



***STREPTOCOCCUS PYOGENES*: REEMERGIENDO CON RENOVADA VIRULENCIA**

OSVALDO F. TEGLIA*

El *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus beta Hemolitico* del grupo A); también llamado GAS por su siglas en inglés (Grup A Strep.) o *Strep. pyogenes*; es un germen responsable de una variedad de enfermedades infecciosas comunes en los seres humanos, particularmente no invasivas y de la vía aérea superior o la piel. **En los últimos años está íreemergiendo como una nueva amenaza para la salud publica mundial a través de sus formas invasivas.**

GAS es un coco gram-positivo, beta-hemolítico en cadenas, que habita en la faringe del ser humano y se transmite a través de las gotas que se expelen al hablar, toser, estornudar; desde personas enfermas o portadoras, y más raramente por contacto directo con heridas infectadas. **La inexistencia de una efectiva vacuna ha hecho de que las infecciones por GAS permanezcan imperturbables a lo largo del tiempo.** Estas incluyen faringoamigdalitis e infecciones de piel y tejidos blandos como impétigo, celulitis y escarlatina. *S. pyogenes* causa entre el 5 y el 30% de los casos de anginas en niños; particularmente entre los 5 y 15 años de edad.

En ocasiones puede desencadenar infecciones invasivas graves. Estas infecciones invasivas son la fascitis necrotizante y el síndrome de shock tóxico (TSS por sus

siglas en inglés; toxic shock syndrome o SST: síndrome de shock toxico estreptocócico).^{1,2}

Tras una alerta emitida en diciembre de 2022 por un aumento de casos de infecciones estreptococcicas severas, el Ministerio de Salud de la Nación incorporo a *Strep. pyogenes* como evento de notificación obligatoria a nivel nacional. **Hasta el 6 de noviembre de 2023 se notificaron 487 infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en todo el país.**³ 78 de las mismas fueron fatales; es decir el 16%. El 49,5% de los pacientes reportados tenían menos de 16 años, distribuyéndose el resto en todos los grupos de edad, en tanto el 38,5% de los casos fatales correspondieron a menores de 16 años.³ En este contexto de aparente aumento de infecciones estreptococcicas severas, en octubre de 2023 se notificó un brote de escarlatina en una Institución educativa de nuestra ciudad, ninguno de los afectados requirió hospitalización y todos evolucionaron favorablemente.

El aumento de casos invasivos parece ostensible y genera incertidumbre en la población. Durante todo el 2022 hubo 75 infecciones severas por *Streptococcus pyogenes* en nuestro país, en tanto que entre los años 2017 y 2022 se notificaron 228 casos. A nivel mundial; dicho incremento; esta lejos de constituirse en una novedad.

* Médico Especialista en Clínica Médica y Enfermedades Infecciosas. Profesor de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral.

E mail: oteglia_ext@austral.edu.ar
ofteglia@gmail.com

En 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó sobre más casos de infecciones invasivas por *Strep. pyogenes* en Francia, Irlanda, Países Bajos, Suecia y Reino Unido, y existen reportes en la literatura que vienen predicando un crecimiento de infecciones invasivas por GAS desde hace ya varios años.

Las causas de esta aparente amenaza aún deben dilucidarse y se sospechan varios factores que parecen ocasionarla. Por un lado los confinamientos y el distanciamiento social por el COVID-19 (entre 2020 y 2022) redujeron las infecciones respiratorias en general y tal vez aminoraron la inmunidad contra *S. pyogenes* generando más susceptibles. **Algunos autores, hablan de la explosión global de nuevas variantes hipervirulentas de *Strep. pyogenes*.**⁴

Se estima la ocurrencia de 700 millones de infecciones por *Streptococcus* beta H. del Grupo A por año, entre las cuales 1.8 millones son infecciones severas, invasivas, **con una mortalidad asociada del 25% para fascitis necrotizante y el 36 % para el síndrome de shock tóxico estreptocócico.** Estas infecciones invasivas producen 500.000 muertes por año en todo el mundo; con un rango de incidencia de 2-3/100.000 habitantes por año; existiendo consenso de su incremento en años recientes.⁵

