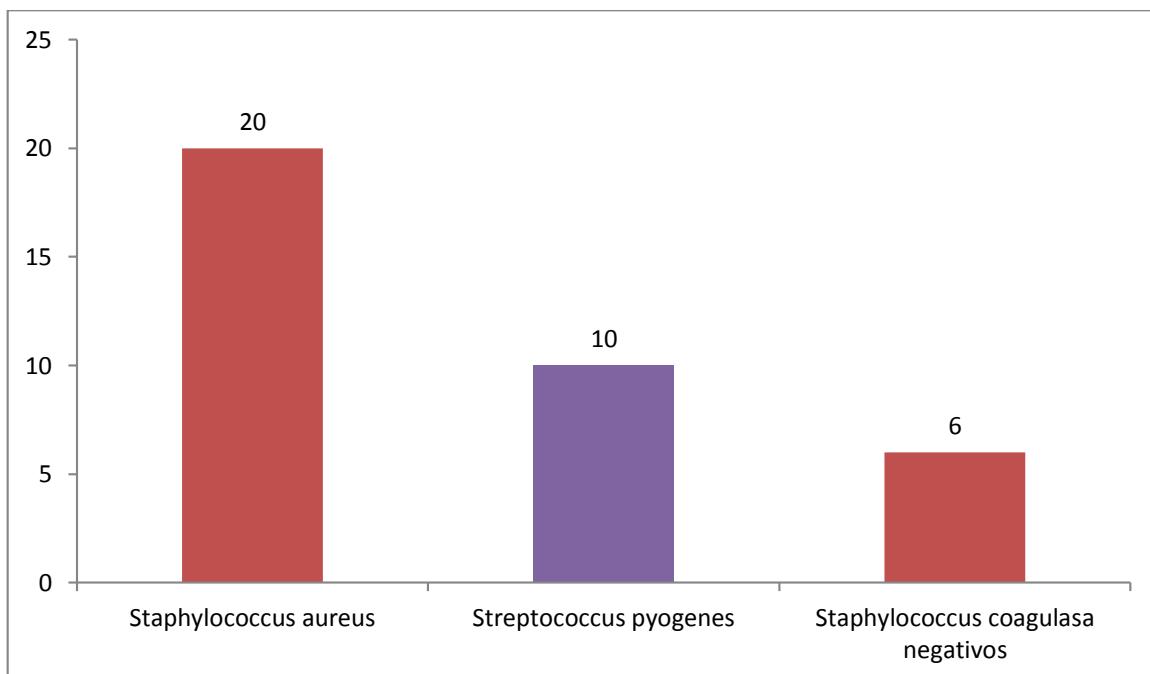
Fuente: Tabla No. 4

Tabla No. 5
“Distribución según microorganismo causal”

MICROORGANISMO CAUSAL	NÚMERO	PORCENTAJE
Staphylococcus aureus	20	58.33%
Streptococcus pyogenes	10	25.00%
Staphylococcus coagulasa negativos	6	16.67%
TOTAL	36	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No. 5
“Distribución según microorganismo causal”



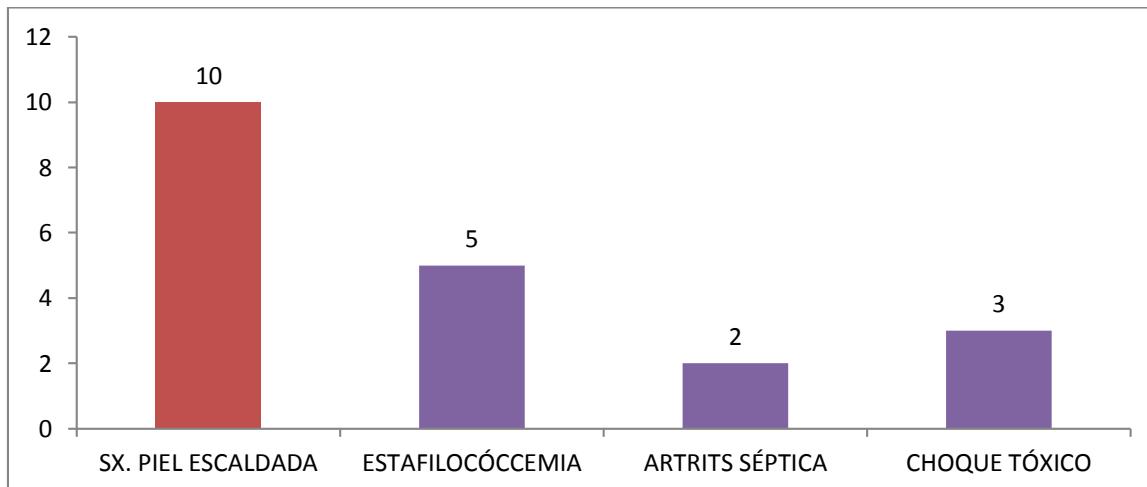
Fuente: Tabla No. 5

Tabla No. 6
“Presentación clínica de las infecciones invasivas por *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos* y *Streptococcus Pyogenes*”

VARIABLE	PRESENTACIÓN CLÍNICA	NÚMERO	PORCENTAJE
Staphylococcus Aureus	Síndrome de piel escaldada	10	27.78%
	Estafilococcemia	5	13.89%
	Choque tóxico	3	8.33%
	Artritis séptica	2	5.56%
Staphylococcus coagulasa negativos	Endocarditis	6	16.67%
Streptococcus Pyogenes	Varicela impetiginizada	8	22.22%
	Estreptococcemia	1	2.78%
	Fasceitis necrotizante	1	2.78%
TOTAL		36	100%

