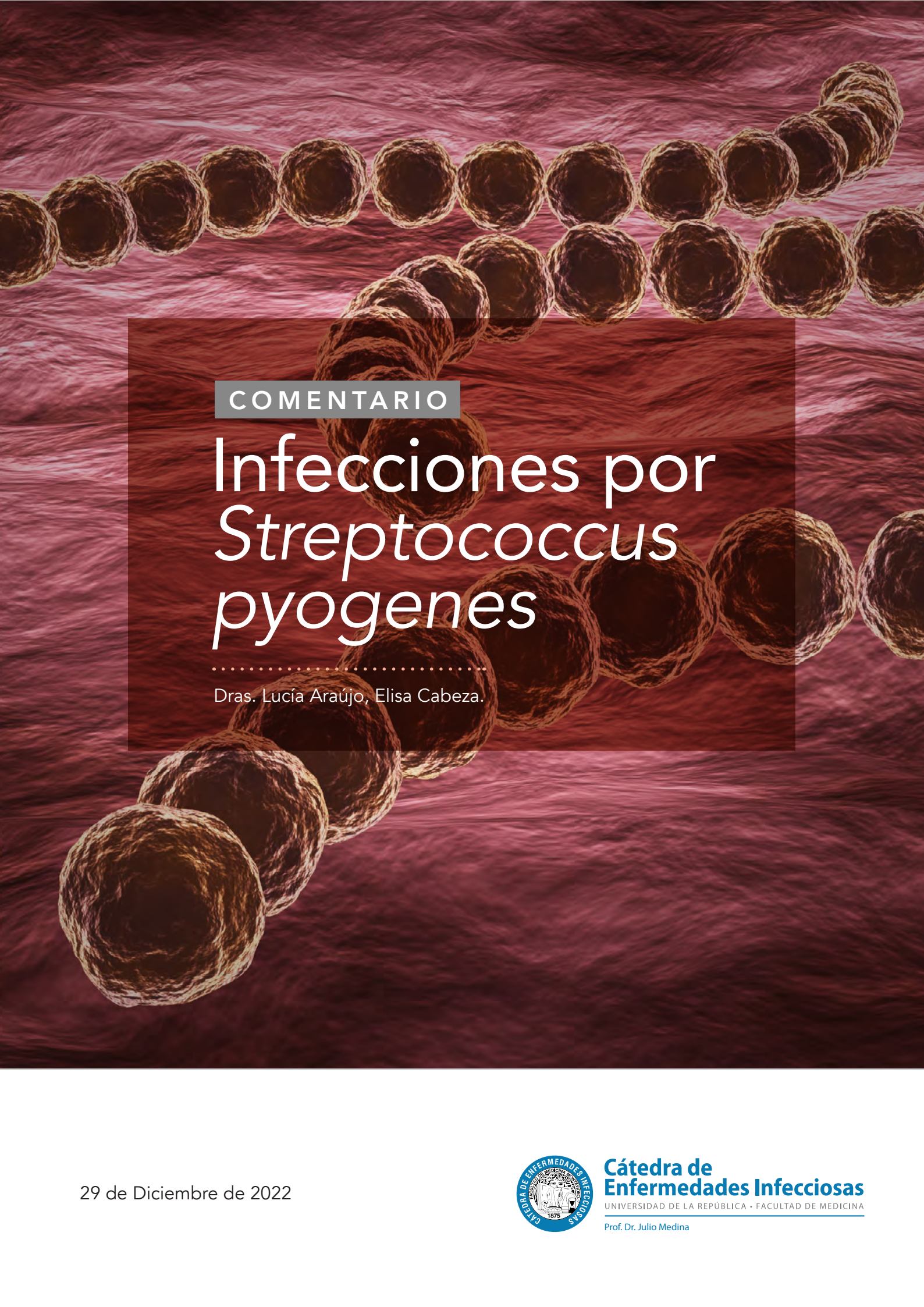




COMENTARIO

Infecciones por *Streptococcus pyogenes*

.....
Dras. Lucía Araújo, Elisa Cabeza.

