

SEPSIS POR ESTAFILOCOCO EN EL NIÑO. REVISION DEL TEMA Y PRESENTACION DE LA CASUISTICA DEL HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER" (1975-1985)

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Dra. Bárbara Rosa Gallego Machado*, Dr. Eric Martínez Torres**
y Dra. Martha Morono Guerrero***

Se estudiaron 70 pacientes con diagnóstico clinicomicrobiológico de sepsis por estafilococo coagulasa positivo, todos ingresados en el Hospital Pediátrico Docente «William Soler», desde 1975 hasta 1985, incluyendo 6 fallecidos. La edad menor de 1 año y el sexo masculino presentaron mayor incidencia. La fiebre unida a manifestaciones digestivas, respiratorias u osteomioarticulares fueron los signos iniciales más frecuentes. Los exámenes complementarios habituales no arrojan resultados típicos de esta infección. La resistencia *in vitro* a los diferentes antibióticos ha ido progresivamente en aumento. La gentamicina mostró los mejores resultados *in vivo* al utilizarse en niños menores de 1 año, y en menor medida la cefaloridina y la meticilina. No se evidenció en el niño mayor una droga a combinación de éstas que fuera consistentemente efectiva, por lo cual deben mejorarse al máximo los factores defensivos del huésped. Es necesario disminuir el uso indiscriminado de antibióticos, evitar en lo posible los riesgos epidemiológicos del medio hospitalario y conocer mejor los síntomas iniciales de esta enfermedad para hacer un diagnóstico precoz.

INTRODUCCION

Desde finales del siglo pasado ya el estafilococo constituía uno de los más frecuentes agentes productores de sepsis. Actualmente es aún uno de los gérmenes aislados en mayor proporción en los procesos infecciosos, tanto en las formas locales banales como en las graves generalizadas, y en especial en aquellas adquiridas en el medio hospitalario.¹⁻⁵ Los estafilococos causan la mayoría de las infecciones supurativas que se presentan en el hombre, así como infecciones graves en los pulmones y otras localizaciones como pleura, huesos largos, riñones, heridas quirúrgicas,⁶⁻⁸ etcétera. En algunos lugares, del 50 al 80 % de las infecciones graves de los enfermos hospitalizados se deben a los estafilococos.⁹

* Especialista de I Grado en Pediatría.

** Especialista de II Grado en Pediatría. Vicedirector. Jefe del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina «Enrique Cabrera».

*** Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente de Pediatría y Jefa del Servicio de Miscelánea.

El medio hospitalario constituye hoy el principal elemento epidemiológico en la diseminación de este germen y el responsable del aumento de su resistencia mediante el empleo indiscriminado de la terapéutica antibiótica,¹⁰ que elimina otros gérmenes, pero no a los estafilococos pues éstos persisten al ser resistentes en gran medida a los antibióticos de uso mas habitual.¹¹ Es posible que este hecho sea fruto de una serie de fenómenos que se observan de forma universal: 1) aumento de portadores en el personal sanitario; 2) incremento progresivo de resistencias antibióticas de las cepas estafilocócicas que colonizan el medio y personal sanitario; 3) progreso médico, que provoca un mayor número de exploraciones y técnicas quirúrgicas o semiquirúrgicas con el consiguiente aumento de puertas de entrada.¹²⁻¹⁶

MORFOLOGIA E IDENTIFICACION

Los estafilococos (del gr. staphyte, racimo de uvas) son bacterias redondas con un diámetro medio de 0,6 a 0,9 micras, grampositivas, agrupadas en racimos irregulares, perteneciente a la familia *Micrococcaceae*, género *Micrococcus*, que incluye además del *S. aureus* otras 2 especies importantes desde el punto de vista clínico: *S. epidermidis* y *S. saprophyticus* (figura 1). Aunque la denominación *aureus* (del latin oro) hace referencia a la coloración amarilla de las colonias, actualmente se incluyen bajo esta denominación todas las cepas productoras de coagulasa.^{17 18} Al clinico le interesa fundamentalmente la especie patógena *Staphylococcus aureus*, denominada

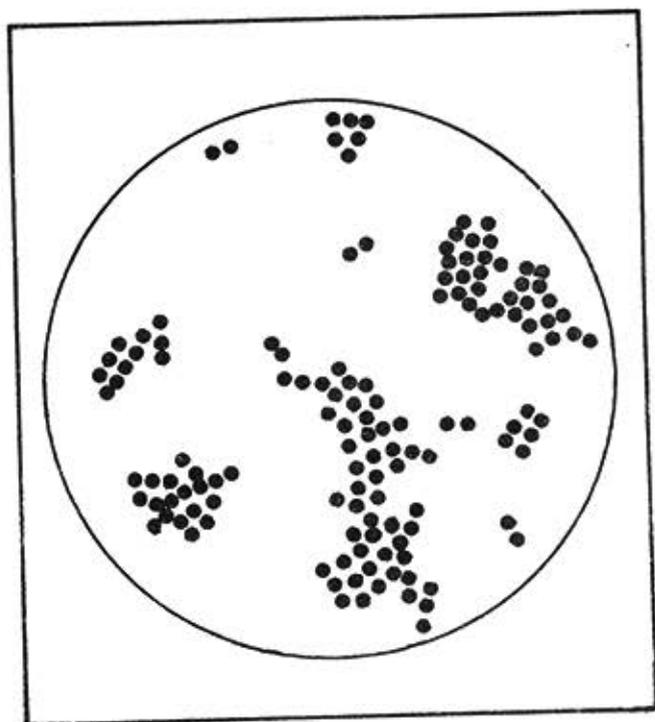


FIGURA 1. Estafilococos de un cultivo en caldo.

antes *Micrococcus pyogenes*. A diferencia de la especie no patógena *Staphylococcus epidermidis* (antes *Staphylococcus albus*), el *S. aureus* coagula el plasma citratado, es decir, es coagulasa-positivo, produce pigmento amarillo y además fermenta el manitol. Los estafilococos no patógenos, no invasivos (*S. epidermidis*) tienden a no ser hemolíticos, producir colonias blancas, son coagulasa -negativos y no fermentan el manitol.¹⁹ Las colonias blancas ocurren frecuentemente en estafilococos patógenos como variantes y puede que sean el único tipo obtenido en el cultivo. No deben ser consideradas como una especie diferente, sino simplemente como una variante blanca del *S. aureus*. El término *S. albus* no debe emplearse para designarlas. Estos últimos organismos rara vez producen supuración; en estos últimos años se han descrito septicemias por estafilococo²⁰⁻²³ coagulasa-negativo en pacientes con cuerpos extraños intravasculares (prótesis valvulares cardíacas²⁴ y cortocircuitos), también en enfermos con defensas disminuidas,²⁵ asociadas o no a catéteres intravasculares, algunos de ellos utilizados para nutrición parenteral.²⁶

CLASIFICACION

No existen medios de tipificación serológica reproducibles que sirvan para clasificar los distintos serotipos de *S. aureus*; sin embargo, la determinación mediante el empleo de bacteriófagos ha resultado muy útil para identificar las características de las diferentes cepas y ha proporcionado datos epidemiológicos referidos a la difusión del microorganismo. Los bacteriófagos son virus que se unen al complejo mucopéptico ácido teicoico de la pared celular, es decir, no es más que la aplicación de la Microbiología Clínica a una imposición de la naturaleza, o sea, al parasitismo. Los bacteriófagos son, en realidad, virus que parasitan a las bacterias.²⁷

La tipificación por fagos se ha utilizado principalmente con el *S. aureus* y con las especies de *Salmonella* y es básicamente un método epidemiológico. En la actualidad se dispone de unas 100 variedades para llevar a cabo la tipificación del estafilococo. Se han identificado 5 grandes grupos de microorganismos con características similares (grupos I a V). Por ejemplo, algunos de los estafilococos clasificados según el fagotipo producen determinadas toxinas con más frecuencia que otras.^{28 29} La tipificación está indicada cuando se produce una incidencia anormal de un determinado proceso infeccioso, o cuando se pretende determinar el origen y vías de diseminación del microorganismo patógeno. Ejemplo clásico: infecciones hospitalarias.³⁰ Las cepas coagulasa-negativas no son susceptibles a los efectos líticos de los fagos empleados para la tipificación.

ESTRUCTURA Y ANTIGENICIDAD

Las paredes celulares de los estafilococos, al igual que las otras bacterias grampositivas, contienen un glicopéptico compuesto de acetilglucosamina, ácido acetilmurámico, alanina, ácido glutámico y lisina o ácido diaminopimélico. Las paredes de las células estafilocócicas contienen, además del glicopéptico, una sustancia con alto contenido de fosfato, que ha sido identificada como un polímero de ribitol fosfato, integrante de una clase

de compuestos conocidos como ácidos teicoicos. El ácido teicoico estafilocócico es antigénico, y el anticuerpo para esta sustancia causa la aglutinación de las paredes aisladas de las células estafilocócicas y probablemente aumenta la fagocitosis de todos los estafilococos.³¹

Los estafilococos contienen tantos polisacáridos como proteínas antigénicas que permiten, hasta cierto punto, un agrupamiento de las cepas. Los ácidos teicoicos (polímeros del glicerol o del fosfato de ribitol) eslabonados al peptidoglucano de la pared celular pueden ser antigénicos. Los anticuerpos antiteicoicos descubiertos por la técnica de difusión en gel pueden asociarse, en particular, con la endocarditis estafilocócica activa.

