

Síndrome de Shock Tóxico Streptocócico: Espectro de la Enfermedad, Patogénesis, y Nuevos Conceptos en el Tratamiento

Dennis L. Stevens Ph.D., M.D.¹

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Chief, Infectious Disease Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho, USA

Desde la década de 1980 hubo un marcado aumento en el reconocimiento e informe de infecciones por Streptococcus grupo A altamente invasivo con o sin fascitis necrotizante asociadas al shock y falla orgánica. Tales casos dramáticos se han definido como Shock tóxico por streptococcus. Las cepas de Streptococcus grupo A aisladas de pacientes con enfermedad invasiva han sido predominantemente M tipos 1 y 3 que producen exotoxinas pirogénicas A, B o ambas. En este informe, se ponen de manifiesto y se comparan los aspectos demográficos y clínicos de la bacteriemia streptocócica, miositis, y fascitis necrotizante con los del síndrome de shock tóxico streptocócico. Se presentan también los conceptos actuales en la patogénesis de la infección por streptococcus invasivo, con énfasis en la interacción entre el grupo A de Streptococcus de los factores de virulencia y los mecanismos de defensa del hospedador. Finalmente, se discuten nuevos conceptos en el tratamiento del síndrome de shock tóxico por streptococcus.

Un patógeno emergente puede ser uno que es totalmente nuevo (p. ej., el virus de la inmunodeficiencia humana), uno que era conocido pero ha sido sólo recientemente identificado (p. ej., *Helicobacter pylori*), o uno que es antiguo pero que ha aprendido nuevos trucos. El último tipo es, como Dr. Stanley Falkow sostiene, meramente tratando de «sobrevivir» en un ambiente cambiante.

Sin considerar la presión ambiental, muchos patógenos antiguos han llegado a ser los mayores problemas clínicos a causa del aumento de su virulencia o de la resistencia antibiótica (p. ej., neumococo resistente a penicilina, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a multidrogas, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, y *Enterococcus faecium* vancomicina resistente).

Problemáticamente, Streptococcus grupo A (GAS) es la quintaesencia de un viejo organismo que se ha tornado más virulento. En este manuscrito, la epidemiología, el espectro clínico, y la patogénesis de la infección por el GAS se discuten en relación al síndrome de shock tóxico por streptococcus (TSS).

Perspectivas históricas y actuales sobre la Preponderancia y Severidad de las infecciones Streptocócicas

Los diarios Británicos han acuñado recientemente el término «la bacteria come hombre» para describir las infecciones ocasionadas invasivas y necrotizantes producidas por el GAS y han sugerido que epidemias de infección por streptococcus son inminentes. Tal sensacionalismo es improcedente, sin embargo ha servido para aumentar la conciencia pública de esta esporádica pero seria enfermedad infecciosa. Estrictamente hablando, una epidemia se define como un aumento en la prevalencia de la enfermedad sobre una tasa endémica básica. En este contexto, estamos, de hecho, experimentando una epidemia de infecciones severas e invasivas del GAS; sin embargo, pocos datos concretos basados en la presunta población apoyan esta noción. La estimación sugiere que la incidencia de estas infecciones es 10 a 20 casos/100.000 habitantes. Así, el estímulo para tal interés público no ha sido la incidencia del síndrome, sino más probablemente, la naturaleza dramática de estas infecciones.

Si estos tipos de infecciones por *Streptococcus* grupo A declinarán, permanecerán estables o aumentarán no se conoce. La historia está repleta con descripciones de epidemias de infecciones del GAS y sus secuelas no supurativas. En los años 1600, las epidemias de fiebre escarlatina se diseminaron desde Italia y España al norte de Europa (1), y en 1736, ocurrió un brote en las

¹ Dirección para correspondencia:

Infectious Disease Section Veterans Affairs Medical Center, 500 West Fort Street (Bldg 6), Boise, ID 83702, USA, fax: 208-389-7965

colonias Estadounidenses, matando 4.000 personas (2). Importantes epidemias de fiebre reumática ocurrieron en la segunda guerra mundial en militares de EE.UU. (3). Poco tiempo después, la glomerulonefritis estreptocócica golpeó varias regiones de los Estados Unidos (4,5).

Muchas de estas epidemias aumentaron y declinaron antes del advenimiento de los antibióticos, sugiriendo que cambios en las condiciones socio-económicas o variaciones en la expresión de los factores de virulencia por el patógeno fueron los responsables. Este concepto es mejor ejemplificado por el valor extraordinario de la mortalidad por la fiebre escarlatina documentado en la última parte del decenio de 1880 en Nueva York, Chicago, y Noruega; en donde 25% a 30% de los niños con fiebre escarlatina murieron durante ese período (5,6). Por el 1900, la tasa de mortalidad había bajado a menos del 2% en estos tres lugares. Considerando que las condiciones socio-económico probablemente no cambiaron notablemente durante ese tiempo y los antibióticos no estaban aún disponibles, la disminución en la tasa de mortalidad debe haber sido ocasionada por la expresión reducida de un factor de virulencia del estreptococo o por la lenta adquisición de inmunidad grupal a ese factor.

La epidemiología de la infección por GAS es compleja. Existen más de 80 tipos M diferentes de *S. pyogenes* y cinco toxinas de escarlatina distintas y separadas, exotoxinas estreptocócicas pirogénicas (SPES) (5) también han sido descritas; algunas de ellas pueden transmitirse a diferentes tipos M por bacteriófagos. Los cambios menores en las propiedades antigénicas o de virulencia del GAS podrían explicar los ciclos de 5 a 6 años de la fiebre escarlatina documentados por Kohler (9). Del mismo modo como cambian los antígenos en las pandemias por el virus de la influenza, alteraciones mayores en las propiedades de virulencia del GAS podrían ocasionar cambios importantes en la enfermedad clínica. Los aumentos recientes en las infecciones severas del GAS, siguiendo un extensión de 50 a 60 años de enfermedad clínica relativamente benigna, apoyan esta noción.

Las infecciones con riesgo agudo por estreptococo grupo A.