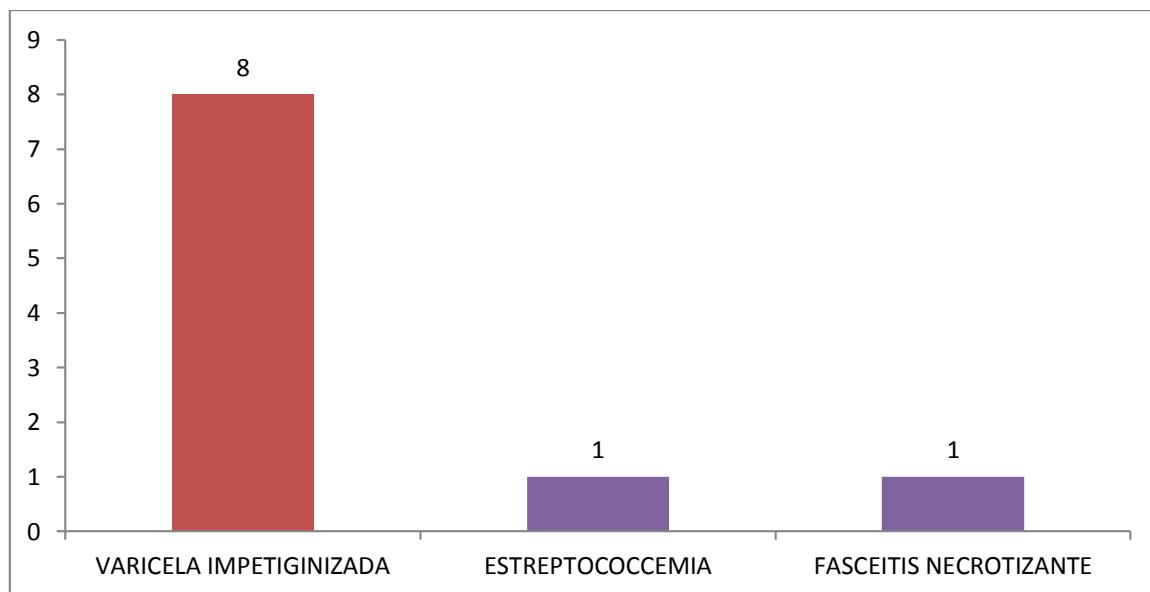
Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No. 6
“Presentación clínica de la infección invasiva por *Staphylococcus Aureus*”



Fuente: Tabla No. 6

Gráfica No. 7
“Presentación clínica de la infección invasiva por *Streptococcus Pyogenes*”



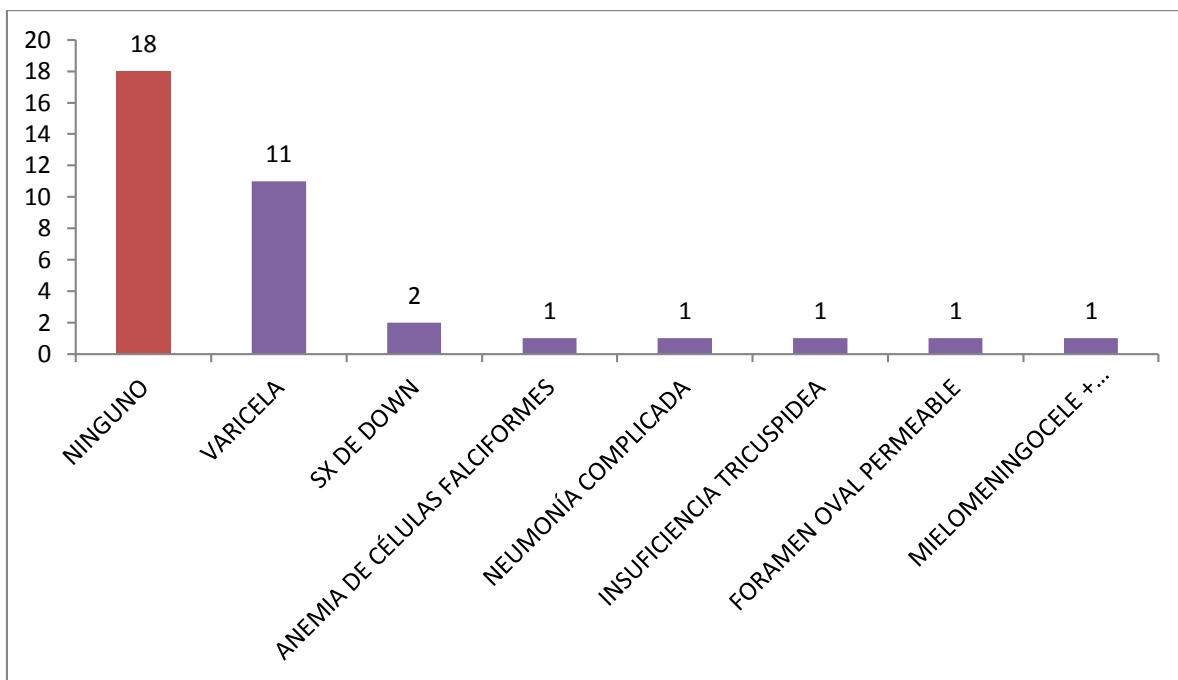
Fuente: Tabla No. 6

Tabla No. 7
“Diagnósticos asociados”

PATOLOGÍAS	NÚMERO	PORCENTAJE
Varicela	11	30.56%
Síndrome de Down	2	5.56%
Anemia de células falciformes + esplenectomía	1	2.78%
Neumonía complicada	1	2.78%
Insuficiencia tricúspidea leve	1	2.78%
Foramen oval permeable	1	2.78%
Mielomeningocele e hidrocefalia	1	2.78%
Ninguno	18	50.00%
TOTAL	36	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No. 8
“Diagnósticos asociados”



