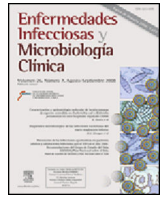




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: ingresos durante 6 años[☆]



Vanessa Arias-Constantí^{b,*}, Victoria Trenchs-Sainz de la Maza^{a,b}, Nuria Elvira Sanz-Marcos^b, Carmina Guitart-Pardellans^b, Amadeu Gené-Giralt^c y Carles Luaces-Cubells^{a,b}

^a *Influencia del entorno en el bienestar del niño y del adolescente, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España*

^b *Servicio de Urgencias de Pediatría, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España*

^c *Servicio de Microbiología, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de marzo de 2017

Aceptado el 9 de junio de 2017

On-line el 11 de julio de 2017

Palabras clave:

Streptococcus pyogenes

Enfermedad invasiva

Pediatría

Varicela

R E S U M E N

Introducción y objetivo: En los últimos años se ha detectado un incremento de los casos graves de enfermedad invasiva (EI) por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta-hemolítico del grupo A (SGA). El objetivo del estudio fue determinar la epidemiología y las características clínicas de las EI por SGA en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Material y métodos: Estudio retrospectivo realizado en un hospital urbano materno-infantil de tercer nivel. Se incluyeron los pacientes ingresados con diagnóstico final de EI por SGA durante 6 años (2009-2014).

Se consideró EI cuando SGA se aisló en muestras estériles, en pacientes con fascitis necrosante cuando se aisló en muestras de la zona de la lesión y en pacientes con síndrome shock tóxico estreptocócico (SSTS) cuando se aisló en cualquier muestra.

Se recogieron datos demográficos, tipo de infección, factores de riesgo, presentación clínica, datos analíticos al ingreso, tratamiento, necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), datos microbiológicos, estancia hospitalaria y evolución.

Resultados: Se incluyeron 52 casos (12/10.000 ingresos); edad mediana de 3 años (p25-75: 1,4-6,9 años); 28 (53,8%) eran varones. Presentaban factores de riesgo 14 (26,9%) casos. El motivo de consulta incluía fiebre en 51 (98,1%); la clínica acompañante más frecuente fue la cutánea (21; 40,4%). En 50 (96%) casos se aisló SGA en al menos un medio estéril. Se diagnosticaron 14 (26,9%) infecciones de piel y partes blandas, 14 (26,9%) neumonías, 12 (23,1%) infecciones osteoarticulares, 10 (19,2%) SSTS, 6 (11,5%) bacteriemias ocultas, 4 (7,7%) meningitis y 2 (3,8%) sepsis.

Requirieron cirugía 18 (34,6%) casos y 17 (32,7%) ingreso en unidad de cuidados intensivos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 9,5 días (p25-75: 8-15 días). Presentaron secuelas 3 pacientes y hubo un fallecimiento.

Conclusión: La EI por SGA fue un motivo poco frecuente aunque grave de hospitalización. Las infecciones de piel y partes blandas, y las pleuroneumonías fueron las formas de EI más habituales. A pesar de la gravedad, la mortalidad en la serie fue baja.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Invasive disease by *Streptococcus pyogenes*: patients hospitalized for 6 years

A B S T R A C T

Introduction and objective: The last years an increase of severe cases of invasive disease (ID) due to *Streptococcus pyogenes* or streptococcus b-hemolytic group A (SGA) had been detected. The aim of this study was to analyze the epidemiology and the clinical features of ID due to SGA in a tertiary Pediatric Hospital.

Keywords:

Streptococcus pyogenes

Invasive disease

Pediatrics

Chickenpox

[☆] Este trabajo ha sido presentado parcialmente como comunicación oral en el 64.º Congreso de la Asociación Española de Pediatría (Valencia, 2016).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: varias@sjdhospitalbarcelona.org (V. Arias-Constantí).

Material and methods: Retrospective study in a Pediatric hospital, of all in-patients with final diagnosis of ID due to SGA during 6 years (2009-2014).

To consider ID, SGA had to be isolated in sterile samples; in patients with fasciitis necroticans in skin samples or in any sample in patients with the diagnostic of Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS). The STSS was defined as hypotension and at least 2 of these criteria: renal failure, hepatic failure, acute respiratory distress, tissue necrosis or desquamative erythematous rash.