TSS estreptocócica

Recientemente, las infecciones severas e invasivas del GAS asociados con el shock y la falla orgánica han sido informados con frecuencia creciente, predominantemente desde América del Norte y Europa (8-18). Estas infecciones se han llamado síndrome de shock tóxico por streptococcus (TSS; Tabla 1) (19). Personas de todas las edades son afectadas; la mayoría no tienen enfermedades predisponentes subyacen-

tes (11,20-25). Esto contrasta bruscamente con los informes previos de bacteriemia por GAS, en que los pacientes estaban debajo de 10 o por sobre los 60 años de edad, y la mayoría tenían condiciones subyacente tales como cáncer, falla renal, leucemia, o quemaduras severas o recibieron corticosteroides u otras drogas inmunosupresoras (20-22). Las complicaciones de infecciones actuales del GAS son severas; la bacteriemia asociada con la infección agresiva de tejido blando, el shock, el síndrome de angustia respiratoria del adulto y el fallo renal son comunes; 30% a 70% de los pacientes mueren a pesar de los tratamientos agresivos modernos (Tabla 2) (1,8,24-26).

Adquisición del *Streptococcus* grupo A

La puerta de entrada del streptococcus no puede probarse en por lo menos mitad los casos (8) y pueden solamente presumirse en muchos otros. Pacientes con faringitis sintomática rara vez desarrollan TSS streptocócica, aunque tales casos han sido informados, especialmente el año pasado. Procedimientos tales como lipoaspiración, histerectomía, descarga vaginal, y ósteoplasteocentesis han provisto una puerta de entrada en muchos casos (observaciones inéditas de autor). Usualmente, la infección comienza en un sitio de trauma local menor, que frecuentemente no resulta en una lesión en la piel (8). Numerosos casos se han desarrollado dentro de las 24 a 72 horas de un trauma menor no penetrante, resultando en hematoma, lesión profunda en la piel, o aún a la capa muscular. Las infecciones virales, tal como la varicela y la influenza, han

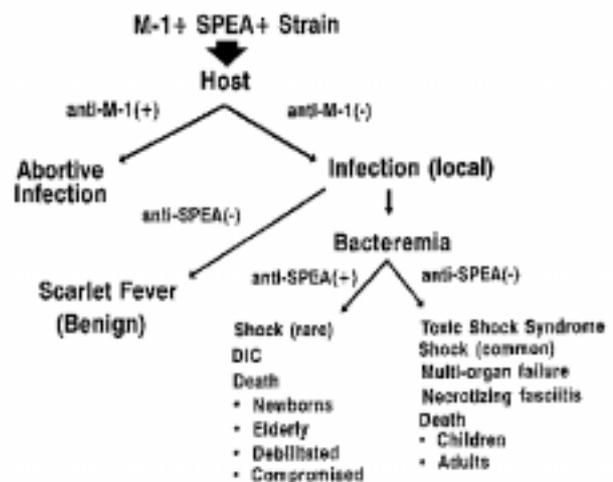


Figura 1. Patogénesis de la fiebre escarlatina, bacteriemia y síndrome de shock tóxico. M-1+ SPEA+ = a cepa GAS que contiene proteína M tipo 1 y exotoxina estreptocócica pirogénica A (SPEA); + anti-1 = la presencia de anticuerpo anti proteína M tipo 1; -anti-M-1 = la ausencia de anticuerpo a la proteína M tipo 1; anti-SPEA+= anticuerpo a SPEA; y DIC - coagulación intravascular diseminada.

Tabla 1. Definición de caso del síndrome de shock tóxico por streptococcus (TSS Streptocócico) y fascitis necrotizante *

I. TSS Streptocócico

- A. Aislamiento de Streptococcus Grupo A
 - 1. De un sitio estéril
 - 2. De un sitio del cuerpo no estéril
- B. Signos de severidad clínica
 - 1. Hipotensión
 - 2. Anormalidades clínicas y de laboratorio (requieren dos o más de lo siguiente):
 - a) Deterioro renal
 - b) Coagulopatía
 - c) Anormalidades hepáticas
 - d) Síndrome de distress respiratorio agudo
 - e) Necrosis de tejido extensa, i.e., fascitis necrotizante
 - f) Rash eritematoso

Caso Definitivo = A1 + B(1+2)
 Caso Probable = A2 + B(1+2)

II. Fascitis necrotizante

- A. Case Definitivo
 - 1. Necrosis del tejido blando que involucra la fascia MAS
 - 2. Sería enfermedad sistémica, incluyendo una o más de lo siguiente:
 - a) Muerte
 - b) Shock (presión sistólica sanguínea <90 mm de Hg).
 - c) Coagulopatía intravascular diseminada
 - d) Falla de órganos sistémicos
 - a. falla respiratoria
 - b. falla hepática
 - c. falla renal
 - 3. Aislamiento de Streptococcus grupo A de partes del cuerpo normalmente estériles
- B. Caso sospechoso
 - 1. 1+2 y confirmación serológica de una infección por *Streptococcus* grupo A por aumento en 4 veces contra:
 - a) estreptolisina O
 - b) DNAsa B
 - 2. 1+2 y confirmación histológica:
 - Cocos Gram-positivos en tejido infectado necrótico blando

*El Síndrome de Shock tóxico Streptocócico (TSS streptocócico) es definido como cualquier infección por Streptococcus grupo A asociada con un aumento temprano del shock y falla orgánica. Las definiciones que describen los criterios para shock, falla orgánica, casos definitivos y casos probables se describen más adelante.

Fuente: referencia 61.

Tabla 2. Complicaciones de la infección del tejido blando por *Streptococcus* grupo A

Complicación	Porcentaje
Pacientes con Shock	95
Síndrome de angustia respiratoria aguda	55
Deterioro Renal	80
Irreversible	10
Reversible	70
Bacteriemia	60
Muerte	30

Fuente: referencia 1.

brindado una puerta en otros casos. En algunos casos el uso de agentes antiinflamatorios no esteroides pueden haber enmascarado los síntomas iniciales o predispone al paciente a una infección estreptocócica más severa y shock (1). En su mayoría, estas infecciones han ocurrido esporádicamente y no han sido asociadas con grupos de casos o epidemias menores, aunque los brotes de infecciones por GAS severas han ocurrido en ambientes cerrados tal como salas de cuidado de enfermos (27,28).

Síntomas Clínicos

El dolor, síntoma clínico inicial más común de la TSS, es brusco en el inicio y severo, y comúnmente precede a la afección o a hallazgos físicos. El dolor comúnmente involucra una extremidad, pero puede parecerse también a peritonitis, enfermedad inflamatoria pélvica, neumonía, infarto agudo de miocardio, o pericarditis. El veinte por ciento de pacientes tienen un síndrome semejante a la influenza, caracterizado por fiebre, escalofríos, mialgia, náusea, vómitos, y diarrea (8).