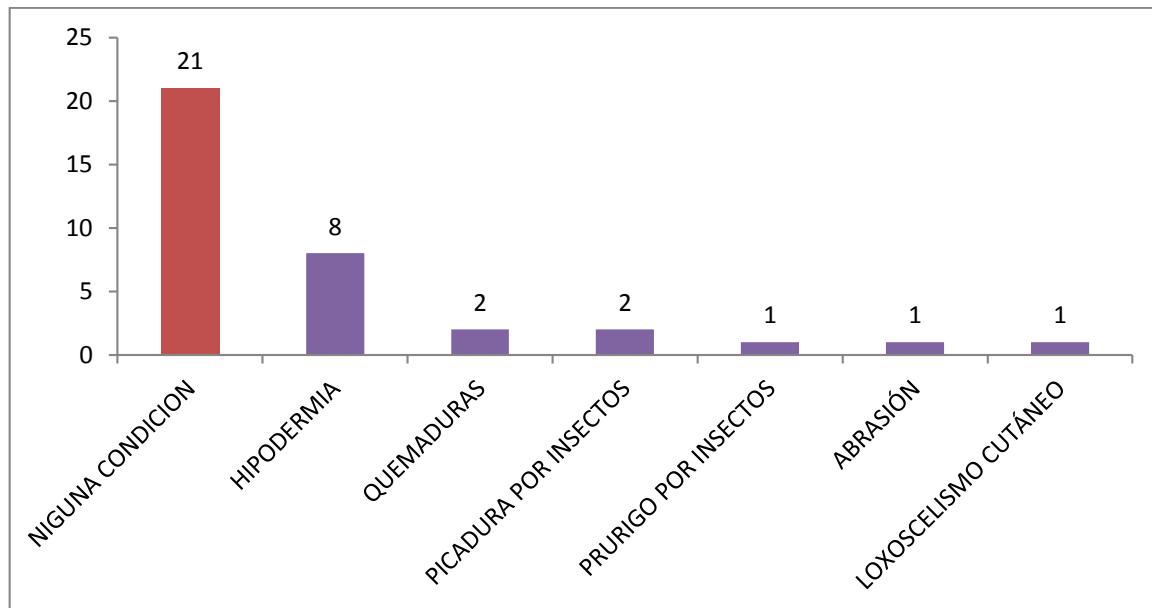
Fuente: Tabla No. 7

Tabla No. 8
“Condiciones predisponentes por solución de continuidad en piel”

SOLUCION DE CONTINUIDAD EN PIEL	NÚMERO	PORCENTAJE
Hipodermia	8	22.22%
Quemaduras	2	5.56%
Picadura por insecto	2	5.56%
Prurigo por insectos	1	2.78%
Abrasión	1	2.78%
Loxoscelismo cutáneo	1	2.78%
Ninguna condición	21	58.33%
TOTAL	36	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No. 9
“Condiciones predisponentes por solución de continuidad en piel”



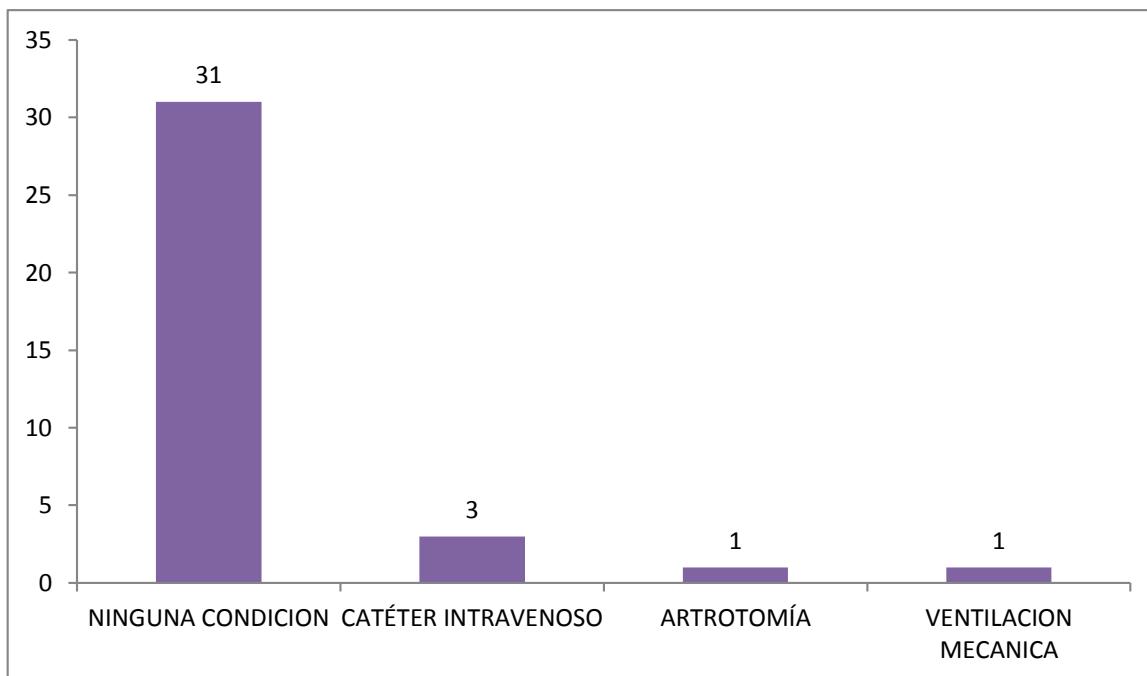
Fuente: Tabla No. 8

Tabla No. 9
“Condiciones predisponentes por procedimientos en otros hospitales”

PROCEDIMIENTOS EN OTROS HOSPITALES	NÚMERO	PORCENTAJE
Catéter intravenoso	3	8.33%
Artrotomía	1	2.78%
Ventilación mecánica	1	2.78%
Ninguna condición	31	86.11%
TOTAL	36	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No. 10
"Condiciones predisponentes por procedimiento extrahospitalario"



Fuente: Tabla No. 9

Tabla No. 10
"Tratamiento farmacológico previo al ingreso"

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	NÚMERO	PORCENTAJE
Antibioticoterapia	15	34.00%
Corticoesteroides	2	4.54%
Otros	15	34.00%
Ninguno	12	27.27%
TOTAL	44	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Tabla No. 11

