

INFECCIONES INVASIVAS POR ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS A, C Y G EN LA ARGENTINA

Dr. Horacio Lopardo*, Bioqs. M. Alejandra Blanco, Noelia Beratz**, Fernando Traverso***
y Grupo Colaborativo Nacional para el Estudio de los Estreptococos

RESUMEN

Streptococcus pyogenes (estreptococo beta-hemolítico del grupo A) (SGA) y *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, (estreptococos beta-hemolíticos grupos C y G) (SDSE) son capaces de provocar enfermedades graves como la fasciitis necrotizante y el síndrome de *shock* tóxico estreptocócico (SSTE) y de causar complicaciones posinfecciosas. El objetivo de este trabajo fue presentar resultados de un estudio multicéntrico y compararlo con diferentes estudios descriptivos previos sobre infecciones invasivas por estreptococos beta-hemolíticos de los grupos A, C y G, también realizados en la Argentina. Se incluyeron 54 pacientes de 0 a 15 años con infecciones invasivas por SGA (N=50) o SDSE (N=4) en forma prospectiva entre julio de 2011 y junio de 2012 en 28 centros de 17 ciudades argentinas. Se aisló *S. pyogenes* en 28 pacientes que presentaron bacteriemia, 6 de ellas sin foco. Cuatro pacientes (7,4%) presentaron SSTE, en todos los casos por *S. pyogenes*. La mortalidad fue del 2,0% para SGA. La evolución de los pacientes fue peor en los tres estudios anteriores respecto del actual: mayor porcentaje de casos de SSTE (diferencias no significativas) y mayor mortalidad (diferencia significativa respecto de dos estudios previos). Es probable que la morbimortalidad haya decrecido en esta última década en la Argentina posiblemente debido al uso temprano de clindamicina en las infecciones invasivas por *S. pyogenes* y SDSE, aunque no se puede descartar la diferente circulación de cepas virulentas. Esta apreciación además está sesgada por la inclusión de pacientes de distintos centros con diferentes formas de presentación inicial.

Palabras Clave: infecciones invasivas, mortalidad, pacientes.

Medicina Infantil 2014; XXI: 80-84.

ABSTRACT

Streptococcus pyogenes (group A β -hemolytic streptococcus (GAS)) and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (group C and G β -hemolytic streptococcus (GCGS)) may cause severe diseases such as necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome (STSS) as well as postinfectious complications. The aim of this report was to present the results of a multicenter study and compare them with the results of different previous descriptive studies on invasive infections due to beta-hemolytic streptococcus groups A, C, and G that were also conducted in Argentina. Forty-five patients between 0 and 15 years of age with invasive infections due to GAS (N=50) or GCGS (N=4) were prospectively included in the study between July 2011 and June 2012 from 28 centers in 17 Argentine cities. *S. pyogenes* was isolated in 28 patients who presented with bacteremia, without a focus in six. Four patients (7.4%) had STSS, due to *S. pyogenes* in all of them. In patients with GAS, mortality rate was 2.0%. Outcome of the patients was worse in previous studies than in the present one: Percentages of cases with STSS (no significant difference) and mortality (significant difference) were higher. It is probable that over the last decade morbidity and mortality have decreased in Argentina, possibly due to the early use of clindamycin in invasive infections due to *S. pyogenes* and GCGS, although a different circulation of virulent strains cannot be ruled out. Additionally, this observation is biased by the inclusion of patients from different centers with different presentations at onset.

Key words: Invasive infections, mortality, patients.

Medicina Infantil 2014; XXI: 80-84.

INTRODUCCION

Streptococcus pyogenes (estreptococo beta-hemolítico del grupo A) (SGA) es el agente causal de varias enfermedades comunes entre las que se incluyen la faringoamigdalitis, la escarlatina y el im-

* Servicio de Microbiología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

** Hospital Dr. Cosme Argerich.

*** Nueva Clínica Chacabuco, Tandil, Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia: H. Lopardo – hlopardo@garrahan.gov.ar
Pichincha 1850 - C.A.B.A. (1425) - Argentina

pétigo. También provoca enfermedades graves como la fascitis necrotizante y el síndrome de *shock* tóxico estreptocócico (SSTE). Además, es capaz de causar complicaciones posinfecciosas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis¹. Asimismo, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, (estreptococos beta-hemolíticos grupos C y G) (SDSE) presenta una patogenia similar a la de *S. pyogenes*. Es capaz de producir faringitis y varias de sus complicaciones (glomerulonefritis, artritis reactiva, escarlatina), infecciones de piel y tejidos blandos, SSTE, etc.².