La fiebre es el signo clínico inicial más común, aunque la hipotermia puede estar presente en pacientes con shock. La confusión está presente en el 55% de los pacientes, y en algunos, el coma es manifiesto (8). Ochenta por ciento de los pacientes tienen señales clínicas de infección del tejido blando, tal como edema localizado y eritema, que en un 70% de los pacientes progresa a fascitis necrotizante o miositis y requiere debridamiento quirúrgico, fasciotomía o amputación (8). Una señal ominosa es la progresión de la hinchazón del tejido blando a la formación de vesículas, luego vesículas grandes, que aparecen violáceas o azuladas. En tales pacientes, una exploración quirúrgica emergente debería realizarse para establecer el diagnóstico y distinguir la infección por GAS de otras infecciones necrotizantes del tejido blando. Alrededor del 20% de los pacientes no tienen síntomas en tejido blando, los síntomas clínicos incluyen endoftalmítis, miositis, perihepatitis, peritonitis, miocarditis, y sepsis incontrolable. Un difuso eritema, semejante a la escarlatina, ocurre en sólo el 10% de los pacientes. Aproximadamente el 50% de los pacientes pueden tener la presión sanguínea normal (presión sistólica > 110 mm Hg) al ingreso pero desarrolla hipotensión dentro de las subsiguientes 4 horas (8).

Evaluación de laboratorio de los pacientes

En la evaluación de laboratorio de los pacientes al ingreso, el daño renal está indicado por la presencia de hemoglobinuria y por valores de creatinina séricas que están, sobre el promedio, > 2,5 veces del normal. El deterioro renal precede a la hipotensión en el 40% a 50% de los

pacientes (8). La hipoalbuminemia se asocia con hipocalcemia a la admisión y a lo largo del curso de internación. Los niveles de creatinina kinasa sérica es útil para detectar infecciones de tejido blando más profundas; cuando el nivel está elevado o aumenta, hay una buena correlación con fascitis necrotizante o miositis. Aunque los estudios iniciales de laboratorio demuestran sólo una leve leucocitosis, el promedio porcentual de neutrófilos inmaduros (incluyendo las formas en banda, metamielocitos, y mielocitos) son prominentes, alcanzando el 40% a 50%. Los hemocultivos son positivos en el 60% de los casos (8).

Curso clínico

El shock es evidente en el momento de admisión o dentro de las 4 a 8 horas, en virtualmente todos los pacientes (Tabla 2). Sólo el 10% de los pacientes la presión sistólica sanguínea fue normal 4 a 8 horas después de la administración de antibióticos, albúmina, y soluciones electrolíticas conteniendo sales o dopamina; en todos los demás pacientes, el shock persiste. Similarmente, la disfunción renal progresa o persiste en todos los demás pacientes por 48 a 72 horas a pesar del tratamiento, y muchos pueden requerir diálisis (8). En pacientes que sobreviven, los valores de creatinina sérica vuelven a ser normales dentro de 4 a 6 semanas. La disfunción renal precede al shock en muchos pacientes y es, aparentemente, anterior en el curso del shock a todos los demás. El síndrome agudo de angustia respiratoria ocurre en el 55% de los pacientes y generalmente se desarrolla después del inicio de la hipotensión (8). El suplemento de oxígeno, la intubación, y la ventilación mecánica, son necesarias en el 90% de los pacientes en que el síndrome se desarrolla. La tasa de mortalidad varía entre el 30% a 70% (1,8,24-26). La morbilidad es también alta; 13 de 20 pacientes en una serie experimentaron procedimientos quirúrgicos importantes, que incluyeron fasciotomía, debridamiento quirúrgico, laparatomía exploratoria, aspiración intraocular, amputación, o histerectomía (8).

Aislamientos clínicos

Los tipos M 1, 3, 12, y 28 han sido los más comunes en pacientes con shock y falla multiorgánica (8,29). Recientemente, 80% de las cepas en Suecia de todos los tipos de infección por GAS han sido M tipo 1 (S. Holm, com. pers.). La exotoxina pirogénica A y/o B fue encontrada en la mayoría de los casos de infección severa. En los Estados Unidos, la exotoxina pirogénica A es la más frecuentemente asociada con estas infecciones (8,23,29-33), mientras que en Suecia y en el Reino Unido, la exotoxina B ha sido la más común (12,25). Recientemente, un superantígeno de streptococcus (SSA), una nueva exo-

toxina pirogénica, fue aislada de una cepa M 3, aunque en concentraciones pequeñas (34). Además, el factor mitogénico (MF) se ha demostrado en muchos tipos M, diferentes de GAS (35,36).

Fascitis Necrotizante

La fascitis necrotizante, una infección de asentamiento profundo en el tejido subcutáneo, que progresivamente destruye la fascia y grasa pero puede esparcirse a la piel y músculo, puede ser ocasionado por el GAS, *Clostridium perfringens*, o *C. septicum*. La fascitis necrotizante, ocasionada por organismos mixtos tales como bacterias anaeróbicas Gram negativas, anaerobios, y streptococcus microaerofilicos, pueden desarrollarse en pacientes diabéticos o con heridas abiertas contaminadas por contenido intestinal. Aunque Meleney llamó infecciones ocasionadas por el streptococcus hemolítico «gangrena streptocócica» (37), el proceso ha sido renombrado fascitis necrotizante. Las infecciones de sus pacientes comenzaron en un sitio trivial o a partir de un trauma inaparente. Dentro de las 24 horas de la lesión inicial, que frecuentemente fue sólo leve eritema con hinchazón, calor, eritema, y debilidad que desarrolló rápidamente. Durante las próximas 24 a 48 horas, el eritema cambió de rojo a morado y luego a azul, y aparecieron las ampollas y vesículas, que contenían fluido amarillo claro. En los días 4 y 5, las áreas moradas pasaron a ser gangrenosas. Desde el día 7 al 10, la línea de demarcación llegó a estar claramente definida, y la piel muerta comenzó a separarse en los márgenes o se rompía en el centro, revelando una extensa necrosis del tejido subcutáneo. En casos más severos, el proceso avanza rápidamente hasta varias áreas grandes de piel que se tornan gangrenosas, y la intoxicación presenta al paciente insensible, sin respuesta, mentalmente obnubilado, o aún delirante. Meleney fue el primero en promover un agresivo «rasguño de oso» fasciotomía y debridamiento. Con este tratamiento, junto con el riego con solución de Dakains, la tasa de mortalidad bajó al 20% (37).

