

Infecciones invasivas por *Streptococcus* β -hemolítico del Grupo A

Dres. Hugo Paganini*, Vicente Luppino*, Claudia Hernández**, Sandra Seú* y Roberto Debbag*

Resumen

Entre los meses de enero de 1988 y diciembre de 1997 se diagnosticaron 70 infecciones invasivas por *Streptococcus* β -hemolítico del grupo A (SGA) (definidas como el aislamiento de SGA de sitios habitualmente estériles del organismo) en 70 niños (incidencia 5,6/10.000 admisiones). La mediana de edad de los pacientes fue de 35 meses (rango: 1-204). El 44% de los niños tenía enfermedad de base, siendo la varicela la predominante (14). Se detectaron 76 focos clínicos de infección. La celulitis y la osteomielitis fueron los más frecuentemente encontrados. El 38% de los niños tuvo bacteriemia. De ellos, dos pacientes tuvieron fascitis necrotizante (2,8%) y el 7% presentó síndrome de shock tóxico. Fallecieron tres niños (4,3%). Dos tenían varicela como enfermedad de base y los tres tuvieron bacteriemia en el momento de la muerte. La frecuencia de fascitis necrotizante y de síndrome de shock tóxico, como así también la letalidad global asociada a la infección fue menor a la informada en la literatura internacional. La presencia de celulitis en un niño con varicela debe orientar al pediatra a pensar en una infección invasiva por SGA.

Palabras clave: *Streptococcus* β -hemolítico del grupo A, infecciones severas, niños.

Summary

We reviewed the charts of all children with severe invasive Group A streptococcal infections (IGAS) (defined as isolation of Group A *Streptococcus* from a normally sterile site) presenting to our institution over a 10-year period (January 1988 to December 1997). Seventy patients (median age: 35 months; range: 1-204) were identified with IGAS infection. Seventy-six clinical foci were diagnosed. The most common clinical presentations were soft-tissue (39) and osteoarticular (24) infections. Twenty-seven (38%) children had bacteremia. Necrotizing fasciitis occurred in 2 patients (2.8%) and toxic shock syndrome in 7% of children. Three children died (4.3%). All of them had bacteremia and two had varicella in the death moment. Renewed awareness of the many facets of IGAS represents one approach to minimize the case fatality rate.

Key words: *group A streptococci, severe infections, children.*

INTRODUCCION

Las infecciones invasivas causadas por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A (SGA) se definen como aquellas en donde se obtiene el aislamiento

del patógeno en sitios normalmente estériles del organismo.¹ El síndrome de shock tóxico (SST), la fascitis necrotizante, la bacteriemia y las infecciones focales (por ejemplo: celulitis, neumonía, supuración pleural, artritis y osteomielitis) son las más frecuentes.²

En las últimas dos décadas se ha observado un incremento en las infecciones invasivas causadas por SGA, especialmente de la fascitis necrotizante y del SST, fundamentalmente en adultos.^{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 SGA tienen una incidencia entre 1,5 y 6,8 casos por cada 100.000 habitantes.⁵

Requieren diagnóstico y tratamiento precoces, ya que producen alta morbimortalidad. Esta puede llegar al 45%, sobre todo en aquellos pacientes que cursan con fascitis necrotizante, SST o que presenten enfermedades subyacentes como la varicela.⁶

En nuestro medio, no existen muchos informes en niños que analicen las características clínicas y de evolución de este tipo de infecciones.⁷

Debido a lo anteriormente expuesto, realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo donde se analizaron la incidencia de las infecciones invasivas por SGA, los antecedentes de enfermedades subyacentes o de tratamientos recibidos previamente a la infección, el lugar de adquisición de la infección y el antecedente de la utilización de procedimientos invasivos. Asimismo se analizaron la presencia de fiebre, erupción, focos clínicos asociados a la infección y las características del recuento sanguíneo (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) de los niños infectados. Se valoró la incidencia de bacteriemia y se

* Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.

