

Streptococcus pyogenes: ¿En qué estamos en nuestro país?

Streptococcus pyogenes: What are we doing in our country?

M. Carolina Rivacoba R.^{1,2,3}, Loreto Rojas W.^{5,7,8}, M. Luisa Rioseco Z.^{6,8}, M. Inés Cerón A.^{9,10} y Daniela Pavez A.^{4,7,11,12,13}

¹Unidad de Infectología, Hospital Exequiel González Cortés.

²Unidad de Infectología, Clínica Santa María.

³Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

⁴Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁵Unidad de Infectología, Hospital de Puerto Montt.

⁶Laboratorio de Microbiología, Hospital Puerto Montt.

⁷Comité de Antimicrobianos y PROA SOCHINF.

⁸Facultad de Medicina Universidad San Sebastián.

⁹Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

¹⁰Red de Salud UC-CHRISTUS.

¹¹Unidad de Infectología pediátrica Hospital San Juan de Dios.

¹²Unidad de Infectología pediátrica Clínica Alemana.

¹³Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo.

Artículo por invitación.

Recibido: 15 de julio de 2024

Resumen

La infección por *Streptococcus pyogenes* ha ido en aumento en Chile y el mundo. La infección por este agente puede dar manifestaciones muy variadas, desde infecciones no invasoras a otras que amenazan la vida. El objetivo de este artículo es hacer una revisión sobre los cambios epidemiológicos ocurridos en nuestro país en el último tiempo, aspectos microbiológicos, revisar las distintas manifestaciones clínicas, principalmente las invasoras, con el fin de fomentar una alta sospecha clínica, de manera precoz, y establecer un manejo apropiado y racional.

Palabras clave: *Streptococcus pyogenes*; enfermedad invasora; shock tóxico.

Abstract

Infection by *Streptococcus pyogenes* has been increasing in Chile and the world. Infection by this agent can give very varied manifestations, from non-invasive infections to other invasive ones that threaten life. The aim of this article is to review the epidemiological changes that have occurred in our country in recent times, microbiological aspects, the different clinical manifestations, mainly invasive ones, in order to promote a high clinical suspicion, early, to establish its adequate and rational management.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*; invasive infection; toxic shock.

Introducción

Streptococcus pyogenes o *Streptococcus* β-hemolítico del grupo A es una bacteria capaz de colonizar la faringe y la piel, pudiendo manifestarse, tanto con enfermedades no invasoras como la faringoamigdalitis aguda o enfermedades invasoras (en inglés: IGASI-*Invasive Group A Streptococcal Infections*) como fascitis necrosante, neumonías complicadas, síndrome de shock tóxico estreptocócico

(SSTS), infecciones osteoarticulares o meningitis, entre otras¹. Este agente se describe como un patógeno de importancia en salud pública, infectando a más de 18 millones de personas al año y causando cerca de 500.000 muertes anuales en el mundo².

Desde el año 2022, organismos internacionales han alertado sobre el aumento de infecciones por este agente^{3,4}. En Chile, según datos del Instituto de Salud Pública (ISP), desde 2023, este microorganismo también ha tenido un aumento en las cepas confirmadas en el Sistema

Correspondencia a:

María Carolina Rivacoba Rojas
carorivacoba@gmail.com

Loreto Rojas Wettig
rojasloreto@gmail.com

María Luisa Rioseco Zorn
malurioseco@gmail.com

de Vigilancia Nacional de Laboratorio, siendo aún mayor en el año 2024. Hasta junio del 2024, se habían confirmado 325 casos de enfermedad invasora por *S. pyogenes*, mientras que, durante el mismo período del año 2023 se confirmaron 75 casos⁵.

En consecuencia, la Sociedad Chilena de Infectología ha presentado un especial interés en este tema y participado en distintas instancias de educación, culminando con este artículo que tiene como objetivo el realizar una revisión de la literatura científica con respecto a la epidemiología, aspectos microbiológicos, patogenia, manifestaciones clínicas y tratamiento de la infección por *S. pyogenes*.

Aspectos epidemiológicos de las enfermedades causadas por *Streptococcus pyogenes*

En diciembre de 2022, la Organización Mundial de la Salud emitió una alerta por aumento de infecciones por *S. pyogenes* en varios países de Europa⁶. Se reportó aumento de casos de escarlatina, de IGASI y mayor mortalidad asociada, especialmente en niños bajo 10 años de edad, en Países Bajos, Francia, Irlanda y Gran Bretaña, entre otros. Casi en forma coincidente, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó una nota informativa por aumento de casos de IGASI con alta mortalidad, principalmente en niños en Uruguay⁷. Casi un año después, la OPS emitió una alerta por aumento de casos de infección y fallecimientos con participación importante del clon M1_{UK} y un sublinaje M1 productor de toxina SpeC en Argentina, recomendando fortalecer la vigilancia genómica y la detección y tratamiento oportuno de los casos⁸.

En nuestro país, el Decreto 7 de Notificación de Enfermedades Transmisibles establece que *S. pyogenes* pertenece al grupo de vigilancia de laboratorio con envío semanal al ISP de las cepas aisladas de enfermedad invasora⁹. El ISP realiza la tipificación de las cepas en base a las proteínas M y T de la pared celular de *S. pyogenes*, consolidando los datos y emitiendo informes periódicos actualizados⁵. Informalmente, distintos centros de salud de Chile habían reportado aumento de casos graves por *S. pyogenes* desde el segundo semestre del 2023, aumento que, a la luz de los datos del informe del ISP, correspondía a la “normalización” de la incidencia previa a la pandemia por SARS-CoV-2, la que se asoció a disminución de distintos patógenos, especialmente respiratorios, por las medidas preventivas implementadas en forma masiva. Sin embargo, los casos del primer semestre del 2024 y especialmente de mayo, superaron en forma importante lo observado antes del 2020. Frente a esto, el 27 de mayo el Ministerio de Salud envía el Ordinario 1516 con instruc-

ciones generales a la red de salud ante posible aumento de casos de IGASI¹⁰.