Estos informes más antiguos de fascitis necrotizante (6) difieren de los corrientes en los casos asociados con TSS streptocócica de fascitis necrotizante (8). Primero, los casos recientes ocurrieron principalmente en personas jóvenes saludables que no tuvieron enfermedad subyacente, pero mantenían un trauma menor en una extremidad. La primer serie describe pacientes más viejos con problemas médicos múltiples (6). Los casos de Meleney (informados desde China) fueron probablemente entre personas jóvenes y saludables que mantuvieron traumas menores, aunque una diferencia importante entre ellos y los casos actuales, es el bajo valor de la mortalidad (20% vs 20% a 60% en TSS streptocócica) (6,37) antes que los antibióticos estuvieran dis-

ponibles (37). El análisis de los informes de Meleney también sugieren que la mayoría de sus pacientes no tuvieron shock o falla orgánica, ni requirieron amputación. En contraste, los casos actuales de fascitis necrotizante ocasionados por el GAS se asocian invariablemente con manifestaciones severas de enfermedad sistémica y alta morbilidad a pesar de la ausencia de enfermedad subyacente y al uso de antibióticos, diálisis, ventiladores, fluidos intravenosos, y técnicas quirúrgicas mejoradas. En resumen, la alta tasa de mortalidad entre los casos actuales de fascitis necrotizante streptocócica podría ser debido a la emergencia de un streptococcus más virulento (8).

Miositis Streptocócica

La miositis streptocócica es una infección del GAS sumamente infrecuente. Adams et al. (38) documentó sólo 21 casos informados desde 1900 a 1985 y Svane (39) encontró sólo cuatro casos en más 20.000 autopsias. El dolor severo puede ser el único síntoma inicial, y el edema y eritema pueden ser los únicos hallazgos físicos al principio, aunque los síndromes de compartimiento de músculo pueden desarrollarse rápidamente (8-10,38-41). Distinguir la miositis streptocócica de la gangrena espontánea gaseosa ocasionada por el *C. perfringens* o el *C. septicum* (42) puede ser difícil, aunque demostrar crepitación o gas en el tejido favorece la infección clostridial (40). Los pacientes con TSS streptocócica pueden tener tanto fascitis necrotizante como miositis (8,38). En la serie publicada, la tasa de caso-fatalidad para fascitis necrotizante es 20% a 50%, considerando que la miositis por GAS tiene un valor de fatalidad de 80% al 100% (6). El debridamiento quirúrgico agresivo es sumamente importante para establecer un diagnóstico y para remover el tejido muerto.

Bacteriemia

La bacteriemia Streptocócica ha ocurrido más asiduamente en personas muy jóvenes y en mayores (5). Entre niños, los factores predisponentes (a excepción de la fiebre escarlatina) se incluyen quemaduras, varicela, neoplasma malignos, inmunosupresión, y edad menor a 2 años (5). En pacientes con fiebre escarlatina, la faringe es la fuente más común de GAS. Frecuentemente tales pacientes tienen complicaciones, como extensión de la infección en los senos, tejido peritonsilar, o mastoides (fiebre escarlatina séptica o fiebre escarlatina anginosa); y ocurre bacteriemia documentada en sólo 0,3% de los pacientes febriles (43). Entre los niños con varicela estudiados por Bullowa y Wischik (43), la bacteriemia por GAS ocurrió en sólo aproximadamente 0,5% de los pacientes.

En pacientes adultos la fuente de la infección del GAS es invariablemente la piel y se asocia con celulitis o erisipelas (5). La sepsis por GAS en los mayores (edad promedio, 50 a 60 años) también ha sido asociada con diabetes, enfermedad vascular periférica, malignidad, y uso de corticosteroides. Sin sorpresa, la tasa de mortalidad del 35% al 80% ha sido descritas en esta población de pacientes. En el pasado, la bacteriemia por GAS era rara entre personas de 14 a 40 años de edad; la sepsis puerperal rendía cuentas de la mayoría de las bacteremias en este grupo etario. Recientemente, el abuso de droga intravenosa ha surgido como un causa predominante de bacteriemia por GAS en esta grupo etario (5). Martin y Hoiby han demostrado comprensivamente que la preponderancia de la bacteriemia por GAS en Noruega en los finales del decenio de 1980 aumentó en todos los grupos de distintas edades, pero el mayor aumento (600% a 800%) estuvo en adolescentes y adultos jóvenes (10). Así, la infección estreptocócica invasiva ha cambiado la demografía dramáticamente en los pasados 4 a 6 años.

Hipótesis actuales del mecanismo de shock y de la destrucción de tejido causadas por el streptococcus grupo A

La exotoxina pirogénica causa fiebre en humanos y animales y también ayuda a inducir el shock al bajar el umbral a la endotoxina exógena (5). La exotoxina pirogénica de estreptococos A y B induce a las células mononucleares humanas a sintetizar no solamente factor de necrosis tumoral- α (TNF α) (44) sino también interleuquina- β (IL-1 β) (45) e interleuquina-6 (IL-6) (45), sugiriendo que TNF α puede mediar la fiebre, shock, y el daño de tejido observado en pacientes con TSS estreptocócico (8). La exotoxina pirogénica C ha sido asociada con casos leves de fiebre escarlatina en los Estados Unidos (observaciones del autor) y en Inglaterra (46). Los roles de dos exotoxinas pirogénicas nuevamente descritas, SSA y MF (ver sección sobre «Aislamientos Clínicos»), en TSS estreptocócica no han sido elucidados.

La proteína M contribuye a la invasividad mediante su capacidad para impedir la fagocitosis de los Streptococcus por los leucocitos polimorfonucleares humanos (47). Por el contrario, el anticuerpo tipo-específico contra la proteína M mejora la fagocitosis (47). Después de la infección con un tipo M particular, el anticuerpo específico confiere resistencia para desafiar al GAS viable de ese tipo de M (47). Mientras las cepas M tipos 1 y 3 han rendido cuentas de la mayoría de las cepas aisladas de casos de TSS estreptocócica, muchos otros tipos de M, incluyendo algunas

cepas no tipificables, han sido también aisladas de tales casos. Los tipos M 1 y 3 son asimismo usualmente aislados de portadores asintomáticos, pacientes con faringitis, y pacientes con fiebre escarlatina leve (7,29).

