

# MACROZIT<sup>®</sup> G

azitromicina

Infecciones de transmisión sexual causadas por<sup>1,2,3</sup>:

- ⊙ Uretritis
- ⊙ Cervicitis
- ⊙ Enfermedad inflamatoria pélvica

- ⊙ *Chlamydia trachomatis*
- ⊙ *Neisseria gonorrhoeae*
- ⊙ *Mycoplasma hominis*

⊙ Amplia distribución y concentración en tejidos y secreciones<sup>1</sup>

REFERENCIAS 1. Vargas-Jiménez, J. L., de Lago-Azosta, A., Silva-Hernández, R., & Parado-Tapia, M. G. (2011). Estudio sobre eficacia y seguridad de azitromicina vs amoxicilina+ácido clavulánico en el tratamiento de rinosinusitis bacteriana aguda. Acta Pediátrica de México, 32(3), 169-174. 2. Estrada, S., Orozco, B., Azosta, L., & Lobo-Guerrero, D. G. (1996). Azitromicina y enfermedades de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Medicina UPB, 15(1), 35-44. 3. Reyes, N., Escobedo, M. L., Casanova, G., Arredondo, J. L., & (1993). Eficacia y seguridad de azitromicina en el tratamiento de la infección genital femenina por *Chlamydia trachomatis*. México. Reg. Num. 015M2001 SSA IV No. de Aviso: 165300202C4496



## Peritonitis primaria por *Streptococcus pyogenes*, infección inusual en mujeres jóvenes

Varo-Gómez MB,<sup>1</sup> Salazar-González L,<sup>2</sup> Juárez-Pallarés I,<sup>1</sup> Royo-Bolea S,<sup>1</sup> Velasco-Esteban MJ,<sup>1</sup> Gilabert-Estellés J<sup>1</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la peritonitis primaria es una entidad poco frecuente que se observa en pacientes con patología crónica. Sin embargo, cuando es causada por *Streptococcus pyogenes* la población más afectada son mujeres jóvenes sin antecedentes médicos, pudiendo derivar en un cuadro más grave, por ejemplo sepsis.

**CASO CLÍNICO:** paciente de 30 años de edad que consulta por dolor abdominal severo acompañado de fiebre, con signos de irritación peritoneal y dolor a la movilización cervical. Las pruebas de imagen mostraban signos inespecíficos, sin imágenes sugerentes de perforación. Ante el cuadro de abdomen agudo se realizó una laparoscopia exploradora. El único hallazgo fue la gran cantidad de líquido purulento, que se remitió a estudio microbiológico. Horas después, la paciente tuvo un deterioro progresivo, con hipotensión, taquicardia, taquipnea, y oliguria. Los parámetros infecciosos se incrementaron y se alteró la coagulación. Debido al cuadro de sepsis se ingresó a la unidad de cuidados intensivos. En el cultivo de cérvix, orina, líquido peritoneal y en hemocultivos se aisló *S. pyogenes*. Se diagnosticó: peritonitis primaria por *S. pyogenes* con sepsis secundaria y fue tratada con antibióticos de amplio espectro.

**CONCLUSIÓN:** ante un cuadro de peritonitis en una mujer joven sin comorbilidad y con pruebas de imagen sin hallazgos, debe sospecharse peritonitis primaria causada por *S. pyogenes*. El diagnóstico es difícil y normalmente se realizan varias pruebas de imagen e incluso intervenciones quirúrgicas para intentar establecer un diagnóstico certero.

**PALABRAS CLAVE:** peritonitis primaria, *Streptococcus pyogenes*, dolor abdominal, sepsis.

<sup>1</sup> Médico adjunto, servicio de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, España.

**Recibido:** mayo 2017

**Aceptado:** junio 2017

### Correspondencia

Liliana Salazar González  
lili.salazar87@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Varo-Gómez MB, Salazar-González L, Juárez-Pallarés I, Royo-Bolea S, Velasco-Esteban MJ, Gilabert-Estellés J. Peritonitis primaria por *Streptococcus pyogenes*, infección inusual en mujeres jóvenes. A propósito de un caso Ginecol Obstet Mex 2017 sept;85(9):640-646.



Ginecol Obstet Mex. 2017 Sep;85(9):640-646.