El informe de Vigilancia de laboratorio de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes*, Chile 2014-2023/junio 2024 del ISP⁵ incluye un total de 1.352 cepas aisladas la mayoría en sangre (83%), en hombres (57,7%) y en mayores de 60 años donde se concentra el 24%. Revela también que la tasa de incidencia del año 2023 es similar a la del año 2019 (1,0 y 1,1/100.000, respectivamente) y que en los años 2020-2022, la incidencia bajó a la mitad o menos de lo observado los años previos. No obstante, el número de cepas acumuladas hasta el 07 de junio de 2024 (N = 306) es muy superior a la totalidad de cepas aisladas anualmente en cada año pre pandémico, revelando una situación epidemiológica distinta y que confirma la impresión de que nos encontramos frente a lo ya descrito por otros países europeos y de Latinoamérica. Del total de cepas, sigue predominando el serotipo M1T1 (emm1), pero se ha observado a través del tiempo, un aumento porcentual de los serotipos M12T12, M49T14/49 y M43T13.

Aspectos microbiológicos

Streptococcus pyogenes fue descrito por Theodor Billroth en 1874 en infecciones cutáneas y por Louis Pasteur en la sangre de pacientes con sepsis puerperal en 1879. Friedrich Fehleisen en 1883 logró recuperar la bacteria en cultivo y reproducir erisipela en humanos, demostrando que *S. pyogenes* era el causante del cuadro. Posteriormente, Rebeca Lancefield clasifica los *Streptococcus* β-hemolíticos en serotipos (A, B, C, etc.) de acuerdo al carbohidrato específico de la pared celular; *S. pyogenes* posee el antígeno A por lo que suele denominarse *Streptococcus* grupo A (SGA), en especial en la literatura anglosajona, aunque ambas denominaciones no son estrictamente sinónimos pues *S. pyogenes* no es el único *Streptococcus* β-hemolítico que posee este antígeno. El sistema de serotipificación basado en la proteína M y T se derivó de los trabajos de Lancefield y Frederick Griffith^{11,12}. Es una cocócea grampositiva que se dispone en pares y cadenas y produce colonias con hemólisis β o total en medios con sangre. Es de fácil crecimiento en medios de cultivo habituales y dentro de las pruebas bioquímicas para identificarlo se utilizan la catalasa (-), inhibición por bacitracina (taxo A), pyrrolidonyl arylamidase (PYR) positiva y detección de antígeno A (test de látex A positivo); la identificación mediante espectrometría de masas (MaldiTof) no presenta dificultad^{13,14}.

Streptococcus pyogenes es un patógeno exclusivo de humanos, causante de infecciones frecuentes en la población, principalmente del tracto respiratorio (faringoamigdalitis, escarlatina) y de la piel (impétigo, erisipela, etc.), pero también es agente de infecciones menos frecuentes

y graves como neumonía, fascitis necrosante, abscesos y SSTs, entre otros. Además de las infecciones agudas, puede ocasionar enfermedad reumática y glomerulonefritis aguda como secuelas¹². Este gran potencial de daño se debe a múltiples factores de patogenicidad estructurales y secretados que poseen efectos nocivos en distintos tejidos y sistemas del organismo. Son destacables la proteína M de la pared celular, principal factor de virulencia (anti fagocitaria y adherencia), la cápsula de ácido hialurónico (anti fagocitaria), enzimas de distinto tipo que ayudan en la invasión, y toxinas que actúan como proteasas y/o súper antígenos¹⁵.

La transmisión ocurre desde una persona infectada o colonizada. Los sitios más frecuentes de colonización son la faringe, el ano y la piel lo que se estima ocurrir en 15 a 50% de la población. El mecanismo principal de transmisión es por vía respiratoria a través de gotitas, pero también por contacto directo o indirecto con secreciones de piel². *Streptococcus pyogenes* puede persistir en el ambiente por tiempo variable y existen reportes de alimentos como vehículos de infección. Se estima que se transmite desde una semana previa al inicio del cuadro hasta 24 horas posteriores al inicio de una antibioterapia efectiva¹⁶.

La mejoría de las condiciones de vida de la población se asoció a una disminución de las infecciones por este patógeno durante el siglo XX con un resurgimiento desde la década de los 80', causado probablemente por cambios en la inmunidad y en la virulencia de cepas con aparición de nuevos serotipos. Destaca la cepa M1_{UK}, comentada más adelante.

De la tipificación inicial basada en la composición antigénica de las proteínas M y T, se ha migrado a una clasificación mucho más exacta basada en la secuencia del extremo variable del gen de la proteína M (gen *emm*). Esto permite una mejor caracterización de las cepas circulantes y ha permitido identificar más de 240 tipos y subtipos. El genotipo *emm1* (serotipo M1) tiene un comportamiento más virulento, se asocia con mayor frecuencia a IGASI y es el principal tipo en cepas invasoras⁵. En la década de los '80 surgió en Reino Unido una variante del *emm1* o M1 denominada M1_{UK} que inicialmente provocó brotes de escarlatina y se diseminó rápidamente a otros países. Este linaje posee 27 polimorfismos de nucleótidos únicos, que se asocian a un aumento de la producción de la toxina pirogénica *speA* y mejoría del *fitness* bacteriano, factores que se relacionarían al aumento global de IGASI^{17,18}.