¿Puede el TSS estreptocócico estar relacionado con la capacidad de la exotoxina pirogénica o proteínas M tipo 1 o 3 para actuar como «super antígeno» (48)? Los datos sugieren que esta exotoxina y un número de toxinas estafilocócicas (síndrome de shock tóxico por toxina-1 (TSST-1) y enterotoxinas stafilocócicas A, B, y C) pueden estimular las respuestas de las células T mediante su capacidad para combinarse con la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, con capacidad de células presentadoras de antígeno y la región V β del receptor de células T (48). El efecto neto sería para inducir la estimulación de las células T con la producción de citoquinas capaces de mediar el shock y dañar el tejido. Recientemente, Hackett y Stevens demostraron que las exotoxinas A pirogénica inducen TNF α y TNF β de cultivos mixtos de monocitos y linfocitos (49), apoyando el papel de las linfoquinas (TNF β) en el shock asociadas con cepas que producen esa exotoxina. Kotb et al. (50) han demostrado que un digerido de proteína M tipo 6 puede también estimular la respuestas de las células T por este mecanismo; sin embargo, el papel de los superantígenos específicos en ésta o en cualquier otra enfermedad infecciosa no ha sido probada. La prueba requeriría la demostración de la expansión masiva de subconjuntos de células T que sostienen un repertorio de V β específico para el superantígeno sustituto. Sin embargo, la cuantificación de tales subconjuntos de T-cell en pacientes con TSS estreptocócica aguda demostraron la eliminación más que la expansión, sugiriendo que quizás el trecho de vida del subconjunto expandido fue acortado por un proceso de apoptosis (51). Además, los subconjuntos eliminados no fueron específicos para las exotoxinas estreptocócicas pirogénicas A, B, C, o el factor mitogénico, sugiriendo que hasta ahora un superantígeno indefinido puede jugar un papel (51).

La producción de citoquinas por mecanismos exóticos probablemente contribuyen también a la génesis del shock y a la falla orgánica. El peptidoglucano, el ácido lipoteicoico (52), y los microorganismos muertos (53,54) son capaces de inducir la producción de TNF α por las células mononucleares *in vitro* (6,54,55). Las exotoxinas tales como la streptolisina O (SLO) son también potentes inductores de TNF α e IL-1 β . La exotoxina pirogénica B, un precursor de proteína, tiene la capacidad para clivar la pre-IL-1 β para liberar IL-1 β preformada (56). Finalmente, la SLO y la exotoxina A juntas tienen efectos aditivos en la instalación de la IL-1 β por las células mononucleares humanas (49). Cualquiera de los

mecanismos con inducción de citoquinas *in vivo* son la causa probable del shock, y estas dos exotoxinas, los componentes de pared celular y otros semejantes, son potentes inductores de TNF e IL-1.

La mera presencia de factores de virulencia, tal como la proteína M o las exotoxinas pirogénicas, pueden ser menos importantes en el TSS streptocócico que la dinámica de su producción *in vivo*. Recientemente, Cleary et al. propusieron un regulon en el GAS que controla la expresión de un grupo de genes de virulencia que codifican para los factores de virulencia conocidos como proteína M y peptidasa C5 (57). Cuando fue usado el fingerprinting de DNA, se mostraron las diferencias entre las cepas M1 aisladas de pacientes con enfermedad invasiva y las cepas de pacientes con infecciones no invasivas de GAS (58). Finalmente, la información genética que codifica para las exotoxinas A o C pueden introducirse en cepas de GAS por ciertos bacteriófagos; después de la conversión lisogénica, la síntesis de exotoxina A ocurre durante el crecimiento del estreptococo (31,59,60). La electroforesis enzimática multifocal demuestra dos modelos que corresponden a los organismos tipos M1 y M3 que producen exotoxina A pirogénica; hallazgo que apoya los estudios epidemiológico implicando a estas cepas en infecciones invasivas de GAS (33).

La interacción entre estos factores de virulencia microbiana y un huésped inmune o no inmune, determinan la epidemiología, síndrome clínico, y resultados. Desde que la transmisión horizontal del GAS en general está bien documentada, la única explicación para la ausencia de un valor alto de ataque de infección invasiva es la importante inmunidad de masa contra uno o más factores de virulencia responsables para la TSS streptocócica. Este modelo hipotético explica por qué las epidemias no se han materializado y por qué una cepa particular de GAS puede ocasionar manifestaciones clínicas diferentes en la misma comunidad (8,61) (Figura 1).

Tratamiento

Terapia antibiótica cura y fallas con Penicilina

S. pyogenes continúa siendo exquisitamente susceptible a los antibióticos β -lactámicos y numerosos estudios han demostrado la eficacia clínica de las preparaciones de penicilina para la faringitis streptocócica. Similarmente, las penicilinas y las cefalosporinas han probado su eficacia en el tratamiento de la erisipela, el impétigo, y la celulitis, todos los cuales son con mayor frecuencia ocasionados por *S. pyogenes*. Además, Wannamaker et al. (6) demostraron que esa terapia penicilínica previene el desarrollo de la fiebre reumática que sigue a la faringitis streptocócica, si la terapia se inicia dentro de los

8 a 10 días de la iniciación de dolor de garganta. Sin embargo, ocurren algunos fracasos clínicos en el tratamiento con penicilina. El tratamiento con penicilina de *S. pyogenes* ha fallado en erradicar bacterias de la faringe en el 5% al 20% de pacientes con faringitis streptocócica documentada (62-64). Además, las infecciones de GAS más agresivo (tales como, la fascitis necrotizante, el empiema, las sepsis por herida de quemadura, la gangrena subcutánea y la miositis) responden menos a la penicilina y continúan asociadas con una alta tasa de mortalidad y extensa morbilidad (6,8,9,12,15,38,65). Por ejemplo, en un informe reciente, 25 casos de miositis streptocócicas tuvieron un valor total de mortalidad del 85%, a pesar de la terapia con penicilina (38). Finalmente, varios estudios en infecciones experimentales sugieren que la penicilina falla cuando un gran número de microorganismos están presentes (66,67).

La Eficacia de la Penicilina, Comparada a la Clindamicina, en la infección experimental fulminante por *S. pyogenes*

En un modelo ratón de miositis, ocasionado por *S. pyogenes*, la penicilina fue ineficaz cuando el tratamiento se demoró hasta 2 horas después de iniciada la infección (67). La sobrevida de ratones tratados con eritromicina fue mayor que en los tratados con penicilina y que los ratones controles sin tratar; pero sólo si el tratamiento comenzó dentro de las 2 horas. Los ratones que reciben clindamicina, sin embargo, tuvieron tasas de sobrevida de 100%, 100%, 80%, y 70%, aun cuando el tratamiento se demoró 0, 2, 6, y 16.5 horas, respectivamente (67,68).

Eagle sugirió que la penicilina falló en este tipo de infección a causa del «estado fisiológico del organismo» (66). Este fenómeno ha sido recientemente atribuido a efectos de inóculo tanto *in vitro* y como *in vivo* (69,70).