## Primary peritonitis caused by *Streptococcus pyogenes*, an unusual pathology in young women. A case report.

Varo-Gómez MB,<sup>1</sup> Salazar-González L,<sup>2</sup> Juárez-Pallarés I,<sup>1</sup> Royo-Bolea S,<sup>1</sup> Velasco-Esteban MJ,<sup>1</sup> Gilabert-Estellés J<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Primary peritonitis is a rare entity observed in patients with chronic pathology. However, when it is caused by *Streptococcus pyogenes* the most affected population are young women with no medical history, and can lead to a more serious condition, such as sepsis.

**CLINICAL CASE:** A 30-year-old woman, who consults for severe abdominal pain accompanied by fever, showed signs of peritoneal irritation and pain on cervical mobilization. Imaging tests showed non-specific signs, without signs that suggested perforation. An exploratory laparoscopy was performed because of the signs of acute abdomen. The only finding during the surgery was a large amount of purulent fluid, which was referred for microbiological study. Hours later, the patient had progressive deterioration, with hypotension, tachycardia, tachypnea and oliguria. The laboratory tests showed alteration of coagulation and increase of infectious parameters. Due to clinical and analytical deterioration, we decided to admit the patient on the intensive care unit, with the diagnosis of secondary sepsis. In culture of cervix, urine, peritoneal fluid and in blood cultures *S. pyogenes* was isolated. Finally, primary peritonitis due to *S. pyogenes* with secondary sepsis was diagnosed and treated with broad spectrum antibiotics.

**CONCLUSION:** In a case of peritonitis in young woman without comorbidity and with imaging tests without findings, we should suspect in a primary peritonitis caused by *S. pyogenes*. The diagnosis is very difficult and usually several imaging tests and even surgical interventions are performed to try to reach a correct diagnosis.

**KEYWORDS:** Primary peritonitis; *Streptococcus pyogenes*; Abdominal pain; Sepsis

<sup>1</sup> Médico adjunto, servicio de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, España.

### Correspondence

Liliana Salazar González  
lili.salazar87@gmail.com

### ANTECEDENTES

Entre las causas del abdomen agudo, la peritonitis primaria o espontánea es un padeci-

miento excepcional. Comúnmente se observa en pacientes con enfermedades crónicas, como: cirrosis hepática, enfermedades autoinmunitarias, síndrome nefrótico o inmunosupresión. La



peritonitis primaria por *Streptococcus pyogenes* es aún más excepcional. Este microorganismo es causante, sobre todo, de faringitis, erisipela y otras infecciones cutáneas. Sin embargo, cuando produce una peritonitis primaria, la población más afectada son las mujeres jóvenes y sin enfermedad previa que puede derivar en un cuadro más grave, como el síndrome del choque tóxico estreptocócico.

Enseguida se expone el caso clínico de una mujer joven con diagnóstico de peritonitis primaria por *S pyogenes*, complicada por una septicemia, que fue tratada inicialmente como una peritonitis secundaria de posible origen ginecológico.

### CASO CLÍNICO

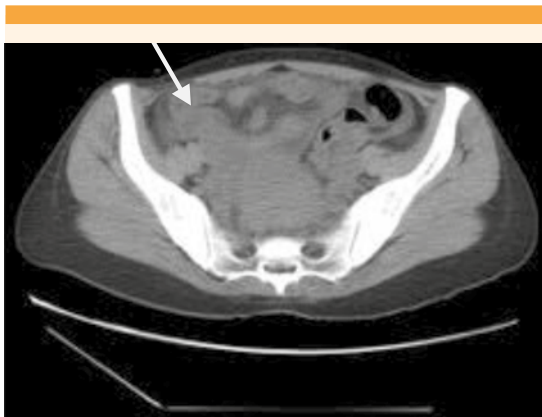
Paciente de 30 años de edad, con antecedentes de dos embarazos y dos partos que acudió a urgencias del servicio de Ginecología debido a un dolor abdominal severo, predominantemente en el hemiabdomen inferior, acompañado de fiebre. El dolor se inició súbitamente tres días antes, con aumento progresivo de la intensidad. Como único antecedente de interés, la paciente estaba en seguimiento en nuestro servicio por hipermenorrea, con anemia resistente al tratamiento. En la visita, cuatro días antes, se le realizó una exploración ginecológica que incluyó biopsia endometrial y ecografía transvaginal, en la que se diagnosticó un mioma submucoso de 30 mm. En la misma consulta se programó una histeroscopia diagnóstica.