Demographic data, type of infection, risk factors, clinical presentation, analytical data at admission, treatment, need for admission to a pediatric intensive care unit, microbiological data, hospital stay and evolution were collected.

Results: Fifty-two (52) cases were included (12/10,000 of all inpatients); 3 years-old was the medium age (p25-75: 1.4-6.9 years); 28 (53.8%) were boys. Fourteen patients (26.9%) had risk factors. Fever was the major symptom (51 patients, 98.1%). The skin lesions were the most frequent clinical manifestations found (21; 40.4%). In 50 (96%) cases, SGA was isolated in at least one sterile sample. Skin and soft tissue infections were diagnosed in 14 patients (26.9%), 14 (26.9%) pneumonias, 12 (23.1%) bones and joints infections, 10 (19.2%) SSTS, 6 (11.5%) occult bacteremia, 4 (7.7%) meningitis and 2 (3.8%) sepsis.

Surgery was required in 18 cases (34.6%) and 17 patients (32.7%) needed intensive care. The medium hospital stay was 9.5 days (p25-75: 8-15 days). Three patients presented sequels and one patient died.

Conclusion: The ID due to SGA was a rare but serious reason for hospital admission. Skin and soft tissue infections, and pleuroneumonia were the most common forms of ID. The mortality of our sample was low despite the serious clinical manifestations.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad invasiva (EI) por *Streptococcus pyogenes* (SGA) es poco frecuente en pediatría, estimándose una incidencia de 2-3 casos cada 100.000 habitantes y año^{1,2}. Es una enfermedad grave, que afecta mayoritariamente a pacientes previamente sanos y que presenta una mortalidad importante, en torno al 5-20%³⁻⁶, sobre todo en relación con la presencia de fasciitis necrosante, síndrome del shock tóxico estreptocócico (SSTS) o patología de base. Entre los años 1982 y 2002, el programa de vigilancia avalado por la unión europea Euro-STREP detectó un incremento progresivo de casos⁷. La causa de este aumento fue desconocida, barajándose diversas hipótesis como el aumento del poder infectivo de la bacteria, alteraciones del sistema inmune y patrones cíclicos de incidencia de infecciones focales⁸⁻¹¹. Este programa incluye pacientes de todas las edades (España no forma parte del mismo). Por otro lado, las publicaciones en pediatría sobre EI por SGA son escasas y la mayoría se basan en series con pocos casos^{5,12}. El objetivo de este estudio fue describir la epidemiología y las características clínicas de las EI por SGA en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Métodos

Diseño

Estudio retrospectivo realizado en un hospital urbano materno-infantil de tercer nivel con 275 camas pediátricas, que atiende a un área de influencia de 1.800.000 habitantes (300.000 menores de 18 años) y recibe anualmente alrededor de 100.000 visitas pediátricas.

Población de estudio

Se incluyeron los pacientes de un mes a 18 años de edad ingresados en el hospital con diagnóstico final de EI por SGA durante 6 años (enero 2009-diciembre 2014).

Definiciones

EI:

- Pacientes con aislamiento de SGA en muestras habitualmente estériles (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo [LCR], etc.).

- Pacientes con fasciitis necrosante cuando se aísla de muestras procedentes de la lesión.
- Pacientes con SSTS cuando se aísla SGA de cualquier muestra (frotis faríngeo, herida, piel, secreción ótica, etc.).

SSTS: presencia de hipotensión y al menos dos de los siguientes: fallo renal, alteraciones de la coagulación o hepáticas, síndrome de distrés respiratorio agudo, necrosis tisular o rash eritematoso con descamación¹³.

Sepsis: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada¹⁴.

Bacteriemia oculta: la bacteriemia oculta se define como la presencia de bacterias en la sangre en un niño febril con buen estado general, en ausencia de una fuente identificable de infección¹⁵.

Para la identificación de los casos, por un lado, se seleccionaron de la base de datos de laboratorio del hospital todos los pacientes con algún cultivo de medio estéril positivo a SGA y, por otro, se seleccionaron, de la base de datos de altas hospitalarias, los pacientes con diagnóstico de alta de fasciitis necrosante y SSTS (CIE M72.6 y A48.3). Se revisaron sus historias clínicas y se escogieron los que cumplían los criterios de inclusión.