A mediados de la década del 80 se observó un incremento significativo en los casos y en la gravedad de la enfermedad invasiva por *S. pyogenes* en varios países de Europa y en América del Norte^{3,4,5}. Algunas de estas infecciones derivaron hacia el SSTE, que es una complicación fulminante que se caracteriza por presentar hipotensión aguda, *shock*, falla multiorgánica y eventualmente muerte. Este síndrome clínico estuvo en muchos casos asociado a la destrucción de tejidos blandos por cepas toxigénicas. A pesar de los estudios que se han realizado en distintos países, las razones del resurgimiento agresivo de las infecciones causadas por *S. pyogenes* siguen sin dilucidarse. Se han hecho muchos esfuerzos por entender y conocer los factores de virulencia de las cepas invasivas y la respuesta inmune generada por el paciente, pero solo se ha podido establecer una relación entre ciertos tipos M y la producción de exotoxinas⁶.

Los serotipos M1 y M3 determinados por el tipo de proteína M, uno de los principales factores de virulencia de este patógeno, son los más frecuentes en estos aislamientos⁷. La virulencia de *S. pyogenes* está determinada también por una serie de genes que codifican la producción de exotoxinas. Entre las responsables de los cuadros invasivos graves se encuentran las toxinas A, B, C, F, G, H, J, SSA y SMEZ⁵.

Por su parte, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expresa proteínas homologas a la proteína M de *S. pyogenes* y también es capaz de producir exotoxinas².

Muchos de los pacientes con enfermedad invasiva por estreptococos beta-hemolíticos no padecen ninguna enfermedad predisponente. Los principales factores conocidos que aumentan el riesgo de presentar SSTE y enfermedad invasiva son edades cortas o avanzadas (< 10 años o > 60 años), cáncer, insuficiencia renal, varicela, leucemia, quemaduras graves o administración de corticosteroides o drogas inmunosupresoras⁸.

El objetivo de este trabajo fue presentar resultados de un nuevo estudio multicéntrico argentino y compararlo con otros trabajos descriptivos sobre infecciones invasivas por estreptococos beta-hemolíticos de los grupos A, C y G, también realizados en la Argentina.

MATERIALES Y METODOS

Los pacientes (niños de 0 a 15 años) fueron prospectivamente estudiados entre el 1 de julio de 2011 y el 30 de junio de 2012 en 28 centros de 17 ciudades argentinas (ver Agradecimientos). También se incluyeron pacientes adultos, pero se analizaron por separado y no se consideraron en este trabajo.

A los efectos de este estudio se definió a la infección invasiva como el aislamiento de estreptococos de los grupos A, C o G a partir de un sitio normalmente estéril (p.ej. sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, líquido ascítico y líquido pleural). Entre este tipo de infecciones se incluyeron: sepsis sin foco, celulitis, artritis séptica, neumonía, fascitis necrotizante, meningitis, endocarditis infecciosa, SSTE, abscesos no cutáneos y osteomielitis, entre otras.

El SSTE se definió como la infección invasiva debida a un estreptococo beta-hemolítico de los grupos A, C o G caracterizada por hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) y dos o más de los siguientes criterios: alteración renal (creatinina > 2mg/dl), alteración hepática (transaminasas o bilirrubina total mayor a 2 veces el valor de referencia), coagulopatía (recuento de plaquetas < 100.000/mm³ o coagulación intravascular diseminada definida por tiempos de coagulación prolongados, baja concentración de fibrinógeno y la presencia de productos de degradación de la fibrina), síndrome de dificultad respiratoria aguda, necrosis tisular extensa (incluyendo fascitis necrotizante, miositis y gangrena) y/o *rash* eritematoso con o sin descamación.

Los pacientes fueron categorizados y los cultivos fueron realizados en cada uno de los centros de acuerdo a sus respectivos protocolos de trabajo según procedimientos convencionales. Desde el punto de vista microbiológico se procedió a sembrar como mínimo una placa de agar sangre, otra de agar chocolate y un caldo tioglicolato o infusión cerebro corazón⁹.