29 de Diciembre de 2022



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Infecciones por *Streptococcus pyogenes*

Comentario

29 de diciembre de 2022.

Dra. Lucía Araújo, Dra. MSc. Elisa Cabeza.

Asistentes de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina, UdeLaR.

COMENTARIO

Infecciones por *Streptococcus pyogenes*

.....
Dras. Lucía Araújo, Elisa Cabeza.



Introducción

Streptococcus pyogenes, también conocido como estreptococo del grupo A, es un coco gram positivo, betahemolítico, con gran capacidad de generar enfermedades infecciosas de diferente gravedad y forma de presentación, además es responsable de complicaciones no supuradas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis post estreptocócica ⁽¹⁾. Este microorganismo coloniza la piel y frecuentemente la vía aérea superior, siendo éstos su principal reservorio ^(1,2).

Antes de la pandemia de COVID -19 se comenzaron a informar en el mundo un aumento en el número de casos de infecciones por *S. pyogenes*. En América del Norte alcanzaron tasas de 7,6 por 100.000 habitantes en los EEUU en 2019 y 10,2 en Alberta, Canadá en 2017 ⁽³⁾. Así mismo en Nueva Zelanda y Australia Occidental alcanzaron tasas de 7,9 y 9,1 por 100.000 respectivamente ^(4,5). Algunos países europeos han reportado 7,9 por 100.000 habitantes como es el caso de Finlandia para 2018 ⁽⁶⁾. En diciembre del presente año el Reino Unido se ha sumado a esta alerta.

Los datos actuales refieren una incidencia de infecciones invasivas por *S. pyogenes* de alrededor de 3 a 10 por 100 000 habitantes en los países desarrollados. Observándose tasas considerablemente más altas en los países en desarrollo y dentro de las poblaciones indígenas en los países desarrollados, como los EE.UU, Canadá y Australia ⁽³⁾.

El aumento en la incidencia de infecciones invasivas por *S. pyogenes* se ha asociado con frecuencia con clones específicos, lo que plantea la posibilidad de que el aumento de clones particularmente viru-

lentos sea el responsable de este resurgimiento, en particular, el clon MT1 que es dominante entre los *S. pyogenes* invasivos aislados en la mayoría de los países desarrollados ⁽³⁾.

Las definiciones de casos de vigilancia varían según el país, pero la mayoría identifica los casos a través de hemocultivos con desarrollo de *S. pyogenes*, con o sin inclusión de casos adicionales diagnosticados a través de otros sitios estériles o presentación clínica grave ⁽³⁾.

Situación epidemiológica actual en Uruguay

En el corriente mes el Ministerio de salud pública (MSP) alertó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la ocurrencia de casos de infecciones producidas por *S. pyogenes* ⁽⁷⁾. Como respuesta se intensificó la vigilancia epidemiológica de los mismos en el territorio nacional, identificándose al 19 de diciembre 21 casos que requirieron ingreso hospitalario por complicaciones invasivas en 8 departamentos del país. De estos, 7 corresponden a mayores de 15 años y los 14 restantes tenían entre 1 y 7 años. Ocho de ellos fallecieron, cuatro adultos de entre 69 y 79 años y cuatro niños de entre 1 y 7 años, todos ellos inmunocompetentes. Hasta el momento actual no se ha identificado un nexo epidemiológico claro entre los casos ⁽⁷⁾. Dado este cambio en la epidemiología el MSP solicitó la notificación de los casos, que no pertenece al listado de enfermedades de notificación obligatoria, además del envío de los aislamientos de infecciones invasivas que ya está pautado. El Departamento del Laboratorio Nacional de Salud Pública (DLSP) está realizando la

caracterización de las cepas enviadas, de acuerdo a los resultados preliminares se mantiene la susceptibilidad a la penicilina.