Las muestras biológicas fueron procesadas en el laboratorio de microbiología mediante tinción de Gram y cultivo en medios convencionales. La identificación bacteriana se obtuvo mediante pruebas bioquímicas y enzimáticas habituales (API 20 STRP, Biomérieux; Marcy l'Etoile, Francia) y fue confirmada por aglutinación en látex específica de antígeno de SGA (Strep Kit, Diamondial; Langenhagen, Alemania).

Variables de estudio

De cada caso, se recogieron datos demográficos, tipo de infección, factores de riesgo, presentación clínica, datos analíticos al ingreso, tratamiento, necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), datos microbiológicos, estancia hospitalaria y evolución.

Análisis estadístico

Los datos extraídos se almacenaron y procesaron en una base de datos Microsoft Access específica. Se tabularon variables

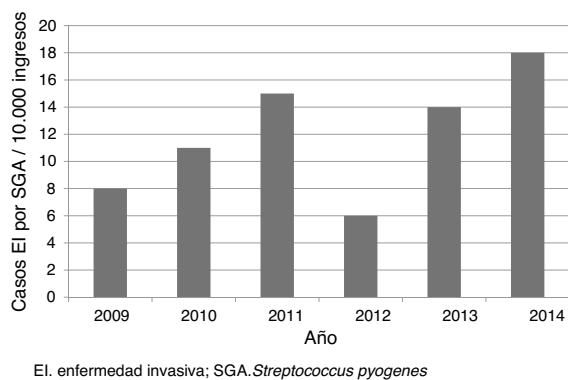


Figura 1. Tasa de ingreso de enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes* entre 2009 y 2014 (n = 52).

EI: enfermedad invasiva; SGA: *Streptococcus pyogenes*.

Tabla 1

Clínica de presentación en urgencias de los pacientes con enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes* (n = 52)

Sintomatología	n (%)
Fiebre	51 (98,1)
Cutánea	21 (40,4)
Osteoarticular	18 (34,6)
Respiratoria	16 (30,8)
Otorrinolaringológica	14 (26,9)
Abdominal	13 (25)
Cardiovascular	8 (15,4)
Neurológica	4 (7,7)

Varios pacientes presentaron más de un tipo de sintomatología.

cuantitativas y categóricas. Posteriormente se analizaron con el programa estadístico SPSS v 21.0 para Windows. Se mostró la estadística descriptiva mediante medianas y rango intercuartil en las variables cuantitativas y números absolutos y porcentajes en las categóricas.

Resultados

Se incluyeron 52 casos, que correspondieron a una tasa media anual de 12 casos por cada 10.000 ingresos (fig. 1). La edad mediana de los pacientes fue de 3 años (p25-75: 1,4-6,9 años); 33 (63,5%) tenían menos de 5 años; 28 (53,8%) eran de sexo masculino. Diecinueve (36,5%) fueron remitidos de otros centros para valoración e ingreso, de los cuales 12 procedían de centros hospitalarios y 7, de centros de atención primaria. Seis pacientes estaban en tratamiento previo con amoxicilina, 3 por faringoamigdalitis y 3 por otitis.

Presentaban factores de riesgo 14 (26,9%) pacientes:

- Doce presentaban patología cutánea; 8, enfermedades cutáneas agudas (4 heridas, 2 dermatitis y 2 varicela); 4, enfermedades cutáneas crónicas (2 pacientes con epidermólisis, uno con aplasia cutis y otro con dermatitis atópica), 3 de ellos con brote agudo de su enfermedad.
- Dos estaban en tratamiento inmunosupresor; corticoides y tacrolimus.

Ningún paciente presentaba antecedentes quirúrgicos ni de lesiones por quemaduras.

La clínica más frecuente se detalla en la tabla 1. El motivo de consulta incluía fiebre en 51 (98,1%) pacientes, de entre 1-7 días de evolución y con una mediana de temperatura máxima registrada de 39,4 °C (p25-75: 38,7-40 °C); en 5 casos fue el único síntoma. Hubo un caso sin fiebre que correspondía a un paciente con abscesos cutáneos y hemocultivo positivo.