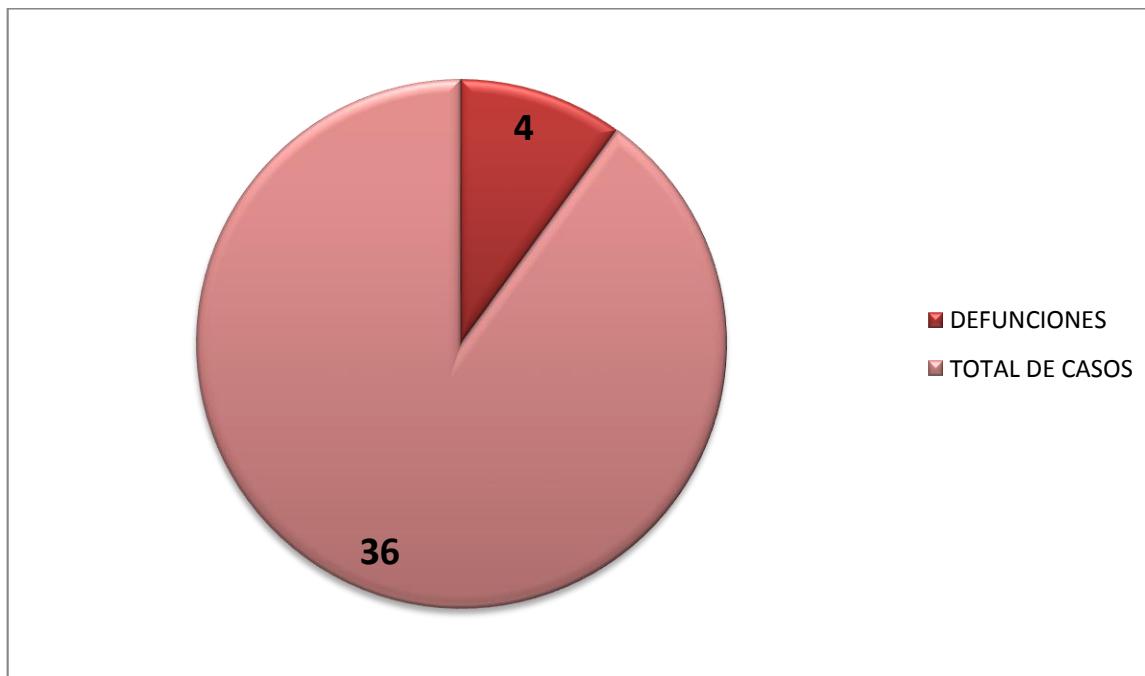
“Tasa de letalidad para infecciones invasivas por *S. aureus*, *S. coagulasa negativos* y *S. pyogenes*”

Número de defunciones por infecciones invasivas por <i>S. aureus</i> , <i>S. coagulasa negativos</i> y <i>S. pyogenes</i>	Total de casos con infecciones invasivas por <i>S. aureus</i> , <i>S. coagulasa negativos</i> y <i>S. pyogenes</i>	Tasa de letalidad diciembre 2015 a junio 2017
4	36	11.11%

Fuente: Boleta de recolección de datos, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Gráfica No. 11

“Tasa de letalidad para infecciones invasivas por *S. aureus*, *S. coagulasa negativos* y *S. pyogenes*”



Fuente: Tabla No. 11

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

En el presente estudio se obtuvo un total de 36 pacientes con diagnóstico de Infecciones Invasivas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos* y *Streptococcus pyogenes*. Con estos datos se identificaron las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones, se calculó su frecuencia, secuelas funcionales y se determinó su letalidad.

Como se puede observar en la Tabla No. 1, hubo predominio del sexo masculino con un (77.78%), en una proporción 4:1 con respecto al sexo femenino, de igual manera se identificó que el rango de edad del 94.44% de pacientes se encontró entre los 0 a 5 años. A pesar de que en la literatura se presenta una distribución similar en la incidencia de infecciones para sexo femenino y masculino, en este estudio se identifica una elevada incidencia por el sexo masculino, sin embargo, la muestra del presente estudio es pequeña para su representatividad (1). El rango de mayor edad entre 0 a 5 años se correlaciona con el grupo poblacional pediátrico más propensos a adquirir infecciones por falta de maduración y desarrollo en el sistema inmunitario (4).

El mayor porcentaje de pacientes tuvo como procedencia el departamento de Guatemala (72.22%), lo cual probablemente se deba a que es la población con mayor acceso a servicios de salud y por la ubicación del hospital.

Con respecto al grado de escolaridad en padres, todos los padres fueron alfabetos, con una distribución mayor para diversificado completo (41.67%), así mismo ningún padre con escolaridad universitaria, hallazgo a considerar para capacidad de reconocimiento de signos de peligro para enfermedades infecciosas y abordaje extrahospitalario de las mismas.

Se identificó un porcentaje importante para índices de hacinamientos medio (19.44%) y crítico (13.89%), los cuales representan un factor de riesgo para la proliferación de enfermedades infecciosas invasivas (3).

Del total de infecciones invasivas, hubo una predilección por infecciones por *Staphylococcus aureus* con un 58.33%, seguido por *Streptococcus pyogenes* con un 25.00% y por ultimo *Staphylococcus coagulasa negativos* con un 16.67%. Esto probablemente se deba a que *Staphylococcus aureus* se transmite con mayor frecuencia por contacto directo en entornos comunitarios y además de ello esté coloniza la piel y las membranas mucosas en un 30% a 50% de la población pediátrica (1). Se debe tomar en cuenta que *Streptococcus pyogenes* es

más susceptible al uso de antibioticoterapia previa y por ello puede no aislarse en medios de cultivos (6).

La principal presentación clínica de infección invasiva que se encontró asociada a *Staphylococcus aureus*, con un 50% fue Síndrome de piel escaldada, la cual según la literatura y este estudio presenta predilección por pacientes menores de 5 años con aumento de incidencia en meses calurosos. Se debe tomar en cuenta que esta afección a pesar de tener buen pronóstico y que en la mayoría de casos se logra resolución en aproximadamente 10 días; amerita además de antibioticoterapia, medidas de soporte como lo son: aporte adecuado de líquidos, analgesia y medidas de aislamiento (5).

Se documentaron seis casos de endocarditis, aislándose en medios de hemocultivo como agentes etiológicos *staphylococcus coagulasa negativos* (*Epidermidis* y *Haemolyticus*), los cuales según la literatura representan un 12% de casos de endocarditis. Sin embargo, se sabe que estos agentes etiológicos son comensales en piel, por lo tanto, es importante realizar una adecuada asepsia y antisepsia al tomar las muestras de dichos cultivos, para no obtener falsos positivos (3).