Al examen físico, la paciente se encontró consciente, orientada y con mal estado general. Las constantes vitales fueron: tensión arterial de 105-48 mmHg, frecuencia cardiaca de 97 latidos por minuto, saturación de oxígeno 99% y temperatura 38°C. A la exploración abdominal se apreció al abdomen en tabla, doloroso a la palpación superficial y profunda de forma generalizada, con defensa involuntaria y signos

de irritación peritoneal, con signo de Blumberg positivo. En la exploración vaginal el flujo tenía apariencia normal y no era maloliente. Al tacto bimanual destacó el dolor a la movilización cervical y en ambas fosas ilíacas, sin palparse masas anexiales. En la ecografía transvaginal solo destacó el mioma submucoso, ya conocido, y un folículo de 30 mm en el anexo izquierdo, con ausencia de líquido libre en el fondo de saco de Douglas. Los análisis del ingreso reportaron: hemoglobina 8.8 g/dL, hematocrito 28.3%, leucocitos 10,700/L, neutrófilos 87.6%, plaquetas 352,000/L, proteína C reactiva (PCR) 4.7 mg/dL, índice de Quick (IQ) 100% y tiempo de protombina (TP) 11.3 segundos.

Durante su estancia en urgencias se solicitó una ecografía abdominal y una tomografía axial computada (TAC) de abdomen y pelvis. La ecografía identificó un plastrón de asas de intestino delgado adyacente al útero y anexos, sin visualizar engrosamientos parietales sugerentes de proceso infeccioso primario. En la TAC lo más destacable fue la distensión de las asas intestinales, sin evidencia de imágenes sugerentes de perforación, aunque con paredes edematosas en la pelvis (**Figura 1**), y la imagen quística en el anexo izquierdo ya diagnosticada. En los análisis de control a las siete horas se observaron los siguientes datos: hemoglobina 7.5 g/dL, hematocrito 24.9%, leucocitos 6300/L, neutrófilos 94.5%, plaquetas 247/L, PCR 7.2 mg/dL, IQ 80 y TP 13.4 segundos.

Ante los signos clínicos y analíticos de abdomen agudo y la ausencia de alteraciones abdominales causantes de peritonitis en las pruebas de imagen, se decidió realizar una laparoscopia exploradora. Al entrar en la cavidad abdominal se evidenció gran cantidad de líquido purulento en el abdomen, distribuido difusamente, que se remitió para estudio microbiológico. Se descartó el origen digestivo, el apéndice estaba normal y no se encontró perforación en ningún tramo



**Figura 1.** Tomografía axial computada con edema de asas intestinales en la pelvis (flecha).

del intestino. Al explorar la cavidad pélvica, el útero era de tamaño y morfología normales, las trompas de Falopio no tenían aspecto hipérmico, el ovario derecho era normal y en el ovario izquierdo tenía un folículo de aproximadamente 30 mm, que con la manipulación drenó líquido seroso no purulento. Durante el procedimiento quirúrgico se tomó una muestra de tejido endometrial para microbiología, sin salida de material purulento. Al descartar el foco digestivo y ginecológico se hizo un lavado exhaustivo de la cavidad y se colocó un drenaje Jackson-Pratt. Se indicó tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro, con metronidazol, cefoxitina y doxiciclina, orientando el origen a una enfermedad inflamatoria pélvica debido al antecedente de biopsia endometrial.

A las 12 horas de la intervención la paciente tuvo una evolución tórpida, su estado clínico se deterioró progresivamente. Tuvo tendencia a la hipotensión, con cifras de 95-50 mmHg, taquicardia sinusal, oliguria, taquipnea de aproximadamente 23 rpm y disnea en reposo, además de fiebre de 39°C. La paciente permaneció sin alteración de consciencia, con Glasgow 15. Entre los parámetros analíticos destacaron

la hemoglobina de 7.2 g/dL, IQ 37%, TP 23.7 s, aumento de parámetros infecciosos (leucocitos 13,500/L, neutrófilos 97.3%, proteína C reactiva 25.7 mg/mL), y lactato 1.3 mmol/L. Al examen físico el abdomen posquirúrgico era blando y depresible, pero doloroso a la palpación de manera difusa. El drenaje era permeable con débito seroso. Debido al deterioro clínico y analítico se decidió ingresarla a la unidad de cuidados intensivos, ante cuadro de sepsis porque cumplía criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y se situaba en una escala de qSOFA (*quick SOFA*).