Tabla 2

Resultados de la analítica de ingreso y de los cultivos realizados a los pacientes con enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*

Analítica ingreso	Mediana (p25-75)
Hemograma (n = 52)	
Leucocitos	15,4 (8,8-23,6) × 10 ³ céls/mm ³
Neutrófilos totales	8,7 (5,6-15,1) × 10 ³ céls/mm ³
PCR (n = 50) ^a	182,2 (68,2-182,2) mg/l
PCT (n = 37) ^a	9,3 (1,5-73,8) ng/ml
Cultivos estériles	Positivos (%)
Hemocultivo (n = 51)	33 (64,7)
Líquido pleural (n = 12)	11 (91,6)
LCR (n = 8)	4 (50)
Cultivos drenaje quirúrgico (n = 7)	4 (57,1)
Líquido articular (n = 6)	3 (50)
Cultivo óseo (n = 1)	1 (100)

LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

^a Se determina PCR a los 17 pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos y PCT a 16.

En la tabla 2 se muestran los resultados de la analítica de ingreso y de los estudios microbiológicos: en 50 (96%) se aisló SGA en al menos un medio estéril, y los 2 casos restantes corresponden a niños con fascitis necrosante y cultivo de herida positivo a SGA. Se realizó faringotest a 48 pacientes, siendo positivo en 12.

Se diagnosticaron 14 (26,9%) casos de infección de piel y partes blandas (10 de ellos tenían como factor de riesgo patología cutánea), 14 (26,9%) de neumonía/pleuroneumonía, 12 (23,1%) de infección osteoarticular, 10 (19,2%) de SSTS, 6 (11,5%) de bacteriemia oculta, 4 (7,7%) de meningitis y 2 (3,8%) de sepsis. Hubo 11 pacientes con más de un diagnóstico (tabla 3).

Inicialmente todos los pacientes fueron tratados con cefalosporinas de tercera generación o penicilinas. En 16 pacientes se añadió clindamicina durante el ingreso. Dieciocho pacientes (34,6%) precisaron procedimientos quirúrgicos: 11 drenajes pleurales, 5 desbridamientos cutáneos (4 fascitis y un absceso) y 2

Tabla 3

Diagnósticos y cultivos estériles positivos de los de los 52 pacientes con enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*

Diagnóstico	Casos n (%)	Cultivo positivo SGA	Casos
Pleuroneumonía y SSTS	8 (15,4)	Líquido pleural	5
		Hemocultivo	2
		Líquido pleural y hemocultivo	1
Bacteriemia oculta	6 (11,5)	Hemocultivo	6
		Hemocultivo	4
Osteomielitis	6 (11,5)	Cultivo óseo	1
		Drenaje quirúrgico	1
		Hemocultivo	3
		Líquido articular	2
		Líquido articular y hemocultivo	1
Artritis séptica	6 (11,5)	Hemocultivo	3
		Líquido articular	2
		Líquido articular y hemocultivo	1
Celulitis	5 (9,6)	Hemocultivo	5
		Hemocultivo	4
Absceso	5 (9,6)	Drenaje quirúrgico y hemocultivo	1
		Hemocultivo	4
Neumonía/pleuroneumonía	5 (9,6)	Líquido pleural	4
		Hemocultivo	1
Fascitis necrosante	3 (5,8)	Drenaje quirúrgico	2
		Hemocultivo	1
Meningitis	3 (5,8)	LCR	3
		Hemocultivo	2
Sepsis	2 (3,8%)	Hemocultivo	2
Fascitis necrosante y SSTS	1 (1,9%)	Hemocultivo	1
Pleuroneumonía y sepsis	1 (1,9)	Líquido pleural	1
Meningitis y SSTS	1 (1,9)	LCR	1

LCR: líquido cefalorraquídeo; SGA: *Streptococcus pyogenes*; SSTS: síndrome de shock tóxico estreptocócico.

ostearticulares. Ningún paciente recibió tratamiento con gamma-globulina inespecífica.

Diecisiete pacientes (32,7%) ingresaron en UCIP, todos los afectados de SSTS (8 asociaban pleuroneumonía, uno meningitis y otro fascitis necrosante), 3 con meningitis, 3 con pleuroneumonía y uno con celulitis y brote activo de epidermolisis bullosa. Estos pacientes, respecto a los que no precisaron UCIP, tenían mayor elevación de los reactantes de fase aguda en la analítica de ingreso (PCR mediana: 298 vs. 139 mg/l, $p=0,006$ y PCT mediana: 17,9 vs. 3,7 ng/ml, $p=0,04$; respectivamente). La mediana de estancia en UCIP fue de 7 días (p_{25-75} : 3-12 días). Once (21,2%) necesitaron ventilación mecánica, 12 (23,1%) soporte inotrópico con fármacos vasoactivos, y una paciente requirió circulación con membrana extracorpórea.

