



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 257

18 de agosto de 2011

Varón de 20 años con hipotensión, fiebre y exudado amigdalino

Presenta: Dra. María Constanza Vicari

Discute: Dra. María Virginia Vadala

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Maximiliano Sicer, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual: comienza 24 horas previas al ingreso con odinofagia. Del mismo tiempo refiere sensación febril acompañada de escalofríos, sudoración, cefalea y palpitations. Cabe destacar que previo al comienzo del cuadro actual refiere consumo importante de alcohol y cocaína inhalatoria.

Por dicho cuadro consulta a centro de salud, donde se constata hipotensión que no revierte con infusión de cristaloides por lo que es derivado a nuestro hospital.

Antecedentes personales:

- Tabaquista 20 cigarrillos/día por 5 años
- Etilista
- Consumo de marihuana y cocaína inhalatoria. Niega drogas endovenosas.

Examen físico:

Paciente vigil, desorientado en tiempo, espacio y persona.

Signos vitales: PA: 70/40 mmHg, FC: 130 lpm, FR: 26rpm, T: 38,5°C.

Cabeza y cuello: Conjuntivas rosadas, escleras blancas. Pupilas isocóricas reactivas. Puntos sinusales negativos. Boca: orofaringe con exudado grisáceo en ambas amígdalas palatinas con marcada halitosis. Mucosas húmedas. Cuello: ingurgitación yugular 5/6 con colapso parcial.

Tórax: Diámetro anteroposterior normal, sin cicatrices. Rash cutáneo macular eritematoso, que desaparece a la vitropresión. Puño percusión negativa bilateral.

Ap. cardiovascular: Ruidos normofonéticos. No se auscultan R3, R4 ni soplos.

Ap. respiratorio: Respiración costo abdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular conservado. Sin ruidos agregados.

Abdomen: Plano, sin cicatrices. Ruidos hidroaéreos conservados. No se palpan visceromegalias. Timpanismo conservado.

Miembros: Pulsos débiles filiformes, simétricos. Sin edemas periféricos.

Neurológico: Pares craneales, sensibilidad y motilidad activa conservadas. Signos meníngeos negativos. Reflejos osteotendinosos simétricos. Respuesta plantar flexora bilateral.

Genital: Sin lesiones, ni secreciones.

Laboratorio:

	Ingreso	Día 1	Día 4
Hemoglobina (g/dL)	12,5	13,1	14,4
Hematocrito (%)	35	38,6	43,2
Leucocitos (cel/mm ³)	3.000	9.550	8.610
Plaquetas (cel/mm ³)	197.000	275.000	411.000
Glicemia (mg/dL)	122	88	86
Uremia (mg/dL)	49	38	23
Creatinemia (mg/dL)	1,48	0,78	0,78
Natremia (mEq/L)	140	142	143
Kalemia (mEq/L)	3,42	3,80	3,88
Cloremia (mEq/L)	100	103	102
TGO UI/L			14
TGP UI/L			15
FAL UI/L			148
GGT UI/L			22
CPK (UI/L)		82	
LDH (UI/L)		271	
Amilasaemia (UI/L)			198
Calcemia (mg/dL)	7,7		
Fosfatemia (mg/dL)	2		
Albúminemia (mg/dL)	3,10		

Estado acido-base:

	Ingreso	Día 4
pH	7,39	7,36
PCO2 (mmHg)	30,5	42
PO2 (mmHg)	87,4	56,1
EB	-5	-2
HCO3 st (mmol/L)	20,3	22,6
HCO3 r (mmol/L)	18,4	23,6
% de saturación	96	87,4%
FiO2 (%)	21	

Orina completa: pH 6, densidad 1025, proteínas +. Sedimento: hematíes aislados, leucocitos y células epiteliales aislados. Sin pirocitos.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 100 lpm, AQRS +30°, onda P 0,09 seg, intervalo PR 0,16 seg, QRS 0,08 seg, segmento ST isonivelado.

Radiografía de tórax frente: Fondos de saco costofrénicos libres. No se observan lesiones

pleuroparenquimatosas (Imagen 1).

Frotis de sangre periférica: Microhematocrito 42%. Leucocitos 4500/mm³ con granulaciones tóxicas. (16% neutrófilos encajados, 60% neutrófilos segmentados, 6% eosinófilos, 0% basófilos, 16% linfocitos). Plaquetas 280000/mm³.