El tamaño del inóculo y el «Estado fisiológico del organismo»: Expresión diferencial de la proteínas combinadas de penicilina

La penicilina y otros antibióticos β -lactámicos son más eficaces contra bacterias de crecimiento rápido. Hemos hipotetizado que grandes inóculos alcanzan la fase estacionaria de crecimiento más rápido que cuando el inóculo es menor, tanto *in vitro* como *in vivo*. Eagle et al., apoyan los datos que altas concentraciones de *S. pyogenes* se acumulan en infecciones profundas (66). Nosotros comparamos los modelos de penicilina-combinada a proteína de las proteínas de membrana de *Streptococcus* grupo A aisladas de diferentes etapas de crecimiento, p. ej., fase medio-logarítmica y fase estacionaria. La combinación de la penicilina radioactiva a través de

todas sus proteínas combinantes se vio disminuida en células estacionarias; sin embargo, PBPs 1 y 4 no fueron detectables a las 36 horas (69). Así, la pérdida de ciertas proteínas combinantes de penicilina durante la fase estacionaria de crecimiento *in vitro* puede ser responsable del efecto inóculo observado *in vivo* y puede ser responsable de la falla de la penicilina en el tratamiento de casos humanos y experimentales de infecciones estreptocócicas severas.

La eficacia mayor de la Clindamicina en Infecciones de *S. pyogenes* experimental: Mecanismos de Acción

La mayor eficacia de la clindamicina probablemente es multifactorial: primero, su eficacia no es afectada por el tamaño del inóculo o la etapa de crecimiento (69,71); segundo, la clindamicina es un potente supresor de la síntesis de toxina bacteriana (72,73); tercero, facilita la fagocitosis del *S. pyogenes* por inhibir la síntesis de proteína M (73); cuarto, suprime la síntesis de proteínas ligadas a la penicilina que, además de ser blancos para la penicilinasas, son también enzimas involucradas en la síntesis y degradación de la pared celular (71); quinto, la clindamicina tiene un efecto pos antibiótico más largo que los β -lactámicos, tal como la penicilina; y finalmente, la clindamicina produce supresión de la síntesis de TNF por los monocitos inducida por LPS (74). Así, la eficacia de la clindamicina puede también relacionarse con su capacidad para modular la respuesta inmune.

Otras Medidas de Tratamiento

Aunque la selección de antibióticos es críticamente importante, otras medidas, tales como la pronta y agresiva exploración y debridamiento de las sospechas de infecciones profundas por *S. pyogenes*, son mandatorias. Frecuentemente, el paciente tiene fiebre y dolor agudísimo. Luego, se desarrolla toxicidad sistémica, y aparece la evidencia definitiva de fascitis necrotizante y miositis. El debridamiento quirúrgico puede ser demasiado tarde a esta altura. La exploración quirúrgica puntual mediante una incisión pequeña con la visualización de músculo y la fascia, y la oportuna tinción de Gram del material obtenido quirúrgicamente, puede proveer un diagnóstico etiológico temprano y definitivo. Los colegas cirujanos deberían involucrarse en forma temprana en tales casos, ya que tardíamente en el curso de la intervención quirúrgica puede ser imposible a causa de la toxicidad o porque la infección se ha extendido a áreas vitales imposibles para desbridar (p. ej., cabeza y cuello, tórax, o abdomen).

Los informes anecdóticos sugieren que el oxígeno hiperbárico han sido usado en un puñado de pacientes, aunque ningún estudio contro-

lado está en marcha, ni es claro si este tratamiento es útil.

A causa de la hipotensión intratable y el escape capilar difuso, son frecuentemente necesarias cantidades masivas de fluidos intravenosos (10 a 20 litros/día). Presores tales como dopamina se usan frecuentemente, aunque ningún ensayo controlado se ha desempeñado en TSS estreptocócica. En pacientes con hipotensión intratable, los vasoconstrictores tales como la epinefrina, han sido usados; pero la gangrena simétrica de los dedos parecen resultar frecuentes (observaciones inéditas de autor), por lo común con pérdida de extremidad. En este caso es difícil determinar si la gangrena simétrica se debe a los presores, infección, o a ambos.

La neutralización de toxinas circulantes sería deseable; sin embargo, los anticuerpos apropiados no están comercialmente disponibles en los Estados Unidos o Europa. Dos informes describen el uso exitoso de gamma globulina intravenosa en el tratamiento de dos pacientes con TSS estreptocócica (75,76).

En resumen, si una salvaje «cepa come-hombre» ha emergido recientemente, una epidemia importante con una alta tasa de ataque sería de esperar normalmente. Claramente, las epidemias por infecciones estreptocócicas, incluyendo el impétigo, la faringitis, la fiebre escarlatina, y la fiebre reumática, han ocurrido en el pasado. Sin embargo, en el último decenio, subsiguientes a los informes iniciales de TSS estreptocócica, hemos observado que la incidencia ha permanecido relativamente baja. Mi hipótesis es que no han ocurrido grandes brotes porque 1) la mayoría de la población probablemente tiene inmunidad a uno o más factores de virulencia estreptocócicas (6,25); 2) las condiciones predisponentes (p. ej., varicela, y el uso de NSAIDs) se requieren en un paciente determinado; y 3) sólo un porcentaje pequeño de la población puede tener una predisposición inherente a una infección estreptocócica severa a causa de factores constitucionales, tal como HLA Clase II del tipo de antígeno HLA (77,78), B-cell (79), o regiones Vb específico sobre linfocitos. Esta última hipótesis es además apoyada por la observación que los casos secundarios de TSS estreptocócica, que aunque informados (80), han sido raros.

El Dr. Stevens es Jefe de Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho, y Profesor de medicina, University of Washington School of Medicine, Seattle. Es un miembro del CDC's Working Group on Streptococcal Infections y consultor del National Institutes of Health y la World Health Organization on Streptococcal Infections. En Julio de 1994, testificó ante el Congreso sobre Infecciones Streptocócicas Severas y actualmente es Presidente del American Lancefield Society.