El principal factor de virulencia que posee esta bacteria es la proteína M, codificada por el gen emm. Esta proteína facilita la adhesión de la bacteria a las células del huésped e interfiere con la respuesta inmunológica, evadiendo su identificación por parte del complemento y así evitando la fagocitosis. También interviene en su patogenicidad la producción de piro exotoxinas; sobre todo A y B; y más recientemente se han identificado otro tipo de exotoxinas denominadas superantígenos estreptocócicos (SSA o SAB). **Todas estas sustancias activan directamente el sistema inmune, desencadenando la producción de citoquinas y muchas veces disparando de forma descontrolada la cascada inflamatoria que conduce al síndrome de shock tóxico.**⁶

El extremo N-terminal del gen emm es hipervariable. Las modificaciones que experimenta diferencian distintos subtipos de *Streptococcus pyogenes*, confiriéndole especificidad a múltiples linajes. **Algunos serotipos se distinguen por su asociación con formas clínicas invasivas.**⁶

A través de la secuenciación de los genes "emm" ha sido posible clasificar al *Strep. pyogenes* de acuerdo al tipo de proteína M que posee, identificándose "cien-

tos de tipos de proteínas M" diferentes y distintos polimorfismos del gen emm que originan además diversos subtipos.^{7,8} Los distintos tipos y subtipos de proteína M (gen emm) se han correlacionado con diferentes grados de enfermedad estreptocócica. Las infecciones invasivas son causadas principalmente por los subtipos 1, 3, 12, 28, 81, 89, y 90,⁹ siendo emm1 la más frecuentemente ligada al Síndrome de Shock Tóxico Estreptocócico, Emm 28 a Sepsis Puerperal Estreptococcica, y emm 81 es más prevalente en hombres con infecciones severas de piel y partes blandas.^{7,9} **La distribución de los tipos de emm descrita difiere significativamente entre enfermedad invasiva y no invasiva.**⁷

Ciertas toxinas estreptococcicas producen una enfermedad exantemática generalizada que se conoce con el nombre de escarlatina o fiebre escarlata, referenciando el aspecto de la piel con un eritema intenso. El resurgimiento de la escarlatina plantea también una nueva amenaza para la salud pública mundial. La capacidad del *Streptococcus pyogenes* serotipo M12 (emm12) del noreste de Asia para causar escarlatina, se ha visto es superior a otros serotipos y correlacionado epidemiológicamente con la presencia de nuevos profagos, tal el caso del profago Φ HKU.vir que codifica los superantígenos secretados SSA y SpeC y el ADNasa Spd1.⁴ Estos superantígenos estreptocócicos actúan sinérgicamente para facilitar la colonización nasofaríngea en animales de laboratorio y parecen desempeñar un papel clave en la vía evolutiva que conducirá a la aparición de cepas más virulentas, constituyéndose en un mecanismo de injuria extra en el huésped, ya que resisten a la destrucción de neutrófilos.^{4,10,11} **La colonización mejorada, impulsada por estas exotoxinas, proporciona una hipótesis basada en evidencia para el resurgimiento de la escarlatina a nivel mundial.**

Las cepas de GAS portadoras de superantígenos también están siendo vinculadas con resistencia a las drogas utilizadas en el tratamiento de estas infecciones. La mayoría de los clones de GAS emm 12 de los brotes de escarlatina en el noreste de Asia portan los superantígenos SSA y SpeC y la DNasa Spd1, que codifican resistencia a la tetraciclina y a los macrólidos. Se ha demostrado resistencia a macrólidos en casos de escarlatina por GAS emm 12 y con la eritromicina podría inducirse la expresión genética de linajes hipervirulentos.^{12,13}

Durante el presente año, el Instituto Malbrán emitió dos informes con respecto a la situación de *Strep. pyogenes* en Argentina; publicados en el Boletín Epi-

demiológico Nacional. El segundo de ellos (agosto de 2023) da cuenta de la existencia de los primeros tres aislamientos del linaje hipertoxigénico M1UK— **el cual ha tenido una veloz expansión en otros países y se ha relacionado con el incremento de casos de escarlatina e infecciones invasivas**, así como de un conglomerado de siete aislamientos de SP M1 (distinto de M1UK y de M1DK) que han adquirido un elemento genético móvil que codifica la toxina superantigénica SpeC.³

Conclusión

La genética del GAS parece justificar sus comportamientos patogénicos, epidemiológicos, y también una mayor portación. La secuenciación genómica ante las infecciones invasivas, debería ser hoy ineludible.