Tres casos presentaron coinfecciones; un paciente presentó bronquiolitis por virus respiratorio sincitial y 2 pacientes presentaron bacteriemia asociada (*Streptococcus pneumoniae* y *Escherichia coli*).

La mediana de la estancia hospitalaria fue de 9,5 días (p_{25-75} : 8-15 días). La evolución fue buena en 48 (92,3%) pacientes y 3 presentaron secuelas: uno neuropatía del paciente crítico e insuficiencia renal mantenida; otro hipoacusia y el restante, paresia del VI par craneal. El primer caso se trataba de un paciente con síndrome nefrítico congénito y trasplantado renal afecto de SSTS que falleció unos meses después. Los 2 últimos casos, de niños afectados de meningitis.

Discusión

Este estudio constató la baja frecuencia de ingresos por EI por SGA. Sin embargo, la tasa fue superior a la descrita en la literatura (tasa de 4,6-5,6 por cada 10.000)^{6,16}. Las diferencias podían en parte deberse a las características propias de cada centro. En nuestro caso, al tratarse de un estudio realizado en un hospital pediátrico de referencia, el número de casos remitidos para completar el diagnóstico y tratamiento fue elevado. Cabe destacar la tendencia ascendente de casos descrita en varios artículos, sobre todo realizados en población general y en diferentes localizaciones geográficas¹⁷⁻²¹. No se conocen los motivos que causan este aumento a nivel mundial, pero puede deberse a la aparición de clones más virulentos^{8,10}.

La corta edad de los pacientes parece facilitar la adquisición de este tipo de infecciones, al ser habituales en menores de 5 años^{12,22} probablemente por la inmadurez del sistema inmunológico, estando la mayoría de pacientes previamente sanos.

Entre los pacientes con factores de riesgo, los más frecuentes fueron las enfermedades cutáneas. Clásicamente se ha descrito la varicela como un factor predisponente para la EI por SGA, especialmente en menores de 4 años, en quienes el riesgo de padecer la enfermedad puede ser 20 veces superior². En nuestro estudio solamente un 3,8% de los casos habían presentado varicela, siendo los datos muy variables en otras series publicadas, dependiendo de la tasa de vacunación antivariela de la población estudiada (0-45%)^{6,16,23-25}. Durante el periodo de estudio, en nuestro entorno la vacuna de la varicela no era universal en la infancia, por lo que se desconoce la tasa vacunal, aunque se estima que entre los 10 y 14 años el 20,1% de los adolescentes no estaban inmunizados²⁶. Desde 2016, la vacuna está financiada por el sistema nacional de salud en la infancia, administrándose 2 dosis a los 12-15 meses y a los 2-3 años, lo que permitirá valorar en un futuro el impacto de su administración.

En cuanto a la presentación clínica inicial, casi todos los pacientes referían fiebre acompañada de clínica inespecífica, habitualmente cutánea, osteoarticular y/o respiratoria, característica que dificulta el diagnóstico diferencial con otros procesos pediátricos de carácter leve⁵, retrasando el diagnóstico y el inicio del

tratamiento. Ante la sospecha de EI por SGA, disponer de datos analíticos básicos fue de utilidad, ya que en la mayoría de los pacientes existió elevación marcada de reactantes de fase aguda, sobre todo en aquellos que necesitaron ingreso en UCIP por la mayor gravedad. Asimismo, cabe destacar el papel del test de diagnóstico rápido de SGA como herramienta diagnóstica, técnica disponible y rápida que puede resultar de gran ayuda.