Con relación a la susceptibilidad antimicrobiana, se mantiene 100% sensible a penicilina, aunque se han reportado cepas con CIM más elevada asociado al gen de la PBP2X (*pbp2x*), lo que justifica su vigilancia permanente^{5,19}. Las alternativas clásicas a los β-lactámicos, ya sea penicilinas o cefalosporinas, son los macrólidos, azálidas (azitromicina) y lincosamidas; en la vigilancia del ISP se reporta resistencia anual de hasta 30% a eritromicina y

27% a clindamicina por lo que el tratamiento empírico con macrólidos/azálidas puede no lograr la erradicación bacteriana⁵. Esto apoya la indicación de β-lactámicos como primera alternativa empírica siempre que no exista antecedente de alergia inmediata.

Respecto al diagnóstico, el estándar de oro es el cultivo que permite realizar el estudio de susceptibilidad y la tipificación, ambos relevantes para la vigilancia epidemiológica. Están disponibles también varias pruebas de detección de antígeno A en formato “*point of care*”, diseñados para torulado faríngeo y colonias, cuya sensibilidad y especificidad son generalmente buenas, pero dependientes de la correcta recolección y transporte de las muestras. Se debe tener presente, además, que un test positivo puede corresponder a otro tipo de *Streptococcus* presente en la faringe (*S. dysgalactiae*, *S. anginosus*) y que por tener menor sensibilidad que el cultivo, un test negativo no descarta la presencia del patógeno. Este microorganismo está incluido también como “*target*” en algunos paneles moleculares para hemocultivos positivos¹³.

Fisiopatología

Streptococcus pyogenes tiene una gran capacidad de adhesión a las células mediante la proteína M. Luego invade y produce el daño tisular mediante la estreptolisina O y S, ADNasa y la proteinasa Spe.

Además, logra evadir al sistema inmune mediante la inhibición de la IL-8 y del complemento; inhibe también la acción de los neutrófilos y degrada la IgG.

Por otra parte, *S. pyogenes* tiene la capacidad de desencadenar *shock* tóxico mediante la producción de superantígenos, que son proteínas, como la proteína M, hemolisinas (estreptolisina O y S, la toxina dinucleotidasa (NADasa) y exotoxinas pirógenas. Estas proteínas activan directamente los linfocitos T, mediante la unión directa al complejo de histocompatibilidad clase II (CMH), lo que aumenta de 0,01 a 30% la capacidad de activación del sistema inmune. Este efecto deriva en una tormenta de citoquinas, mediante una activación masiva de linfocitos T y linfocitos B²⁰⁻²².

Factores de riesgo en niños

Cabe destacar que entre 50 y 80% de niños con IGASI, no presentan factores de riesgo identificados al momento de ingresar.

Dentro de los factores de riesgo descritos en la literatura científica podemos citar una revisión sistemática en PubMed y SCOPUS²³ donde se incluyeron 209 estudios pediátricos de IGASI, de los cuales cinco mostraron análisis multivariados. Dentro de los factores de riesgo

para desarrollar esta patología en niños se encontraban: la exposición o infección por varicela, la asociación con el diagnóstico de fascitis necrosante, la presencia del gen *speC*, el uso de ibuprofeno y el tener otro niño en casa. El *odds ratio* (OR) mayor fue para la infección o exposición a varicela, seguido de tener otro niño en casa. Además, se encontró que el tener una bacteriemia sin foco es de menor riesgo para IGASI que un niño que tiene foco infeccioso. Si bien la mayoría de los pacientes pediátricos no presentan factores de riesgo y se debe tener una alta sospecha por las manifestaciones clínicas, también es importante realizar preguntas dirigidas a identificar la población de mayor riesgo. En relación a los estudios incluidos en esta revisión sistemática cabe destacar la poca representación de los países de mediano y bajo ingresos.

Los factores de riesgo para IGASI en niños se sintetizan en la Tabla 1.

Otra asociación que se ha observado es entre IGASI e influenza. Una hipótesis que se plantea es que estaría dada por factores inmunológicos generados por la coinfección virus-bacteria donde la infección por influenza generaría una supresión de inmunidad en el hospedero²⁴. Para explicar esta asociación existen diversos modelos murinos entre los que destaca un estudio²⁵ de inóculo por vía intranasal de una dosis no letal de influenza (cepa H3N2 HK68) y posterior inoculación vía intraperitoneal al día 3, 5, 7 y 10 días de una dosis no letal de *S. pyogenes* (cepa MGAS315 [5,5 × 10⁵ UFC]). Se utilizaron como controles ratones inoculados con una dosis única no letal de solo influenza o solo *S. pyogenes* el día 0. Se vio que la infección por influenza aumentó la mortalidad de ratones inoculados con *S. pyogenes* al día 3 y 5, *p* < 0,05. Cuando la inoculación fue en los días 7 y 10 aumentó la mortalidad, pero no significativamente. Además, se vio que en ratones coinfectados aumentó la concentración de citoquinas pro-inflamatorias como: INF, IL-12, FNT alfa, MCP1 e IL-27, siendo mayor cuando la coinfección ocurre especialmente en los días 3 y 5.

En suma, a raíz de la evidencia disponibles a la fecha y de acuerdo con las guías europeas de infectología

pediátrica, en el manejo de infección por *S. pyogenes*, se establecen como factores de riesgo para niños y adolescentes < 18 años los siguientes:

- Edad < 1 año.
- Inmunosupresión.
- Trauma de piel, quemaduras.
- Cirugía reciente.
- Infección concomitante por virus varicela zoster (VVZ).
- Condiciones crónicas como diabetes mellitus, enfermedad cardíaca y pulmonar.
- Infección por virus influenza.