El adecuado manejo de la angina estreptocócica y la escarlatina constituyen pilares insoslayables para prevenir la ocurrencia de infecciones invasivas estreptocócicas y esto se inicia con la recomendación a nuestros pacientes que ante la presencia de algunos de los síntomas compatibles con infección por *Strep. pyogenes* no se automediquen con antibióticos y realicen una consulta médica para tener diagnóstico oportuno y tratamiento apropiado.

Los médicos no deberíamos olvidar que la penicilina sigue siendo el tratamiento de primera elección para la faringitis estreptocócica, práctica muchas veces sorteada

indebidamente ante el auge y los potenciales beneficios de los macrólidos. **El stress del tratamiento con macrólidos podría influir en la regulación y acelerar las toxinas codificadas por profagos.**

No pocas veces nos resultará difícil distinguir entre una faringitis estreptocócica y una viral, en tales casos lo recomendado es recurrir al diagnóstico bacteriológico de certeza de la faringitis "antes de iniciar el tratamiento antibiótico"; a través del test del latex y/o el cultivo de material de exudado de fauces. **El tratamiento de la angina estreptocócica siempre debe incluir penicilina o derivados, de no mediar contraindicación por alergia severa a alguno de estos fármacos.**

Por estos días, las infecciones invasivas por *Strep. pyogenes* se yerguen de manera explosiva y alarman a la comunidad. Los médicos tenemos que conferir tranquilidad a través de una medicina de evidencias, tratando por todos los medios que con nuestro certero accionar demos en la diana del blanco aristotélico, con la "flecha en su justo medio"; como lo exige todo buen acto médico.

Palabras claves:

Infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*.

Angina estreptococcica.

Streptococcus beta Hemolitico del grupo A.

Bibliografía

1. M. Meehan et al. Epidemiology of an upsurge of invasive group A streptococcal infections in Ireland, 2012–2015. *Journal of Infection* 77 183–190, 2018.
2. Walker MJ , Barnett TC , McArthur JD , y col. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A streptococcus. *Clin Microbiol Rev*; 27 (2):264–301, 2014.
3. Ministerio de Salud (2023). Comunicación Epidemiológica- Actualización de la situación de *S. pyogenes* en Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-informa-la-situacion-epidemiologica-de-streptococcus-pyogenes>.
4. Prophage exotoxins enhance colonization fitness in epidemic scarlet fever-causing *Streptococcus pyogenes*. Stephan Brouwer, Timothy C. Barnett, Diane Ly y col. *NATURE COMMUNICATIONS* | (2020) 11:5018 | <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18700-5> | www.nature.com/naturecommunication.
5. Ikebe T, Tominaga K., Shima T., y col. Increased prevalence of group A streptococcus isolates in streptococcal toxic shock syndrome cases in Japan from 2010 to 2012. *Epidemiol Infect* 143: 864–72, 2015.
6. S. Okamoto and S. Nagase. Pathogenic mechanisms of invasive group A *Streptococcus* infections by influenza virus–group A *Streptococcus* superinfection. *Microbiol Immunol*; 62: 141–149, 2018.
7. Darenberg et al. Molecular and Clinical Characteristics of Invasive Group A Streptococcal Infection in Sweden. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:450–8.
8. Li Z, Sakota V, Jackson D, Franklin AR, Beall B. Array of

- M protein gene subtypes in 1064 recent invasive group A streptococcus isolates recovered from the active bacterial core surveillance. *J Infect Dis*; 188:1587–92, 2003.
9. Lamagni T, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalen C. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* associated disease in Europe. *Euro Surveill*; 10:179–84, 2005.
 10. Turner, C. E. et al. Scarlet fever upsurge in England and molecular-genetic analysis in North-West London, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 1075–1078, 2016.
 11. Chalker, V. et al. Genome analysis following a national increase in scarlet fever in England 2014. *BMC Genomics* 18, 224, 2017.
 12. Tse, H. et al. Molecular characterization of the 2011 Hong Kong scarlet fever outbreak. *J. Infect. Dis.* 206, 341–351, 2012.
 13. You, Y. et al. Scarlet fever epidemic in China caused by *Streptococcus pyogenes* serotype M12: epidemiologic and molecular analysis. *EBioMedicine* 28, 128–135, 2018.