** Servicio de Microbiología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Hugo Paganini. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Combate de los Pozos 1881. (1245) Buenos Aires.

compararon los pacientes bacteriémicos con los no bacteriémicos. Por último se estudió la respuesta a la terapéutica antibiótica y la letalidad.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de las infecciones invasivas causadas por SGA en niños internados entre el 1 de enero de 1988 y el 31 de diciembre de 1997. Fueron incluidos todos los pacientes que se internaron en el Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de Buenos Aires y que padecían enfermedad invasiva por SGA. Esta fue definida como aquellas infecciones donde se aislara SGA de lugares normalmente estériles del organismo (por ejemplo: sangre, LCR, pleura, peritoneo o líquido articular). Las infecciones invasivas se definieron de acuerdo a los criterios establecidos por el Working Group on Severe Streptococcal Infections.¹ El SST se diagnosticó cuando el niño tenía: 1) aislamiento de SGA de un sitio normalmente estéril del organismo, 2) hipotensión arterial (presión arterial menor al percentilo 5 de acuerdo a la edad) y dos o más de los siguientes criterios: a) fallo renal (valor de creatinina 2 veces mayor a los niveles habituales para la edad), b) coagulopatía (recuento de plaquetas menor a 100.000/mm³, o coagulación intravascular diseminada), c) distrés respiratorio del tipo adulto, d) erupción eritematosa disemi-

nada que podía descamar y e) fascitis necrotizante, miositis o gangrena. Los focos clínicos iniciales y posteriores de infección fueron definidos de acuerdo a los criterios de Moses y colaboradores.⁸ Todas las infecciones osteoarticulares se asumieron como focos posteriores. Una infección fue considerada intranosocomial cuando la misma era adquirida luego de 72 horas de hospitalización del paciente. Se valoró el tipo de tratamiento administrado. Se consideró que el mismo era inadecuado si el antibiótico administrado en forma empírica no tenía cobertura frente a los microorganismos involucrados en la infección.

Las muestras microbiológicas fueron procesadas y los microorganismos identificados y tipificados por procedimientos microbiológicos estándar.⁹

Las variables continuas se expresaron en medidas de tendencia central y de dispersión. Un valor de p menor o igual a 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Para el almacenamiento y análisis de los datos fue utilizado el programa de computación Epi-Info versión 6.04 (Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, EE.UU.).

RESULTADOS

Durante el período de estudio fueron diagnosticadas 70 infecciones invasivas por SGA en 70 niños. La tasa de infección fue de 5,6 casos por cada 10.000 admisiones hospitalarias. La mediana de edad de los pacientes fue de 35 meses (rango: 1 a 204). El 71% (50) de los niños fueron menores de 5 años. El 53% eran varones; 44% de los pacientes tenía alguna enfermedad de base, entre las que predominó la varicela.¹⁴ El 16% (11) de los niños había recibido tratamiento antibiótico previo. Los antibióticos beta-lactámicos fueron los más frecuentemente utilizados en 10 de los 11. Siete (10%) niños habían recibido tratamiento inmunosupresor antes del diagnóstico de la infección invasiva. En 5 se constató el antecedente de quimioterapia antineoplásica y uno recibió corticoides por más de dos meses. El 17% tenía el antecedente de haber sido sometido a algún procedimiento invasivo (*Tabla 1*). En un solo caso (1,4%) se detectó un foco secundario de infección invasiva en un conviviente familiar. En el

TABLA 1 Características generales de 70 niños con infección invasiva por SGA

Variable	Valor	Porcentaje
Edad media en meses (rango)	41 (1-204)	-
Sexo masculino	37	53
Infección nosocomial	13	19
Antecedente de procedimiento invasivo	12	17
- Cirugía	8	67
- Trauma	4	33
Enfermedad de base	31	44
- Varicela	14	45
- Tumor sólido	3	11
- Leucemias	2	6
- Diabetes	2	6
- Infección por VIH	1	3
- Otras	9	29

19% (13) de los pacientes, la adquisición de la infección fue intranasocomial. No hubo diferencias en el tipo de foco clínico ni en la incidencia de bacteriemia de los casos extrahospitalarios e intrahospitalarios.