Genotipificación del gen *emm*

El análisis de la secuencia del gen *emm*, el cual codifica para la proteína M de la superficie celular, es muy utilizado en estudios epidemiológicos que involucran brotes o estudios de prevalencia de enfermedad invasiva y no invasiva por estreptococos beta-hemolíticos^{10,11}. Se utilizó el método molecular desarrollado por el CDC para la amplificación y secuenciación del gen *emm*¹². Primeramente se realizó la extracción del ADN bacteriano con cloroformo, luego se realizó la amplificación de un fragmento del gen *emm* con iniciadores específicos y descritos previamente en el trabajo citado, para luego purificarlos y secuenciarlos. Se secuenciaron los primeros 300 pares de bases (altamente variables) del extremo 5' del gen *emm* y se enviaron *online* al Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los EE.UU.

para compararlas con su base de datos (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>).

Un genotipo *emm* que mostraba más de 98% de homología con la cepa de referencia del CDC era identificado como perteneciente a ese genotipo en particular.

RESULTADOS

El presente estudio comprendió a 28 centros de 17 ciudades argentinas (ver Agradecimientos). Se estudiaron las infecciones invasivas por *S. pyogenes* y SDSE ocurridas entre el 1 de julio de 2011 y el 30 de junio de 2012.

En este nuevo estudio multicéntrico argentino se incluyeron 54 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 16 días y 15 años (media 4,9 años, mediana 4 años). En 50 de estos pacientes se identificó *S. pyogenes* y en 4, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* del grupo G. No se aislaron estreptococos del grupo C. Se aisló *S. pyogenes* en 28 pacientes que presentaron bacteriemia, 6 de ellas sin foco. El resto presentaron focos pulmonares (N = 3), faríngeos o perifaríngeos (N = 4), de piel y tejidos blandos (N = 9) y osteoarticulares (N = 6). Seis de estos niños tenían varicela como condición predisponente.

Las infecciones no bacteriémicas por *S. pyogenes* fueron: 10 de piel y/o tejidos blandos, 6 osteoarticulares, 4 supuraciones pleuropulmonares y 2 peritoneales.

SDSE fue responsable de 3 casos de bacteriemia (una sin foco y dos con foco cutáneo) y de una infección de tejidos blandos.

Cuatro pacientes (7,4%) presentaron SSTE, en todos los casos por *S. pyogenes*. En tres casos la bacteria se aisló de hemocultivos y en el restante de líquido pleural (supuración pleuropulmonar). En uno de los casos bacteriémicos, el paciente presentaba angiomas múltiples, en otro una neumonía complicada con varicela y el restante, que fue el único fallecido, tenía faringitis. La mortalidad fue del 2,0% considerando sólo las infecciones por *S. pyogenes*.

DISCUSION

A los efectos comparativos se tomaron tres es-

tudios sobre infecciones invasivas realizados en la Argentina que incluyeron pacientes pediátricos (Tabla 1).

El primero (Estudio 1a) fue realizado en un solo hospital de alta complejidad de la ciudad de Buenos Aires (Hospital Garrahan) entre abril de 1988 y junio de 1990¹³ y fue completado luego incluyendo pacientes hasta 1997 (Estudio 1b)¹⁴. En él solo se describieron infecciones por SGA y todos fueron pacientes pediátricos: mediana de la edad 35 meses (rango 7d – 204m).

En el estudio 1a se incluyeron 28 pacientes con infecciones invasivas por *S. pyogenes* y se completó a 70 hasta 1997 en el 1b. En este trabajo no se realizó la serotipificación M. Veinte de los 28 pacientes consultaron en el Hospital Garrahan entre el verano y el otoño de 1989. Casi un 40% (38,6%) de los pacientes tuvieron bacteriemia y su forma de presentación se describe en la Tabla 2.

El segundo (Estudio 2) fue un estudio realizado retrospectivamente en un solo centro (Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez” de Buenos Aires) entre marzo de 1986 y agosto de 1996 (Tabla 1)¹⁵. Se incluyeron 38 pacientes con una edad media de 4,3 ± 3,9 años y una mediana de 3,6 años. Más del 50% tuvieron bacteriemia (57,9%) y 26,3% presentaron varicela como condición predisponente. Los focos principales se describen en la Tabla 2.

El tercero (Estudio 3) fue un estudio multicéntrico de seis meses que comprendió 40 centros de 16 ciudades argentinas. Se desarrolló entre 1998 y 1999 e incluyó infecciones por SGA y SDSE (Tablas 1 y 2)¹⁶.