Factores de riesgo en adultos

Al igual que en los niños, la mayoría de los adultos que se presentan con IGASI no tienen comorbilidades. Sin embargo, los factores de riesgo descritos son: edad mayor a 65 años [OR 2,02 (1,41-2,88)], obesidad [OR 1,55 (1,05-2,29)], diabetes mellitus [OR 2,7 (2,15-3,42)], presencia de alguna cardiopatía [OR 1,5 (1,1-2,04)] y el alcoholismo [OR 1,94 (1,28-2,96)]^{25,26}. Otros factores de riesgo descritos son: institucionalización y otras comorbilidades tales como cáncer, enfermedad pulmonar, nefropatía e inmunosupresión. Como factor de riesgo predisponente están los traumatismos, especialmente el cerrado, hematomas, también alteración de la integridad de la piel, e infecciones virales como varicela o influenza. En una cohorte prospectiva de 126 pacientes con fascitis necrosante, 66% de ellos eran sanos previamente y el principal factor de riesgo fue el trauma cerrado, aumentando el riesgo en 15% por cada año de edad (OR 1,15), ser hombre (OR 5,09) y el presentarse con *shock séptico* (1,96)²⁷.

Manifestaciones clínicas

La infección por *S. pyogenes* puede manifestarse de varias formas, las que se pueden agrupar en tres principales categorías: superficial, invasora (ISAGI) y post infecciosa y se resumen en la Tabla 2^{20,28}.

Entre las manifestaciones de infección invasora están: miositis, infección de piel y tejidos blandos, fascitis necrosante (FN), osteomielitis y artritis séptica, infección puerperal y post parto, endocarditis, peritonitis - infección intraabdominal, infección de tracto respiratorio, tanto neumonía como empiema, SSTS y meningitis²⁹.

En un grupo de vigilancia en Europa de *S. pyogenes* se ha evidenciado en los últimos dos años (2022-2024) un aumento de abscesos, linfadenitis e infección de tejidos blandos; seguido de sepsis y bacteriemia; en tercer lugar infecciones graves de oído-nariz y faringe, en cuarto lugar

Tabla 1. Factores de riesgo de IGASI en niños

Factor de riesgo	Riesgo relativo ajustado (RR) o Odds Ratio (OR)
Infección por virus varicela	OR 6,2 (1,27-22,4 IC 95%)
Exposición a virus varicela-zoster	OR 6,4 (2,6-16 IC 95%)
Diagnóstico de fascitis necrosante	RR 4,5 (1,0-2,0 IC 95%)
Presencia de gen <i>speC</i>	OR 4,0 (1,2-13,9 IC95%)
Uso de AINEs	OR 2,5 (0,58-11 IC 95%) para ibuprofeno
Tener otro niño en casa	OR 5,79 (1,95-16,9 IC 95%)
Bacteriemia sin foco vs niño con infección focal	OR 0,08 (0,01-0,67)

neumonía y empiema, luego infección osteoarticular, fascitis necrosante y en último lugar meningitis³⁰.

La enfermedad invasora confirmada se define como aquella donde se documenta microbiológicamente *S. pyogenes* en un sitio estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, peritoneal, pericárdico, sinovial, hueso, o tejidos profundos). Se considera también dentro de esta definición, a aquellas infecciones donde se aísla *S. pyogenes* de un sitio no estéril (faringe, esputo, vagina o heridas) asociado a una presentación clínica grave como SSTS, FN, neumonía, osteoartritis, meningitis, sepsis puerperal o peritonitis.

Definiciones:

- **Síndrome de shock tóxico estreptocócico.** Se define como SSTS al conjunto de los siguientes criterios diagnósticos según CDC: aislamiento de *S. pyogenes* de un sitio estéril sumado a hipotensión arterial definida como PAS < 70 mmHg o disminución de 40 mmHg de PAM basal en adultos y <percentil 5 en niños, de acuerdo a las tablas de presión arterial en este grupo etario, sumado a compromiso de dos o más órganos definidos como: falla renal, coagulopatía, síndrome de distrés respiratorio agudo, falla hepática, compromiso cutáneo o compromiso de tejidos blandos (fascitis necrosante, miositis o gangrena). Los SSTS pueden ser clasificados como:
 - **SSTS probable:** caso con criterios clínicos y aislamiento de *S. pyogenes* desde sitio no estéril.
 - **SSTS confirmado:** caso con criterios clínicos y aislamiento de *S. pyogenes* desde un sitio estéril.

La tasa de mortalidad del SSTS es alta y se estima entre 14 y 64% en diferentes series publicadas. Se observa la

tasa de mortalidad más baja (< 1%) en el SSTS post parto. En infecciones invasoras por *S. pyogenes* la presencia de SSTS fue factor independiente de mayor mortalidad³¹.

El cuadro clínico de ISAGI es grave, con compromiso de tejidos profundos y manifestaciones sistémicas de la infección. La fascitis necrosante suele presentarse con *shock séptico* hasta en 65% de los pacientes, siendo frecuente la bacteriemia concomitante en más de la mitad de los casos (56%) y la necesidad de manejo en UCI.

Para el diagnóstico de fascitis necrosante se requiere de una elevada sospecha clínica, ya que las manifestaciones cutáneas pueden ser tardías, especialmente cuando no se identifica una puerta de entrada. Hay que sospechar frente a la presencia de hematomas, dolor, bulas y cambios en la coloración de la piel (violácea), fenómenos secundarios a necrosis tisular por oclusión arterial debida a la liberación de exotoxinas en los tejidos profundos²⁷. Estas últimas manifestaciones aparecen en una fase más tardía y suelen estar presente en menos de 40% de los casos^{28,32}. La presencia de fiebre tampoco es muy frecuente, muchas veces debido al uso de AINES para el manejo del dolor, lo que podría explicar que hasta 40% de los pacientes no la presenten. Existe un *score* para acercarse al diagnóstico de fascitis necrosante llamado LRINEC (*Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis*) que reúne parámetros de laboratorio como anemia, leucocitosis, elevación de PCR, hiponatremia, hiperglucemia y síntomas clínicos como dolor, fiebre, taquicardia e insuficiencia renal; sin embargo, este *score* es poco sensible y específico para el diagnóstico de fascitis necrosante. Por otra parte, se ha descrito que el uso de TAC con medios de contraste puede evidenciar compromiso de la fascia muscular, mediante la pérdida del contraste en la fascia (necrosis). No obstante, este signo suele ser tardío y a veces puede retrasar el