Se diagnosticaron 76 focos clínicos de infección en 70 niños. Dos tercios presentaron un foco infeccioso inicial, donde predominaron las infecciones de piel y partes blandas. En 8 niños se observó más de un foco clínico de infección. Dos (2,8%) tuvieron fascitis necrotizante. El 36% de los pacientes analizados tuvo foco posterior, siendo el osteoarticular el más frecuentemente hallado (Tabla 2).

El 16% (11) de los niños tuvo shock al momento del diagnóstico de la infección. El 7% de los pacientes cumplió con los criterios diagnósticos de SST. La fiebre fue el signo clínico predominante, presente en 86%. En 11% (8) se observó una erupción maculopapular generalizada.

En el 9% de los niños se detectó leucopenia y en el 7% plaquetopenia. El 39% tuvo anemia. Treinta y nueve por ciento tuvieron bacteriemia. En el 67% (47) de los niños el SGA fue aislado en materiales de punción de sitios habitualmente estériles.

Al comparar los niños que padecieron bacteriemia por SGA (27) con aquéllos que no la tuvieron (43) no se pudo demostrar diferencia estadísticamente significativa en la proporción de menores de dos años, el género, la enfermedad de base, el lugar de adquisición de la infección, el antecedente de procedimiento invasivo, la presencia de foco clínico de infección o de erupción. En cambio, el shock fue más frecuente en los niños bacteriémicos ($p < 0,05$) al igual que la mortalidad (Tabla 3).

El 99% de los niños recibió tratamiento antibiótico empírico adecuado en el momento del diagnóstico. Sólo uno tuvo tratamiento antibiótico empírico inadecuado. El paciente desarrolló una sepsis mixta con aislamiento de SGA y de *Staphylococcus aureus* en los hemocultivos. El 85% de los pacientes recibió cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima); el 10%, de segunda generación (cefuroxima) y sólo el 5%, de primera generación (cefalotina) como tratamiento antibiótico empírico. El 30% de los pacientes recibió aminoglucósidos en el tratamiento inicial y dos

pacientes tuvieron el agregado de clindamicina en el tratamiento empírico. Todos los pacientes recibieron tratamiento parenteral al ingreso. La mediana de duración del mismo fue de 6 días (rango: 1-21). Continuaron el mismo por vía oral, siendo la mediana de duración de 10 días (rango: 1-35). La mediana de internación fue de 8 días (rango: 1-23).

Dos niños (3%) tuvieron complicaciones. Uno presentó sepsis mixta junto con *S. aureus*, y el otro tuvo sepsis combinada con *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Tres niños fallecieron. Los tres presentaron shock y bacteriemia en el momento de la muerte, dos de ellos tenían varicela como enfermedad de base y uno, fascitis necrotizante.

TABLA 2 Focos clínicos de infección en 70 pacientes con enfermedad invasiva por SGA

Tipo de foco clínico	Foco inicial n (%) (n= 49)	Foco posterior n (%) (n= 27)
Celulitis	39 (80)	0
Artritis	0	17 (63)
Supuración pleuropulmonar	7 (14)	1 (4)
Osteomielitis	0	7 (26)
Abscesos viscerales	3 (6)	0
Otras	0	2 (7)

TABLA 3 Factores de riesgo de 27 niños con bacteriemia por SGA

Variable	Niños con bacteriemia (n=27)	Niños sin bacteriemia (n=43)	Valor de p
Edad menor a 2 años	15 (55%)	15 (35%)	0,14
Sexo masculino	10 (37%)	17 (39%)	0,96
Enfermedad de base	12 (44%)	18 (42%)	0,97
Adquisición extrahospitalaria	23 (85%)	34 (79%)	0,74
Procedimiento invasivo previo	4 (15%)	8 (19%)	0,93
Foco inicial	24 (89%)	38 (88%)	0,74
Erupción	4 (15%)	4 (9%)	0,74
Shock	9 (33%)	2 (5%)	0,004
Fallecidos	3 (11%)	0	-