En él se describieron 36 infecciones invasivas por estreptococos beta-hemolíticos en pacientes pediátricos: 33 por *S. pyogenes* y 3 por SDSE, todas ellas por estreptococos del grupo G. En este caso no se observaron infecciones osteoarticulares y prevalecieron las infecciones de piel y tejidos blandos (Tabla 2).

Si bien estos estudios no son comparables por haber incluido pacientes provenientes de diferentes centros, con distinto tipo de infecciones, se realizaron algunas consideraciones que podrían llegar a resultar de interés.

TABLA 1: CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS ARGENTINOS SOBRE INFECCIONES INVASIVAS POR ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS A, C Y G.

Estudios	Autores	Centros	Años	Estreptococos
1a	Debbag et al. ¹³	Hospital Garrahan	1988-1989	Grupo A
1b	Paganini et al. ¹⁴	Hospital Garrahan	1988-1997	Grupo A
2	Xifró et al. ¹⁵	Hospital Gutiérrez	1986-1996	Grupo A
3	Lopardo et al. ¹⁶	Multicéntrico 40 centros, 16 ciudades	1998 -1999	Grupos A, C y G
4	Lopardo et al.(este trabajo)	Multicéntrico 28 centros, 17 ciudades	2011-2012	Grupos A, C y G

TABLA 2: PRESENTACION CLINICA DE LOS CASOS DE INFECCIONES INVASIVAS POR S. PYOGENES EN LOS CUATRO ESTUDIOS.

Forma de presentación	Estudio 1a (1988-90) ¹³	Estudio 1b (1988-97) ¹⁴	Estudio 2 (1986-96) ¹⁵	Estudio 3 (1998-99) ¹⁶	Este estudio (2011- 2012)
Nº de pacientes	28	70	38	33	50
Bacteriemia	16 (57,1)*	27 (38,6)**	22 (57,9)	17 (51,5)	28 (56,0)**
Bacteriemia sin foco	6 (21,4)	ND	ND	9 (27,3)	6 (12,0)
Infecciones osteoarticulares	11 (39,3)	24 (34,3)	13 (34,2)	0	12 (24,0)
Foco pulmonar	7 (25,0)	8 (11,4)	11 (25,9)	3 (9,1)	7(14,0)
Infecciones de piel y tejidos blandos	4 (14,3)	39 (55,7)	3 (7,9)	21(63,6)	19 (38,0)
Otras	0	5 (7,1)	4 (10,5)	0	6 (12,0)
SSTE	ND	11(15,7)	4 (10,5)	4 (12,1)	4 (8,0)
Mortalidad	4 (14,3)**	3 (4,3)	2 (5,2)	4 (12,1)**	1 (2,0)**

ND: no determinada; *Entre paréntesis: %; ** chi cuadrado $\leq 0,05$

Las principales diferencias en la presentación de los casos se dan en el menor número de bacteriemias del estudio 1b, en la ausencia de infecciones osteoarticulares del estudio 3 y en las diferencias relativas en infecciones de piel y tejidos blandos sobre todo entre los estudios 2 y 3 (Tabla 2).

La evolución de los pacientes fue peor en los tres estudios anteriores respecto del actual: mayor porcentaje de casos de SSTS (diferencias no significativas) y mayor mortalidad (diferencia significativa del presente trabajo respecto de los estudios 1a y 3).

Esto podría deberse a varios factores: factores geográficos, inclusión de pacientes con infecciones más leves, circulación de cepas más virulentas o diferente enfoque terapéutico.

Factores geográficos

En el primer trabajo multicéntrico argentino¹⁶ se registró un número importante de casos graves en Tandil, ciudad que no participó del presente estudio. Sin embargo otro trabajo realizado posteriormente en esa ciudad sobre cepas no consecutivas no comprobó la persistencia de casos graves de infecciones invasivas por *S. pyogenes*¹⁷.

Por otra parte, en el presente estudio se incluyeron 17 pacientes del Hospital Garrahan, uno solo de los cuales desarrolló SSTS (5,9%) y no se registró ninguna muerte vs. 14,3% de la primera porción del primer estudio (1a) realizado en el mismo hospital.

Inclusión de infecciones más leves

Si nos guiamos por el porcentaje de infecciones bacteriémicas podríamos justificar el descenso de la mortalidad en la ampliación del primer estudio (1b) respecto del trabajo preliminar (1a) aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En lo referente al presente estudio multicéntrico, el descenso de la mortalidad parece no haber estado ligado al porcentaje de infecciones bacteriémicas ya que éste fue del 56%. Esta cifra es casi igual a la de las restantes series y significativamente mayor que la del estudio 1b (38,6%, $p \leq 0,05$) (Tabla 2).