En la unidad de cuidados intensivos se modificó el esquema de antibióticos a piperacilina-tazobactam y linezolid por hemocultivos positivos a cocos grampositivos, pendientes de tipificar. Se transfundieron 2 unidades de concentrados de hematíes y 2 unidades de plasma fresco. La paciente tuvo buena respuesta a la hipotensión, con líquidos intravenosos, sin necesidad de vasopresores, y a la oliguria con diuréticos.

La paciente fue dada de alta de la unidad de cuidados intensivos tres días después, por evolución clínica favorable.

En el cultivo de líquido peritoneal, urinocultivo y hemocultivos se aisló *Streptococcus pyogenes*. En el cultivo de muestra cervical se aisló *S. pyogenes*, *Ureaplasma* y *Mycoplasma*. El cultivo de biopsia endometrial fue negativo, por lo que finalmente se diagnosticó peritonitis primaria por *S. pyogenes* con sepsis secundaria.

Durante su recuperación en la sala destacó como complicación un cuadro de disnea leve, debido a un derrame pleural bilateral. La ecografía torácica mostró un derrame pleural bilateral anecoico, sin contenido ecogénico ni tabiques y atelectasias bilaterales. La ecocardiografía descartó un derrame pericárdico. Se colocó un drenaje torácico con salida de abundante mate-

rial purulento, en el que finalmente no se aisló ningún microorganismo.

Fue dada de alta después de 16 días de hospitalización, con los antibióticos orales: levofloxacino y cefuroxima, y tratamiento para la hemorragia uterina anormal, con acetato de noretisterona. En la consulta de seguimiento, 10 días después del alta, la paciente se encontraba en buenas condiciones generales y los parámetros analíticos eran normales (leucocitos 5,900/L y neutrófilos 55 %, proteína C reactiva 0.2 mg/dL).

## DISCUSIÓN

La peritonitis primaria o espontánea, definida como infección intraabdominal en ausencia de una causa evidente, es una alteración poco frecuente. Comparada con las peritonitis secundarias, su incidencia y prevalencia son muy bajas. Se asocia, principalmente, con pacientes crónicos con cirrosis con ascitis, síndrome nefrótico o enfermedades autoinmunitarias. Su aparición en adultos sanos y sin factores de riesgo es excepcional. Suele ser de causa monomicrobiana y los patógenos más habituales son: *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo A.<sup>1</sup>

Nuestra paciente fue diagnosticada de peritonitis primaria causada por *S. pyogenes*, una especie de coco grampositivo beta-hemolítico que forma la única cepa del grupo A de Lancefield. Esta bacteria es la causa más frecuente de infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones cutáneas como erisipela, impétigo y celulitis; así como de padecimientos que pueden poner en riesgo la vida como fascitis necrotizante, mionecrosis y síndrome de choque tóxico estreptocócico. Su importancia radica también en que es responsable de dos secuelas postinfecciosas no supurativas: la fiebre reumática y glomerulonefritis post-estreptocócica.<sup>2</sup>

Como se señala en la bibliografía, existe una relación entre mujeres jóvenes y sanas en edad

reproductiva, sobre todo entre 30-40 años, y la aparición de peritonitis primaria causada por esta bacteria.<sup>3-6</sup> La vía de infección no está clara, pero predomina la idea de una colonización bacteriana ascendente desde la vía genitourinaria,<sup>3,7</sup> pese a que la mayoría de pacientes no tienen síntomas ginecológicos y *S. pyogenes* no es un microorganismo habitual de la flora vaginal. Su hallazgo en cultivos de localización genitourinaria se podría asociar con transmisión orogenital, situación observada en algunas series de casos donde las parejas eran portadores asintomáticos de *Streptococcus* del grupo A en la orofaringe.<sup>8</sup> Otras vías de infección descritas son la diseminación por vía hematogena o la traslocación bacteriana desde el intestino.<sup>6</sup>

En la mayoría de los casos publicados, incluido el nuestro, debido a la rareza del padecimiento, el diagnóstico definitivo se establece retrospectivamente, cuando otras causas de peritonitis secundaria se han descartado y luego de obtener el informe de los cultivos de líquido peritoneal.<sup>3,6,7,9</sup> Las pruebas de imagen, como la ecografía abdominal-transvaginal o TAC, suelen ser herramientas muy utilizadas para intentar establecer el diagnóstico, ante la poca especificidad de los síntomas. Los hallazgos habituales son: edema intestinal y líquido libre en cantidad variable; el primer signo fue el más llamativo en la TAC de nuestra paciente.