Presentación clínica

Las formas de presentación clínica de las infecciones por *S. pyogenes* se dividen clínicamente en superficiales y de tejidos blandos e invasivas ^(1,2). Las formas invasivas son las menos frecuentes pero revisten mayor gravedad.

Infecciones superficiales y de tejidos blandos:

Faringoamigdalitis, causa bacteriana más frecuente de esta entidad, frecuente en la niñez. Puede presentar como complicación supurada el absceso faringoamigdalino o retrofaríngeo, la linfadenitis cervical supurativa, la mastoiditis, la sinusitis aguda y otitis media.

Piel y tejidos blandos: impétigo típicamente costroso, erisipela y celulitis.

El **impétigo o pioderma estreptocócico** tiene mayor frecuencia en niños con una máxima incidencia entre los 2 y 5 años. Es probable que se deba a la inoculación intradérmica de *S. pyogenes* previamente colonizador de la piel y/o naso faringe a través de abrasiones o pequeños traumatismos⁽⁸⁾. La lesión del impétigo comienza como una pápula que evoluciona rápidamente a vesícula rodeada de una área de eritema y dan lugar finalmente a pústulas y costras melicéricas características ^(1,8).

La **erisipela** es un proceso superficial de la piel circunscrito a la dermis aunque presenta compromiso linfático identificable⁽¹⁾. Se caracteriza por ser un área localizada de eritema y tumefacción que se eleva por encima del nivel de la piel circundante, existe una clara línea de demarcación entre el tejido afectado y el indemne y presenta un color rojo brillante ^(1,8). Es frecuente en niños lactantes y en adultos mayores. Afecta mayormente los miembros inferiores ⁽⁸⁾.

La **celulitis estreptocócica**, es una inflamación aguda de la piel y los tejidos subcutáneos que aparece generalmente posterior a alguna solución de continuidad de la piel ⁽⁸⁾. Clínicamente se presenta como un área de edema, rubor y calor, con intenso dolor, acompañándose de manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar general, pudiendo existir bacteriemia asociada. La lesión no está elevada y sus límites no son claros ^(1, 8). Entre los factores de riesgo se encuentran la insuficiencia venosa crónica, el edema crónico y la obesidad ⁽¹⁾.

Escarlatina: Es una manifestación clínica que puede acompañar a la faringoamigdalitis y a las infecciones de piel y tejidos blandos. Es consecuencia de la infección por cepas de *S. pyogenes* que elaboran exotoxinas pirógenas estreptocócicas (como Spe1). Se trata de un exantema escarlatíniforme que suele aparecer al segundo día de la enfermedad clínica como erupción áspera generalizada con numerosos puntos rojos más intensos que desaparecen con la digitopresión.

Infecciones invasivas:

Infecciones necrotizantes de piel y tejidos blandos como fascitis necrotizante y miositis⁽¹⁾.

La **fascitis necrotizante** es una infección de los tejidos subcutáneos profundos y de las fascias. La misma se caracteriza por un extensa necrosis que se disemina con rapidez, acompañada de malestar general que lleva a la postración y fiebre⁽⁹⁾. Por lo general sucede posterior a un traumatismo que puede pasar desapercibido o incluso posterior a una incisión quirúrgica. Con frecuencia se acompaña de bacteriemia y abscesos metastásicos. La mortalidad de este cuadro clínico incluso con tratamiento óptimo es alta, entre 20- 70%^(1,9).

La **miositis** y la **mionecrosis** es la infección muscular purulenta que por lo general se produce luego de traumatismos contusos, no penetrantes si bien también se ve en pacientes con fascitis necrotizante como producto de la progresión lesional^(1,9). La hipótesis más probable es que *S. pyogenes* alcance los tejidos profundos posterior a una bacteriemia desde la faringe. Es frecuente la falla multiorgánica, presenta una mortalidad reportada hasta del 80%⁽⁹⁾.