Circulación de cepas virulentas

La circulación de cepas virulentas fue comprobada en el estudio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, en el que se encontró un predominio de cepas M1/T1 sobre 14 estudiadas¹⁵. En el primer estudio multicéntrico argentino¹⁶ se observó también la prevalencia del serotipo M1 exclusivamente entre los estreptococos de origen pediátrico. Este serotipo es considerado invasivo y frecuentemente se lo encuentra asociado a la producción de exotoxinas superantigénicas⁶. Las cepas del presente trabajo se encuentran actualmente en estudio y en consecuencia, queda un interrogante sobre este tema.

Diferente enfoque terapéutico

El enfoque terapéutico ha cambiado considerablemente desde los trabajos experimentales realizados por Dennis Stevens en la década de los '90¹⁸. El uso de clindamicina con o sin el agregado de penicilinas o cefalosporinas, a diferencia de la utilización de beta-lactámicos como monoterapia, es capaz de controlar el desarrollo de inóculos elevados de bacterias que puedan encontrarse en fase estacionaria de crecimiento¹⁸. Además, por tratarse de un inhibidor de la síntesis proteica, es capaz de inhibir la síntesis de toxinas y así prevenir el desarrollo del SSTS¹⁸. Desde el año 2000 se viene implementando esta modalidad terapéutica en todo el mundo, reemplazando o complementando el uso de beta-lactámicos. Es probable que con ella pueda haberse logrado la disminución de casos fatales. En este nuevo estudio sólo una cepa del grupo G resultó ser resistente a clindamicina.

En el Hospital Garrahan, en los últimos años, sobre 30 pacientes con infecciones invasivas por *S. pyogenes*, 20 fueron tratadas con clindamicina, generalmente en combinación con un beta-lactámico. (Pérez, Guadalupe, Servicio de Control Epidemiológico e Infectología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, comunicación personal).

CONCLUSIONES

Es importante la vigilancia de las infecciones invasivas por estreptococos beta-hemolíticos dado que su baja frecuencia puede hacer subestimar su gravedad tanto para niños como para adultos.

Es probable que la morbimortalidad haya decrecido en esta última década en la Argentina posiblemente debido al uso temprano de clindamicina en las infecciones invasivas por *S. pyogenes* y SDSE, aunque no se puede descartar la diferente circulación de cepas virulentas. Esta apreciación además está sesgada por la inclusión de pacientes de distintos centros con diferentes formas de presentación inicial. No obstante, resulta significativo que 29 de las 54 infecciones registradas en el último estudio hayan sido bacteriémicas y a pesar de ello tuvieron en general una buena evolución.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los participantes de este estudio multicéntrico nacional:

- **Ciudad Autónoma de Buenos Aires:** Hernández C, Casimir L, Litterio M, Ceinos MC, Pérez G (Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan), Ballester D, Amalfa F (Hospital Parmenio Piñero), Stepanik D (Clínica Trinidad Palermo), Berardinelli E (Clínica de la Providencia), Pereda R, Baich Fernández A, Dondoglio P (Hospital Pedro Elizalde), Vázquez M, (Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez), Vay C, Cittadini, Vera Ocampo C (Clínica Mater Dei), Sucari A, Pennini M (Laboratorio Dr Stambouljian), Analía Fernández (Fundación Favalaro), Famiglietti A, Rodríguez C, García S (Hospital de Clínicas Gral José de San Martín).
- **Lanús (Pcia. de Buenos Aires):** Togneri A, Podestá L, Pérez MP (Hospital Interzonal General de Agudos Evita).
- **Pilar:** Vilches V, Casanueva E (Hospital Universitario Austral).
- **San Martín (Pcia. de Buenos Aires):** Almuzara M (Hospital Eva Perón)
- **La Plata (Pcia. de Buenos Aires):** Vescina C (Hospital de Niños Sor María Ludovica).
- **Mar del Plata (Pcia. de Buenos Aires):** Vallejo M, Rosales N, Fanjul V, Gordovil M (Hospital Privado de Comunidad).
- **Bahía Blanca (Pcia. de Buenos Aires):** Rizzo M, Benvenuto ML, Giordano L (Hospital Interzonal General Dr José Penna), Carral P, Pedersen D, Maurizi D (Hospital Municipal de Agudos Dr Leónidas Lucero).
- **General Pico (Pcia. de La Pampa):** Crimela S, Baroni A, Ruderman D (Establecimiento Asistencial Gobernador Centeno).
- **Santa Rosa (Pcia. de La Pampa):** Almada G (Establecimiento Asistencial Dr Lucio Molas).
- **Santa Fe:** Méndez E (Hospital Dr. José M. Cullen), Virgolini S, Barone MR, Ezcurra G (Hospital de Niños Dr. O. Alasia)
- **Concordia (Pcia de Entre Ríos):** Moulins MO, Otáegui LB, Leylen B (Hospital Masvernat)
- **Posadas (Pcia. de Misiones):** von Specht M, Le-