Gran parte de los artículos revisados destacan la dificultad de evitar los procedimientos quirúrgicos como parte del diagnóstico. La ausencia de signos de perforación intestinal no excluye una peritonitis secundaria, a pesar de la alta sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas para infecciones intraabdominales, especialmente de la tomografía axial computada; por eso en la mayor parte de los centros optan por la laparoscopia-laparotomía exploradora.<sup>6</sup> En nuestro caso, debido al estado clínico y analítico de la paciente y a los hallazgos de la tomografía,



consideramos que la laparoscopia exploradora fue necesaria y la mejor herramienta para excluir otros diagnósticos, hacer lavados de cavidad y obtener muestras de líquido peritoneal.

Es importante destacar que en la presentación clínica de la peritonitis primaria, a diferencia de las peritonitis de origen secundario, predomina el síndrome séptico sobre el cuadro de abdomen agudo.<sup>4</sup> De hecho, la mayoría de los pacientes tiene un deterioro progresivo en pocas horas a un estado de gravedad importante, donde es necesario el ingreso a unidades de cuidados intensivos. La valoración y diagnóstico de sepsis de la paciente se realizó según los criterios de la escala qSOFA (*quick sepsis-related organ failure assessment score*).<sup>10</sup> Este score está dirigido a pacientes no ingresados a unidades de cuidados intensivos, sustituye a los criterios de SIRS y considera la coexistencia de dos de tres criterios que son fácilmente medibles (**Cuadro 1**). Nuestra paciente, por otro lado, no tuvo síndrome de choque tóxico estreptocócico, padecimiento de alta gravedad y con elevada morbilidad y mortalidad.

El tratamiento de elección de esta enfermedad es, primariamente, conservador, con la administración de antibióticos intravenosos lo antes posible.<sup>6</sup> Se requiere un alto grado de sospecha y un rápido diagnóstico para poder iniciar tempranamente el tratamiento antibiótico apropiado para *S. pyogenes*.<sup>11</sup> Si bien el tratamiento quirúrgico en casos de peritonitis primaria en pacientes con cirrosis no ha demostrado mejoría en el curso de la enfermedad, incluso se ha descrito

que podría superar el riesgo-beneficio,<sup>6</sup> algunos autores defienden su utilidad en pacientes sin comorbilidad, sobre todo para disminuir la carga bacteriana y el líquido peritoneal mediante lavados de la cavidad.<sup>12,13</sup> Al ser nuestro servicio experimentado en laparoscopia, se recomienda esta técnica antes que la laparotomía.

Hasta el momento, todas las publicaciones que son de reporte de casos clínicos o pequeñas series clínicas, de manera que no existen protocolos de actuación estandarizados para tratar pacientes con peritonitis primaria causada por *S. pyogenes*. El esquema de antibióticos previos al diagnóstico por cultivo debe incluir a los de amplio espectro, que cubran la flora intestinal y vaginal habitual. Los antibióticos recomendados para grampositivos son: penicilina u otros betalactámicos de amplio espectro, como piperacilina-tazobactam o meropenem porque los estreptococos son sumamente sensibles a la penicilina G y no se conocen hasta la fecha cepas resistentes de *S. pyogenes*.<sup>6,14</sup> La clindamicina, con escasas cepas resistentes, también es activa en contra de bacterias grampositivas.<sup>15</sup> El linezolid tiene un amplio espectro de actividad frente a microorganismos grampositivos, con una resistencia inferior al 0.5%.<sup>16</sup> Parece, por tanto, que la combinación de clindamicina o linezolid, junto con una penicilina, optimizaría el tratamiento de la infección por *S. pyogenes*.