Tabla 2. Clasificación de enfermedad por *S. pyogenes*

Enfermedad por SGA		
Superficial	Invasora (IGASI)	Post infecciosa
Faringoamigdalitis	Bacteriemia	Fiebre reumática aguda
Escarlatina	Celulitis	Glomerulonefritis aguda post-estreptocócica
Impétigo	Sepsis puerperal	<i>Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus</i> (PANDAS)
	Fascitis necrosante (FN)	
	Síndrome de <i>shock</i> tóxico estreptocócico (SSTS)	
	Meningitis	
	Endocarditis	
	Neumonía	
	Osteoartritis	
	Peritonitis	

diagnóstico si no está presente. La resonancia magnética suele ser más sensible para evaluar el compromiso de la fascia, pero menos sensible para evidenciar la presencia de gas³³. Por todo esto el diagnóstico de fascitis necrosante sigue siendo clínico.

Diagnóstico etiológico

El diagnóstico confirmatorio de infección invasora por *S. pyogenes* se establece mediante el hallazgo de un cultivo positivo, que evidencia el proceso de invasión en un sitio normalmente estéril (sangre; con menos frecuencia líquido pleural, pericárdico, articular o cefalorraquídeo), o bien su detección por pruebas moleculares en sangre o fluidos estériles según disponibilidad y recomendaciones del fabricante.

Se recomienda la realización simultánea de test rápidos y cultivo faríngeo ante la sospecha de faringoamigdalitis estreptocócica o en pacientes con IGASI con este foco primario³⁴.

Los test rápidos se basan en la detección de antígenos bacterianos, como es el antígeno A, en formato “*point of care*”. Requiere que la muestra sea obtenida con tórula seca en un tubo estéril sin medio de transporte. Existen distintas técnicas: aglutinación con látex, inmuno cromatografía o enzimo inmunoensayo. Tienen la ventaja de ser rápidos con una alta especificidad desde 85 a 100% y sensibilidad variable, siendo mayor en inmuno cromatografía, con un valor aproximado de 97%³⁵.

El cultivo faríngeo se debe tomar con una segunda tórula, en medio de transporte Todd Hewitt y se siembra en agar sangre de cordero. Tarda 48 horas, pero se considera el estándar de oro para diagnóstico con una sensibilidad de 90-95%, pudiendo tener falsos negativos si se usó antimicrobianos previamente a la obtención de la misma.

Si el sitio de infección primario es distinto al faríngeo, debe tomarse cultivo dependiendo del sitio enfermo como lesiones cutáneas, tejidos u otros.

Ante otros cuadros invasores sugerentes de IGASI (sepsis, neumonías, otomastoiditis, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos) se sugiere tomar:

- Hemocultivos aeróbicos y anaeróbicos.
- Cultivos de líquidos estériles (en frasco de hemocultivo pediátrico).
- Tinción de Gram y cultivo corriente (y anaerobios si corresponde) de otras muestras según sea el cuadro clínico (muestras respiratorias, piel y tejidos blandos, abscesos y otras).

Todo aislamiento de *S. pyogenes* desde un sitio estéril debe ser derivado desde el Laboratorio de Microbiología a ISP para su confirmación, caracterización y estudio de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro*.

Existen otras técnicas como son las pruebas basadas en la detección de ácidos nucleicos que incluyen técnicas de biología molecular como la reacción de polimerasa en cadena (RPC). Estos ofrecen la ventaja de poder confirmar la identidad de un aislado una vez que ya se ha iniciado el tratamiento antimicrobiano y además ofrecen tiempo de respuesta rápido en la identificación. Estas técnicas se pueden aplicar en sitios estériles como líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y líquido articular. La desventaja es que con esta técnica no se dispone de antibiograma ni se puede establecer clonalidad de muestra. También debe evaluarse que no todos los *kits* de detección de ácidos nucleicos incluyen la detección de *S. pyogenes*, lo que debe tenerse en consideración a la hora de la solicitud y evaluar su interpretación.

Además, existen las técnicas de detección de anticuerpos entre las que se incluye antiestreptolisina O (ASO), que indica infección reciente cuando no hemos podido certificar la infección con las técnicas estándar de cultivo. Estas son de recomendación para diagnóstico de enfermedad reumática y glomerulonefritis post-estreptocócica. Cabe destacar que el *peak* de estos anticuerpos se alcanza a 3 a 4 semanas de haberse presentado la infección. También existen los anticuerpos anti ADNasa B que se expresan mayormente ante una infección cutánea con un *peak* a las 6-8 semanas.

Manejo terapéutico

El tratamiento de la enfermedad invasora por SGA se puede dividir en:

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento de elección implica el uso de un antimicrobiano bactericida, como lo son los β -lactámicos, que inhiben la síntesis de la pared celular; siendo el de elección penicilina sódica en la siguiente dosificación:

- Pacientes adultos: 4 millones UI cada 4 horas ev.
- Pacientes pediátricos: 200.000 – 400.000 UI/kg/día cada 4-6 horas ev.
- Dosis máxima: diaria 24 millones UI.

Estos antimicrobianos deben administrarse precozmente y en caso de un paciente con SSTS, idealmente estar administrados antes de una hora de planteado razonablemente el diagnóstico.