La mayoría de las sustancias extracelulares producidas por los estafilococos son igualmente antigénicas. Las pruebas serológicas tienen utilidad limitada en las cepas por identificarse; esto puede hacerse mejor mediante la tipificación por fagos³² (figura 2).

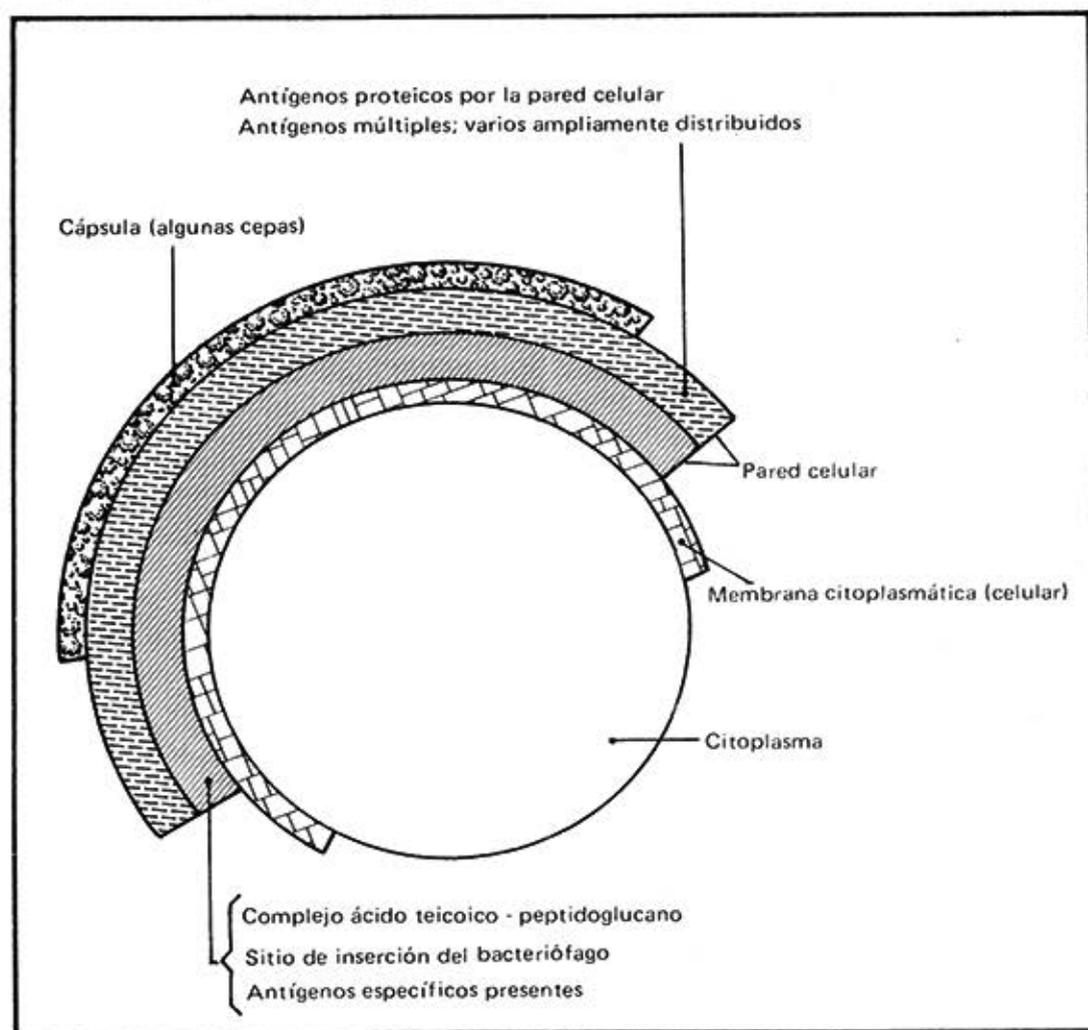


FIGURA 2. Estructura antigénica de los estafilococos.

TOXINAS Y ENZIMAS

Los estafilococos pueden producir enfermedad tanto por su capacidad de pulular, es decir, de multiplicarse y diseminarse ampliamente en los tejidos como por la producción de diversas sustancias extracelulares: toxinas y enzimas.

TOXINAS

Exotoxina

Material filtrable, termolábil, letal para los animales por inoculación parenteral que contiene diversas hemolisinas que pueden ser separadas por electroforesis.

La hemolisina alfa, sustancia que provoca lisis en los eritrocitos del conejo, es letal para los animales de experimentación y causa la necrosis de la piel del conejo y el hombre, es decir, además de producir hemólisis, lesionan los leucocitos y dañan otros tejidos. Existen, además, las hemolisinas beta, gamma, y delta.

Leucocidinas

Es un material soluble que destruye a los leucocitos de diversas especies animales; es antigénica. Aunque los estafilococos patógenos pueden no destruir a los leucocitos y ser fagocitados tan efectivamente como las variedades no patógenas, aquéllos son capaces de una multiplicación intracelular muy activa, en tanto que éstos tienden a morir dentro de las células.

Toxina exfoliativa

El *S. aureus* produce también una serie de toxinas capaces de provocar alteraciones en diversos órganos distantes del lugar donde se encuentra la infección. La mejor estudiada es la toxina exfoliativa (epidermolisina), que es la responsable de cuadros dermatológicos y provoca el síndrome de «piel escalada» de origen estafilocócico.

Enterotoxina

La enterotoxina es una proteína termolábil con peso molecular de $3,5 \times 10^4$ que resiste la ebullición durante 30 minutos y la acción de las enzimas intestinales. Constituye una causa importante de envenenamiento alimentario. La enterotoxina es producida (probablemente bajo control cromosómico) especialmente cuando ciertos estafilococos se desarrollan en los carbohidratos y proteínas de los alimentos (por ejemplo: pasteles), cuyo consumo puede originar una gastroenteritis estafilocócica.³³⁻³⁶

También se ha descrito una nueva sustancia, producida por el *Staphylococcus aureus*, que ha recibido el nombre de toxina del síndrome de shock tóxico (TSST).³⁷⁻³⁹

ENZIMAS

Coagulasa

La mayoría de los estafilococos patógenos para el hombre producen esta sustancia proteica que se comporta como una enzima y que coagula el plasma oxalatado o citratado en presencia de un factor contenido en muchos sueros. La coagulasa puede depositar fibrina en la superficie de los estafilococos y alterar quizás su ingestión por las células fagocitarias o dificultar su destrucción una vez dentro de tales células.³² Es la más importante para el médico, pues su demostración es un índice seguro de patogenidad.⁴⁰ Origina depósitos de fibrina en el organismo y de esta manera dificulta la fagocitosis y destrucción, porque tiende a tabicar los sitios de infección.

Estafiloquinasa o fibrinolisisina

Esta enzima da por resultado fibrinólisis, pues activa el plasminógeno plasmático para la enzima fibrinolítica plasmina, la cual destruye los coágulos.¹⁸

Betalactamasa (penicilinas)

Enzima que destruye la penicilina al romper el anillo betalactámico (inactiva la penicilina).