## CONCLUSIONES

Ante un cuadro de peritonitis en una mujer joven, sin comorbilidad o factores de riesgo relevantes y con pruebas de imagen sin hallazgos, debe incluirse, entre los diagnósticos diferenciales, a la peritonitis primaria por *S. pyogenes*, sobre todo si la paciente tiene un deterioro progresivo y rápido del estado general con signos de sepsis. El diagnóstico de esta enfermedad es complejo y requiere un alto grado

**Cuadro 1.** Escala qSOFA

1. Escala de Glasgow
2. Taquipnea (>22 rpm)
3. Hipotensión (TAS<100mmHg)

\*Synger, M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA, 2016;315(8):801-810.

de sospecha, por lo que normalmente se llevan a cabo varias pruebas de imagen e, incluso, se opta por la intervención quirúrgica exploradora para intentar establecer un diagnóstico certero. La laparoscopia tiene utilidad en el diagnóstico para descartar un origen secundario del cuadro y obtener muestras para cultivo; también terapéutica para disminuir la carga microbiana y el líquido purulento mediante lavados de la cavidad. El tratamiento de elección para esta enfermedad son los antibióticos administrados tempranamente. Se recomienda un esquema que combine un betalactámico junto con linezolid o clindamicina.

## REFERENCIAS

1. Elkassem S, Dixon E, Conly J, Doig C. Primary Peritonitis in a young healthy woman: an unusual case. *Canadian Journal of Surgery* 2008;51(2).
2. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennets Principles and Practice of Infectious diseases. 8a ed. 2015;199:2285-2299.
3. Tilanus AM, de Geus HR, Rijnders BJ, Dwarkasing RS, et al. Severe group A streptococcal toxic shock syndrome presenting as primary peritonitis: a case report and brief review of the literature. *International Journal of Infectious Disease* 2010;14:e208-212.
4. Guirao X, Ciscar A, Roson N, Badía JN. Peritonitis primaria y síndrome del shock tóxico. *Casos clínicos Cirugía General* 2012;4(1).
5. Monneuse O, Tissot E, Gruner L, Michailard KF, et al. Diagnosis and treatment of spontaneous group A streptococcal peritonitis. *British Journal of Surgery* 2010;97(1):104-8.
6. Malota M, Felbinger TW, Ruppert R, Nussler NC. Group A Streptococci: A rare and often misdiagnosed cause of spontaneous bacterial peritonitis in adult. *International Journal of Surgery Case Reports* 2015;6:251-255.
7. Abellán I, González A, Selva-Cabañero P, Bernabé A. Primary peritonitis by *Streptococcus pyogenes* a condition as rare as it is aggressive. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2016;108(4):231-232.
8. Holden R, Wilmer A, Kollman T. Primary peritonitis due to group A *Streptococcus* in a previously healthy pediatric patient. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2012;70(23):3.
9. Haap M, Haas CS, Teichamnn R, Horger M, et al. Mystery or misery? Primary group a streptococcal peritonitis in women: Case report. *American Journal of Critical Care*, September 2010;19(5).
10. Singer M, Deutschman C, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*, 2016; 315 (8): 801-810.
11. Yoon JP, et al. Unusual Primary Peritonitis due to *Streptococcus pyogenes* in a Young Healthy Woman. *Infectious Diseases, Microbiology & Parasitology, Journal of Korean Medicine Science* 2012; 27: 553-555.
12. Munros J, Alonso I, Del Pino M, Pahisa J y cols. Peritonitis primaria por *Streptococcus pyogenes*. *Revista Española de Quimioterapia* 2014;27(4): 273-278.
13. Yokoyama et al. Streptococcal Toxic Shock Syndrome: Life Saving Role of Peritoneal Lavage and Drainage. *Clinical Medicine Insights: Case Reports* 2016;9 75-77.
14. Caponovo R. Problemas de resistencia en *Streptococcus pyogenes*. *Revista Chilena de Infectología* 2002;19.
15. Colomina, et al. Resistencia antibiótica de *Streptococcus pyogenes*: ¿qué está pasando?. *Revista Clínica Española* 2004;204(12):661-3.
16. Coyle E, Cha R, Rybak MJ. Influences of Linezolid, Penicillin, and Clindamycin, Alone and in Combination, on Streptococcal Pyrogenic Exotoxin A Release. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003 May;1752-1755.