Además, si se presenta con *shock* o con fascitis necrosante, se describe el beneficio de sumar un antimicrobiano como clindamicina (solo en dosis elevadas adquiere propiedades bactericidas). Clindamicina tendría acción antagónica a la penicilina sobre el llamado “*efecto Eagle*”, (caracterizado por disminuir el poder bactericida de penicilina en infecciones donde el inóculo bacteriano es muy

elevado; en estas circunstancias, el crecimiento bacteriano disminuye, hay menor síntesis de pared bacteriana y el efecto bactericida de la penicilina resulta ser menor). Además, el mecanismo de acción de clindamicina sobre la síntesis proteica permite inhibir la producción de aquellas toxinas con poder de superantígenos, tiene una mejor llegada y penetración a los tejidos, un efecto post-antibiótico mayor y se describe que podría potenciar la fagocitosis. La dosis recomendada para paciente adulto es de 900 mg cada 8 h endovenoso y para paciente pediátrico 40 mg/kg/día cada 6 hrs con dosis máxima de 600 mg cada 6 h endovenoso (2,7 gramos al día). Es en estos casos donde el manejo antimicrobiano debe ser combinado.

También se ha demostrado beneficio en *shock* séptico, donde un estudio observacional en 746 casos con IGASI y 69 pacientes con *shock* séptico, el uso de clindamicina se asoció a mayor sobrevivencia con un OR de 7,5 (95% IC 2-27,3)³⁶.

Otros antimicrobianos como linezolid, quinolonas y macrólidos podrían tener un efecto inmunomodulador al inhibir genéticamente la producción de superantígeno.

En los últimos años se ha reportado un incremento en el porcentaje de cepas de *S. pyogenes* invasoras resistentes a clindamicina, esto tanto en infecciones en pacientes adultos como pediátricos, en Chile y el mundo. Datos de CDC en E.U.A. muestran un aumento de resistencia a clindamicina entre período 2011-2022 de 8,9 a 29,1%³⁷. De acuerdo a datos del ISP, en el grupo etario donde más se evidenció este aumento de resistencia es el grupo entre 1y 15 años, siendo este de 15% de cepas R a clindamicina⁵. Esto se debe tener en consideración en paciente crítico que cursa con *shock* tóxico.

Un modelo murino encontró que las concentraciones inhibitorias de clindamicina reducían tanto el tamaño de las lesiones cutáneas como la actividad de los factores de virulencia, incluso en cepas de *S. pyogenes* resistentes a clindamicina³⁷. El papel de la concentración de clindamicina en el sitio de la infección, el efecto de la resistencia a clindamicina y los resultados clínicos para pacientes con cepas de *S. pyogenes* resistentes aún es desconocido ya que los estudios que apoyan el uso asociado de clindamicina fueron realizados en su mayoría cuando aún la tasa de resistencia de SGA a clindamicina era < 15%. En cuadros de infecciones invasoras graves con *shock* tóxico o compromiso de SNC y/o detección de una cepa de *S. pyogenes* resistente a clindamicina, se debe considerar el uso de linezolid³⁸.

Tratamiento adyuvante

En pacientes que cursan con *shock* tóxico se sugiere el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en dosis alta de 2 g/kg, lo que también se ha asociado a mayor sobrevivencia: OR 6,7 (95% IC 2-27,3)³⁶.

El *shock* tóxico tiene una mortalidad elevada, prin-

cipalmente en las primeras 24 horas, producido por la virulencia bacteriana y la producción de superantígenos. La IGIV actúa neutralizando los superantígenos y potenciando el *clearance* bacteriano. En un meta-análisis que incluyó cinco estudios en adultos y niños con SST tratados con clindamicina, se vio una reducción de mortalidad en pacientes que recibieron IGIV en comparación con los que no recibieron: desde 33,7 a 15,7% (RR 0,46, IC95% 0,26-0,3 p = 0,01)^{39,40}.

El inicio oportuno de los antimicrobianos, así como el manejo precoz del *shock* son de gran importancia para la sobrevida del paciente.

Otro factor determinante en el pronóstico vital del paciente con IGASI y compromiso profundo de tejidos como fascitis necrosante, abscesos o empiema es el drenaje oportuno del foco infeccioso, aumentando de forma categórica la posibilidad de sobrevivir con un OR de 4,4 (95% IC 1,4-13,9)³⁶. Este debe hacerse lo antes posible, idealmente antes de las primeras seis horas desde el ingreso al hospital, disminuyendo en 50% la mortalidad. En un meta-análisis que reunió 33 estudios, con 2.123 pacientes con fascitis necrosante, se describe una disminución de la mortalidad de 32% a 19%, OR 0,43 (95% IC 0,26-0,70)³⁴¹.

Se describen siete pilares en el manejo del SST⁴² conocidos como las "Siete R" y se resumen en la Tabla 3.

Otra terapia adyuvante que se ha descrito con potencial beneficio es la plasmaféresis (PF). En una revisión sistemática Medline, EMBASE, CINAHL y Cochrane que incluyó ocho ensayos controlados alea-

Tabla 3. Resumen de las "Siete R" en pilar de manejo del *shock* tóxico

1) Reconocimiento
Criterios diagnósticos
Algunos pueden haber sido diagnosticados en retrospectiva
Alto índice de sospecha
2) Resucitación
Fluidos rápidos
Apoyo ventilatorio y soporte vasoactivo
3) Remoción de fuente de infección
Responsable de perpetuar la enfermedad
Examen físico acucioso: considere imágenes (TAC o RM)
4) Racional elección de tratamiento antimicrobiano
Ajuste si es <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>S. pyogenes</i>
5) Rol de tratamiento adyuvante
Clindamicina: sin efecto Eagle, inhibición de producción toxinas superantígeno, mejor llegada y penetración a tejidos, efecto post-antibiótico mayor, potenciar fagocitosis IGIV
6) "Review" progreso
Revisión constante de focos potencialmente drenables
Racionalizar esquemas antimicrobianos
7) Reduzca riesgo de casos secundarios en contactos estrechos
Manejo de los contactos según guías locales

torios y seis estudios observacionales, de enero/1990 a diciembre/2022 se observó que los pacientes adultos con sepsis grave apoyados con PF, usando PF continua, tuvieron una mortalidad más baja (RR: 0,64 [IC95%, IC: 0,49-0,84]) en comparación con aquellos que no recibieron esta terapia. Sin embargo, no se vio beneficio en población pediátrica. La evidencia actual indica que la PF es una posible terapia complementaria en adultos con sepsis grave, pero no en niños.