Hialuronidasa o factor de propagación

Enzimas que hidrolizan el ácido glucurónico, un constituyente de la sustancia fundamental del tejido conjuntivo, y favorecen su diseminación a través de los tejidos.⁴¹

Lipasa

Las lipasas nulifican la actividad bacteriana de los lípidos cutáneos.¹⁸

RESISTENCIA E INMUNIDAD

Los sistemas de defensa primarios que el organismo tiene frente al *S. aureus* son de carácter inespecífico. El acceso del germen a los tejidos tiene lugar mediante la rápida colonización y proliferación del microorganismo en las soluciones de continuidad de las barreras de defensa (piel y mucosas). Por tanto, las lesiones que las afectan son factores que predisponen de forma decisiva al padecimiento de la infección. Una vez producida la rotura de la barrera cutánea o mucosa, los microorganismos pasan a otros tejidos por donde se difunden en virtud de la acción de las diferentes enzimas producidas. A partir de ese momento la defensa del huésped depende, sobre todo, de la acción de los leucocitos polimorfonucleares, los cuales no llegan automáticamente al lugar donde se encuentran los microorganismos, sino que deben ser atraídos al área infectada, principalmente por medio del

sistema del complemento. Eso significa que la activación del sistema del complemento (bien por el propio microorganismo o por las sustancias procedentes de los tejidos lesionados) origina, fundamentalmente a través de la vía alterna, los factores quimiotácticos que atraen a los polimorfonucleares y desencadenan su acción de fagocitosis y destrucción de los microorganismos más accesibles. Aunque los anticuerpos dirigidos contra los componentes de la pared celular pueden favorecer la fagocitosis y la muerte del *S. aureus*, la administración pasiva de anticuerpos o la inmunización activa llevada a cabo en animales de experimentación no ha resultado eficaz para la protección contra las infecciones estafilocócicas. También se ha comprobado que el sistema de la inmunidad celular no tiene un papel destacado en la defensa del organismo frente a la infección.^{17 42 43}

EPIDEMIOLOGIA

En toda la población y en todo centro hospitalario existen siempre casos de enfermedad producida por el estafilococo. Es lo que se ha llamado «nivel endémico». En los hospitales, sobre todo en los departamentos de recién nacidos, hay ocasiones en que el número de casos está muy por encima de lo que debiera esperarse normalmente.⁵⁸ Es entonces que se habla de «epidemia».^{19 40 44 45} En el Servicio de Neonatología se considera que hay un brote epidémico de infección estafilocócica cuando existen 2 o más neonatos enfermos simultáneamente.⁴⁶

La fuente natural de estafilococos es el hombre, bien sea como enfermo o como portador sano, y en mucho menor grado los animales. Aunque se trata de un germen ubicuo, que se ha encontrado en las camas, sábanas, colchones, paredes, suelo, aire, polvo, instrumentos, equipos, soluciones antisépticas, etcétera, sobre todo en hospitales, el hospedero principal es el hombre y su aislamiento de los sitios mencionados depende de la proximidad de seres humanos^{47 48} (figura 3).

Se calcula que del 50 al 90 % de los lactantes mayores de 2 meses son portadores de estafilococo, sobre todo si permanecen en maternidades donde es muy alto el porcentaje de portadores entre el personal sanitario; el estafilococo es frecuente en la leche materna y de vaca.

CUADRO CLINICO

La clínica de las infecciones estafilocócicas del niño,¹⁰ y especialmente en el lactante, es muy variada, pues pueden afectarse todos los órganos, aparatos y sistemas y en cada uno de ellos el cuadro clínico y la evolución adoptan características muy diferentes. La septicemia aparece a los pocos días o a los 2 ó 3 semanas de curado el accidente cutáneo inicial.²⁹

Estafilococia cutánea

Son muy frecuentes en la infancia, constituyen el 50 % de todas las formas y no deben ser consideradas siempre como procesos banales, pues a veces son el punto de partida de infecciones generalizadas o de metástasis, tromboflebitis, osteomielitis, pleuroneumonía, etcétera. Según el estrato cu-

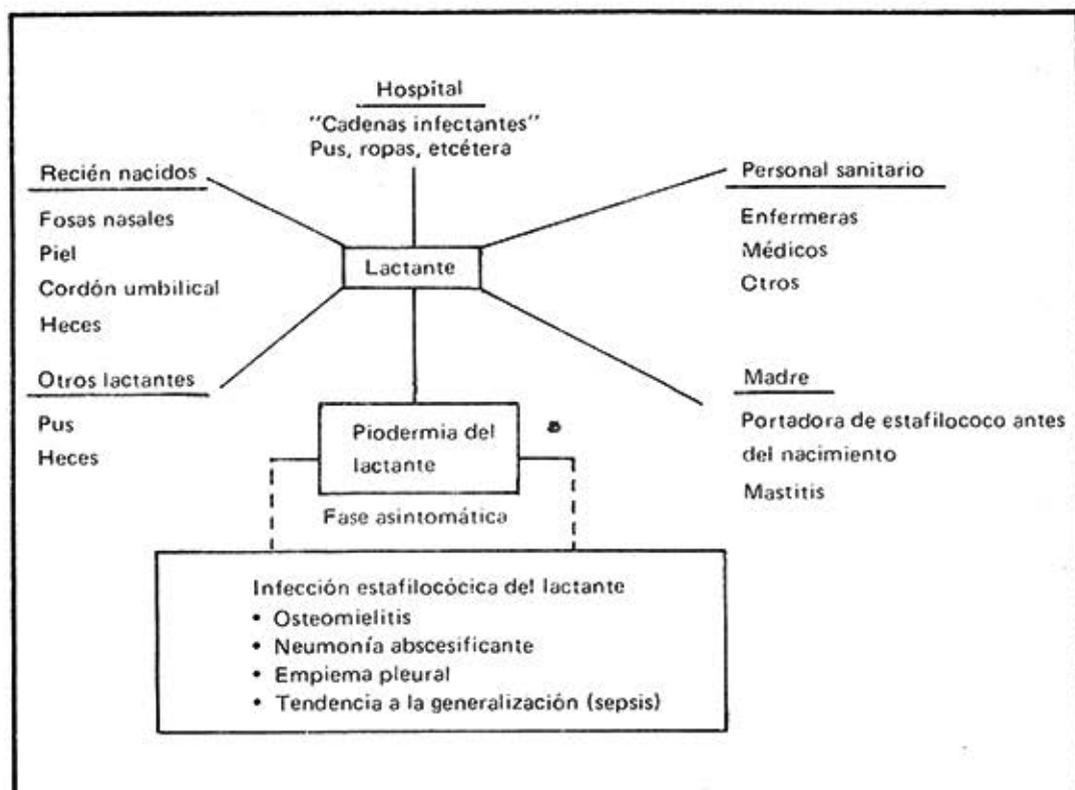


FIGURA 3. Mecanismos de la infección estafilocócica en el medio hospitalario.

táneo interesado se distinguen en las estafilococias cutáneas 3 tipos de localizaciones: epidermodérmicas, de los anejos cutáneos y dermohipodérmicas. Entre las primeras están el impétigo vulgar, el penfigoide del recién nacido, la dermatitis exfoliativa (Ritter) en el recién nacido, la necrólisis tóxica epidérmica de Lyell del niño mayor y la llamada escarlatina estafilocócica. Estas manifestaciones, en excepción del impétigo, se incluyen por algunos dentro del síndrome de la piel escalada, que sería desencadenado por la toxina exfoliativa de algunos estafilococos plasma-coagulasa-positivos.

Estafilococias osteoarticulares

Interesa sobre todo la osteomielitis, que tiene particularidades patogénicas, anatómicas y evolutivas en el lactante. El estafilococo suele localizarse, previa una fase de bacteriemia, en las regiones epifisarias y metafisarias, de rica vascularización por la intensidad del crecimiento. Se afectan fundamentalmente los huesos largos y no existe, como en el adolescente, predilección por el sexo masculino. La artritis estafilocócica «primitiva» (en realidad suele ser consecutiva a una sepsis) es poco frecuente y se trata casi siempre de la propagación de la cavidad articular de un foco osteomielítico.⁴⁹

Meningitis estafilocócica

Constituye una de las formas más graves, es poco frecuente y se calcula aproximadamente en el 1 0/0 de todas las meningitis supuradas, proporción que aumenta en el recién nacido. El cuadro clínico es semejante al de las demás meningitis supuradas; en el recién nacido el diagnóstico clínico presenta las dificultades habituales a esta edad.

Sepsis estafilocócica

En el lactante su frecuencia es cada vez mayor, pero no puede compararse con la de las manifestaciones localizadas. Aparece fundamentalmente en niños hipocalimentados, desnutridos, con déficit vitamínicos, con hospitalismo, prematuros, etcétera. En el recién nacido favorecen esta infección la prematuridad, el apgar menor de 6, el síndrome de dificultad respiratoria, malformaciones congénitas, así como técnicas asépticas deficientes.⁵⁰ Las puertas de entrada son múltiples, aunque las principales son las cutáneas, umbilical, intestinales y rinofaríngea, que pueden estar ya aparentemente curadas cuando surge la sepsis. Cursa con afectación grave del estado general, fiebre elevada⁵¹ y continua aunque en recién nacidos, y sobre todo en prematuros, puede faltar o ser poco manifiesta anorexia, coloración grisácea de la piel, a veces ictericia, manifestaciones digestivas muy frecuentes (vómitos, diarreas, meteorismo), esplenomegalia moderada, hepatomegalia, pérdida de peso, respiraciones rápidas e irregulares, metástasis diversas y oliguria. Con frecuencia las infecciones estafilocócicas localizadas en diferentes órganos son la expresión de sepsis no diagnosticada en la fase aguda.

Semejante a la sepsis estafilocócica sobreaguda y difícil de diferenciar de ella, es el cuadro descrito recientemente con el nombre de síndrome de *shock* tóxico estafilocócico.^{17 37-39} Ha sido descrito en niños de edad escolar y más en niñas adolescentes; es desencadenado por una exotoxina de un estafilococo fago tipo I y a veces relacionado con mujeres menstruantes que usan tapones vaginales.³² El cuadro, de extraordinaria gravedad, se caracteriza por fiebre elevada, cefalea, *rash* escarlatiniforme, diarrea acuosa, *shock* y coagulación intravascular diseminada.