Cultivos microbiológicos:

- Hemocultivos: negativos
- Urocultivo: negativo
- Cultivo de secreción e hisopado faríngeo: Estafilococo metilino sensible.

Sorologías para HIV: no reactiva.

PCR para leptospirosis: no reactiva.

Serología para dengue: no reactiva.

VDRL: no reactivo.

Reacción de Huddleson: no reactivo.

Procalcitonina: 5,7 ng/L.

Ecocardiograma: Ventrículo izquierdo con diámetro diastólico conservado. Se observa aumento de ecogenicidad parietal con imágenes de leve infiltrado puntiforme miocárdico. Aumento de ecogenicidad de músculos papilares. Motilidad parietal segmentaria: hipoquinesia septal y segmentos inferiores. Fracción de eyección: 45%. Aurícula izquierda en límite máximo de la normalidad (área de 20cm²), Cavidades derechas: leve aumento de tamaño auricular. Válvula mitral y aortica morfológicamente normal. Ecograma tricuspideo y pulmonar normal. Pericardio sin derrame.

Evolución: Comienza tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam y vancomicina e ingresa a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con requerimientos de inotrópicos, los cuales suspende luego de 4 días. Presenta buena evolución con resolución de lesión faríngea, por lo que al 5° día pasa a sala general. Se cambia el plan antibiótico a clindamicina por vía oral.

Imágenes del caso clínico



Radiografía de tórax frente: Fondos de saco costofrénicos libres. No se observan lesiones pleuroparenquimatosas.

Discusión del caso clínico

Se discute el caso de un paciente varón de 20 años, tabaquista y adicto a cocaína inhalatoria que consulta por un cuadro agudo de odinofagia y fiebre. Al examen físico del ingreso se constata a nivel de la cavidad oral un exudado amigdalino bilateral e hipotensión refractaria a la infusión de cristaloides. Al laboratorio presenta leucopenia, falla renal leve e hipocapnia. Por este cuadro se inicia tratamiento con piperacilina tazobactam, infusión de drogas vasoactivas e internación en terapia intensiva.

Durante la internación se realiza un ecocardiograma hallándose una fracción de eyección disminuida, hipoquinesia septal y de segmentos inferiores, aumento de ecogenicidad parietal con imágenes de leve infiltrado puntiforme miocárdico y aumento de ecogenicidad de músculos papilares.

La fiebre, taquipnea, taquicardia, hipocapnia y leucopenia indica que el paciente presenta un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a sepsis, debido a la presencia de un foco infeccioso claro. Por la falta de normalización de la presión arterial tras una reanimación con cristaloides adecuada se asumió al paciente como en shock séptico requiriendo soporte intensivo.

Dentro del escenario en el cual se presentó el paciente, surgen los siguientes interrogantes: ¿Por la evolución clínica, se trata de un huésped inmunodeprimido o un germen muy virulento?

¿Fue adecuado el tratamiento antibiótico inicial?

¿Cómo explicar los hallazgos ecocardiográficos?

En cuanto al foco infeccioso responsable del cuadro, la **faringoamigdalitis**, es una de las consultas más comunes en la práctica médica. Tanto en niños y adolescentes como adultos.

Predominan las causas virales (50% de los casos) y dentro de las causas bacterianas, los más frecuentes son los estreptococos del grupo A (el más frecuente), B y C. En menos del 5% de los casos se aísla mycoplasma, clamidia, gonococo, estreptococo grupos C y D, fusobacterium y difteria (1).

Las bacterias responsables de causar faringoamigdalitis dan habitualmente exudados amigdalinos de tipo blanquecino. Por lo cual, en todo paciente que se presenta con exudados de coloración y apariencia atípicas o negruzcas como ocurrió en el caso que se discute, asociado con gran compromiso del estado general, hay que pensar como causa del cuadro a la difteria y a la angina de Vincent.

En cuanto a la **difteria**, es una entidad muy infrecuente en la actualidad debido a la inclusión de la vacuna en el calendario nacional obligatorio.

Es una enfermedad aguda, contagiosa causada por el *Corynebacterium diphtheriae*. La infección puede resultar en la enfermedad clínica, que tiene dos formas: respiratoria y cutánea.