Conclusión

La enfermedad invasora por SGA ha presentado un

aumento en su incidencia en el último tiempo, lo que es preocupante por su alta letalidad.

En la literatura médica internacional se observó un aumento de casos en población pediátrica (grupo de preescolares y lactantes) y en adultos > 65 años. A nivel nacional también se ha registrado un incremento en el número de casos; en consecuencia, se debe tener un alto índice de sospecha diagnóstica en pacientes de todas las edades, buscar en forma dirigida los factores de riesgo que pudieran ayudar a la sospecha diagnóstica, solicitar el estudio correspondiente para obtener aislamiento microbiológico y manejar oportunamente las diferentes IGASI.

Referencias bibliográficas

- Khan F, Bai Z, Kelly S, Skidmore B, Dickson C, Nunn A, et al. Effectiveness and safety of antibiotic prophylaxis for persons exposed to cases of invasive group A streptococcal disease: a systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(8):ofac244. DOI: 10.1093/ofid/ofac244
- Avire NJ, Whiley H, Ross K. A review of *Streptococcus pyogenes*: Public health risk factors, prevention and control. *Pathogens*. 2021;10(2). DOI: 10.3390/pathogens10020248
- Martínez MC, P; Muñoz, J; Méndez C; González, F; García, C; et al. Lineamientos Técnicos de Manejo Clínico de Enfermedad Invasora por *Streptococcus pyogenes*. Versión 3°. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Enfermedades Transmisibles. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/06/Lineamientos-S.-Pyogenes-7-junio-2024.pdf>; 2024. Último acceso online 13 de julio de 2024.
- Lima LM, McCracken CE, Fortenberry JD, Hebbbar KB. Use of plasma exchange in pediatric severe sepsis in children's hospitals. *J Crit Care*. 2018;45:114-20. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.01.028
- Vigilancia de laboratorio de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes*, Chile 2014-2023/junio 2024. Vol 14 n° 4, 2024. Instituto de Salud Pública de Chile: https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2024/06/SPyogenes03-14062024A_actualizacion-junio-2024-1-1-1-1.pdf. Último acceso online 13 de julio de 2024
- OMS. Aumento de la incidencia de la escarlatina y de infecciones invasivas por estreptococos del grupo A en varios países: <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>; 2022. Último acceso online 13 de julio de 2024
- OPS. Nota Informativa: Casos de enfermedades causada por estreptococo del grupo A en Uruguay.: <https://www.paho.org/es/documentos/nota-informativa-casos-enfermedades-causadas-por-estreptococo-grupo-uruguay>; 2022. Último acceso online 13 de julio de 2024
- OPS. Alerta epidemiológica: Enfermedad invasiva causada por estreptococos del grupo A. 28 de noviembre de 2023: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-enfermedad-invasiva-causada-por-estreptococos-grupo-28-noviembre>; 2023. Último acceso online 13 de julio de 2024
- Decreto 7. Aprueba el reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria y su vigilancia. Ministerio de Salud, Chile; Subsecretaría de Salud Pública.: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1141549>; 2020. Último acceso online 13 de julio de 2024
- MINSAL. Ord. C37, N° 1516. Envía alerta e instrucciones generales a la red ante posible aumento de casos de enfermedad invasiva causada por estreptococos del grupo A. <https://sochinf.cl/wp-content/uploads/2024/05/ORD-C37-N%C2%B01516-Alerta-e-instrucciones-generales-a-la-red-ante-posible-aumento-de-casos-de-enfermedad-invasiva-causada-por-estreptococos-del-grupo-A.pdf>; 2024. Último acceso online 13 de julio de 2024
- Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med*. 1933; 57(4): 571-95. DOI: 10.1084/jem.57.4.571
- Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Streptococcus pyogenes*. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Seventh edition: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 2593-610.
- Landry M, Jorgensen J, Carroll K, Pfaller M, Warnock D, Richter S, et al. *Streptococcus*. Manual of Clinical Microbiology, 11th Edition: ASM Press; 2015. p. 383-402.
- Burnham C, Leber A. Throat culture and nonculture test for pharyngitis. *Clinical Microbiology Procedures Handbook, Fifth Edition*: ASM Press; 2023. p. 3.10.8.1-3..8.1.
- Wilde S, Johnson AF, LaRock CN. Playing with fire: Proinflammatory virulence mechanisms of group A streptococcus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 704099. DOI: 10.3389/fcimb.2021.704099
- Mearkle R, Saavedra-Campos M, Lamagni T, Usdin M, Coelho J, Chalker V, et al. Household transmission of invasive group A streptococcus infections in England: a population-based study, 2009, 2011 to 2013. *Euro Surveill*. 2017;22(19). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.19.30532
- Vieira A, Wan Y, Ryan Y, Li HK, Guy RL, Papangeli M, et al. Rapid expansion and international spread of M1(UK) in the post-pandemic UK upsurge of *Streptococcus pyogenes*. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 3916. DOI: 10.1038/s41467-024-47929-7
- Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK, Zhi X, Turner CE, Mosavie M, et al. Emergence of dominant toxigenic MIT1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19(11): 1209-18. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30446-3
- Yu D, Guo D, Zheng Y, Yang Y. A review of penicillin binding protein and group A streptococcus with reduced-beta-lactam susceptibility. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1117160. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1117160
- Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, Harbison-Price N, De Oliveira DMP, Jespersen MG, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of group A streptococcus infection. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21(7): 431-47. DOI: 10.1038/s41579-023-00865-7
- Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: a review of the literature. *J Emerg Med*.