Estafilococias intestinales

Constituyen en la primera infancia una de las manifestaciones de más interés. La enterocolitis pseudomembranosa consecutiva a tratamientos antibióticos suele sobrevenir en lactantes con mal estado general previo.

La intoxicación alimentaria estafilocócica es consecutiva a la ingestión de alimentos contaminados con enterotoxina estafilocócica.⁵² El período de incubación es muy breve; al cabo de media a 3 horas surgen bruscamente náuseas, vómitos incoercibles, diarrea profusa a veces hemorrágicas, dolor abdominal, prostración, oliguria, colapso cardiorrespiratorio con palidez, hipotensión, pulso rápido y débil.⁵³

Formas pleuropulmonares

Representan un pequeño porcentaje de todas las neumonías agudas de la primera infancia, pero la mortalidad es superior a la de los demás tipos. Junto a su gravedad las características principales son: tendencia abscesificante de las lesiones pulmonares, formación frecuente de neumatoceles y elevada incidencia de complicaciones pleurales en forma de empiema o pionemotórax.⁵⁴⁻⁶⁰

Formas circulatorias

Predominan las pericarditis y endocarditis, unas veces asociadas con las formas respiratorias, otras con la sepsis. Se acompaña frecuentemente de signos de sufrimiento miocárdico, insuficiencia cardíaca o *shock*.⁶¹ Con frecuencia los enfermos que presentan septicemia o endocarditis (hasta el 50 %) han estado sometidos a tratamiento de esteroides o han sufrido enfermedades debilitantes, como leucemia, linfoma o diabetes.⁶²

TRATAMIENTO

Existen varios principios fundamentales que rigen el tratamiento de una septicemia⁶³ y de cuyo cumplimiento depende la eficacia de éste:

1. Identificación del germen causal.
2. Localización del foco de infección.
3. Práctica inmediata del antibiograma.
4. Localización y tratamiento directo de las metástasis.
5. Institución precoz del tratamiento, dosificación suficiente y duración adecuada.
6. Tratamiento sintomático y medidas generales.

Estafilococos antibioticorresistentes

En los primeros años del empleo terapéutico de la penicilina todas las cepas estudiadas eran sensible a dicho antibiótico. Ulterior y progresivamente ha aumentado en todos los países la proporción de cepas resistentes. Es ésta una observación universal y parece existir, por lo menos en los primeros años de este proceso, una relación bastante evidente entre el consumo de penicilina y el aumento de cepas resistentes a la misma.²⁹ Se utilizan diversas técnicas para demostrar *in vitro* el efecto de múltiples antibióticos. Si bien son útiles los datos *in vitro* y los experimentales sobre las diversas combinaciones antibióticas, el determinante final acerca de si la combina-

ción debe o no adoptarse es el criterio clínico. La resistencia se da en diferentes formas:

1. Es común la producción de betalactamasa (penicilinas), que está bajo el control en un plásmido y hace a los microorganismos resistentes a muchas penicilinas. Los plásmidos se transmiten por transducción.
2. La resistencia a la meticilina es independiente de la producción de la betalactamasa.⁶⁴ Es probable que los genes que codifican para esta enzima vengan en el cromosoma y en ocasiones se transmitan por transducción. Aún se desconoce el mecanismo exacto, pero es una función de la estructura de la pared celular.
3. La «tolerancia» implica que los estafilococos son inhibidos por un medicamento, pero no son destruidos por éste, es decir, hay una gran diferencia entre la dosis mínima inhibitoria y la dosis mínima mortal. La tolerancia puede, en ocasiones, atribuirse a la falta de activación en las enzimas autolíticas de la pared celular. Se prefiere la penicilina cuando el organismo es susceptible a ella, porque suele ser el medicamento más activo, conveniente y menos caro para administrar.

La gran mayoría de los estafilococos coagulasa-positivos son resistentes a la penicilina, ampicilina o carbenicilina. Los antibióticos resistentes a la penicilina como meticilina, nafcilina y oxacilina, todos tienen igual eficacia. El cloranfenicol y la gentamicina no siempre son buenos agentes antiestafilocócicos.⁶⁵

La combinación de una penicilina semisintética y gentamicina suele ser sinérgica *in vitro* para el *S. aureus*.⁶⁵⁻⁷⁰ Para infecciones graves se recomiendan la meticilina, oxacilina, nafcilina, cefalotina y otras cefalosporinas. Utilizadas en forma adecuada producen resultados terapéuticos buenos. La mayor parte de los expertos prefiere la meticilina.

Autores de varios países han comunicado la presencia de infecciones graves asociadas con el *S. aureus* resistente a la meticilina. La vancomicina puede constituir un tratamiento alternativo para estas infecciones: no obstante, la experiencia clínica es limitada. Las cefalosporinas han sido bien toleradas por algunos enfermos alérgicos a la penicilina, aunque pueden constituir un riesgo: anafilaxis y muerte en enfermos hipersensibles a la penicilina. La vancomicina no presenta hipersensibilidad cruzada a las penicilinas y puede sustituirlas en el tratamiento de infecciones graves producidas por estafilococos y estreptococos. La vancomicina tiene las máximas calificaciones en cuanto a éxitos comprobados en el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves (bacteriemia, neumonía, endocarditis, meningitis). Es un excelente bactericida para los estafilococos sensibles o resistentes a penicilina y resistentes a meticilina.⁷¹

Recientemente se han publicado los éxitos de la flucloxacilina para el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves en el niño,⁷² incluso la osteomielitis y la pericarditis. Este antibiótico, de espectro estrecho, es una penicilina isoxazol semisintética estable, aun en presencia de ácidos o de penicilinas. Se le ha recomendado asociada en el ácido fusídico o con la

gentamicina para el tratamiento de la endocarditis estafilocócica;⁷⁰ la vancomicina se deja para los organismos resistentes tanto a la meticilina como a la flucloxacilina.

Aunque la terapéutica antimicrobiana ha mejorado el pronóstico de las infecciones estafilocócicas graves, debemos insistir en que el drenaje de los abscesos o la supresión de los cuerpos extraños infectados no sólo tiene igual importancia, sino que quizá sea la única que logre la curación.⁷³ Los pacientes con infección estafilocócica responden con lentitud a la terapéutica medicamentosa, y a pesar del tratamiento óptimo la mortalidad es aún muy alta en personas que tienen afectados los mecanismos de defensa.^{18 74}

PRESENTACION DE LOS CASOS

Se estudiaron 70 pacientes (se incluyeron 6 fallecidos) menores de 15 años, ingresados en el Hospital Pediátrico Docente «William Soler» en el período de 1975 a 1985, ambos inclusive, todos con diagnóstico de sepsis generalizada por estafilococo coagulasa-positivo.

Se definió sepsis generalizada a la presencia de signos clínicos compatibles con infección sistémica, asociada con cultivo puro de estafilococo coagulasa-positivo a partir de la sangre del paciente. Se excluyeron los pacientes en los cuales se aisló un estafilococo coagulasa-negativo, así como aquéllos en que el aislamiento no se hizo a partir de la sangre, sino de otras muestras: pus y líquido pleural.

El estudio se realizó en forma prospectiva para los pacientes atendidos durante 1985, y en aquéllos ingresados durante el período anterior se hizo retrospectivamente mediante revisión de las historias clínicas. Se precisaron los siguientes datos: edad, sexo, condiciones favorecedoras, síntomas previos al ingreso (una semana), manifestaciones clínicas al momento del ingreso y algunos estudios complementarios tales como eritrosedimentación, hemoglobina y radiografía del tórax.

Se revisó la antibioticoterapia y la sensibilidad del estafilococo coagulasa-positivo en los antibiogramas efectuados.

Estudiamos 2 aspectos fundamentales:

1. Sensibilidad o respuesta *in vitro* según el año. Para tal fin se sumaron todas las cepas que resultaron sensibles a un determinado antibiótico en cada año en particular y se le restó el número de cepas que fueron resistentes al mismo. Esta suma algebraica (de resultado positivo o negativo) fue comparada con la obtenida en los demás años del estudio, con lo cual se obtuvo una curva de sensibilidad *in vitro*.
2. Respuesta clínica *in vitro*, la cual se clasificó de buena o mala.

Respuesta buena: cuando la droga logró la curación del paciente o lo llevó a mejoría irreversible.

Respuesta mala: cuando la droga no modificó el curso clínico o reaparecieron los síntomas después de un período de aparente mejoría.

Para investigar los resultados del tratamiento antibiótico, la muestra se dividió en 2 partes (niños menores de 1 año de edad y mayores del 1 año de edad), y a su vez las respuestas obtenidas se agruparon según el período en que ocurrieron: 1975 a 1979 y 1980 a 1985.