guizamón L, López O (Hospital Público Provincial de Pediatría Dr Fernando Barreyro)

- **Esquel (Pcia. de Chubut):** Daher O (Hospital Zonal de Esquel)
- **Río Cuarto (Pcia. de Córdoba):** (Clínica Regional del Sud)
- **Córdoba:** Bottiglieri M (Clínica Privada Reina Fabiola)
- **Cipolletti (Pcia. de Río Negro):** Carranza MC, Roncallo M, Meichtri A (Hospital de Area Cipolletti)
- **San Rafael (Pcia. de Mendoza):** Acosta A, Baldoni C (Hospital Teodoro Schestakov)
- **San Salvador de Jujuy:** Toffoli M (Hospital de Niños Dr. Héctor Quintana)

REFERENCIAS

1. Torradabella P, Botet P, Luisa M. Infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*. Cambios en sus características clínicas, nuevos aspectos fisiopatológicos y enfoque terapéutico actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12: 505-10.
2. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus*. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (ed.). *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. Washington DC, ASM Press, 2011, p.331-49.
3. Davies DH, McGeer A, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996; 335: 547-54.
4. Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J, et al. Invasive group A streptococcal infections in North Caroline: epidemiology, clinical features, and genetic and serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997; 176: 992-1000.
5. Strömberg A, Romanus V, Burman LG. Outbreak of Group A streptococcal bacteriemia in Sweden: an epidemiologic and clinical study. *J Infect Dis* 1991; 164: 595-8.
6. Ekelund K, Skinhøj P, Madsen J, et al. Reemergence of *emm1* and a changed superantigen profile for group A streptococci causing invasive infections: results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1789-96.
7. Johnson, DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis* 1992; 166:374-82.
8. Stevens DL. The flesh-eating bacterium: what's next. *Emerg Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 2): S366-74.
9. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Bailey & Scott's Diagnóstico Microbiológico*. 12a. ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2009
10. Beall B, Facklam RR, Elliott JA, et al. Streptococcal *emm* types associated with T-agglutination types and the use of conserved *emm* gene restriction fragment patterns for subtyping group A streptococci. *Med Microbiol* 1998; 47:893-8
11. Sunaoshi K, Aburahashi H, Kobayashi R, et al. *Emm* typing by genetic identification of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and susceptibility to oral antibiotics. *Kansenshogaku Zasshi*. 2006;80:488-95.
12. Beall B, Facklam R, Thompson T. Sequencing *emm* specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. *J Clin Microbiol* 1996; 34, 953-8.
13. Debbag R, Bologna R, Casimir L, et al. Infecciones severas por *Streptococcus pyogenes*. Segundo Congreso Internacional de SADEBAC - Antimicrobianos 90. Buenos Aires, 1990.
14. Paganini H, Luppino V, Hernández C, et al. Infecciones invasivas por *Streptococcus* β-hemolítico del grupo A. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99: 9-13.
15. Xifró MC, Pebe V, Cattaneo MA, et al. Invasive group A streptococcal disease in children. Abstract K68, 36th ICAAC, American Society for Microbiology, New Orleans, Louisiana, EE.UU. Sept. 15-18, 1996
16. Lopardo, HA, Vidal P, Sparo M, et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Argentina. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 802-7.
17. Traverso F, Ceci M, Rubio V, et al. Caracterización molecular de *Streptococcus pyogenes* causantes de enfermedad invasora y síndrome de shock tóxico estreptocócico. *Rev Argent Microbiol* 2010; 42: 41-5.
18. Stevens DL, Bryant AE, Yan S. Invasive group A streptococcal infection: new concepts in antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 297-301.