La afección respiratoria es generalmente causada por una toxina. Además de los síntomas respiratorios, la absorción y difusión de la toxina de la difteria puede

conducir al daño a distancia, especialmente en el corazón (miocarditis), el sistema nervioso y los riñones. La enfermedad puede durar desde varios días hasta meses, dependiendo de magnitud de las complicaciones (2).

Se puede afectar cualquier parte del árbol respiratorio. Hasta en dos tercios de los casos hay compromiso faringoamigdalino, mientras que la participación de las áreas de la laringe, nasal y traqueobronquial es menos común.

La aparición de los síntomas suele ser gradual, con odinofagia, malestar general y fiebre. Comienza con congestión faríngea leve, luego se desarrolla un exudado de color gris y negro, y en un porcentaje significativo de pacientes, la toxina elaborada localmente induce la formación de una pseudomembrana (compuesto por fibrina, leucocitos, eritrocitos, células epiteliales necróticas, y bacilos muertos), que puede extenderse a cualquier parte del tracto respiratorio, desde las fosas nasales hasta el árbol traqueobronquial.

La afectación cardíaca incluye miocarditis, que puede cursar de manera asintomática con hallazgos en el electrocardiograma (cambios del ST-T, prolongación del intervalo QT, bloqueo de primer grado) o ser clínicamente evidente como consecuencia de arritmias y/o insuficiencia cardíaca.

La toxicidad neurológica se produce en aproximadamente el 5 por ciento de los pacientes. Pueden ocurrir neuropatías locales (parálisis del paladar blando y la pared posterior de la faringe) que son seguidas por neuropatías craneales (generalmente oculomotores y ciliares, seguidos de parálisis facial o laríngea). Neuritis periférica se desarrollan semanas o meses más tarde.

El paciente en discusión recibió vacunación durante la infancia, no presentaba pseudomembranas, con lo cual no es el diagnóstico más probable a considerar en este caso.

La angina de Vincent es una entidad causada por una asociación fusospirilar (*Borrelia Vincenti* y *treponema microdentium*) que se presenta en pacientes jóvenes, con enfermedades debilitantes o con mal estado dentario (3). El cuadro se caracteriza por disfagia, fiebre y poca repercusión del estado general. La afectación amigdalina es unilateral con exudado grisáceo, que al desprenderse deja una úlcera de fondo irregular necrótico. Se acompaña de gingivostomatitis ulceromembranosa. El tratamiento es con penicilina o cefalosporinas y mejoría del estado dentario.

En el caso que se discute la afectación era bilateral, sin gingivostomatitis y cursaba con importante compromiso del estado general, algo no habitual en la angina de Vincent.

En nuestro paciente se halló tanto en el cultivo del exudado amigdalino como en el hisopado tomado a nivel de nasofaringe un estafilococo aureus meticilino sensible (EAMS).

¿Puede haber sido el real factor causal de este cuadro? Existe discrepancia respecto a la trascendencia clínica

de estas bacterias, debido que al ser comunes colonizadores de la orofaringe es difícil establecer si solo se comportan como colonizadores o bien como patógenos responsables de la patología. En la bibliografía está bien establecida la función de copatógenos, en donde la mayor importancia parece radicar en su gran capacidad de producir betalactamasas, configurando de esta manera un ambiente inapropiado para el desempeño de la penicilina, originando fracasos en el tratamiento del estreptococo grupo A. Sin embargo en publicaciones recientes, se observa un aumento de la incidencia de estafilococo aureus (EA) como responsable de infección a nivel de cabeza y cuello, incluyendo las de cavidad oral.

En un trabajo publicado en 1998, se estudiaron agentes bacterianos prevalentes en faringoamigdalitis en pacientes de 3 a 14 años (4). En dicho trabajo se aisló el estafilococo aureus en el 10% de los casos. A su vez esto sucedía principalmente en quienes padecían más de 7 anginas por año.

Un estudio retrospectivo publicado en 2009, incluyó a aquellas infecciones de cabeza y cuello en donde se aisló EA. La mayoría fueron meticilino sensible, 21% meticilino resistente (5). Como hallazgo adicional, la incidencia de EAMS se mantuvo más o menos constante en los últimos 4 años del periodo en el cual se realizó el estudio, mientras que la de EAMR tuvo un aumento llamativo.

En base a estos datos, es posible que esta bacteria se haya comportado como patógeno responsable en la infección de nuestro paciente.