Se encontraron asociadas al desarrollo de estas infecciones enfermedades subyacentes, con predilección para Varicela, con un 30.56%; la cual al igual que en la literatura se asocia como factor de riesgo para desarrollo de infecciones estreptocócicas invasivas por pérdida en solución de continuidad en piel. También se encontró asociación con Síndrome de Down (5.56%), el cual representa factor de riesgo para desarrollo de enfermedades infecciosas invasivas por déficit a nivel de inmunidad celular y humoral (3). Se identificó un caso con anemia de células falciformes y esplenectomía, representado un 2.78% del total, lo cual representa mayor riesgo para contraer infecciones graves; en especial por bacterias encapsuladas (4). Además, se asoció como enfermedad de base, un caso de neumonía complicada con un 2.78%, hallazgo importante debido a que dentro de los principales microorganismos etiológicos de esta patología se encuentran *Staphylococcus Aureus* y *Streptococcus Pyogenes*, los cuales por diseminación hematogena pueden asociarse con infecciones invasivas (6). Se encontraron dos casos de patología cardíaca de base, insuficiencia tricúspidea y foramen oval permeable, asociados a endocarditis; hallazgo importante debido a que el 70% de estos casos se asocian con cardiopatías congénitas (10).

La solución en continuidad de piel se encontró asociada al desarrollo de estas infecciones invasivas, con predilección por hipodermias en un 22.22%; también se asoció a quemaduras en un 5.56%, abrasiones (lesiones en piel por trauma, impétigos), prurigo por insectos y loxoscelismo cutáneo en un 2.78%. Las cuales representan un factor de riesgo importante por pérdida de barrera protectora de piel para adquirir infecciones, considerando además que estas bacterias son colonizantes de la microbiota natural del ser humano (1)

Los únicos procedimientos invasivos previos extrahospitalarios que se encontraron fueron catéter intravenoso en un 8.33%, artrotomía en un 2.78% y ventilación mecánica un 2.78%; los cuales representan un factor de riesgo para la invasión bacteriana directa a la circulación sistémica.

Se encontró un 34% de casos asociados con uso de antibioticoterapia previa extrahospitalaria, documentándose aminopenicilinas, penicilinas sintéticas, cefalosporinas de segunda y tercera generación; representando ello un factor de riesgo importante para el desarrollo de cepas multiresistentes a nivel comunitario y con ello, mayor agresividad de las mismas para desencadenar infecciones invasivas (6).

Durante las fechas que se estudió a estos pacientes (1 de noviembre 2015 al 30 de junio 2017) se encontró una tasa de letalidad del 11.11%, representada por cuatro casos de choque tóxico estafilocócico. En asociación con los datos reportados en Red Book 29^a edición, avalado por la Academia Americana de Pediatría, la principal causa de letalidad asociada a las infecciones bacterianas invasivas está representada al igual que en este estudio por el síndrome de choque tóxico, aunque con una tasa de letalidad menor, representada por un 5%, que finalmente progresó a falla multiorgánica sistémica (19). Se debe tomar en cuenta que según la literatura un 15% de estas infecciones progresó a enfermedad invasiva grave; siendo unas de las principales causas de enfermedades infecciosas relacionadas con morbilidad a nivel mundial y además a nivel de esta institución según estadísticas previas obtenidas en el servicio de Infectología Pediátrica durante el año 2014 se presentaron 32 casos, de los cuales se obtuvo una tasa de letalidad del 32%, dentro de las cuales las principales causas se asociaron a choque séptico, choque tóxico y falla orgánica múltiple.

6.1 Conclusiones

- 6.1.1 Se presentó predilección por el sexo masculino en una proporción 4:1 y por el grupo de edad de 0 a 5 años con un 94.44%. Así mismo el mayor porcentaje de pacientes tuvo como procedencia el departamento de Guatemala (72.22%), todos los padres fueron alfabetas y en su mayoría con diversificado completo (41.67%); se identificó un porcentaje importante para índices de hacinamiento medio (19.44%) y crítico (13.89%).
- 6.1.2 Del total de infecciones invasivas, se presentó mayor frecuencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* con un 58.33%, seguido por *Streptococcus pyogenes* con un 25% y por ultimo *Staphylococcus coagulasa negativos* con un 16.67%. La principal presentación clínica de infección invasiva que se encontró asociada a *Staphylococcus aureus*, con un 50% fue Síndrome de piel escaldada; seguidamente endocarditis por *Staphylococcus coagulasa negativos* (100%) y varicela impetiginizada (80%) por *Streptococcus pyogenes*.
- 6.1.3 Se encontró asociado al desarrollo de estas infecciones enfermedades subyacentes, con predilección para Varicela, con un 30.56%. Así mismo se encontraron casos de Síndrome de Down (5.56%), anemia de células falciformes y esplenectomía (2.78%), neumonía complicada (2.78%), foramen oval permeable (2.78%) e insuficiencia tricúspide (2.78%).
- 6.1.4 La solución en continuidad de piel se encontró asociada al desarrollo de estas infecciones invasivas en un 36%, con predilección por hipodermias en 8 casos (22.22%); seguido de quemaduras en un 5.56%, abrasiones (lesiones en piel por trauma, impétigos), prurigo por insectos y loxoscelismo cutáneo en un 2.78%. Así mismo, los únicos dos procedimientos invasivos previos extrahospitalarios que se encontró fueron catéter intravenoso en un 8.33%, artrotomía y ventilación mecánica en un 2.78% cada uno.
- 6.1.5 Se identificó un 34% de casos asociados con uso de antibioticoterapia previa extrahospitalaria, documentándose aminopenicilinas, penicilinas sintéticas, cefalosporinas de segunda y tercera generación.

6.1.7 Se documentó una tasa de letalidad del 11.11% de la población estudiada, representada por cuatro casos de choque tóxico estafilocócico documentándose el primero en marzo del 2016, el segundo en enero 2017 y los dos últimos en mayo 2017.