Infecciones respiratorias como **neumonía y empiema**. Ocasionalmente *S. pyogenes* puede producir neumonía que se acompaña de empiema en un 30-40% de los casos. La neumonía por este microorganismo se asocia a infecciones virales previas (gripe, varicela) o enfermedades pulmonares crónicas^(1,9).

La vigilancia de la coinfección durante la pandemia de SARS-CoV-2 no ha identificado aumentos notables en el número

de pacientes con infección invasiva por *S. pyogenes* hasta la fecha⁽¹⁰⁾.

En un tercio de los casos existe noción de infección previa de las vías respiratorias altas por *S. pyogenes*. La bacteriemia ocurre en un 10-15% de los casos^(1,9).

La **sepsis puerperal** por *S. pyogenes* en la actualidad es cada vez menos frecuente^(1,9). Sucede posterior a un aborto o parto en pacientes ya colonizadas por esta bacteria o han sido transmitidos desde el personal de salud hacia el endometrio, linfáticos y sangre. Se produce una endometritis inicial se puede complicar con una celulitis pélvica, tromboflebitis pélvica y / o absceso pélvico⁽⁹⁾.

La **bacteriemia** puede verse en cualquiera de las infecciones invasivas por *S. pyogenes*, aunque es relativamente infrecuente se produce en los cuadros clínicos de mayor gravedad⁽⁹⁾. Su inicio es brusco, acompañado de chuchos de frío, malestar general y postración. La mortalidad asociada ronda el 40%.

Síndrome del shock tóxico estreptocócico (SSTE). Se trata de cualquier infección causada por *S. pyogenes* que se asocia a inicio súbito de shock y falla multiorgánica^(1,9). Esta entidad está mediada fundamentalmente por las toxinas pirogénicas que actúan como superantígenos desencadenando una respuesta inflamatoria exagerada con una liberación masiva de citocinas que favorece la fuga capilar difusa, el agotamiento volumétrico y la hipotensión sostenida.

Definición de caso de Síndrome del shock tóxico estreptocócico

I. Aislamiento de *S. pyogenes*

a. De sitios estéril

b. De un sitio no estéril

II. Signos clínicos de gravedad

a. Hipotensión: PAS $\leq$ o = 90 en adultos o menor al percentil 5 para su edad en niños y 2 o más de los siguientes:

- Creatinina $\geq$ o = 1,77 , o el doble o mas de su basal en caso de ERC
- Plaquetopenia $\leq$ o = 100.000/mm³ o coagulación intravascular diseminada (CID).
- TGO, TGP o bilirrubina total $\geq$ o = que el doble del límite superior de la normalidad.
- Distrés respiratorio: infiltrados pulmonares difusos e insuficiencia respiratoria sin otra causa que lo explique.
- Exantema macular eritematoso, descamante.
- Necrosis de tejidos blandos (fascitis necrotizante, miositis y mionecrosis)

Una infección que cumple con los criterios Ia y II puede definirse como un caso de SSTE. Si cumple con los criterios Ib y II se define como probable si no se identifican otras etiologías ⁽¹⁾.

Complicaciones no supurativas

Fiebre reumática aguda (FR). Es una secuela no supurativa y tardía de la infección de las vías respiratorias altas por *S. pyogenes*. Enfermedad caracterizada por

lesiones inflamatorias no supurativas que afectan corazón, articulaciones, tejidos subcutáneos y sistema nervioso central (SNC).

Las manifestaciones son extremadamente variables; se trata de un síndrome clínico para el que no existen pruebas diagnósticas específicas. Es más frecuente en niños de 5-15 años. La latencia entre el inicio de la faringoamigalitis estreptocócica y los síntomas iniciales de la FR es de 19 días de media ^(1, 8, 9).