¿Por qué siendo la faringoamigdalitis una infección que habitualmente se comporta en forma benigna o no grave, llevó a nuestro paciente al shock séptico?

La respuesta normal frente a una infección consiste en un proceso inflamatorio generado por la activación en la circulación de células fagocíticas y la producción de mediadores pro y antiinflamatorios. La sepsis se produce cuando esta respuesta inflamatoria se generaliza y se extiende hasta afectar tejidos normales distantes al lugar de la infección, provocando en instancias finales la falla orgánica múltiple.

Muchos son los factores que determinan que una infección genere una respuesta inmunológica apropiada que conduzca al control de la misma, o bien lleven a una inadecuada que culmine en sepsis.

Dentro de los factores dependientes del huésped pueden ser locales o sistémicos, y en cuanto al germen depende de la virulencia, el tipo y la densidad del inóculo así como también de ciertos productos tóxicos bacterianos.

Dentro de las enfermedades sistémicas, se asocian principalmente a cuadros graves la infección por HIV, la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal y neoplasias fundamentalmente hematológicas. En cuanto al germen, depende tanto del tipo, de la virulencia y del tamaño del inóculo.

Analizando el caso de nuestro paciente, en cuanto a factores locales, se encuentra el antecedente de

tabaquismo y la inhalación de cocaína. Están bien descritas las lesiones a nivel de cavidad oral y nasal de la cocaína, en donde generan ulceración de la mucosa que puede llevar hasta la necrosis del tabique nasal y paladar duro secundario a vasoconstricción a nivel de la mucosa e isquemia. Con lo cual se rompe la continuidad de la barrera mucosa así como se altera la llegada de leucocitos con interferencia en los fenómenos inflamatorios locales. A su vez otros componentes de la cocaína adulterada se comportan como irritantes químicos favoreciendo la inflamación de la misma. En cuanto a los factores sistémicos nombrados, no estaban presentes en nuestro paciente.

Si el determinante de la gravedad del cuadro fue el germen aislado, es decir el EAMS... ¿Pudo ser por la virulencia o por la producción de alguna toxina?

Debe señalarse el **síndrome de shock tóxico** (SST) producido por la toxina-1, por la similitud clínica con el cuadro de nuestro paciente.

Es un síndrome que también es provocado por el estreptococo pyogenes.

La mayoría de los casos clínicos reportados de SST se han sido causados por EAMS, pero casos debido a EAMR han emergido recientemente debido a tasas crecientes de infección causadas por dicha bacteria, en particular las cepas de mayor virulencia asociados a la comunidad (6).

Inicialmente este cuadro se asoció con el uso de tampones de alta absorción, los llamados "casos menstruales". Actualmente aproximadamente la mitad de los casos reportados son no menstruales, secundarios a infecciones de la herida quirúrgica, postparto, mastitis, sinusitis, osteomielitis, artritis, quemaduras, lesiones cutáneas y subcutáneas (sobre todo de las extremidades, la zona perianal, y las axilas).

Las exotoxinas producidas por EA causan la enfermedad debido a que son superantígenos. Los superantígenos son moléculas capaces de activar un gran número de células T, lo que resulta en la producción masiva de citoquinas.

En cuanto a la clínica, los síntomas y signos del SST se desarrollan rápidamente, generalmente en individuos sanos. Suelen presentar fiebre, hipotensión y manifestaciones cutáneas (erupción maculopapular pruriginosa). Otros síntomas y signos son: escalofríos, malestar general, cefalea, odinofagia, mialgias, fatiga, vómitos, diarrea, dolor abdominal y mareo ortostático o síncope. Durante las primeras 48 horas de hospitalización de estos pacientes pueden desarrollar eritrodermia, diarrea acuosa grave, disminución de la diuresis, cianosis y edema de las extremidades. Síntomas neurológicos tales como somnolencia, confusión, irritabilidad, agitación y alucinaciones pueden presentarse secundarios a la isquemia cerebral y edema. El cuadro puede finalizar en falla orgánica múltiple.

Es típico que una o dos semanas después de la aparición de los síntomas, aparezca descamación de palmas y plantas.