Se apreció un marcado predominio de pacientes en el grupo de 0 a 28 días con 33 pacientes (47,2%), seguido del grupo de 1 a 11 meses con 13 pacientes (18,6%). Más de la mitad de los pacientes de la muestra fueron menores de 1 año; estos datos fueron similares a los encontrados en la literatura médica revisada.^{10, 75} Con frecuencia las epidemias estafilocócicas en recién nacidos pasan inadvertidas, pues las manifestaciones

clínicas suelen hacerse aparentes de 8 a 14 días después del alta del niño; es muy importante su descubrimiento para poder instituir entonces las medidas profilácticas necesarias.^{19 40} La preferencia del estafilococo por estos pacientes de corta edad se pudiera explicar por la inmadurez del mecanismo inmunitario frente a las infecciones bacterianas.⁷⁶

En todos los grupos de edad se observó un predominio del sexo masculino, con 44 pacientes, para el 62,8% del total, hecho también que coincide con investigaciones realizadas y en los que no ha existido consenso respecto a las causas.^{19 77}

Las condiciones favorecedoras de las sepsis se reflejan en la tabla 1. Del total de los pacientes, 10 (14,3%) habían tenido ingresos previos; 7 (10,3%) infecciones previas y 6 (8,6%) tratamiento antibiótico previo, lo que reafirma los criterios sobre la ubicación intrahospitalaria del estafilococo y su resistencia a la antibioticoterapia, determinada ésta por el uso indiscriminado de la misma, pues se originan cepas resistentes, que sustituyen a las sensibles habituales.¹⁹ También otros factores favorecedores de la sepsis fueron la condición de pretérmino en un niño o el nacimiento de éste con bajo peso para su edad gestacional, condiciones que estuvieron presentes en 5 y 6 pacientes respectivamente. Otros aspectos de singular relevancia fueron las anomalías congénitas e infecciones crónicas.

TABLA 1. Condiciones favorecedoras

n = 70	Pacientes	%
Ingreso previo	10	14,7
Infección previa	7	10
Tratamiento antibiótico previo	6	8,6
Recién nacido pretérmino	6	8,6
Recién nacido bajo peso	5	7,2
Anomalia congénita	4	5,7
Infección crónica	4	5,7
Intervención quirúrgica previa	2	2,8
Malnutrición	2	2,8
Trauma	2	2,8
Herida	1	1,4
Quemadura	1	1,4

n = Total de pacientes.

Fuente: Departamento de Estadísticas del Hospital Pediátrico Docente «William Soler».

Los síntomas y signos previos al ingreso (tabla 2) fueron: fiebre en el 58,6% de los pacientes; manifestaciones catarrales, digestivas (diarreas y vómitos) y generales (rechazo de alimentos, decaimiento, no ganancia de peso e irritabilidad), cada uno con

25,7 %; manifestaciones cutáneas (eritema, piodermatitis) artralgias y otros síntomas como secreción purulenta umbilical y distensión abdominal.

TABLA 2. Síntomas y signos previos al ingreso

n = 70	Pacientes	%
Fiebre	41	58,6
Manifestaciones respiratorias	18	25,7
Manifestaciones digestivas	18	25,7
Manifestaciones generales	18	25,7
Manifestaciones cutáneas	14	20
Artralgias, mialgias, o ambas	13	18,6
Otros	10	14,3

n = Total de pacientes.

Fuente: Departamento de Estadísticas del Hospital Pediátrico Docente «William Soler».

El cuadro clínico al ingreso (tabla 3) incluyó la fiebre en 47 pacientes (67,1 %), mal estado general en 17 pacientes (24,3 %), hepatomegalia en 13 pacientes (18,6 %) y vómitos en 11 pacientes (15,7 %). En menor número se observaron las diarreas, neumonía, insuficiencia cardíaca, osteomielitis e ictero. En relación con los hallazgos radiográficos en el tórax al momento del ingreso, debemos señalar como dato interesante que en 36 pacientes (51,4 %) la radiografía fue normal; la bronconeumonía fue encontrada en 12 niños (17,1 %) y la neumonía a foco único en otros 7 pacientes (10 %); éstos fueron los hallazgos radiográficos más frecuentes. La hemoglobina estuvo normal al ingreso en 53 pacientes (75,7 %) y por debajo de las cifras normales en 15 pacientes (21,1 %). La eritrosedimentación estaba normal en 26 pacientes (37,1 %) y se mostró acelerada en 32 (45,7 %). El recuento de leucocitos mostró cifras mayores de 10 000 por mm^3 en 46 pacientes (65,7 %), de los cuales 18 estaban por encima de 15 000. Un paciente presentó leucopenia (del grupo de 12 a 15 años), el cual tuvo una evolución desfavorable y falleció.

La figura 4 refleja la sensibilidad del estafilococo al grupo de las penicilinas. En la década del 70 la mayoría de las cepas fueron sensibles a este grupo y pasó a ser resistente al final del período; se mantuvieron así durante los años de la década actual, aunque en los últimos 2 años la resistencia ha disminuido algo.

Se ha demostrado que el antibiótico no produce por sí mismo resistencia al nivel de la individualidad bacteriana, sino que actúa como agente seleccionador, al destruir las cepas sensibles y no dejar que se desarrollen.⁷⁶

En relación con el grupo de los aminoglucósidos (figura 5) se observa que la sensibilidad de las cepas se ha mantenido elevada, excepto la kanamicina, que ha descendido.

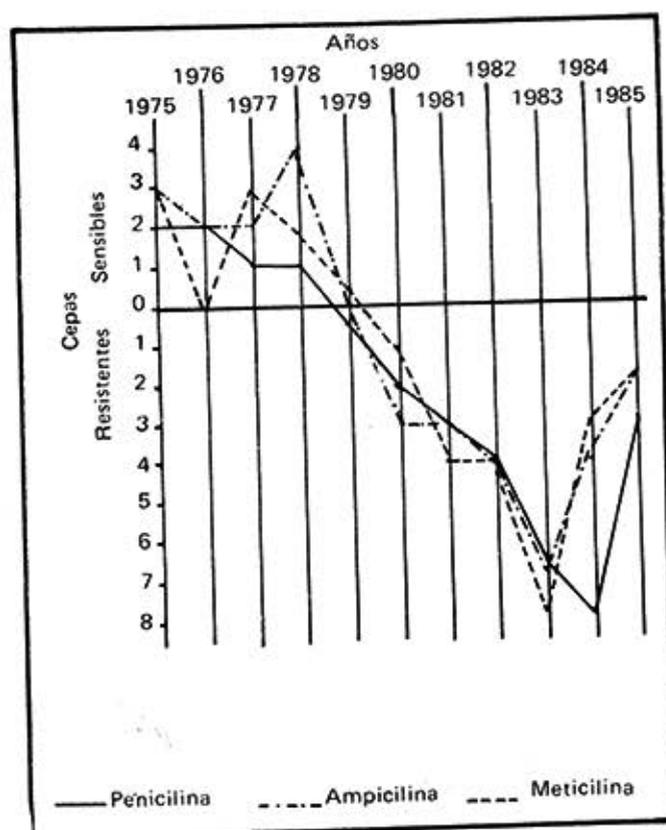
En cuanto a la sensibilidad del estafilococo a los antibióticos del grupo de los macrólidos, pudimos apreciar que las cepas aisladas hasta 1982 mostraban gran sensibilidad a la novobiocina, pero a partir de esta fecha disminuyó. Este fenómeno lo explicamos por el incremento en el uso de novobiocina en nuestro hospital durante los últimos años. La resistencia a la cefaloridina y al cloranfenicol se ha hecho muy marcada, aunque en los años recientes existe un ligero número de cepas sensibles a este último. Por otra parte, las cepas han mostrado una sensibilidad estable a la tetraciclina y atribuible quizá a la poca utilización que ha tenido este antibiótico durante el período analizado.

TABLA 3. Cuadro clínico al ingreso

n = 70	Pacientes	%
Fiebre > 38	47	67,1
Mal estado general	17	24,3
Hepatomegalia	13	18,6
Vómitos	11	15,7
Diarrea	9	12,8
Neumonía	5	7,1
Insuficiencia cardíaca	4	5,7
Osteomielitis	4	5,7
Ictero	4	5,7

n = Total de pacientes.

Fuente: Departamento de Estadísticas del Hospital Pediátrico Docente «William Soler».