Los diagnósticos más frecuentes fueron las infecciones de piel y partes blandas, seguidas de las neumonías con o sin derrame y las infecciones osteoarticulares, datos que coincidieron con los tipos de infección más frecuentes asociados a EI por SGA descritos en la literatura^{5,6,8,12}. La tasa de bacteriemia observada, del 64,7%, estuvo dentro de los intervalos descritos, que oscilan entre el 56 y el 85%^{7,8,17,22}. El SSTS, entidad grave y con mortalidad elevada, es más frecuente en adultos^{25,27}. Las series publicadas en población general presentan entre un 8-14% de SSTS y las de población pediátrica, entre un 7-8%¹⁶, sin embargo, en la serie presentada, 10 pacientes (19,2%) cumplieron criterios de dicha entidad. Este acúmulo de casos pudo deberse a las características de nuestro hospital, que facilitó la concentración de casos graves, aunque también pudiera haber influido la virulencia de las bacterias y la susceptibilidad de los huéspedes implicados.

SGA es sensible a β -lactámicos ya que a día de hoy no se han descrito cepas resistentes, por lo que estos antibióticos se mantienen como tratamiento de primera línea⁸. Todos los pacientes del estudio recibieron β -lactámicos por vía intravenosa de forma empírica en el momento de la sospecha diagnóstica. En los pacientes con evolución más desfavorable se añadió clindamicina con la finalidad de mejorar el rendimiento de la monoterapia²⁸.

En este tipo de enfermedad es frecuente el ingreso en UCIP de los pacientes y/o tratamientos quirúrgicos⁵. En nuestra serie, una tercera parte de los pacientes requirieron ingresos en UCIP y casi un 40%, tratamiento quirúrgico. La estancia hospitalaria fue larga, prolongándose más allá de una semana en el 75% de los casos. La evolución fue buena en la mayoría de los casos y solo hubo un fallecimiento (1,9%), proporción inferior a la publicada (3-10%)^{3,5,6}. Este dato quizá estuvo en relación con los tipos de EI incluidos en nuestro estudio y con el diagnóstico precoz realizado.

Las limitaciones de este estudio fueron principalmente las propias de su carácter retrospectivo. Determinados aspectos, principalmente relacionados con la presentación y sintomatología, pudieron no quedar reflejados de forma adecuada y completa en las historias clínicas, lo que pudo condicionar que la frecuencia real de los distintos síntomas difiriera en cierta medida de la finalmente constatada. Por otro lado, el que fuese un estudio unicéntrico dificulta la comparación de la tasa de ingreso y del tipo de EI por SGA con otros estudios. Al tratarse nuestro hospital de un centro de referencia, es posible que los casos más graves estuvieran sobrerrepresentados, dato ya comentado previamente.