6.2 Recomendaciones

6.2.1 **Al Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades y al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.**

Se recomienda continuar realizando la búsqueda activa de casos de estas infecciones bacterianas invasoras por su alta mortalidad a nivel mundial e institucional.

6.2.2 Se indica identificar a los pacientes con enfermedades subyacentes que aumentan el riesgo de infecciones invasivas bacterianas.

6.2.3 **Al Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades.**

Se recomienda realizar búsqueda activa de casos de endocarditis, ante la clínica sugestiva y la presencia de catéteres intravasculares o cardiopatías predisponentes, por ser la principal presentación clínica de los staphylococcus coagulasa negativos, para brindar un tratamiento oportuno y efectuar medidas preventivas.

6.2.4 **Al personal de salud de centros de atención de primer y segundo nivel.**

Se recomienda que ante cualquier lesión en piel sugestiva de infección bacteriana invasiva, evitar el uso de antibioticoterapia intramuscular, debido a que favorece a la diseminación de está, como al empeoramiento del cuadro.

6.2.5 Se debe brindar un adecuado plan educacional a los padres de familia, sobre el reconocimiento de signos de peligro ante una infección bacteriana invasiva, para realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Losada JE, Graziano AP, De Abreu M, Blanco M. Infecciones graves por *Staphylococcus aureus*: características clínicas, sensibilidad antibiótica y uso de antimicrobianos. *Arch Argent Pediatr* [archivo en línea]. 2014 [accesado 5 febrero de 2015]; 112(4): [4 pantallas]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S032500752014000400015&script=sci_arttext.
2. De Muro JG, Olloqui A, Palacios M, Pérez L. Enfermedad invasiva y sepsis por *Streptococcus pyogenes*. *Rev Pediatr Aten Prim Supl* [revista en línea]. 2011 [accesado 6 febrero de 2015]; 20(37): [3 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v13s20/c20.pdf>.
3. Arana E, Lekerika N, García A. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*. [monografía en línea] Bizkaia: Hospital de Cruces: Servicio de urgencias generales; 2008 [accesado 6 de febrero de 2015]. Disponible en: http://www.semes.org/revista/vol20_6/12.pdf.
4. Paganini H, Luppino V, Hernández C. Infecciones invasivas por *Streptococcus* B-hemolítico del grupo A. *Arch Argent Pediatr* [archivo en línea]. 2011 [accesado 6 Febrero de 2015]; 99(1): [5 pantallas]. Disponible en: http://www3.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2001/arch01_1/01_9_13.pdf.
5. Amorín MB, Castro M, Sandín D. Infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. Presentación clínica y evolutiva observada en dos centros universitarios. *Rev Med Urug* [revista en línea]. 2008 [accesado 6 febrero de 2015]; 24(4): [8 pantallas]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S168803902008000400002&script=sci_abstract.
6. Plainvert C, Dinis M, Hanski E. Molecular Epidemiology of *sil* Locus in Clinical *Streptococcus pyogenes* Strains. *Journal of Clinical Microbiology* [journal en línea].

- 2014 [accesado 25 de febrero de 2015]; 52(6): [8 pantallas]. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/early/2014/03/20/JCM.00290-14.short>.
7. Shore AC, Tecklenborg SC, Brennan GL, Ehricht R. Panton-Valentine Leukocidin-Positive *Staphylococcus aureus* in Ireland from 2002 to 2011: 21 Clones, Frequent Importation of Clones, Temporal Shifts of Predominant Methicillin-Resistant *S. aureus* Clones, and Increasing Multiresistance. *Journal of Clinical Microbiology* [journal en línea]. 2014 [accesado 27 de febrero de 2015]; 52(3): [12 pantallas]. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/52/3/859.short>.
 8. Dhiman N, Trienski EL, DiPersio LP, DiPersio JR. Evaluation of the BinaxNOW *Staphylococcus aureus* Test for Rapid Identification of Gram-Positive Coccii from VersaTREK Blood Culture Bottles. *Journal of Clinical Microbiology* [journal en línea]. 2013 [accesado 27 de febrero de 2015]; 51(9): [4 pantallas]. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/51/9/2939>.
 9. Chadwick SG, Prasad A, Smith WL, Mordechai E. Detection of Epidemic USA300 Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains by Use of a Single Allele-Specific PCR Assay Targeting a Novel Polymorphism of *Staphylococcus aureus* *pbp3*. *Journal of Clinical Microbiology* [journal en línea]. 2013 [accesado 28 de febrero de 2015]; 51(8): [10 pantallas]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719641/>.
 10. Haggar A, Nerlich A, Kumar R. Clinical and Microbiologic Characteristics of Invasive *Streptococcus pyogenes* Infections in North and South India. *Journal of Clinical Microbiology* [journal en línea]. 2012 [accesado 2 de marzo de 2015]; 50(5): [6 pantallas]. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/50/5/1626.short>.
 11. Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, Leblond A. Epidemiology of Invasive *Streptococcus pyogenes* Infections in France in 2007. *Journal of Clinical Microbiology* [journal en línea]. 2012 [accesado 2 de marzo de 2015]; 50(5): [6 pantallas]. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/50/5/1626.short>.

12. Meisal R, Andreasson KG, Hoiby EA. *Streptococcus pyogenes* Isolates Causing Severe Infections in Norway in 2006 to 2007: emm Types, Multilocus Sequence Types, and Superantigen Profiles. *Journal of Clinical Microbiology* [journal en línea]. 2010 [accesado 3 de marzo de 2015]; 48: [10 pantallas]. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/48/3/842.short>.
13. Ralph G, Wilcox M, Talbot GH, Friedland D. Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection. *Clinical Infectious Diseases* [journal en línea]. 2010 [accesado 3 de marzo de 2015]; 51: [10 pantallas]. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/51/6/641.short>.
14. Bogdan LH, Darenberg J, Neal S, Siljander Tuula. Clinical and Microbiological Characteristics of Severe *Streptococcus pyogenes* Disease in Europe. *Journal of Clinical Microbiology* [journal en línea]. 2014 [accesado 5 de marzo de 2015]; 47(4): [11 pantallas]. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/47/4/1155.short>.
15. Morrisey I, Maher K, Hawser F. Activity of iclaprim against clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [journal en línea]. 2014 [accesado 5 de Marzo de 2015]; 23: [4 pantallas]. Disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org/content/63/2/413.short>.
16. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A. Intravenous Immunoglobulin in Children with Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Clinical Infectious Diseases* [journal en línea]. 2009 [accesado 7 de marzo de 2015]; 49: [8 pantallas]. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/49/9/1369.short>.
17. Lorenzo R, Míguez M, Villar M. Streptococcal toxic shock syndrome after necrotizing fascitis due to *streptococcus pyogenes*. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana* [revista en línea]. 2010 [accesado 7 de Marzo de 2015]; 33(4): [7 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/cpl/v33n4/original8.pdf>.

18. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Tratado de Pediatría. 18a ed. Barcelona: Saunders an Elsevier Imprint; 2009; vol 2: 2116-22.
19. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red Book. 29a ed. Estados Unidos de América: Comité sobre Enfermedades Infecciosas 2010-2012, Academia Americana de Pediatría; 2013; 653-680.
20. Sampieri RH, Fernández C, Baptista MP. Metodología de la investigación. 5^a ed. México D.F: Mc Graw Hill/Interamericana Editores; 2010.
21. Guerrero J, Ruiz JA, Menéndez JJ, Barrios A. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 5^a ed. Madrid: PUBLIMED; 2011; 931-47.
22. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. 6^a ed. Barcelona: ELSEVIER; 2009; 209-42.
23. López JM, Valerón ME, Consuegra E, Urquía L. Síndrome de shock tóxico estreptocócico letal en pediatría. *Med Intensiva* [revista en línea]. 2007 [accesado 8 marzo de 2015]; 31(2): [5 pantallas]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021056912007000200007.
24. Del Río CN, Rivera G, López ME. Varicela e infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A, importancia de un diagnóstico oportuno. *Acta Pediatr Mex* [artículo de revisión en línea]. 2012 [accesado 8 marzo de 2015]; 33(1): [6 pantallas]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2012/apm121f.pdf>.
25. Mendoza CA, Velasquez R, Mercado L, Ballon J. Susceptibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* sensible, con sensibilidad "BORDERLINE" y resistentes a la meticilina. *Rev Med Hered* [revista en línea]. 2003 [accesado 10 marzo de 2015]; 14(4): [5 pantallas]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n4/v14n4ao5.pdf>.

26. Cervantes E, García R, Salazar M. Características generales de *Staphylococcus aureus*. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab [revista en línea]. 2014 [accesado 1 de junio de 2015]; 61(1): [13 pantallas]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt141e.pdf>.
27. Mensa J, Soriano A, Linares P. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter [revista en línea]. 2013 [accesado 3 de junio de 2015]; 26(1): [84 pantallas]. Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/26/sup/guia.pdf>.
28. Ramírez C, Arab J, Gonzalo E. Bacteriemia por *Streptococcus pyogenes*. Rev Med Chile [revista en línea]. 2010 [accesado 3 de junio de 2015]; 138: [5 pantallas]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138n7/art09.pdf>.
29. Traverso F, Sparo M, V. Rubio. Caracterización molecular de *Streptococcus pyogenes* causantes de enfermedad invasora y síndrome de shock tóxico estreptocócico. Rev Arg Microb [revista en línea]. 2010 [accesado 5 de junio de 2015]; 42: [5 pantallas]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ram/v42n1/v42n1a09.pdf>.
30. Camponovo R. Problemas de resistencia en *Streptococcus pyogenes*. Rev Chil Infect [revista en línea]. 2002 [accesado 5 de junio de 2015]; 19(2): [4 pantallas]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcl/v19s2/art08.pdf>.
31. FONGDECAM, Coordinadora de ONG de Desarrollo de la Comunidad de Madrid. Sistema Sexo-Género. [accesado 20 de junio de 2015]; [26 pantallas]. Disponible en: http://fongdcam.org/manuales/genero/datos/docs/1_ARTICULOS_Y_DOCUMENTOS_DE_REFERENCIA/A_CONCEPTOS_BASICOS/CONCEPTOS_BASICOS.pdf.
32. Real Academia Española, 2015, Madrid. [accesado 22 de junio de 2015]; [1 pantalla]. Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/srv/search?id=HLafKWLkRDXX2hFUevue>.
33. Real Academia Española, 2015, Madrid. [accesado 22 de junio de 2015]; [1 pantalla]. Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/srv/search?id=fFuRHLLgJDXX2jf3FBZC>.

34. Real Academia Española, 2015, Madrid. [accesado 22 de junio de 2015]; [1 pantalla]. Disponible en: <http://buscon.rae.es/drae/srv/search?id=Ly8rkwkiMDXX2nz74wWk>.
35. Real Academia Española, 2015, Madrid. [accesado 22 de junio de 2015]; [1 pantalla]. Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/srv/search?key=estatus>.
36. Real Academia Española, 2015, Madrid. [accesado 22 de junio de 2015]; [1 pantalla]. Disponible en: <http://buscon.rae.es/drae/srv/search?val=hacinamiento>.
37. Becker MV. Infecciones invasivas por *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente. Sesiones clínicas [artículo de revisión en línea]. 2015 [accesado 28 de junio de 2015]; 33(1): [14 pantallas]. Disponible en: http://www.clinicacullen.com/pdf/Sesion_SAMR.pdf.
38. Real Academia Española, 2015, Madrid. [accesado 22 de junio de 2015]; [1 pantalla]. Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/srv/search?id=QwYKkYnFODXX2X8MsEdD>.
39. Jurado BA. Dermatología práctica [página en línea]. [accesado 28 de junio de 2015]; [1 pantalla]. Disponible en: http://www.medicosecuador.com/librodermatologia/capitulos/capitulo_2.htm.
40. Diccionario médico, onsalus [diccionario en línea]. [accesado 28 de junio de 2015]; [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.onsalus.com/diccionario/procedimiento-invasivo/22721>.
41. Libro de ingresos y egresos del servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Zona 9, Guatemala, Guatemala.
42. Jimenez M, Solano N. Estafilococcemia, Caso clínico. Rev Med Cost Ric y Centr Am [revista en línea]. 2008 [accesado 21 de Septiembre 2015]; 582: [4 pantallas]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/582/art10.pdf>.