DISCUSION

En las dos últimas décadas se ha observado un incremento en la frecuencia de las infecciones invasivas por SGA.¹ Asimismo, se registró un aumento en la mortalidad, fundamentalmente relacionada con la presencia de SST y fascitis necrotizante.²

Diversos estudios realizados sobre la población han tratado de establecer la frecuencia de estas infecciones en la comunidad. Davies y colaboradores,⁴ en un análisis prospectivo realizado entre 1992 y 1993 en Ontario, Canadá, diagnosticaron 323 casos de infecciones invasivas causadas por SGA. Informaron una incidencia de 1,5 casos por cada 100.000 habitantes. Igualmente, se pudo observar un aumento en la incidencia de internación de niños con infecciones invasivas por SGA. En nuestro medio, Xifró y colaboradores⁷ registraron una incidencia de 3,6 casos por cada 10.000 admisiones hospitalarias, sobre 30 casos estudiados en un período de 8 años. La tasa de infección observada por nosotros fue mayor, con 5,6 casos por cada 10.000 admisiones hospitalarias.

La edad media de los niños incluidos en nuestra serie fue de 41 meses, menor a los 60 meses informados por Davies y colaboradores¹⁰ en un estudio que incluyó 24 niños con infección invasiva por SGA. Asimismo, la proporción de menores de 2 años fue semejante a lo informado por otros autores.⁸

Diversas enfermedades favorecen la aparición de las infecciones invasivas por SGA. Varicela, eczema, dermatitis, hemangiomas y las enfermedades malignas son las más frecuentemente informadas.² El 44% de los niños incluidos en nuestro estudio tuvo alguna enfermedad de base, algo menor al 54% informado por Davies y colaboradores¹⁰ y semejante al 47% encontrado por Xifró y colaboradores en niños argentinos.⁷ El 45% de los pacientes incluidos en nuestra serie presentó varicela. Esta infección produce una disrupción de la piel, por donde penetra el SGA al organismo, causando la infección. Las enfermedades hematológicas fueron también un factor predisponente frecuente en el grupo de niños estudiado, coincidente con lo informado en la literatura internacional.^{4,10}

El SST es una complicación grave de las

infecciones por SGA. Causa entre 30% y 80% de mortalidad en los adultos infectados por SGA.¹¹ Diversos estudios realizados en niños desde 1988 han tratado de establecer la frecuencia de esta complicación y su mortalidad.¹²⁻¹⁵ La incidencia promedio de SST observada en niños es de 7,8%,^{12,13} tasa semejante a la hallada por nosotros.

La infección de piel y partes blandas fue el foco infeccioso inicial más frecuente y el osteoarticular, el foco posterior predominante en nuestros pacientes, semejante a lo publicado en la literatura.^{4,7}

La fascitis necrotizante es una infección poco frecuente en niños. Kaul y colaboradores³ informaron una incidencia de 0,15 casos por cada 100.000 habitantes en menores de 45 años. La varicela fue uno de los factores predisponentes más frecuentes, llegando al 50% en el grupo de pacientes estudiado. De los dos casos de fascitis necrotizante observados en nuestra serie, uno de ellos estuvo asociado a varicela.