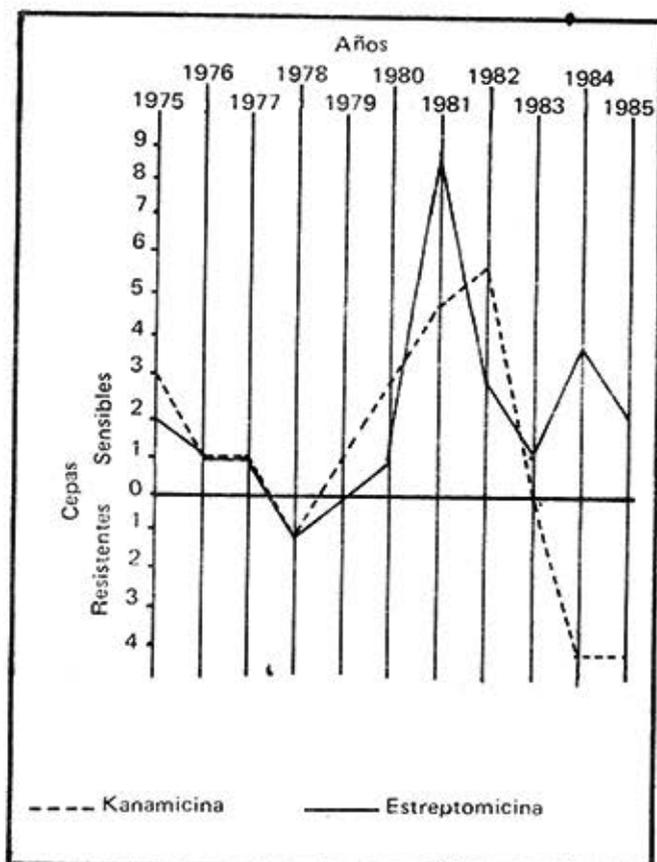


Fuente: Departamento de Estadísticas del Hospital Pediátrico Docente «William Soler».

FIGURA 4. Sensibilidad in vitro a los antibióticos (suma algebraica de cepas sensibles y resistentes según año).

Fuente: Departamento de Estadísticas del Hospital Pediátrico Docente «William Soler».

FIGURA 5. Sensibilidad in vitro a los antibióticos (suma algebraica de cepas sensibles y resistentes según año).



Se precisó la respuesta *in vivo* de nuestros pacientes a los diferentes antibióticos empleados durante el periodo de la investigación. La curación de un enfermo séptico no depende solamente de la droga o drogas utilizadas, sino de un conjunto multifactorial donde el huésped tiene una decisiva participación. También debemos señalar que los antibióticos generalmente no fueron indicados aisladamente sino en combinaciones; por esto, una respuesta considerada como buena a una combinación de 2 drogas puede deberse en realidad el efecto predominante de ellas. Por todo lo dicho anteriormente resulta difícil el análisis de los aspectos terapéuticos, de tal forma que algunos trabajos internacionales francamente lo evaden⁷⁹ y los textos se limitan a dar orientaciones generales.^{10 53} No obstante, aunque estamos conscientes de las limitaciones pensamos en la utilidad de conocer cómo ha sido el comportamiento de este importante aspecto de la práctica cotidiana en nuestro hospital.

En los recién nacidos y lactantes, el antibiótico que mostró mayor eficacia durante el primer periodo (1975-1979) fue la ampicilina. A partir de 1980 el antibiótico con el que se obtuvo mayor número de respuestas satisfactorias fue la gentamicina. También la cefaloridina fue eficaz en varias oportunidades y en menor medida la meticilina. En cuanto a los pacientes mayores de 1 año (preescolares, escolares y adolescentes), la penicilina y la meticilina, generalmente asociadas, obtuvieron un resultado bueno durante los años de la década del 70 incluidos en nuestro estudio, aunque ya existían pacientes que no evolucionaban bien con dichas drogas. En ese periodo la cefaloridina utilizada en 2 pacientes tuvo resultados positivos. A partir de 1980 se aprecia en los mayores de 1 año, un franco predominio de respuestas malas a la penicilina, así como a la ampicilina, el cloranfenicol, la cefaloridina y la gentamicina. Aunque con la meticilina se obtuvo un número elevado de respuestas buenas, existieron pacientes en los que resultó ineficaz.⁷⁹

Como se puede apreciar, los niños mayores que en los últimos años han tenido una sepsis generalizada por estafilococos han respondido pobremente y en forma impredecible.

ble al tratamiento antibiótico convencional. Con kanamicina los resultados han sido favorables, pero el número de pacientes muy reducido. La respuesta clínica a la amikacina ha sido buena una vez y mala otras, lo cual coincide con lo expresado por otros autores.⁸⁰

Son numerosas las observaciones sobre estafilococos resistentes a la meticilina y otras drogas.^{1 81-85} A partir de 1976 han aparecido diversas comunicaciones sobre la resistencia de este germen a los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina amikacina)^{86,91} y se trata de buscar combinaciones con acción sinérgica: penicilinas sintéticas más aminoglucósidos, cefalosporinas más aminoglucósidos, nafcilina más rifampicina.⁸⁵ Otras fuentes mencionan la vancomicina como droga de elección para las cepas resistentes a la meticilina.^{51 52} Se ha sugerido, entre otras medidas, la vuelta a un uso más limitado y racional de antibióticos como solución futura a este problema de la creciente resistencia a cierta droga^{93,98} y del incremento de resistencia bacteriana en los últimos años especialmente en instituciones hospitalarias.^{99 100}

De lo expresado anteriormente resulta evidente la necesidad de:

1. Disminuir la utilización de antibióticos y quimioterápicos y erradicar el empleo indiscriminado de los mismos, con el fin de impedir la progresiva aparición de cepas resistentes.
2. Aumentar la conciencia del riesgo que significa para los niños el medio hospitalario y extremar las medidas para impedir la infección nosocomial.
3. Alertar al personal médico y paramédico acerca del cuadro clínico inicial que puede presentar la sepsis estafilocócica, a veces específica y larvada, así como la rápida y tormentosa evolución que puede tener en ocasiones.

SUMMARY

At the «William Soler» Teaching Pediatric Hospital, 70 patients, including six dead patients, with clinical and microbiologic diagnosis of sepsis by coagulase-positive staphylococcus, hospitalized from to 1976, were studied. Age under one year and male sex presented higher incidence. Fever together with digestive, respiratory or osteomyoarticular manifestations were the most frequent initial signs. Resistance *in vitro* to different antibiotics has increased progressively. Gentamicin showed the best results *in vivo* when used in children younger than one year, and at less extent cephaloridine and methicillin. A drug or combined drugs consistently effective in the older child was not evident, therefore, defensive factors of the host must be improved at maximum. To decrease indiscriminate use of antibiotics, to avoid, as far as possible, epidemiologic risks of hospital environment and to have a better knowledge of initial symptoms of this disease for an early diagnosis, is a need.

RESUMÉ

On étudie 70 malades avec le diagnostic clinico-microbiologique de sepsie à staphylocoque coagulase positif, traités à l'Hôpital pédiatrique universitaire «William Soler» entre 1975 et 1985, y inclus 6 décédés. Les enfants les plus touchés ont été ceux âgés de moins d'un an et du sexe masculin. Les signes initiaux les plus fréquents ont été la fièvre associée à des manifestations digestives, respiratoires ou ostéo-myoarticulaires. Les examens complémentaires habituels n'offrent pas les résultats typiques de cette infection. La résistance *in vitro* aux différents antibiotiques a augmenté progressivement. La gentamicine a montré les meilleurs résultats *in vivo* chez les enfants de moins d'un an, et en moindre mesure la céphalo-

ridine et la méticilline. Chez les enfants au-dessus cet âge on n'a pas pu constater une combinaison vraiment efficace; il faut donc améliorer au maximum les facteurs défensifs de l'hôte. Il est nécessaire de diminuer l'emploi d'antibiotiques sans discrimination d'éviter le plus que possible les risques épidémiologiques du milieu hospitalier et de mieux connaître les symptômes initiaux de cette maladie pour pouvoir en faire le diagnostic précoce.

BIBLIOGRAFIA

1. *Barret, F. F. et al.*: Methicillin resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations. N Engl J Med 279: 441, 1968.
2. *Klemik, J. J. et al.*: Clinical epidemiologic and bacteriologic observation of and outbreak of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a large community hospital. Am J Med 61: 340, 1976.
3. *Craven, D. E. et al.*: Un gran brote de infecciones causadas por una cepa de estafilococo aureus resistente a la oxacilina y a los aminoglucósidos. Am J Med 71: 53, 1981.
4. *Santurio Gil, A. M. et al.*: La infección bacteriana neonatal adquirida intraútero por mecanismo ascendente. Rev Cubana Ped 52 (6): 483-497, nov-dic., 1980.
5. *Ragnaud, J. M. et al.*: Place du staphylocoque dans les septicémies. Presse Med 14 (25): 1386-1387, juin, 1985.
6. *Altemeier, W. A.*: Infecciones quirúrgicas y elección de antibióticos. En: Sabiston, D.: Tratado de Patología Quirúrgica de Davis-Christopher. Edición Revolucionaria, La Habana, Científico-Técnica, 1983.
7. *Hertl, M.*: Diagnóstico diferencial en Pediatría. Edición Revolucionaria. La Habana, Científico-Técnica, 1982. P. 316.
8. *Zulueta Fuentes, J. M.*: Carácter profundo de la amigdalitis crónica. Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Microbiología. La Habana, 1980.
9. *Stam, W. E.*: Infecciones seleccionadas de la piel y del ojo. En: J. V. Bennett, J. V.; P. S. Brachman: Infecciones hospitalarias. La Habana, Científico-Técnica, 1982. P. 486-499.
10. *Cruz Hernández, M.*: Infecciones estafilocócicas. En: Su Tratado de Pediatría. 5ta ed. Barcelona, Expaxs, 1983. P. 1584-1594.
11. *Rodríguez Fonseca, M.*: Estudio de las infecciones en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Provincial Docente «V. I. Lenin». Mayo-oct., 1979. Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Neurología. Holguín, 1980.
12. *Watanakunokorn, Ch.*: Endocarditis infecciosa como consecuencia del progreso médico. Am J Med 64 (6): 917, 1978.
13. *Desweit, M. et al.*: Bacterial endocarditis after insertion of intrauterine contraceptive device. Bri Med J 3: 76, 1975.
14. *Schwartz, I. S.; N. Pervez*: Bacterial endocarditis associated with permanent transvenous cardiac pace makers. J Am Med Assoc 218: 737, 1971.
15. *Bentley, D. W.; M. H. Lepper*: Septicemia related to indwelling venous catheter. JAMA 206 (8): 1749-1752, Nov. 17, 1986.

16. Robert, W. C.; N. A. Buchbinder: Right-Sides valvular infective endocarditis. *Am J Med* 53: 7, 1971.
17. Sheagren, J.: Infecciones bacterianas: *Staphylococcus aureus*. En: Stein, J. H.: *Medicina Interna. Edición Revolucionaria*. La Habana Ed. Científico-Técnica, 1984. Pp. 1379-1384.
18. Fakety, R. F.: Infecciones por estafilococos. En: Beeson, P. B. et al: *Tratado de Medicina Interna de Cecil*. 15ta ed. La Habana, Pueblo y Educación, 1984. Pp. 475-485.
19. Bartlett, R. C.: El laboratorio de Microbiología: su papel en la vigilancia, investigación y control. En: J. V. Bennett; Philip S. Brachman: *Infecciones hospitalarias. Edición Revolucionaria*. La Habana, Científico-Técnica, 1982. Pp. 223-224.
20. Algora Weber, A. et al.: Valoración del estafilococo coagulasa-negativo aislado en sangre. *Med Intens* 9 (1): 18-21, ene-feb., 1985.
21. Domínguez de Villota, E. et al.: ¿Es diagnosticable clínicamente la septicemia por estafilococo negativo? *Med Intens* 8 (Supl 1): 17, 1984.
22. Celaya Pérez, S. et al.: *Staphylococcus epidermidis* en sangre de pacientes críticamente enfermos: ¿Patógeno o contaminante? *Med Intens* 9 (Supl 1): 24-25, 1985.
23. Scherer, L. R. et al.: *Staphylococcus epidermidis*. Sepsis in pediatric patients. *Clin Ther Surg* 19 (4): August, 1984.
24. Wilson, W. R.; G. K. Danielson; E. R. Guirani: Prosthetic valve endocarditis. *Clin Proc* 57: 155-161, mayo, 1982.
25. Wade, J. C. et al.: *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med* 97: 503-508, 1982.
26. Christensen, G. D. et al.: Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Ann Intern Med* 96: 1-10, 1982.
27. Smith, P. B.: Tipificación con bacteriófagos. En: Hoepfich, P. D.: *Tratado de Enfermedades Infecciosas*. 2da. ed. La Habana, Científico-Técnica, 1982. Pp. 118-120.
28. Jawetz, E.: Bacteriófago. En: Jawetz, E.; J. L. Melnick; E. A. Adelberg: *Manual de Microbiología Médica*. 10ma ed. La Habana, Pueblo y Educación. Pp. 107-115, 1983.
29. Pons, P. A.: Enfermedades infecciosas alérgicas, profesionales y por agentes físicos, intoxicaciones. En: *Tratado de Patología y Clínica Médica*. Barcelona, Salvat, 1959. Pp. 133-153.
30. Duncan, L. B. R. et al.: Infecciones estafilocócicas causadas por un grupo recientemente identificado de cepas de *Staphylococcus aureus*. En: *Estafilococias*, La Habana, CNICM, Serie: Información Temática 9 Pp. 62-63, 1967.
31. Shinefield, H. R.; J. C. Rible: Aspectos actuales de las infecciones y enfermedades relacionadas con el *Staphylococcus aureus*. En: *Estafilococias*. La Habana. CNICM Serie: Información Temática 9 Pp. 3-24. 1967.
32. Jawetz, E.: Cocos piógenos. En: Jawetz, E.; J. L. Melnick; E. A. Adeberg: *Manual de Microbiología Médica*. 10ma ed. La Habana, Pueblo y Educación. Pp. 192-196, 1983.
33. Christianson, K. K. et al.: Transport and processing of staphylococcal enterotoxin *Appl Environ Microbiol* 50: 696-697, Sep., 1985.

34. Amador, R. et al.: Determinación de la enterotoxigenicidad de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de productos cárnicos. Rev Latinoam Microbiol 28 (2): 127-131, abri-jun., 1986.
35. Isigidi, B. K. et al.: A note on the isolation of *Staphylococcus aureus* from rae minced meat. J. Appl Bacteriol 59 (5): 403-406, 1985.
36. Schivini, A.: La gastroenteritis infecciosa del lactante En: Sala Ginabreda, J. M. Tratado de las enfermedades infecciosas en la infancia. 2da ed. Barcelona, Científico-Médica, 1962. Pp. 701-702.
37. Chu, M. C. et al.: Tryptophan auxotrophy associated with *staphylococcus aureus* that produce toxic-shock-syndroms toxin. J Infect Dis 151 (6): 1157-1158, Jun, 1985.
38. Schlievert, P. M.: Effect of Magnesium on production of toxic-shock-syndrome toxin-1 by *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 152 (3): 618, Sep., 1985.
39. Hanna, B. A. et al.: Toxic shock Syndrome toxin. JAMA 254 (15): 2062, Oct. 18, 1985.
40. Pérez Stable, M.: Infecciones estafilocócicas en el niño. Rev Cubana Ped 37 (5 y 6): 531-541, mayo-junio, 1965.
41. Noble, W. C.: Virulencia y caracteres bioquímicos de los estafilococos. J. Pathol Bacteriol 1 (1): 181-193, 1966 (Inglaterra).
42. Gardida Chavarría, A.: Estudio de 60 casos de neumonía estafilocócica. Jornada Pediátrica 1968, México, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional. IMSS. Pp. 225-235.
43. Wilson, G. S. et al.: Principles of Bacteriology and Inmunity. London, Edward Arnold (Publishers) Lth, 1964.
44. Murray Gantz, N.: Ir nunidad. En: N. Murray Gantz, N.; R. Gleckman: Manual de problemas clínicos en la enfermedades infecciosas. La Habana. Científico-Técnica, 1982. Pp. 259-262.
45. Macera, H. I.: Pulmonary staphylococcal disease in childhood. Arch Argent Pediatr 66: 201-204, Apr-Jun., 1968.
46. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Grupo Nacional de Pediatría. Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. La Habana, Instituto Cubano del Libro. 1986. Pp. 236-2399.
47. Barry, A. L.: Muestras clínicas para los estudios microbiológicos. En Hoeprich, P. D.: Tratado de enfermedades infecciosas. Edición Revolucionaria. La Habana, Científico-Técnica, 1982. Pp. 92-105.
48. Haddam, T. et al.: Importancia social y frecuencia relativa de la estafilococcia pleuropulmonar. Tunis Med 43 (3): 259-267, 1966 (Túnez).
49. Krugman, S.: Staphylococcal infections. En: Krugman, S.; R. Ward: Infections diseases of children. 4th ed. Saint Louis, C. V. Mosby, 1968. Pp. 335-353.
50. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Grupo Nacional de Pediatría: Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Infecciones del recién nacido. La Habana, Pueblo y Educación, Instituto Cubano del Libro, 1986. Pp. 275-281.