Referencias

1. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Reis KM, Schlievert PM, et al. Reappearance of scarlet fever toxin A among streptococci in the Rocky Mountain West: severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321:1-7.
2. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. *JAMA* 1993; 269:390-1.
3. Sennert D. De febribus libri quator. Editio novissima. Cui accessit fasciculus medicamentorum contra pestem. Libri IV. De peste, Pestilentibusque ac Malingis Febribus. Venice: Franciscum Baba, 1641.
4. Douglass W. The practical history of a new epidemical eruptive miliary fever, with an Angina Ulcusculosa, which prevailed in Boston, New England in the years 1735 and 1736. Boston: T. Fleet, 1736.
5. Dillon HC. Impetigo contagiosa: suppurative and nonsuppurative complication. Clinical, bacteriologic and epidemiologic characteristics of impetigo. *Am J Dis Child* 1968; 115:530-41.
6. Wannamaker LW, Rammelkamp CH, Jr., Denny FW, Brink WR, Houser HB, Hahn EO, et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951; 10:673-95.
7. Weaver GH. Scarlet Fever. In: Abt IA, ed., Pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1925:298-362.
8. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14:2-13.
9. Kohler W, Gerlach D, Knoll H. Streptococcal outbreaks and erythrogenic toxin type A. *Zbl Bakt Hyg* 1987; 266:104-15.
10. Martin PR, Hoiby EA. Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987-1988. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:421-9.
11. Holm S. Fatal group A streptococcal infections. Presented at the 89th Conference of the American Society for Microbiology, New Orleans, LA, 1989.
12. Wheeler MC, Roe MH, Kaplan EL, Schlievert PM, Todd JK. Outbreak of group A streptococcus septicemia in children: clinical, epidemiologic, and microbiological correlates. *JAMA* 1991; 266:553-7.
13. Gaworzewska ET, Coleman G. Correspondence: group A streptococcal infections and a toxic shock-like syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321:1546.
14. Schwartz B, Facklam R, Breiman R. The changing epidemiology of group A streptococcal infections in the U.S.: association with changes in serotype. Presented at the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, GA, 1990; Abstract 88.
15. Bartter T, Dascal A, Carroll K, Curley FJ. «Toxic strep syndrome»: manifestation of group A streptococcal infection. *Arch Intern Med* 1988; 148:1421-4.
16. Hribalova V. *Streptococcus pyogenes* and the toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108:772.
17. Greenberg RN, Willoughby BG, Kennedy DJ, Otto TJ, McMillian R, Bloomster TG. Hypocalcemia and «toxic» syndrome associated with streptococcal fasciitis. *South Med J* 1983; 76:916-8.
18. Jackson MA, Olson LC, Burry VF. Pediatric group A streptococcal (GAS) disease with multi-organ dysfunction. Presented at the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, GA, 1990; Abstract 195.
19. Thomas JC, Carr SJ, Fujioka K, Waterman SH. Community-acquired group A streptococcal deaths in Los Angeles County. *J Infect Dis* 1989; 160:1086-7.
20. Francis J, Warren RE. *Streptococcus pyogenes* bacteraemia in Cambridge: a review of 67 episodes. *Q J Med* 1988; 256:603-13.
21. Barnham M. Invasive streptococcal infections in the era before the acquired immune deficiency syndrome: a 10 years' compilation of patients with streptococcal bacteraemia in North Yorkshire. *J Infect Dis* 1989; 18:231-48.
22. Braunstein H. Characteristics of group A streptococcal bacteremia in patients at the San Bernardino County Medical Center. *Rev Infect Dis* 1991; 13:8-11.
23. Schwartz B, Facklam RR, Brieman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990; 336:1167-71.
24. Holm SE, Norrby A, Bergholm AM, Norgren M. Aspects of pathogenesis of serious group A streptococcal infections in Sweden, 1988-1989. *J Infect Dis* 1992; 166:31-7.
25. Stegmayr B, Bjorck S, Holm S, Nisell J, Rydval A, Settergren B. Septic shock induced by group A streptococcal infections: clinical and therapeutic aspects. *Scand J Infect Dis* 1992; 24:589-97.
26. Demers B, Simor AE, Vellend H, Schlievert PM, Byrne S, Jamieson F, et al. Severe invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada: 1987-1991. *Clin Infect Dis* 1993; 16:792-800.
27. Auerbach SB, Schwartz B, Facklam RR, Breiman R, Jarvis WR. Outbreak of invasive group A streptococcal (GAS) disease in a nursing home. Presented at the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, GA, 1990; Abstract 171.
28. Hohenboken JJ, Anderson F, Kaplan EL. Invasive group A streptococcal (GAS) serotype M-1 outbreak in a long-term care facility (LTCF) with mortality. Presented at the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, FL, 1994; Abstract J189.
29. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis* 1992; 166:374-82.
30. Belani K, Schlievert P, Kaplan E, Ferrieri P. Association of exotoxin-producing group A streptococci and severe disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:351-4.
31. Hauser AR, Goshorn SC, Kaplan E, Stevens DL, Schlievert PM. Molecular analysis of the streptococcal pyrogenic exotoxins. Presented at the Third International American Society for Microbiology Conference on Streptococcal Genetics. Minneapolis, MN, 1990.
32. Hauser AR, Stevens DL, Kaplan EL, Schlievert PM. Molecular analysis of pyrogenic exotoxins from *Streptococcus pyogenes* isolates associated with toxic shock-like syndrome. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1562-7.
33. Musser JM, Hauser AR, Kim MH, Schlievert PM, Nelson K, Selander RK. *Streptococcus pyogenes* causing toxic-shock-like syndrome and other invasive diseases: clonal diversity and pyrogenic exotoxin expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:2668-72.
34. Mollick JA, Miller GG, Musser JM, Cook RG, Grossman D, Rich RR. A novel superantigen isolated from pathogenic strains of *Streptococcus pyogenes* with aminoterminal homology to staphylococcal enterotoxins B and C. *J Clin Invest* 1993; 92:710-9.
35. Iwasaki M, Igarashi H, Hinuma Y, Yutsudo T. Cloning, characterization and overexpression of a *Streptococcus pyogenes* gene encoding a new type of mitogenic factor. *FEBS Lett* 1993; 331:187-92.
36. Norrby-Teglund A, Newton D, Kotb M, Holm SE, Norgren M. Superantigenic properties of the group A streptococcal exotoxin SpeF (MF). *Infect Immun* 1994; 62:5227-35.
37. Meleney FL. Hemolytic *Streptococcus gangrene*. *Arch Surg* 1924; 9:317-64.
38. Adams EM, Gudmundsson S, Yocum DE, Haselby RC, Craig WA, Sundstrom WR. Streptococcal myositis. *Arch Intern Med* 1985; 145:1020-3.
39. Svane S. Peracute spontaneous streptococcal myositis: a report on 2 fatal cases with review of literature. *Acta Chir Scand* 1971; 137:155-63.
40. Yoder EL, Mendez J, Khatib R. Spontaneous gangrenous myositis induced by *Streptococcus pyogenes*: case report and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1987; 9:382-5.
41. Nather A, Wong FY, Balasubramaniam P, Pang M. Streptococcal necrotizing myositis a rare entity: a report of two cases. *Clin Orthop* 1987; 215:206-11.
42. Stevens DL, Musher DM, Watson DA, Eddy H, Hamill RJ, Gyorkey F, Rosen H, et al. Spontaneous, nontraumatic gangrene due to *Clostridium septicum*. *Rev Infect Dis* 1990; 12:286-96.