- 2018; 54(6): 807-14. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.048
22. Kim TH. Toxic Shock Syndrome (TSS) caused by group A streptococcus: novel insights within the context of a familiar clinical syndrome. *J Korean Med Sci.* 2024; 39(17): e154. DOI: 10.3346/jkms.2024.39.e154
 23. Mariani F, Gentili C, Pulcinelli V, Martino L, Valentini P, Buonsenso D. State of the Art of invasive group A streptococcus infection in children: a scoping review of the literature with a focus on predictors of invasive infection. *Children (Basel).* 2023; 10(9). DOI: 10.3390/children10091472
 24. Okamoto S, Nagase S. Pathogenic mechanisms of invasive group A streptococcus infections by influenza virus-group A streptococcus superinfection. *Microbiol Immunol.* 2018; 62(3): 141-9. DOI: 10.1111/1348-0421.12577
 25. Herrera AL, Potts R, Huber VC, Chaussee MS. Influenza enhances host susceptibility to non-pulmonary invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Virulence.* 2023; 14(1): 2265063. DOI: 10.1080/21505594.2023.2265063
 26. Langley G, Hao Y, Pondo T, Miller L, Petit S, Thomas A, et al. The impact of obesity and diabetes on the risk of disease and death due to invasive group A streptococcus infections in adults. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(7): 845-52. DOI: 10.1093/cid/civ1032
 27. Bruun T, Rath E, Madsen MB, Oppegaard O, Nekludov M, Arnell P, et al. Risk factors and predictors of mortality in streptococcal necrotizing soft-tissue infections: a multicenter prospective study. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(2): 293-300. DOI: 10.1093/cid/ciaa027
 28. Bechar J, Sepelipour S, Hardwicke J, Filobos G. Laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC) score for the assessment of early necrotizing fasciitis: a systematic review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99(5): 341-6. DOI: 10.1308/rcsann.2017.0053
 29. Babiker A, Kadri SS. ICU Management of invasive beta-hemolytic streptococcal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2022;36(4):861-87. DOI: 10.1016/j.idc.2022.07.007
 30. Pegasus Study Group. European collaboration on pediatric invasive group A streptococcal diseases. 2024. <https://www.pegasus-study.eu/dashboard/>. Ultimo acceso online el 01 de julio de 2024
 31. Atchade E, De Tymowski C, Grall N, Tanaka S, Montravers P. Toxic Shock Syndrome: a literature review. *Antibiotics (Basel).* 2024; 13(1). DOI: 10.3390/antibiotics13010096
 32. Madsen MB, Skrede S, Perner A, Arnell P, Nekludov M, Bruun T, et al. Patient's characteristics and outcomes in necrotizing soft-tissue infections: results from a Scandinavian, multicentre, prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2019; 45(9): 1241-51. DOI: 10.1007/s00134-019-05730-x
 33. Carbonetti F, Cremona A, Carusi V, Guidi M, Iannicelli E, Di Girolamo M, et al. The role of contrast enhanced computed tomography in the diagnosis of necrotizing fasciitis and comparison with the laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC). *Radiol Med.* 2016; 121(2): 106-21. DOI: 10.1007/s11547-015-0575-4
 34. Pavez D, Perez R, Cofre J, Rodriguez J. Recommendations for diagnosis and etiological treatment of acute streptococcal pharyngotonsillitis in pediatrics. *Rev Chilena Infectol.* 2019; 36(1): 69-77. DOI: 10.4067/S0716-10182019000100069
 35. Hamilton JL, McCrea Li L. Streptococcal pharyngitis: rapid evidence review. *Am Fam Physician.* 2024;109(4):343-9.
 36. Linner A, Darenberg J, Sjolín J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal Toxic Shock Syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(6): 851-7. DOI: 10.1093/cid/ciu449
 37. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, et al. Effectiveness of adjunctive clindamycin in beta-lactam antibiotic-treated patients with invasive beta-haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(5): 697-710. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30523-5
 38. Cortes-Penfield N, Ryder JH. Should linezolid replace clindamycin as the adjunctive antimicrobial of choice in group A streptococcal necrotizing soft tissue infection and Toxic Shock Syndrome? A focused debate. *Clin Infect Dis.* 2023; 76(2): 346-50. DOI: 10.1093/cid/ciac720
 39. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal Toxic Shock Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(9): 1434-6. DOI: 10.1093/cid/ciy401
 40. Bartoszko JJ, Elias Z, Rudziak P, Lo CKL, Thabane L, Mertz D, et al. Prognostic factors for streptococcal Toxic Shock Syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022; 12(12): e063023. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063023
 41. Nawijn F, Verhies S, Nierich J, Eberlin KR, Hietbrink F, Chen NC. Survival and health-related quality of life after hospitalization for necrotizing soft tissue infections of the upper extremity: a long-term outcome study. *J Hand Microsurg.* 2022; 14(3): 188-96. DOI: 10.1055/s-0040-1710200
 42. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Toxic Shock Syndrome - the seven Rs of management and treatment. *J Infect.* 2017;74 Suppl 1:S147-S52. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30206-2
 43. Lee OPE, Kanesan N, Leow EH, Sultana R, Chor YK, Gan CS, et al. Survival benefits of therapeutic plasma exchange in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2023;38(7):598-611. DOI: 10.1177/08850666231170775