43. Sellares E, Moraga FA. Infecciones cutáneas bacterianas. Asociación Española de Pediatría [artículo en línea]. 2012 [accesado 21 de Septiembre 2015]; [7 pantallas]. Disponible en:
<https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/infeccionscutaneas.pdf>.

VIII. ANEXOS

8.1 Anexo No.1 Boleta de recolección de datos

Universidad de San Carlos de Guatemala
 Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Estudios de Postgrado.
 Maestría en Ciencias en la Especialidad de Pediatría
 Hospital General de Enfermedades. IGSS

**“Caracterización clínica y epidemiológica de las infecciones invasivas por
*Staphylococcus Aureus y Streptococcus Pyogenes”***

Investigadora: Dra. Patricia Lemus Mejía

No. de boleta _____

1. Caracterización epidemiológica

Sexo: Hombre Mujer

Edad: (años)

Lugar de origen (Departamento):

Nivel de escolaridad en padres:

Analfabeta Primaria Secundaria Diversificado Universitario
 Completa Incompleta

Hacinamiento:

NO SI

de ambientes? _____ # habitantes? _____

2. Caracterización clínica

Infección invasiva: Estafilocócica Estreptocócica

Enfermedad Subyacente: No Si ¿Cuál? _____

Procedimiento invasivo previo extrahospitalario: No Si
Ventilación mecánica
Catéter venoso central
Catéter percutáneo
Catéter urinario
Punción lumbar
Tubo intercostal
Toracentesis
Otro:

Tratamiento farmacológico previo extrahospitalario: No Si
Antibioticoterapia
Corticoesteroides
Inmunoglobulinas IV
Otro: _____

8.1 Anexo No. 2 Criterios Síndrome de Shock Tóxico por *Staphylococcus Aureus*

“SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: DEFINICIÓN DE CASO CLÍNICO”

Hallazgos clínicos	<p>Fiebre: Temperatura de 38.9°C o más</p> <p>Erupción: eritroderma macular difuso</p> <p>Descamación: 1 a 2 semanas después de aparición, en particular en las palmas de las manos, las plantas de los pies y los dedos de manos y pies</p> <p>Hipotensión: presión sistólica de 90 mmHg o menos en adultos, menos del percentil 5 para la edad en niños menores de 16 años, caída ortostática de la presión diastólica de 15 mmHg o más al ponerse de pie desde posición sentada, síndrome ortostático o mareo ortostático</p> <p>Afectación orgánica multisistémica: 3 o más de las siguientes:</p> <p>Gastrointestinal: vómitos o diarrea al aparecer la enfermedad</p> <p>Muscular: mialgia grave o concentración de creatinina fosfoquinasa de más del doble del límite superior de la normal</p> <p>Membrana mucosa: hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntiva</p> <p>Renal: concentración de nitrógeno ureico en suero o creatinina en suero de más del doble del límite superior de la normal, o sedimentación urinaria con 5 glóbulos blancos por campo de alta potencia o más en ausencia de infección de las vías urinarias</p> <p>Hepático: concentración de bilirrubina total, aspartato transaminasa o alanina transaminasa de más del doble del límite superior de la normal</p> <p>Sistema nervioso central: desorientación o alteraciones de la conciencia sin signos neurológicos focales en ausencia de fiebre e hipotensión</p>
Criterios de laboratorio	<p>Resultados negativos en las siguientes pruebas, si se realizan:</p> <p>Cultivos de sangre, garganta o líquido cefalorraquídeo; los cultivos de sangre pueden ser positivos para <i>S. aureus</i></p> <p>Pruebas serológicas de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, leptospirosis o sarampión</p>
Clasificación de casos	<p>Probable: un caso que cumple con los criterios de laboratorio y en el cual hay presencia de 4 de 5 hallazgos clínicos</p> <p>Confirmado: un caso que cumple con los criterios de laboratorio y los 5 hallazgos clínicos, incluyendo descamación, salvo que el paciente muera antes de que ocurra la descamación.</p>

Fuente: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red Book. 29^a ed. Estados Unidos de América: Comité sobre Enfermedades Infecciosas 2010-2012, Academia Americana de Pediatría; 2013; 654.

8.1 Anexo No. 3 Criterios Síndrome de Shock Tóxico Estreptocócico

“SINDROME DE SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO: DEFINICIÓN DE CASO CLÍNICO”

- | | |
|------------|--|
| I. | Aislamiento de streptococo grupo A (<i>Streptococcus pyogenes</i>) <ul style="list-style-type: none">a. De un sitio normalmente estéril (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal o muestra de biopsia de tejido)b. De un sitio no estéril (p. ej., garganta, esputo, vagina, herida quirúrgica abierta o lesión cutánea superficial) |
| II. | Signos clínicos de gravedad <ul style="list-style-type: none">a. Hipotensión: presión sistólica de 90 mmHg o menos en adultos o menos del percentil 5 de edad en niños<ul style="list-style-type: none">Yb. Dos o más de los siguientes signos:<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal: concentración de creatinina de 177 μml/l (2 mg/dl) o más en adultos o al menos 2 veces el límite superior de lo normal para la edad• Coagulopatía: recuento de plaquetas de 100 000/mm³ o menos o coagulación intravascular diseminada• Afectación hepática: concentraciones elevadas de alanina transaminasa, aspartato transaminasa o bilirrubina total al menos 2 veces el límite superior de lo normal para la edad• Síndrome de distrés respiratorio del adulto• Una erupción eritematosa macular generalizada que puede descamar• Necrosis de los tejidos blandos incluyendo fascitis necrotizante o miositis o gangrena |

Fuente: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red Book. 29^a ed. Estados Unidos de América: Comité sobre Enfermedades Infecciosas 2010-2012, Academia Americana de Pediatría; 2013; 654.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON INFECCIONES INVASIVAS POR ESTAFILOCOCOS Y ESTREPTOCOCO PYOGENES EN PEDIATRÍA” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.