El diagnóstico de SST se basa en la presentación clínica y la utilización de la definición de caso de la CDC: fiebre > 38,9 ° C, hipotensión, eritrodermia difusa, descamación, y la afectación de al menos tres sistemas de órganos. Sin embargo, estos criterios se establecieron para la vigilancia epidemiológica y no se debe utilizar para excluir un caso que es altamente sospechoso de SST, aunque todos los criterios no se cumplan.

Aunque en el 80 al 90 por ciento de los pacientes con SST se han aislado EA de las mucosas o heridas, el aislamiento de EA no es necesario para el diagnóstico del SST estafilocócico.

Si bien no está claro si los antibióticos alterarían el curso del síndrome ya instaurado, estos son necesarios para erradicar los organismos y prevenir futuras recurrencias.

En teoría, los antibióticos como la clindamicina que inhiben la síntesis de proteínas, y por tanto la síntesis de toxinas, pueden ser más eficaces que los agentes activos contra la pared celular como los beta-lactámicos.

No hay estudios controlados aleatorios que hayan evaluado los regímenes de antibióticos para el tratamiento del SST, por lo que las recomendaciones se basan en estudios con animales y series de casos clínicos. Se recomienda iniciar en todos los pacientes con sospecha de SST tratamiento empírico con clindamicina más vancomicina. Si los resultados del cultivo y la sensibilidad están disponibles, los pacientes con SST por EAMS deben recibir cefalotina, además de clindamicina. Los pacientes con SST debido a EAMR deben recibir clindamicina más vancomicina.

El SST puede ser un cuadro a considerar en nuestro paciente. Si bien no cumple con todos los criterios de la CDC, como dijimos estos tienen mayor valor en cuanto a vigilancia epidemiológica y de ninguna manera la ausencia de algunos de estos invalida el diagnóstico.

Respondiendo al segundo interrogante en cuanto al tratamiento antibiótico inicial, considero que la elección de vancomicina y piperacilina tazobactam fue adecuada. Ante un cuadro de una faringoamigdalitis con sepsis, la elección del antibiótico tiene que incluir la cobertura contra estreptococos, estafilococos y gérmenes anaerobios. Por lo cual es una buena opción un beta lactámico asociado a un agente para cubrir a estos últimos. Si bien la elección inicial se adecuó a estos requisitos, una alternativa hubiese sido la indicación de ampicilina sulbactam a dosis de 3 gramos cada 6 horas asociado a clindamicina. Esta última también con el adicional beneficio de cubrir infecciones por EA principalmente EAMR de la comunidad y de ser adecuado en el caso de presentar un síndrome del shock tóxico, por lo explicado anteriormente.

Otro problema que presentó el paciente fue la **afección cardíaca**, detectada fundamentalmente por hallazgos ecocardiográficos, en el contexto de shock séptico y consumo reciente de cocaína.

El consumo de cocaína se asocia más frecuentemente con afección aguda que con enfermedad cardiovascular crónica. Las consecuencias son los síndromes coronarios agudos, arritmias, miocarditis, miocardiopatías, disección aortica y vasculitis.

Los mecanismos involucrados son la inhibición de la recaptación de noradrenalina en la hendidura sináptica de las neuronas simpáticas, promoción de la formación de trombos (a través de la activación de las plaquetas, la estimulación de la agregación plaquetaria y la potenciación de la producción de tromboxano) y por fenómenos proaritmogénicos.

Se cree que los efectos cardiovasculares producidos por vía intravenosa, oral o inhalatoria son similares. La isquemia miocárdica se puede presentar como síndrome coronario agudo. Es la enfermedad cardíaca más común asociado al abuso. No hay evidencia de que la enfermedad cardiovascular pre-existente u otras anomalías sean requisitos previos para el desarrollo, pero tienen mayor riesgo de toxicidad quienes consumen alcohol, tabaquistas y pacientes HIV positivo. El IAM no estaría relacionado con la dosis o frecuencia de uso; es temporal al consumo. Más riesgo en la 1 a 3° hora.

En la miocarditis el mecanismo exacto no es claro; se postulan reacciones de hipersensibilidad, vasculitis y toxicidad inducida por las catecolaminas. En sus primeras etapas, es completamente reversible.

La miocardiopatía dilatada se ha documentado entre los consumidores de cocaína, a pesar de que una relación de causa y efecto no se ha establecido definitivamente. La patogenia es poco clara, tal vez por efecto toxico directo de la cocaína.