En conclusión, la EI por SGA fue un motivo muy poco frecuente de hospitalización. Las formas de presentación más habituales fueron la infección de piel y partes blandas, y la neumonía. Debido a su gravedad y elevada morbimortalidad puede considerarse un problema de salud pública. Creemos que sería importante establecer medidas de vigilancia epidemiológica que permitieran conocer la situación real de esta enfermedad, pudiéndose considerar la opción de incluirla en el listado de enfermedades de declaración obligatoria a nivel estatal, ya que el conocimiento de la distribución del SGA permitiría avanzar en el desarrollo y evaluación de nuevas vacunas así como mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento precoz.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Espadas Maciá D, Flor Macián EM, Borrás R, Poujois Gisbert S, Muñoz Bonet JI. Infección por estreptococo pyogenes en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas. *An Pediatr (Barc)*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.02.01>.
- Montes M, Ardanuy C, Tamayo E, Domènech A, Liñares J, Pérez-Trallero E. Epidemiological and molecular analysis of *Streptococcus pyogenes* isolates causing invasive disease in Spain (1998–2009): Comparison with non-invasive isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1295–302.
- Jiménez ST, Olloqui A, Palacios M, Liaño R, Calvo C, Escoraza R. Enfermedad invasiva y sepsis por *Streptococcus pyogenes*. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011;13:37.
- Ellis A. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*. *Arch Argent Pediatr*. 2001;99:8.
- Lithgow A, Duke T, Steer A, Smeesters PR. Severe group A streptococcal infections in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health*. 2014;50:687–92.
- Vomero A, García G, Pandolfo S, Zunino C, Ambrosoni M, Algorta G, et al. Invasive *Streptococcus pyogenes* diseases 2005–2013: Pediatric Hospital Pereira Rossell Uruguay. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31:729–34.
- Schalen C. 2002. Europea Surveillance of severe group A streptococcal disease. *Eurosurveillance* [consultado 10 Sep 2016]. Disponible en: <http://eurosurveillance.org/ew/2002/020829.asp>
- Jimeno-Almazán A, Viqueira-Gonzalez M, Alcalde Mdel M, Alcaraz-Vidal B, Vera-Méndez F. Epidemiología y características clínicas de los episodios de bacteriemia por *Streptococcus pyogenes* en Cartagena (Murcia). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:448–50.
- Arana E, Lekerika N, García-Verdugo A, Garmendia M, García A, Cuesta M. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*. *Emergencias*. 2008;20:435–8.
- Friães A, Lopes JP, Melo-Cristino J, Ramirez M, Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Changes in *Streptococcus pyogenes* causing invasive disease in Portugal: Evidence for superantigen gene loss and acquisition. *Int J Med Microbiol*. 2013;303:505–13.
- Martínez A. Observatori pediàtric. Augment de les notificacions d'escarlatina al Regne Unit (2013–14). *Pediatr Catalana*. 2014;74:188–9.
- Fan J, Dong L, Chen Z, Bei D. Clinical characteristics and antimicrobial resistance of invasive group A β -hemolytic streptococcus infection in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52:46–50.
- The Working Group on Several Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA*. 1993;269:390–1.
- Alonso Salas MT, de Carlos Vicente J, Gil Antón J, Pinto Fuentes I, Quintilla Martínez JM, Sánchez Díaz JI. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y shock séptico en pediatría, p. 5 [consultado 15 Feb 2017]. Disponible en: http://seup.org/pdf-public/pub/consenso_sepsis_shock.pdf
- Ruiz Contreras J, Albañil Ballesteros MR. Abordaje del niño con fiebre sin foco. En *AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015, pp. 31–38.
- Paganini H, Luppino V, Hernández C, Séu S, Debbag R. Infecciones invasivas por *Streptococcus B*-hemolítico del Grupo A. *Arch Argent Pediatr*. 2001;99:9–13.
- Plainvert C, Loubinoux J, Bidet P, Doloy A, Touak G, Dmytruk N, et al. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes* invasive diseases in France (2007–2011). *Arch Pediatr*. 2014;21 Suppl. 2:S62–8.
- Williamson DA, Morgan J, Hope V, Fraser JD, Moreland NJ, Proft T, et al. Increasing incidence of invasive group A streptococcus disease in New Zealand, 2002–2012: A national population-based study. *J Infect*. 2015;70:127–34.
- Meehan M, Murchan S, Bergin S, O'Flanagan D, Cunney R. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013. *Euro Surveill*. 2013;18:20556.
- Minodier P, Laporte R, Miramont S. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes* infections in developing countries. *Arch Pediatr*. 2014;21 Suppl. 2:S69–72.
- Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Strep-EURO Study Group. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2359–67.
- Henriet S, Kagueidou F, Bidet P, Lorrrot M, de Lauzanne A, Dager S, et al. Invasive group A streptococcal infection in children: Clinical manifestations and molecular characterization in a French pediatric tertiary care center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:341–6.
- Zachariadou L, Stathi A, Tassios PT, Pangalis A, Legakis NJ, Papaparaskevas J, Hellenic Strep-Euro Study Group. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Epidemiol Infect*. 2014;142:512–9.
- Frère J, Bidet P, Tapiéro B, Rallu F, Minodier P, Bonacorsi S, et al. Clinical and microbiological characteristics of invasive group A streptococcal infections before and after implementation of a universal varicella vaccine program. *Clin Infect Dis*. 2016;62:75–7.
- Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I, ad hoc Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr*. 2011;170:639–44.
- Ciaravino G, Sagrado MJ, Martínez de Aragón MV, Torres de Mier MV, Masa Calles J. Informe sobre la situación de la varicela y el herpes zóster en España 1998–2012. Centro Nacional de Epidemiología, pp. 8–9 [consultado 14 May 2017]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformeVaricela_HZ_1998-2012.pdf
- Baxter F, McChesney J. Severe group A streptococcal infection and streptococcal toxic shock syndrome. *Can J Anaesth*. 2000;47:1129–40.
- Tapiaainen T1, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M, et al. Invasive group A streptococcal infections in children: A nationwide survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:123–8.