43. Bullowa JGM, Wischik S. Complications of varicella. I: their occurrence among 2,534 patients. *Am J Dis Child* 1935;49:923-6.
44. Fast DJ, Schlievert PM, Nelson RD. Toxic shock syndrome-associated staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins are potent inducers of tumor necrosis factor production. *Infect Immun* 1989; 57:291-4.
45. Hackett SP, Schlievert PM, Stevens DL. Cytokine production by human mononuclear cells in response to streptococcal exotoxins. *Clin Res* 1991; 39:189A.
46. Hallas G. The production of pyrogenic exotoxins by group A streptococci. *J Hyg (Camb)* 1985; 95:47-7.
47. Lancefield RC. Current knowledge of type specific M antigens of group A streptococci. *J Immunol* 1962; 89:307-13.
48. Mollick JA, Rich RR. Characterization of a superantigen from a pathogenic strain of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Res* 1991; 39:213A.
49. Hackett SP, Stevens DL. Streptococcal toxic shock syndrome: synthesis of tumor necrosis factor and interleukin-1 by monocytes stimulated with pyrogenic exotoxin A and streptolysin O. *J Infect Dis* 1992; 165:879-85.
50. Kotb M, Tomai M, Majumdar G, Walker J, Beachey EH. Cellular and biochemical responses of human T lymphocytes stimulated with streptococcal M protein. Presented at the 11th Lancefield International Symposium on Streptococcal Diseases, Siena, Italy, 1990; Abstract L77.
51. Watanabe-Ohnishi R, Low DE, McGeer A, Stevens DL, Schlievert PM, Newton D, et al. Selective depletion of Vb-bearing T cells in patients with severe invasive group A streptococcal infections and streptococcal toxic shock syndrome. *J Infect Dis* 1995; 171:74-84.
52. Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP. Gram-positive shock. *Curr Opin Infect Dis* 1992; 5:555-63.
53. Hackett S, Ferretti J, Stevens D. Cytokine induction by viable group A streptococci: suppression by streptolysin O. Presented at the 93rd Conference of the American Society for Microbiology, Las Vegas, NV, 1994; Abstract B-249.
54. Muller-Alouf H, Alouf JE, Gerlach D, Ozegowski JH, Fitting C, Cavaillon JM. Comparative study of cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with *Streptococcus pyogenes* superantigenic erythrogenic toxins, heat-killed streptococci and lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1994; 62:4915-21.
55. Hackett SP, Stevens DL. Superantigens associated with staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes are potent inducers of tumor necrosis factor beta synthesis. *J Infect Dis* 1993; 168:232-5.
56. Kappur V, Majesky MW, Li LL, Black RA, Musser JM. Cleavage of Interleukin 1B (IL-1B) precursor to produce active IL-1B by a conserved extracellular cysteine protease from *Streptococcus pyogenes*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:7676-80.
57. Cleary R, Chen C, Lapenta D, Bormann N, Heath D, Haanes E. A virulence regulon in *Streptococcus pyogenes*. Presented at the Third International American Society for Microbiology Conference on Streptococcal Genetics, Minneapolis, MN, 1990; Abstract 19.
58. Cleary PP, Kaplan EL, Handley JP, Wlazlo A, Kim MH, Hauser AR, et al. Clonal basis for resurgence of serious *Streptococcus pyogenes* disease in the 1980s. *Lancet* 1992; 339:518-21.
59. Nida SK, Ferretti JJ. Phage influence on the synthesis of extracellular toxins in group A streptococci. *Infect Immun* 1982; 36:745-50.
60. Johnson LP, Tomai MA, Schlievert PM. Bacteriophage involvement in group A streptococcal pyrogenic exotoxin A production. *J Bacteriol* 1986; 166:623-7.
61. Stevens DL. Invasive group A streptococcal infections: the past, present and future. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:561-6.
62. Kim KS, Kaplan EL. Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 107:681-4.
63. Gatanaduy AS, Kaplan EL, Huwe BB, McKay C, Wannamaker LW. Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis. *Lancet* 1980; 2:498-502.
64. Brook I. Role of beta-lactamase-producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A streptococci. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4:491-5.
65. Kohler W. Streptococcal toxic shock syndrome. *Zbl Bakt* 1990; 272:257-64.
66. Eagle H. Experimental approach to the problem of treatment failure with penicillin. I. Group A streptococcal infection in mice. *Am J Med* 1952; 13:389-9.
67. Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988; 158:23-8.
68. Stevens DL, Bryant AE, Yan S. Invasive group A streptococcal infection: new concepts in antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4:297-301.
69. Stevens DL, Yan S, Bryant AE. Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect. *J Infect Dis* 1993; 167:1401-5.
70. Yan S, Mendelman PM, Stevens DL. The in vitro antibacterial activity of ceftriaxone against *Streptococcus pyogenes* is unrelated to penicillin-binding protein 4. *FEMS Microbiol Lett* 1993; 110:313-18.
71. Yan S, Bohach GA, Stevens DL. Persistent acylation of high-molecular weight penicillin-binding proteins by penicillin induces the post-antibiotic effect in *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis* 1994; 170:609-14.
72. Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:213-8.
73. Gemmell CG, Peterson PK, Schmeling D, Kim Y, Mathews J, Wannamaker L, et al. Potentiation of opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following growth in the presence of clindamycin. *J Clin Invest* 1981; 67:1249-56.
74. Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP. Antibiotic effects on bacterial viability, toxin production and host response. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 2):S154-7.
75. Barry W, Hudgins L, Donta ST, Pesanti EL. Intravenous immunoglobulin therapy for Toxic shock syndrome. *JAMA* 1992; 267(24):3315-6.
76. Yong JM. Letter. *Lancet* 1994; 343:1427.
77. Greenberg LJ, Gray ED, Yunis E. Association of HL-A5 and immune responsiveness in vitro to streptococcal antigens. *J Exp Med* 1975; 141:934-43.
78. Weinstein L, Barza M. Gas gangrene. *N Engl J Med* 1972; 289:1129.
79. Zabriskie JB, Lavenchy D, Williams RCJ, et al. Rheumatic fever associated B-cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1047-51.
80. Schwartz B, Elliot JA, Butler JC, Simon PA, Jameson BL, Welch GE, et al. Clusters of invasive group A streptococcal infections in family, hospital, and nursing home settings. *Clin Infect Dis* 1992; 15:277-84.