Directrices para el diagnóstico de un empuje inicial de fiebre reumática (criterios de Jones, actualización 1992)

Criterios Mayores	Criterios menores	Evidencia de infección previa por <i>S. pyogenes</i>
Carditis, insuficiencia cardíaca	Artralgias	Cultivo faríngeo positivo ó
Poliartritis	Fiebre	Prueba rápida de detección de antígenos estreptocócicos positivos ó
Corea	Reactantes de fase aguda elevados (VES, PCR)	Títulos de anticuerpos anti estreptocócicos elevados o en ascenso.
Eritema marginado	Intervalo PR prolongado, signos de bloqueo en el ECG	
Nódulos subcutáneos		

Si hay evidencia de infección previa por *S. pyogenes*, 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores sugiere una alta probabilidad de FR.

Glomerulonefritis postestreptocócica aguda (GN). Es un trastorno inflamatorio agudo del glomérulo renal que desde punto de vista clínico se caracteriza por edema generalizado, hipertensión, hematuria y proteinuria. La enfermedad es una secuela diferida de la faringoamigdalitis o la infección de piel o tejidos blandos por cepas de *S. pyogenes* "nefritógenas". El periodo de latencia de la GN en los casos post faringoamigdalitis es de una media de 10 días, mientras que en los casos post infección de piel y tejidos blandos es de 3 semanas aproximadamente ^(2, 8).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de las enfermedades agudas el *gold standard* sigue siendo el cultivo con identificación y estudio de la sensibilidad antimicrobiana. A diferencia de ésto, el diagnóstico de las complicaciones post estreptocócicas no supuradas se basa en estudios serológicos. Por último, las presentaciones del compromiso por toxinas como la escarlatina o el SSTE son mayoritariamente clínicos apoyados de paraclínica general ⁽¹¹⁾.

Cultivo

S. pyogenes se desarrolla en medios habituales de laboratorio y en general tienen un crecimiento adecuado en 18-24 horas.

Dado que son microorganismos lábiles se recomienda que las muestras sean transportadas en medios de transporte. Algunas muestras frecuentes son los hisopados faríngeos en los casos de faringoamigdalitis, los exudados de procesos superficiales y las de procesos invasivos como hemocultivos, tejidos profundos en infecciones necrotizantes, líquido articular y secreciones respiratorias bajas. Se mantiene como *gold standard* por la facilidad de su cultivo y para el estudio de sensibilidad antibiótica ⁽¹¹⁾.

Pruebas rápidas de detección antigénica

Se utilizan para el diagnóstico rápido de etiología estreptocócica de las faringoamigdalitis y se basan en la detección del carbohidrato específico de grupo A de la pared de *S. pyogenes*. Esta técnica presenta un alto valor predictivo positivo y negativo en población adulta, en niños se recomienda confirmar los resultados negativos con un cultivo dado el menor valor predictivo negativo en esta población.

En una reciente revisión Cochrane se estableció que esta técnica permitiría disminuir hasta un 25% la prescripción de antibióticos en la consulta ⁽¹²⁾.

Pruebas de detección de ácidos nucleicos

Desde hace algunos años existe cada vez más disponibilidad de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos en los laboratorios de microbiología clínica. Se destacan las técnicas de multiplex PCR como FilmArray (BioFire Diagnostics) con sus paneles para hemocultivos y secreciones respiratorias bajas que incluyen *S. pyogenes*. Se encuentran en desarrollo técnicas de biología molecular para el diagnóstico rápido en exudados faríngeos ⁽⁸⁾.

Tests serológicos:

El diagnóstico de las complicaciones postestreptocócicas como la FR o la GN puede ser apoyado por la detección de anticuerpos anti-estreptocócicos específicos, mientras que no es de ayuda en el diagnóstico de enfermedades agudas.