En una revisión de 270 niños con infecciones invasivas por SGA realizada por Davies y colaboradores,¹⁰ se determinó que la tasa de bacteriemia fue del 91%, incidencia mayor a la encontrada por nosotros. Esta diferencia puede obedecer al tratamiento antibiótico previo que recibieron los niños y a la baja incidencia de SST y de fascitis necrotizante, infecciones altamente bacteriémicas. Pudimos observar, además, una incidencia de bacteriemia en niños menores de dos años, semejante a la informada por Moses y colaboradores.⁸

La mortalidad de las infecciones invasivas causadas por SGA en adultos llegó al 40% en algunas series publicadas.^{2,4} En niños, esta mortalidad oscila entre 5 y 10%.¹⁶ La mortalidad hallada por nosotros es menor a esa cifra, probablemente asociada a la baja incidencia de SST y fascitis necrotizante. La edad mayor a 65 años y menor a 5 son factores de riesgo de mortalidad informados en la literatura.⁴ Los tres niños fallecidos en nuestro estudio tuvieron menos de cinco años de edad.

Conclusiones:

1. Las infecciones invasivas por SGA se presentaron con una frecuencia mayor a la informada en nuestro medio y me-

nor a la observada en Canadá.

2. La varicela fue la enfermedad subyacente más frecuentemente hallada.
3. El SST y la fascitis necrotizante tuvieron baja frecuencia en comparación a lo publicado en la literatura internacional.
4. El shock se encuentra fundamentalmente asociado a la presencia de bacteriemia.
5. La mortalidad fue baja comparada con los informes internacionales y estuvo relacionada con la presencia de shock séptico.
6. El pediatra deberá tener alto nivel de alarma y deberá pensar en la presencia de una infección invasiva por SGA ante un niño con varicela e infección de piel y partes blandas. ■

BIBLIOGRAFIA

1. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the Group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and Consensus Definition. JAMA 1993; 269: 390-391.
2. Stevens DL. Invasive Group A *Streptococcus* infections. Clin Infect Dis 1992; 14:2-13
3. Kaul R, McGeer A, Low DE et al. Population-based surveillance for Group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Am J Med 1997; 103:18-24.
4. Davies HD, McGeer A, Schwartz B et al. Invasive Group A streptococcal infections in Ontario, Canada. N Engl J Med 1996; 335: 547-554.
5. O'Brien LK, Levine OS, Schwartz B. The changing epidemiology of Group A *Streptococcus* infections. Sem Pediatr Infect Dis 1997; 8: 10-16.
6. Strömberg A, Romanus V, Burman LG. Outbreak of Group A streptococcal bacteremia in Sweden: an epidemiologic and clinical study. J Infect Dis 1991; 164: 595-598.
7. Xifro MC, Pebe V, Cattaneo MA et al. Invasive Group A streptococcal (GAS) disease in children. 36th ICAAC, American Society for Microbiology, New Orleans, Louisiana, EE.UU. Septiembre 15-18, 1996. # K68.
8. Moses AE, Ziv A., Harari M et al. Increased incidence and severity of *Streptococcus pyogenes* bacteremia in young children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 767-770.
9. Murray PR, Baron ER, Pfaller MA, et al. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
10. Davies HD, Matlow A, Scriver SR et al. Apparent lower rates of streptococcal toxic shock syndrome and lower mortality in children with invasive Group A streptococcal infections compared with adults. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 49-56.
11. Stevens D, Tanner M, Winship J et al. Severe Group A streptococcal infections associated with a toxic shock like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 1989; 321: 1-4.
12. Givner L, Abramson J, Wasilauskas B. Apparent increase in the incidence of Group A beta-hemolytic streptococcal disease in children. J Pediatr 1991; 1:341-346.
13. Demers B, Simor A, Vellend H et al. Severe Group A streptococcal disease: Southern Ontario. Can Dis Wkly Rep 1991; 17:192.
14. Torres-Martínez C, Mehta D, Butt A et al. *Streptococcus* associated toxic shock. Arch Dis Child 1992; 67: 126-130.
15. Cone L, Woodward D, Schilevert P et al. Clinical and bacteriologic observation of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. N Engl J Med 1987; 317: 146-149.
16. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive Group A streptococcal infections: a subject review. Pediatrics 1998; 101: 136-140.