La disfunción cardíaca es una más de las alteraciones orgánicas propias de la sepsis (8). Es frecuente y relevante. Aparece en el 25% de los casos con sepsis grave y en el 50% de los casos de shock séptico.

Se caracteriza por depresión miocárdica con disminución de la fracción de eyección del ventrículo derecho e izquierdo y disfunción diastólica de este último. Se presenta en los primeros días del inicio del shock y revierte entre el día 7 al 10 una vez resuelto el cuadro.

En cuanto a la etiopatogenia, la causa exacta aún no está clara hasta la fecha. Inicialmente se pensó que la disfunción miocárdica durante la sepsis era secundaria a una isquemia miocárdica global producto de la caída del transporte de oxígeno durante la sepsis. Sin embargo, estudios en animales y humanos demostraron que durante la sepsis el flujo coronario se encuentra aumentado y no existe evidencia de necrosis miocárdica.

Los mecanismos que explican la disfunción miocárdica durante la sepsis son múltiples y probablemente actúan sinérgicamente para dar origen a las manifestaciones clínicas propias de esta disfunción. Por un lado, la respuesta inmune innata propia de la sepsis da origen a una gran cantidad de mediadores capaces de activar y producir profundos cambios metabólicos en otros tejidos y sistemas. Un factor

depresor del miocardio que circula en el shock séptico ha sido propuesto, y los candidatos potenciales incluyen citoquinas, prostanoides y el óxido nítrico, entre otros.

Aunque estudios anteriores reportaron que los pacientes sépticos con deterioro de la FEY y la dilatación del ventrículo izquierdo tenían un buen pronóstico, estudios más recientes muestran que esta alteración se asocia con un pobre pronóstico.

Los hallazgos ecocardiográficos en el paciente, la presentación al inicio y la normalización de los mismos luego de resuelto el cuadro infeccioso, hacen probable el diagnóstico de un corazón de sepsis. El consumo de cocaína pudo haberse comportado como factor contribuyente o predisponente de tales alteraciones.

Como conclusión, resulta difícil establecer el responsable de la mala evolución inicial del paciente. Sin embargo hay que destacar el consumo de cocaína con sus efectos locales sobre la cavidad oral como factor predisponente.

Es imperativo reconocer la complejidad, la no linealidad y la integración de las respuestas del organismo a la infección y a otros factores de estrés. Estos componentes de la respuesta del huésped a la infección, que se han empezado a estudiar recientemente, están proporcionando una visión más amplia de la interacción entre huésped y bacterias.

Como conductas a seguir sugiero continuar con el tratamiento antibiótico por vía oral hasta finalizar los 14 días, confirmar el test rápido de HIV negativo con serología viral, realizar controles cardiológicos y clínicos periódicos. Además propongo una eventual repetición del ecocardiograma 2 D, incorporar al paciente en un programa para abandono del consumo de drogas (clínica, salud mental, asistencia social), e instruirlo sobre la consulta médica rápida ante la presencia de un nuevo cuadro febril.

BIBLIOGRAFIA

1. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21:449
2. NAIDITCH MJ, BOWER AG. Diphtheria; a study of 1,433 cases observed during a ten-year period at the Los Angeles County Hospital. *Am J Med* 1954; 17:229.
3. Harrison Principios de Medicina Interna 16a edición (2006). Harrison online en español. McGraw-Hill.
4. Bonilla R., Onostre Guerra R., Faringoamigdalitis. Estudio clínico y bacteriológico en niños de 3 a 14 años. *Rev Soc Bol Ped.* 1998; 37(3): 99 - 103.
5. Iman Naseri, MD; Robert C. Jerris. Nationwide Trends in Pediatric *Staphylococcus aureus* head and Neck Infections. *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG/VOL 135 (NO. 1), JAN 2009*
6. Durand G, Bes M, Meugnier H, et al. Detection of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones containing the toxic shock syndrome toxin 1 gene responsible for hospital- and community-acquired infections in France. *J Clin Microbiol* 2006; 44:847.

7. RA Kloner, S Hale, K Alker and S Rezkalla. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart *Circulation* 1992, 85:407-419
8. J. D. Hunter* and M. Doddi. Sepsis and the heart. *British Journal of Anaesthesia* 104 (1): 3-11 (2010) doi:10.1093/bja/aep339 Advance Access publication November 25, 2009