El aumento de cuatro veces los títulos es interpretado como una seroconversión y por lo tanto diagnóstico para infección pasada por *S. pyogenes*, aunque los valores pueden variar con el tiempo respecto a la infección. Los dos anticuerpos más ampliamente utilizados son el AELO (anti estreptolisina O) y anti-DNAse B. El AELO comienza a aumentar luego de una semana de la infección y llega a niveles máximos en 3 a 6 semanas, mientras que la anti-DNAse B comienza a aumentar a las 2 semanas y llega a su máximo en 6 a 8 semanas luego de la infección. Otros anticuerpos son los anti estreptoquinasa y anti hialuronidasa ⁽⁸⁾.

Tratamiento

En las infecciones de piel y tejidos blandos, consideradas profundas hay tres pilares terapéuticos: control de la fuente, fluidoterapia de reanimación y tratamiento antibiótico ^(1,2,8).

Control de la fuente: ante cualquier sospecha de infección estreptocócica profunda resulta obligatorio realizar exploración y debridación quirúrgica rápida y agresiva. Una vez se ha establecido la necrosis es necesaria una debridación amplia de la zona infectada, ya que el shock y la insuficiencia orgánica se mantendrán mientras siga habiendo tejidos desvitalizados.

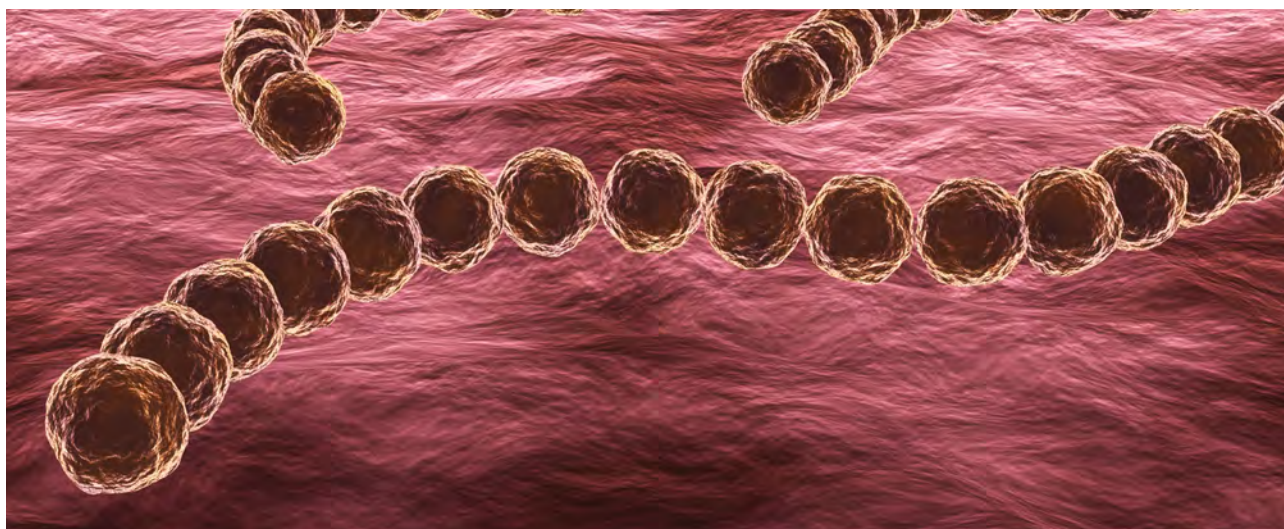
Fluidoterapia de reanimación: administración de solución cristaloide i.v. para

mantener una presión arterial media mayor de 65 mmHg.

Tratamiento antibiótico para infecciones invasivas: una vez confirmada la etiología estreptocócica, deberá administrarse penicilina y clindamicina a altas dosis. Este tratamiento se basa en:

1. Las cepas de estreptococos del grupo A siguen siendo sensibles a penicilina
2. La resistencia a la clindamicina en *S. pyogenes* es infrecuente.
3. La clindamicina logra una buena actividad en la fascitis necrotizante y en la mionecrosis.
4. La proteínas de la unión a penicilinas (PBP) no se expresan durante la fase estacionaria de *S. pyogenes*, por lo que la penicilina es menos eficaz en infecciones profundas con gran inóculo bacteriano.
5. La clindamicina suprime la producción de las exotoxinas y la proteína M en *S. pyogenes*.
6. La clindamicina suprime la producción de citocinas por los monocitos.

