

# Infecciones invasoras por estreptococos del grupo A: características clínicas y análisis microbiológico de 31 casos

Teresa Bosch<sup>a</sup>, Melchor Riera<sup>a</sup>, Maribel Galmés<sup>b</sup>, Antonio Ramírez<sup>b</sup> y Sebastián Albertí<sup>c</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Medicina Interna, <sup>b</sup>Microbiología y <sup>c</sup>Unidad de Investigación. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

**FUNDAMENTOS.** En las dos últimas décadas se ha descrito en varios países un aumento de la incidencia de infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes*. Este estudio ha tenido como objetivo determinar las características clínicas de estas infecciones en nuestro hospital.

**MÉTODOS.** Hemos realizado un estudio retrospectivo (1995-1998) de los pacientes del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca en los que se aisló *S. pyogenes* en sangre, líquidos estériles o tejidos de partes blandas. Se han revisado sus historias clínicas y se han caracterizado los aislamientos bacterianos.

**RESULTADOS.** Se identificaron un total de 31 pacientes con infección invasora por *S. pyogenes* con una tasa de incidencia anual (número de episodios/ 1.000 ingresos) de: 0,13 (1995); 0,20 (1996); 0,27 (1997); y 0,23 (1998). La edad media fue de 41 años. El 74% de los pacientes presentaron alguna enfermedad subyacente entre las que destacaron: diabetes mellitus (5), consumo de drogas por vía parenteral (4), enolismo crónico (3), hepatopatía crónica (3) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (3).

La puerta de entrada más frecuente fue cutánea (78%). La clínica inicial predominante fue la celulitis (39%).

Presentaron fascitis necrotizante el 9,6% de los pacientes, shock séptico el 12,9% y síndrome del shock tóxico estreptocócico (SSTE) el 6,4%. La tasa de mortalidad fue del 16,1%.

La caracterización fenotípica de los aislamientos de *S. pyogenes* indicó que la mayoría de las cepas eran mucoides e identificó 11 serotipos M distintos, siendo el más frecuente el M1.

**CONCLUSIONES.** La incidencia de infecciones invasoras por *S. pyogenes* presentó un notable incremento desde el año 1995 al 1997 en nuestro centro. Los pacientes con

determinadas enfermedades subyacentes son más susceptibles a estas infecciones. Presentaron peor evolución clínica aquellos pacientes con edad avanzada, shock séptico o SSTE. La mayoría de cepas causantes de estas infecciones son capsuladas y el serotipo M1 parece ser el más frecuente.

**Palabras clave:** *Streptococcus pyogenes*, infecciones invasoras, síndrome del shock tóxico estreptocócico, fascitis necrotizante, incidencia.

Invasive infections caused by Group A streptococci: clinical characteristics and microbiological analyses in 31 cases

**BACKGROUND.** In the last two decades an increase in the incidence of invasive *Streptococcus pyogenes* infections has been reported in several countries. The objective of this study was to determine the clinical features of these infections in our hospital.

**METHODS.** Retrospective study (1995-1998) of patients admitted at Son Dureta Hospital, Palma de Mallorca, Spain, who had *S. pyogenes* recovered from blood, sterile fluids or soft tissues. Patients' clinical records were reviewed and bacterial isolates characterized.

**RESULTS.** A total of 31 patients with invasive infections caused by *S. pyogenes* were identified. The annual incidence rates (number of episodes/ 1,000 admissions) were: 0.13 (1995), 0.20 (1996), 0.27 (1997), and 0.23 (1998). The mean age of patients was 41 years. Seventy four percent of patients had some underlying disease, and the most relevant conditions included: diabetes mellitus (5), parenteral drug abuse (4), chronic alcoholism (3), chronic liver disease (3) and infection with the human immunodeficiency virus (3).

The most common portal of entry was the skin (78%). The initial clinical presenting form was cellulitis (39%).

Necrotizing fasciitis, septic shock, and streptococcal toxic shock syndrome (STSS) were observed in 9.6%, 12.9%, and 6.4% of patients, respectively. The mortality rate was 16.1%.

The phenotypic characterization of *S. pyogenes* isolates indicated that most isolates were of mucoid type and identified 11 different M serotypes, M1 being the most common.

Correspondencia: Dr. S. Albertí.  
Unidad de Investigación.  
Edificio D, 1ª planta.  
Hospital Universitario Son Dureta.  
Andrea Doria, 55.  
07014 Palma de Mallorca.  
Correo electrónico: salberti@hds.es

Manuscrito recibido el 23-3-2001; aceptado el 19-6-2001.

*Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 371-375

**CONCLUSIONS. A steady increase in the incidence of invasive infections caused by *S. pyogenes* was observed since 1995 to 1997 in our hospital. Patients with certain underlying conditions are more susceptible to acquire these infections. The worst outcome of these infections corresponded to elderly patients, those with septic shock or STSS. Most strains responsible for these infections were encapsulated and the M1 serotype predominated.**

**Key words: *Streptococcus pyogenes*, invasive infections, streptococcal toxic shock syndrome, necrotizing fasciitis, incidence.**

## Introducción

*Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico del grupo A (SGA) es una bacteria grampositiva implicada en una gran variedad de procesos infecciosos que van desde faringitis e impétigo hasta síndromes más invasores y graves como la fascitis necrotizante y el shock séptico. Adicionalmente, *S. pyogenes* es capaz de causar síndromes postinfecciosos como la fiebre reumática y la glomerulonefritis<sup>1</sup>.

Muchas de estas infecciones, que habían sido relativamente frecuentes a principios de siglo, fueron disminuyendo en número, morbilidad y mortalidad debido fundamentalmente a la aparición de la penicilina. Fue a mediados de los años 80 cuando se observó, tanto en varios países de Europa, como en Estados Unidos y Canadá, un relativo incremento en el número y particularmente en la gravedad de las infecciones causadas por SGA<sup>2-4</sup>. Estas infecciones fulminantes se caracterizaban por hipotensión aguda y grave, shock, fallo multiorgánico y muerte del paciente. Este síndrome clínico, denominado síndrome del shock tóxico estreptocócico (SSTE) estaba en muchos casos asociado a destrucción del tejido de partes blandas. A pesar de los estudios que se han realizado en distintos países, las razones del resurgimiento tan agresivo de las infecciones causadas por SGA siguen sin conocerse.

Por una parte, estas infecciones se han producido en individuos sin ninguna enfermedad subyacente y no se han podido relacionar con factores clásicamente asociados a las infecciones por SGA, como las condiciones socioeconómicas pobres y la falta de tratamiento médico.

Por otra parte, si bien se ha hecho un gran esfuerzo para entender y conocer los factores de virulencia de los microorganismos responsables de estas infecciones invasoras y la respuesta inmune generada por el paciente, tan sólo se ha podido describir una cierta asociación con determinados serotipos M, producción de toxinas y expresión del polisacárido capsular. En este sentido, los serotipos M1 y M3 determinados por las características de la proteína M, uno de los principales factores de virulencia de este patógeno, son los más comunes en estos aislamientos que además suelen producir una de las dos toxinas pirogénicas (A o B) y que presentan un aspecto mucoso, es decir, expresan una gran cantidad de polisacárido capsular, otro reconocido factor de virulencia<sup>5</sup>.

En los años 1995-1998 notamos un incremento en el número y gravedad de las infecciones invasoras por SGA

en nuestro hospital, y decidimos realizar un estudio para determinar las características clínicas de los pacientes y los aislamientos causantes de estas infecciones. En este trabajo se describen los resultados de dicho estudio.

## Materiales y métodos

El estudio se realizó de forma retrospectiva incluyendo a todos aquellos pacientes del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca en los que se aisló SGA en sangre, líquidos estériles o tejidos de partes blandas, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1998.

Se valoró: tasa de incidencia, enfermedad subyacente, puerta de entrada, lugar de aislamiento, clínica, tratamiento, caracterización fenotípica de las cepas, complicaciones y evolución.

Los distintos aislamientos clínicos fueron clasificados como *S. pyogenes* mediante el uso del sistema de identificación Rapid ID 32 STREP (bioMerieux) y reconfirmados por aglutinación con anticuerpos contra el polisacárido de SGA. En todos los experimentos las cepas crecieron y se mantuvieron en caldo Todd-Hewith o en placas de agar-sangre.

Los aislamientos de *S. pyogenes* fueron caracterizados en cuanto al serotipo M mediante el método descrito por Beall, basado en la amplificación del gen *emm* y análisis de la secuencia del gen<sup>6</sup>, y en cuanto a su producción de polisacárido capsular de forma cualitativa por observación de la morfología colonial y de forma cuantitativa siguiendo el método descrito por Schragel<sup>7</sup>. También se estudió la susceptibilidad de los aislamientos a penicilina, clindamicina y eritromicina determinando la mínima concentración inhibitoria siguiendo las recomendaciones del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS)<sup>8</sup>.

## Resultados

Durante el período de estudio el número total de pacientes revisados fue de 31 y el de episodios de 33, ya que un mismo paciente presentó 3 episodios de infección invasora por SGA a lo largo del período de estudio. Los datos de cada uno de ellos están indicados en la tabla 1.

La edad media de los 31 pacientes (15 varones y 16 mujeres) fue de 41 años (rango: 9 meses a 74 años).

La tasa de incidencia anual (número de episodios/1.000 ingresos) fue : 0,13 (1995); 0,20 (1996); 0,27 (1997) y 0,23 (1998).

Clínicamente 8 pacientes no presentaron ninguna enfermedad subyacente mientras que los 23 restantes presentaban ciertas enfermedades de base entre las que destacaron: diabetes mellitus (5), consumo de drogas por vía parenteral (4), enolismo crónico (3), hepatopatía crónica (3) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (3).

La puerta de entrada más frecuente fue la cutánea (26) tras lesiones o pequeños traumatismos, y en segundo lugar la genito-urinaria (5).

Se aisló SGA en: hemocultivos (15), biopsia de partes blandas (9), punción de abscesos (6), líquido articular (2) y líquido pleural (2).

En 13 casos la infección fue polimicrobiana (39,3% de todos los episodios). Los microorganismos aislados conjuntamente con SGA fueron: *Staphylococcus aureus* (n=9), *Klebsiella oxytoca* (n=2), *Haemophilus influenzae* (n=1), *Citrobacter diversus* (n=1) y *Enterococcus faecalis* (n=1).

La clínica inicial que presentaron los pacientes fue predominantemente en forma de celulitis (39%).

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con infección invasora por SGA en el Hospital Son Dureta (1995-1998)

Paciente	Edad	Sexo	Enfermedad subyacente	Fecha	Lugar de aislamiento	Puerta de entrada	Clínica inicial	Complicaciones y evolución
1	4 a	V	No	4-95	Líquido articular	Cutánea	Traumatismo de rodilla	Desbridamiento. Buena
2	15 a	V	No	7-95	TPB	Cutánea	Celulitis, picadura medusa	Desbridamiento. Buena
3	25 a	M	Hepatopatía crónica, VHB	7-95	Absceso	Genital	Dolor genital	Desbridamiento. Buena
4	66 a	M	HTA, diabetes	9-95	Sangre	Genital	Síndrome febril	Shock séptico. Éxito
5	32 a	V	No	11-95	Absceso	Cutánea	Tumefacción pie	Desbridamiento. Buena
6	22 a	M	Apendicitis	3-96	Absceso	Cutánea	Infección herida quirúrgica	Desbridamiento. Buena
7	25 a	M	No	3-96	Sangre	Genital	Fiebre postparto	Buena
8	41 a	M	Hepatopatía crónica, enolismo	4-96	TPB	Cutánea	Celulitis en extremidad	Injerto cutáneo. Buena
9	42 a	V	PNP	2-97	Absceso	Cutánea	Celulitis	Amputación infrarrotuliana
10	43 a	M	Adenocarcinoma vías biliares	1-98	TPB	Cutánea	Infección muñón	Desbridamiento. Buena
11	58 a	M	No	6-96	Sangre	Vías biliares	Dolor abdominal	Shock séptico. Éxito
12	62 a	V	No	6-96	Sangre y TPB	Cutánea	Celulitis	Fascitis necrotizante. SSTE. Éxito
13	74 a	M	HTA, EPOC	7-96	Sangre	Cutánea	Celulitis	Éxito
14	49 a	M	HTA	7-96	Sangre	Genital	Distensión abdominal	SSTE. Éxito
15	30 a	V	Artrosis, tetraparesia	7-96	TPB	Cutánea	Edema	Desbridamiento. Buena
16	18 a	M	CDVP	3-97	Sangre	Cutánea	Absceso	Desbridamiento. Buena
17	70 a	M	HTA, AVC	4-97	Sangre	Cutánea	Celulitis	Fascitis necrotizante
18	63 a	M	No	4-97	TPB	Cutánea	Celulitis	Fascitis necrotizante. Amputación supracondil
19	22 a	M	CDVP, VIH+	4-97	Absceso	Cutánea	Absceso codo	Desbridamiento. Buena
20	66 a	M	Banda monoclonal	4-97	Sangre	Cutánea	Artritis acromioclavicular	Buena
21	60 a	V	Enolismo	7-97	Sangre	Cutánea	Celulitis torácica	Shock séptico. Buena
22	49 a	V	Diabetes, hepatopatía crónica, enolismo	9-97	Sangre	Cutánea	Celulitis	Amputación supramaleol
23	19 a	M	No	10-97	Sangre	Genital	Desgarro vaginal	Buena
24	45 a	M	Dislipidemia	12-97	Sangre	Cutánea	Artritis tobillo	Buena
25	67 a	M	Diabetes	12-97	Líquido articular	Cutánea	Artritis rodilla	Buena
26	18 m	M	No	3-98	Líquido pleural	Cutánea	Varicela, empiema	Shock séptico. Buena
27	9 m	V	Prematuro	7-98	Sangre	Cutánea	Varicela, neumonía, meningitis	Meningitis. Hidrocefalia
28	74 a	V	HTA, adenocarcinoma colon	8-98	Sangre	Cutánea	Celulitis	Desbridamiento. Buena
29	54 a	V	Diabetes, HTA, AVC	8-98	TPB	Cutánea	Celulitis en lecho de amputación	Amputación
30	21 a	V	CDVP	10-98	TPB	Cutánea	Celulitis	Desbridamiento. Buena
31	37 a	V	VIH+	11-98	TPB	Cutánea	Celulitis rodilla	Desbridamiento. Buena
32	22 a	V	CDVP, VIH+	12-98	Líquido pleural	Tracto respiratorio	Neumonía, empiema	Tubo drenaje. Buena
33	74 a	V	Diabetes	12-98	Absceso	Cutánea	Celulitis pie	Amputación transmetatarsica

a: años; m: meses; V: Varón; M: mujer; TPB: tejido partes blandas; VHB: virus hepatitis B; PNP: polineuropatía; SSTE: síndrome shock tóxico estreptocócico; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AVC: accidente vascular cerebral; CDVP: consumo de drogas vía parenteral; VIH+: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; SGA: *Streptococcus* β-hemolítico del grupo A.

Las principales complicaciones observadas fueron: el shock séptico (4) y la fascitis necrotizante (3).

Precisaron desbridamiento quirúrgico 18 pacientes y en 6 se realizó la amputación de la extremidad. Cumplieron criterios de SSTE 2 pacientes y fallecieron 5 (tasa de mortalidad: 16,1%).

El tipaje de los SGA aislados de diferentes pacientes identificó 11 serotipos M distintos con la siguiente distribución: M1 (4), M2 (3), M3 (2), M4 (2), M11 (1), M12 (2), M13 (1), M18 (1), M22 (1), M50 (1), M75 (1), y 2 no tipables.

El aspecto mucoide, que indica la cantidad de polisacárido capsular que expresa el microorganismo, se correlacionó bien con la medida cuantitativa que se realizó por el método descrito por Schrage. De esta manera, las cepas mucoideas que en total fueron 11 expresaban entre 10-20 fg de ácido hialurónico por célula. Por el contrario, las cepas de aspecto no mucoide (7) expresaron menos de 10 fg por bacteria. Sólo 3 aislamientos fueron muy mucoideos produciendo en todos los casos más de 30 fg de polisacárido capsular por unidad celular.

El estudio de la susceptibilidad a penicilina y clindamicina indicó que todos los aislamientos eran sensibles a ambos antibióticos. Los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) para la penicilina y la clindamicina fueron  $\leq 0,03 \mu\text{g/ml}$  y  $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$ , respectivamente. Dos aislamientos fueron resistentes a eritromicina (CMI = 8  $\mu\text{g/ml}$ ) mientras que el resto de los aislamientos fueron sensibles presentando valores de CMI inferiores a 1  $\mu\text{g/ml}$ .

## Discusión

Desde mediados de la década de los 80 hasta nuestros días se han ido sucediendo los estudios sobre las infecciones invasoras causadas por SGA en distintos países y también en España<sup>1-4, 9-11</sup>. En este trabajo hemos analizado las características clínicas y microbiológicas de todos los casos de infecciones invasoras por SGA que se produjeron a lo largo de 4 años (1995-98) en nuestro hospital.

La incidencia de infecciones invasoras por SGA durante estos años osciló entre 5 y 10 casos por año, alcanzándose el máximo en 1997 con 10 casos. Dado que nuestro hospital es el hospital de referencia de Palma de Mallorca con una población de 350.000 habitantes, podemos estimar que estos valores están en el rango de los observados en otros estudios donde la incidencia osciló entre los 0,4 casos/100.000 habitantes por año en Canadá<sup>12</sup> y los 3,6 casos /100.000 habitantes por año observados en Suecia<sup>3</sup>.

Nuestros resultados indican que las características clínicas son muy similares a las descritas en otros estudios. La media de edad de los pacientes fue de 41 años y las infecciones se dieron por igual en varones y mujeres. Sin embargo, en contraste con otros estudios en los que la edad joven adulta estaba asociada a un mayor riesgo de presentar SSTE y fascitis necrotizante<sup>13, 14</sup>, en nuestra serie fueron los pacientes mayores de 49 años los más susceptibles de padecer estos síndromes y además con una peor evolución, al igual que sucedió en el estudio realizado en Canadá<sup>2</sup>.

Quizá estas diferencias entre distintos estudios sean debidas a la amplia desviación que existe en la edad de

los pacientes incluidos, con intervalos que van desde los pocos meses hasta los 90 años.

El 58% de los pacientes presentaba una enfermedad subyacente, destacando el enlismo crónico, la hepatopatía crónica, la diabetes mellitus, el consumo de drogas por vía parenteral y la infección por VIH. Sin embargo, ninguna de ellas se asocia a un riesgo específico de sufrir infección invasora por SGA y el riesgo asociado es el mismo que para otras infecciones bacterianas<sup>2, 15, 16</sup>. Por tanto, esta información sólo debe servir para identificar pacientes en los cuales sería necesario tomar medidas preventivas (por ejemplo inmunizaciones si fuera posible). Únicamente la infección previa por el virus varicela-zoster, observada en 2 de los pacientes incluidos en nuestro estudio, ha sido descrita ya por otros autores como factor predisponente a las infecciones invasoras<sup>2, 15, 16</sup>. La puerta de entrada por excelencia fue la cutánea (78% de los casos) y la clínica inicial predominante fue la celulitis tal y como se ha descrito en prácticamente la totalidad de otros estudios.

En nuestro estudio observamos 3 casos de fascitis necrotizante (9,6% de los pacientes) y 2 de SSTE (6,4 % de los pacientes). Estos episodios se presentaron en personas mayores de 49 años y son en los que observamos una peor evolución. Así, la edad avanzada junto con la presentación de shock séptico y/o SSTE parecen estar asociados a una peor evolución clínica.

En cualquier caso, ante estas infecciones es importante establecer el tratamiento antibiótico lo antes posible. En este sentido, todos los aislamientos incluidos en este estudio fueron sensibles a la penicilina y a la clindamicina con valores de CMI muy similares a los indicados en otros estudios<sup>17, 18</sup>. Tan sólo encontramos 2 aislamientos resistentes a eritromicina un fenotipo que parece ir en aumento en los últimos años en nuestro país<sup>17, 18</sup>.

A pesar de esto, la quimioterapia, particularmente con penicilina, puede ser en algunos casos insuficiente e ineficaz debido al efecto inóculo<sup>1</sup>. Por este motivo, en algunos casos se requieren tratamientos más drásticos que van desde el desbridamiento quirúrgico hasta la amputación.

No existen en la actualidad estudios que permitan asociar de forma clara características fenotípicas de los aislamientos bacterianos con este tipo de infecciones invasoras y su pronóstico. Tan sólo algunos estudios apuntan hacia algunos serotipos predominantes (M1 y M3) productores de exotoxinas<sup>5</sup>. A pesar de no disponer de todos los aislamientos que han causado infecciones invasoras, hemos analizado un número significativo de ellos. El serotipo M más repetido ha sido el M1, sin embargo hemos observado una amplia diversidad de serotipos identificando hasta 11 serotipos distintos en tan sólo 21 aislamientos. Por tal motivo, a pesar de que el serotipo M1 parece ser el más frecuente en este tipo de infecciones, tal y como describen otros autores, es difícil sacar conclusiones con nuestros resultados.

El polisacárido capsular es otro de los factores, junto a la proteína M y las exotoxinas, crítico en la virulencia de este microorganismo. Habitualmente su medición en el laboratorio de microbiología clínica es subjetivo y se basa en el aspecto más o menos mucoide de las colonias sobre las placas. En nuestra serie hemos realizado un estudio cuantitativo de la producción de ácido hialurónico en cada uno de los aislamientos, observando que existe una

correlación muy alta entre el aspecto mucoso de las colonias y la producción de polisacárido capsular. Además, los resultados indican que la mayoría de las cepas causantes de estas infecciones son capsuladas.

En su conjunto, el estudio de las infecciones invasoras por SGA realizado en nuestro hospital indica que ha habido un notable incremento de la incidencia de esta enfermedad y que las características, tanto de los pacientes como de los aislamientos bacterianos, siguen los mismos patrones que las infecciones descritas en otros lugares del mundo.

### Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de la Dra. A. Bergas en la realización de este trabajo.

### Bibliografía

- Torrabadella 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: 505-510.
- Davies DH, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996; 335: 547-554.
- Strömberg A, Romanus V, Burman LG. Outbreak of group A streptococcal bacteremia in Sweden: an epidemiologic and clinical study. *J Infect Dis* 1991; 164: 595-598.
- Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J, Jordan M, Johnson D, Kaplan EL, et al. Invasive Group A streptococcal infections in North Carolina: Epidemiology, clinical features, and genetic and serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997; 176: 992-1.000.
- 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: 374-382.
- 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: 953-958.
- Schrager HM, Rheinwald JG, Wessels MR. Hyaluronic acid capsule and the role of streptococcal entry into keratinocytes in invasive infection. *J Clin Invest* 1996; 98: 1.954-1.958.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Approved standards M7-A4. Villanova, PA.: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
- Bernaldo de Quirós JCL, Rodríguez-Creixems M, Cosín J, Cercenado E, Wilhemi I, Bouza E. Bacteremia por estreptococo-hemolítico grupo A. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 9-12.
- Bernaldo de Quirós JC, Moreno S, Cercenado E, Diaz D, Berenguer J, Miralles P, et al. Group A Streptococcal bacteremia. A 10-year prospective study. *Medicine* 1997; 76: 238-248.
- Bouza E. Infecciones invasoras causadas por *Streptococcus-β-hemolítico* del grupo A. *Rev Clín Esp* 1994; 194: 503-509.
- Kaul R, McGeer A, Donald EL, Green K, Schwartz B, Simor AE. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiological analysis of seventy-seven cases. *Am J Med* 1997; 103: 18-24.
- Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med* 1987; 317: 146-149.
- Stevens DL, Tanner MH, Winship J. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin. *N Engl J Med* 1989; 321: 1-7.
- Davies DH, Matlow A, Scriver SR. Apparent lower rates of streptococcal toxic shock syndrome and lower mortality in children with invasive group A streptococcal infections compared with adults. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 49-56.
- Wilson GJ, Talkington DF, Gruber W, Edwards K, Dermody TS. Group A streptococcal necrotizing fasciitis following varicella in children: case reports and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1.333-1.338.
- Beatriu C, Sánchez A, Gómez M, Cruceyra A, Picazo JJ. Antibiotic susceptibility of group A streptococci: a 6-year follow-up study. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1.717-1.719.
- Beatriu C, Casado MC, Gómez M, Sánchez A, Palau ML, Picazo JJ. Incidence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* a 10-year study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 255-260.