51. *Mildvan, D.*: Bacteriemia. En: Conn, H. F.: *Terapéutica* 1982. La Habana, Científico-Técnica, 1983. Pp. 34-40.
52. *Harvey, J.*: A. *Gilmour*: Application of current methods for isolation and identification of staphylococcus in raw bovine milk. *J Appl Bacteriol* 59 (3): 207, Sep., 1985.
53. *Peigin, R. D.*: Staphylococcal infection. In: Vaughan Victor, C.; Mc Kay Behrman: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 11th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1979. Pp. 752-757.
54. *Velasco Alonso, R.*: Fisiopatología de la pleura, diafragma y mediastino. En: Barcells Gorina, A.: *Patología General*. La Habana, Instituto del Libro, 1967. Pp. 507-509.
55. *Bengos, J. L.*: Estafilococia pulmonar. *Rev Chil Pediatr* 36 (9): 501-570, 1965 (Chile).
56. *Slim, M. S. et al.*: Staphylococci pneumonia in infants under the age six months. *Dis Chest* 48: 6-13, Jul., 1965.
57. *Theisen, J. K.*: Intrathoracic complications of staphylococcal pneumonia in infancy: report of three cases, two requiring lobectomy. *Wise Med J* 64: 285-289, Aug., 1965.
58. *Calderón, E. et al.*: Derrame pleural en niños. *Med Hosp Infant* 23 (2): 164-171, 1966 (México).
59. *Shakeeb, E. et al.*: Staphylococci pneumonia. *JAMA* 170 (6): 638-643, Jun 6, 1959.
60. *Sacrez, E. et al.*: Pleuropulmonary staphylococcal infections in the newborn infants. *Pediatrics* 22: 5-16, Jan-Feb., 1967.
61. *Galindo Andrade, C.*: Complicaciones de estafilococias pulmonares en la infancia. Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Pediatría. Santiago de Cuba, 1970.
62. *Benenson, A. S.*: Enfermedades estafilocócicas. En: *El Control de las enfermedades transmisibles en el hombre: Informe oficial de la Asociación Americana de Salud Pública*. Washington, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, 1985. Publicación Científica: 442. P. 95-104.
63. *Roca Goderich, R.*: Antibióticos. Reinaldo Roca Goderich... et al. En: *Temas de Medicina Interna*. 3ra ed. La Habana, Ed. Pueblo y Educación, 1985. Pp. 488-495.
64. *Rosdahl, V. T.*: Penicillinase production in *Staphylococcus aureus* strains of clinical importance. *Dan Med Bull* 33 (4): 175-184, August, 1986.
65. *Cleary, T. G.*; S. *Kohl*: Tratamiento antiinfeccioso de la endocarditis infecciosa. *Clin Pediatr Norteam* 30 (2): 341-356, Abr., 1983.
66. *Seligman, S. J.*: Variantes penicilinasas-negativas de los estafilococos aureus resistentes a la meticilina. En: *Estafilococias*. La Habana, CNICM, Serie: Información Temática, 9 Pp. 51-53, 1967.
67. *Pérez Trallero, E. et al.*: Unusual multiresistant *Staphylococcus aureus* in a newborn nursery 135 (8): 689-692, August, 1981.
68. *Shlaes, D. M.*; S. N. *Bass*: *Terapéutica antimicrobiana combinada*. *Clin Pediatr Norteam* 30 (1): 115-128, 1983.
69. *Cuba. Ministerio de Salud Pública. Grupo Nacional de Pediatría*: *Manual de procedimientos de diagnósticos y tratamiento en Pediatría*. Medicamentos: antibióticos

y. quimioterápicos. La Habana, Pueblo y Educación, Instituto Cubano del Libro, 1986. Pp. 893-900.

70. *Simmons, N. A.*: Antibiotic treatment of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Lancet* 2 (8459): 815-817, Oct., 1985.
71. *Long, S. S.*: Tratamiento de la neumonía aguda en lactantes y niños. *Clin Pediatr Nortcam* 30 (2): 389-413, abr., 1983.
72. *Saied, H.*; *M. Ben Attia*: Evaluation clinique de la Flucloxacilline dans le traitement des Infections staphylococciques Graves chez L'Enfant. *J Int Med Res* 14 (5): 262-266, 1986.
73. *Pryles, Ch. V.*: Infecciones estafilocócicas. En: *Gellis, S. S.*; *B. M. Kagan*: *Pediatría Terapéutica*. 5ta ed. Barcelona, Salvat, 1973. Pp. 744-755.
74. *Schaffer, A. J.*: Neumonía. En: *Enfermedades del Recién Nacido*. Schaffer A. J.; *M. E. Avery*: Ministerio de Cultura, Ed. Científico-Técnica. La Habana, 1981. Pp. 150-175.
75. *Verboon, C. H.*: Afección de los órganos respiratorios. En: *El lactante enfermo*. Barcelona, Ed Labor, 1965. P. 147-148.
76. *Goshi, K. et al.*: Studies on the pathogenesis of staphylococcal infection. VI mechanism of immunity conferred by anti-alpha hemolysin. *Bull Johns Hopkins Hosp* 112: 31-47, Jan., 1963.
77. *Rogers, S. E.*: Infecciones estafilocócicas. En: *T. R. Harrison et al.*: *Medicina Interna*. 3ra ed. La Habana, Empresa Consolidada de Artes Gráficas, 1966. Pp. 891-898.
78. *Saudubray, J. M.*: La elección de un antibiótico. *J. M. Saudubray y P. Mozziconacci*. En: *Enfermedades infecciosas del niño. Recientes avances*. Barcelona, Jims, 1973. P. 83.
79. *Pérez Labajos, P. et al.*: Sepsis estafilocócica. Revisión clínica de 17 casos. *Rev Clin Esp* 168 (6): 387-390, 1983.
80. *Shinesfield, H. R.*: Colonización y enfermedad estafilocócica. En: *Rudolph, A. M.*: *Pediatría*, Barcelona, Labor, 1985. Pp. 586-588.
81. *Maley, M. P. et al.*: Methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Lancet* 2 (8461): 949, oct., 1985 (Letters).
82. *Townsend, D. E. et al.*: Evolution of Australia isolated methicillin-resistant staphylococcus aureus: A problem of plasmid incompatibility? *J Med Microbiol* 20 (1): 49-61, 1985.
83. *McDonald, P. J.*: Methicillin-resistant staphylococci. *Med J Aust* 445-446, May 29, 1982.
84. *Barber, M.*: Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 14: 385-393, 1961.
85. *Bayar, A. S.*: Staphylococcal bacteremia and endocarditis. *Arch Intern Med* 142: 1169-1177, Jun, 1982.
86. *Shanson, D. C. et al.*: Outbreak of hospital infection with a strain of staphylococcus aureus resistant to gentamicin and methicillin. *Lancet* 1: 1347, 1976.
87. *Soussy, C. J. et al.*: Nouvelles resistances plasmidiques de staphylococcus aureus aux aminesides (gentamicine, tobramicine, amikacine). *Nouv Presse Med* 5: 599, 1976.

88. *Shanson, D. C.*: Antibiotic resistant staphylococcus aureus. *J Hosp Infect* 2: 11, 1981.
89. Editorial: Of Gentamicin and Staphylococci. *Lancet*, 2 (8238): 127, 1981.
90. *Brumfitt, W. et al.*: Resistance to antiseptics in methicillin and gentamicin resistant staphylococcus aureus. *Lancet* 1 (8443): 1442-1443, Jun 22, 1985.
91. *Coleman, D. C. et al.*: Susceptibility to antimicrobial agents and analysis of plasmids in gentamicin and methicillin-resistant staphylococcus aureus from Dublin hospitales. *J Med Microbiol* 20 (2): 157-167, Oct., 1985.
92. *Mycock, G.*: Methicillin antiseptic-resistant staphylococcus aureus. *Lancet* 2 (8461): 949, Oct., 1985 (Letters).
93. *Kancir, L. M. et al.*: Adverse reactions to methicillin and nafcillin during treatment of serious staphylococcus aureus infections. *Arch Intern Med* 138: 909, 1971.
94. *Sande, M. A.; K. B. Courtney*: Nafcillin-gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. *J Lab Clin Med* 88: 118-124, 1976.
95. *Bradley, J. M.; P. Noone*: Methicillin resistant staphylococcus aureus on a London Hospital. *Lancet* 1 (8444): 1493-1495, Jun 29, 1985.
96. *Lyon, B. R. et al.*: Plasmid-mediated antibiotic resistance in methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Med J Aust* 1: 468-469, May, 1982.
97. *Feris, J. M. et al.*: Septicemia neonatal. *Arch Dom Ped* 22 (1 parte II): 57-61, 1986.
98. *Suárez Escandón, A.*: Sepsis bacteriana más frecuente en el neonato. Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Microbiología. La Habana, 1987. En proceso de terminación para información personal.
99. *De la Cruz, G. D. et al.*: Sensibilidad *in vitro* de 436 cepas bacterianas frente a diversos antimicrobianos. *Rev Latinoam Microbiol México* 26 (2): 133, abr.-jun., 1984.
100. *Bell, S. M.*: Recommendations for control of the spread of methicillin-resistant staphylococcus aureus infection. Based on 18 years' experience in a group of teaching hospitals. *Med J Aust* 1: 472-474, may, 1982.

Recibido: 28 de abril de 1987. Aprobado: 12 de mayo de 1987.

Dr^a. *Bárbara R. Collejo Machado*. Hospital Pediátrico «William Soler». Avenida San Francisco y Perla, Altahabana, Ciudad de La Habana, Cuba.