En nuestro medio existen escasas publicaciones sobre la sensibilidad antibiótica de *S. pyogenes*. Como en los reportes internacionales la sensibilidad a penicilina se mantiene en todos los casos, pero son cada vez más frecuentes aislamientos con resistencia a macrólidos y clindamicina⁽¹³⁾.



Bibliografía

1. Bisno A., Steven D. *Streptococcus pyogenes*. 20182. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas, principios y práctica. 7ma edición. Capítulo 198: 2597-2614.
2. Kanwal S, Vaitla P. *Streptococcus Pyogenes*. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32119415.
3. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. 2022 Oct 30 [updated 2022 Nov 7]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 19. PMID: 36479764.
4. Tyrrell GJ, Bell C, Bill L, Fathima S. Increasing Incidence of Invasive Group A Streptococcus Disease in First Nations Population, Alberta, Canada, 2003-2017. *Emerg Infect Dis*. 2021 Feb;27(2):443-451. doi: 10.3201/eid2702.201945. PMID: 33496247; PMCID: PMC7853581.
5. Wright C. M., Moorin R., Pearson G., Dyer J. R., Carapetis J. R., Manning L. Increasing incidence of invasive group A streptococcal disease in Western Australia, particularly among Indigenous people. *The Medical Journal of Australia*. 2021 July;215(1):36-41.
6. Vilhonen J., Vuopio J., Vahlberg T., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Rantakokko-Jalava K., Oksi J. Group A streptococcal bacteremias in Southwest Finland 2007-2018: epidemiology and role of infectious diseases consultation in antibiotic treatment selection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;39(7):1339-1348.
7. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Nota informativa: casos de enfermedades causadas por estreptococos del grupo A en Uruguay. 19 de diciembre de 2022, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2022.
8. Stevens DL., Bryant AE. *Streptococcus pyogenes* Impetigo, Erysipelas, and Cellulitis. 2022 Sep 7 [updated 2022 Oct 4]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 23. PMID: 36479753.
9. Stevens DL, Bryant AE. Severe *Streptococcus pyogenes* Infections. 2022 Sep 7 [updated 2022 Oct 4]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 24. PMID: 36479775.
10. Collin, S., Mason, E., Fountain, H., Casale, E., Gerver, S., Chalker, V., & Lamagni, T. (2022). Invasive pyogenic streptococcal and SARS-CoV-2 infection in England during the COVID-19 pandemic. *21st Lancefield International Symposium for Streptococci and Streptococcal Diseases 2022 - A Marcus Wallenberg Symposium*, (p. 418). Stockholm.
11. Spellerberg B; Brandt C. (2015). "Streptococcus" . In J. H. Jorgensen, K. C. Carroll, G. Funke, M. A. Pfaller, M. L. Landry, S. S. Richter; D. W. Warnock (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (11th ed., Vol. 1, pp. 383-402). ASM Press. <https://doi.org/10.1128/9781555817381>.
12. Cohen J. F., Pauchard J.-Y., Hjelm N., Cohen R., Chalumeau M. Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 June 4;6(6):CD012431.
13. Vomero A, García-Gabarrot, G, Cedrés L, Motta I, Algorta G, Pérez MC. Enfermedades invasoras por *Streptococcus pyogenes* en población pediátrica. *Caracterización clínico-molecular 2014-2020. Rev Chilena Infectol* 2022; 39 (5): 542-550.



📍 Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Piso 16. Av. Italia, S/N.
Montevideo, 11600. Uruguay.

✉️ clinfec@fmed.edu.uy

☎️ +598 2 4876981

🐦 @Infectologia_uy

📘 /infectologia.edu.uy

🌐 www.infectologia.edu.uy



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina