

Enfermedad pediátrica por estreptococo del grupo A. Revisión narrativa del estado actual

Pediatric group A Streptococcal disease. Narrative review of the current status

Celia Baeza Céspedes,* Leticia Martínez Campos*‡

* Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil Princesa Leonor, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería.

‡ Grupo de Trabajo de Infecciones Bacterianas de la Sociedad Española de Infectología pediátrica (GTIB-SEIP).

RESUMEN

Tras la pandemia SARS-CoV-2 hemos asistido a una alarma que indicaba el aumento de enfermedad invasiva por estreptococo del grupo A (SGA) y desde SEIP se puso en funcionamiento una red de investigación (PedGAS-net) para estudiar estas infecciones. Por otra parte, dada la carga importante de enfermedad ocasionada por SGA, hay iniciativas promovidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el estudio e investigación de vacunas aplicables a todas las poblaciones. Finalmente, en 2020 se describe una cepa con susceptibilidad disminuida a penicilina, lo que significaría una emergencia de un mecanismo de resistencia nuevo con implicaciones importantes. El objeto de esta revisión es actualizar el conocimiento de la enfermedad por SGA.

Palabras clave: estreptococo grupo A, enfermedad bacteriana invasiva, SGA, estreptococo grupo A invasivo, *Streptococcus pyogenes* factores de virulencia.

ABSTRACT

After the SARS-CoV-2 pandemic, we have witnessed an alarm indicating the increase in invasive group A streptococcus disease and SEIP launched a research network (PedGAS-net) to study these infections. On the other hand, given the significant burden of disease caused by GHG, there are initiatives promoted by the WHO for the study and research of vaccines applicable to all populations. Finally, in 2020, a strain with decreased susceptibility to penicillin was described, which would mean the emergence of a new resistance mechanism with important implications. The purpose of this review is to update knowledge of GAS disease.

Keywords: group A Streptococcus infection, invasive bacterial infection, GAS, invasive group A Streptococcus, Streptococcus pyogenes virulence factors.

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pyogenes* o estreptococo del grupo A (SGA) ocasiona infecciones con importante morbilidad y mortalidad infantil, principalmente en los países menos desarrollados,¹ con un número estimado de muertes anuales que supera las 500,000. A pesar de causar enfermedades frecuentes como faringoamigdalitis (más de 600 millones de casos/año) o impétigo, tiene un complejo mecanismo de invasividad y evasión del sistema inmune que puede convertirlo en un patógeno muy virulento en huéspedes con o

sin factores de riesgo de infección, además es capaz de desencadenar diferentes enfermedades inmunes, como glomerulonefritis o fiebre reumática.

Esta complejidad, sumada a la amplia variabilidad antigénica, lo convierte en un microorganismo cuya prevención con vacunas no es simple, aunque en los últimos años se están realizando avances importantes en este sentido.²

Realizamos esta revisión narrativa con el propósito de actualizar la epidemiología, patogénesis, tratamiento y prevención de las infecciones por SGA.

Citar como: Baeza CC, Martínez CL. Enfermedad pediátrica por estreptococo del grupo A. Revisión narrativa del estado actual. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (1): 8-25. <https://dx.doi.org/10.35366/115481>

Recibido: 10-01-2024. Aceptado: 26-01-2024.



EPIDEMIOLOGÍA

En una revisión del 2005,¹ la muerte por enfermedad invasiva por SGA (EISGA) se estimó en más de 160,000/año, además de que 30 millones de personas viven con fiebre reumática, con la mayor carga en los países de ingresos bajos y medianos y las comunidades indígenas desatendidas en algunos países de ingresos altos.³ En las últimas décadas la tasa de mortalidad oscila entre 3.6 y 8.3%,⁴ relacionada principalmente con fascitis necrosante y síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS, por sus siglas en inglés).⁵

No obstante, la epidemiología de las infecciones por SGA y de EISGA pueden ser subestimadas, dado que en la mayoría de países no existe un sistema de vigilancia continuo al no ser enfermedades de declaración obligatoria (EDO)^{6,7} y los datos de los países de menos recursos son limitados.^{1,8}

La vigilancia epidemiológica del SGA se ha intentado promover con diferentes redes de notificación, como la red SPIGAS (*Spanish Surveillance Program for Invasive Infection by GAS*) en España, comenzada en 1994;⁹ el Strep-EUR O⁶ (comenzando en 2002, de mano de 11 países, para vigilancia de enfermedad EISGA); o, más recientemente, PedGAS-net, una red multicéntrica promovida desde SEIP para estudiar las infecciones invasivas por estreptococo del grupo A en menores de 16 años en España.¹⁰

De acuerdo con los datos publicados, a partir del 2012-2013 hubo un aumento de EISGA en países desarrollados con una incidencia de entre 0.4-4.8/100,000 personas/año,^{4-6,9,11} siendo más frecuente en edades extremas de la vida. En Estados Unidos la incidencia se encuentra en 3.54/100,000 personas/año, con una tasa de mortalidad en la población infantil entre 0-14%.^{6,12} Esta incidencia aumenta en los países en vías de desarrollo, hasta 75 por 100,000, dándose también mayor número de casos de secuelas no supurativas como la cardiopatía reumática.^{1,3,4,13,14}

Durante los años de la pandemia por SARS-CoV-2 hubo un descenso brusco de estas infecciones. Sin embargo, se está observando un incremento de EISGA en la población pediátrica desde invierno de 2022.^{13,15-19} Dado que en Reino Unido las infecciones por SGA son de declaración obligatoria, en noviembre de 2022 se notificó un aumento de 28% de estas patologías.¹⁶ Esto hizo saltar las alarmas por parte de organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *European Centre for*

Disease Prevention and Control (ECDC)¹⁷ y la *Pan American Health Organization* (PAHO). Este aumento de EISGA, especialmente en menores de 10 años, comenzó a notificarse en diferentes países de altos recursos.^{13,15,19-21} En la red española PedGAS, esta tendencia de aumento de casos entre noviembre y diciembre de 2022 también se corroboró, junto con un descenso de las mismas en la época de la pandemia SARS-CoV-2 (*Figura 1*).²²

El hecho de que este aumento de incidencia sea generalizado puede ser multifactorial, relacionado con una menor exposición a los SGA y otras infecciones durante la pandemia por SARS-CoV-2, debido al distanciamiento físico, medidas de barrera como las mascarillas y aumento del lavado de manos, reduciendo la exposición y la sensibilidad del sistema inmunológico,^{16,21,23} o la circulación de virus como influenza que puedan facilitar la infección por SGA^{24,25} o también a la emergencia y circulación de cepas toxigénicas.^{19,20,26-28}

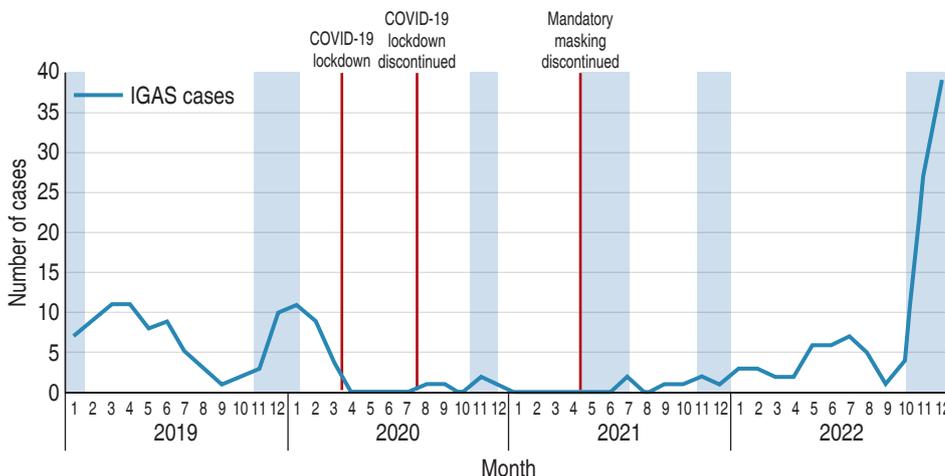
La mayoría de las EISGA estudiadas corresponden a infecciones de adquisición comunitaria en pacientes sin comorbilidad o factores de riesgo. Como antecedentes se encuentran la faringoamigdalitis por *S. pyogenes*, intervenciones quirúrgicas, presencia de soluciones de continuidad, o cuadro de varicela en la semana previa.^{5,10,13,17} Sin embargo, la cobertura vacunal frente al virus de varicela zóster (VVZZ) ha hecho que disminuya drásticamente.⁶ También se ha visto relación con la infección por influenza A, produciendo predisposición para las EISGA, especialmente neumonía con empiema.^{17-19,25} En Reino Unido han evaluado el programa de vacunación frente a influenza (vacuna viva atenuada intranasal pediátrica contra influenza [LAIV]) y su impacto en las infecciones por SGA (incluidas las EISGA), se ha observado una reducción relativa en la tasa de incidencia de infección por EGA en las zonas donde se instauró el programa LAIV, lo que apoya esta relación y refuerza la importancia de la vacunación en la población pediátrica.^{17,18}

La prevalencia de EISGA es similar en varones que en mujeres,^{9,16} siendo más predisuestas las edades extremas (menores de cuatro años y mayores de 75 años).^{4,9} La mediana de edad en la población pediátrica es de cinco años, rango entre dos y nueve.^{29,30}

Se han descrito tendencias estacionales con una alta incidencia de EISGA en invierno y principios de primavera, y suele cursar por brotes.^{4,14,17}

Figura 1:

Distribución mensual de la enfermedad estreptocócica invasiva del grupo A en niños en España entre 2019 y 2022 (PedGAS). Las líneas rojas indican cambios en las medidas de salud pública para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2. El área sombreada en azul indica epidemias de virus respiratorio sincicial en España. Tomado de: Cobo-Vázquez E et al.²²



Se ha relacionado la presencia de neumonía, PCR elevada, menor edad y fascitis necrosante con más necesidad de ingresos a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).^{6,11} En un estudio reciente¹⁹ realizado entre los años 2018 y 2023, tomando como población las UCIP en Francia, se ha descrito un aumento de cuatro a cinco veces de las infecciones por SGA que requirieron ingreso en UCI, con mayor tasa de STSS después de la pandemia SARS-CoV-2, sin un aumento significativo en la tasa de mortalidad.

MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA

Streptococcus pyogenes es un coco grampositivo que se dispone en cadenas que se clasifican, por la presencia de carbohidratos específicos, en el grupo A de Lancefield (SGA). Son bacterias anaerobias facultativas de crecimiento rápido en colonias grandes que producen hemólisis tipo beta en agar sangre. Bioquímicamente se les identifica por ser catalasa negativos, PYR positivo y bacitracina sensible.³¹ Poseen proteínas específicas (proteína M) en la pared celular que los clasifica, en función de la secuencia del extremo 5' del gen que codifica (*emm*) en más de 240 genotipos y de 1,000 subtipos^{5,32,33} con afinidad de tejido y virulencia específica (Tabla 1).

La infección por SGA es un proceso complejo y multifactorial que incluye, además de la diferente virulencia cepa específica, la capacidad de adherirse a los tejidos y penetrar en el organismo produciendo enfermedades invasivas, la producción de toxinas y enzimas que causan destrucción tisular y reaccio-

nes hiperinflamatorias,^{34,35} así como a los múltiples mecanismos que posee para evadir la inmunidad innata.^{12,36,37} Los factores de virulencia de SGA implican tanto a su estructura como a la producción de proteínas (Tabla 2).^{34,38}

FACTORES DE VIRULENCIA DE SUPERFICIE

Proteína M. La proteína M es una proteína fibrilar dimérica en espiral que se extiende desde la pared celular bacteriana. Consiste en un terminal carboxilo conservado que confiere la unión covalente de la proteína M a la pared celular y un terminal N hipervariable expuesto a la superficie que contiene los 50 aminoácidos que definen el tipo M, que exhibe una considerable diversidad antigénica.³² Esta variabilidad genética también es importante en la virulencia, en función de la proteína M que exprese (crucial en la adherencia), así como del trofismo tisular de las cepas. Entre sus efectos inmunomoduladores, recluta plasminógenos y fibrinógenos, confiriendo resistencia a la inmunidad innata y adaptativa del huésped.^{12,37} También promueve la muerte celular programada en los macrófagos al inducir al inflamósoma NLRP3, con secreción de las citocinas proinflamatorias interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-18. Por otra parte, las proteínas M contribuyen a la colonización del huésped a través de la interacción adhesiva con receptores de células epiteliales (CD46) y los glicanos de la superficie celular con diferencias serotipo específicas.³⁷

Cápsula ácido hialurónico. La cápsula de ácido hialurónico (unidades disacáridas repetidas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina) le confiere la

Tabla 1: Espectro de enfermedad por SGA y *emm* asociados.

Tipo de infección	Enfermedad	Síntomas y signos	<i>emm</i> asociados
Superficial	Faringitis	Odinofagia, fiebre, hipertrofia amigdalар con exudado, petequias palatinas, adenitis cervical anterior	1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 14, 17, 19, 24, 28, 75, 89
	Escarlatina	Fiebre, erupción maculopapular rugosa, faringitis exudativa, «lengua de fresa»	1, 3, 4, 12
	Impétigo	Exantema vesiculo-costroso (costras melicéricas) y extremidades	33, 41, 42, 52, 53, 70
Invasivas	Bacteriemia	Fiebre alta, náuseas, vómitos	1, 3, 6, 12, 28, 53, 68, 81, 89
	Celulitis	Eritema, edema, tumefacción, aumento de temperatura local, hipersensibilidad	Desconocido
	Sepsis puerperal	Fiebre, escalofríos, dolor, flujo vaginal purulento en mujeres embarazadas o en postparto reciente	1, 4, 11, 12, 13, 28
	Fascitis necrosante	Fiebre, malestar general, lesiones cutáneas dolorosa (eritema local, tumefacción, mialgias), dolor abdominal, vómitos, diarrea, destrucción de tejidos	1, 3, 28
	Síndrome de choque tóxico estreptocócico (SSTE)	Fiebre, erupción cutánea, hipotensión, fallo multiorgánico	1, 3
Secuelas	Fiebre reumática (FR)	Fiebre, poliartritis, carditis, corea, exantema (eritema marginado), nódulos subcutáneos	1, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 24, 27, 29, 30, 32, 41
	Enfermedad reumática cardíaca	Disnea, insuficiencia mitral y/o aórtica, estenosis mitral posterior	Desconocido
	Glomerulonefritis postestreptocócica	Edemas, hipertensión, hematuria, hipocomplementemia	1, 4, 12, 49, 55, 57, 60

Modificado de: Brouwer S et al.³⁷**Tabla 2: Mecanismos y factores implicados en patogenia y virulencia de SGA.**

Mecanismo virulencia	Factores implicados
Adhesión, invasión celular, diseminación tisular	Proteína M: unión del SGA a las células epiteliales (CD44, CD44), (<i>emm</i> específica) SpeB y SLS: pérdida de adhesión celular y la translocación de SGA a través de la barrera epitelial del huésped SLO y DNAasa: ruptura de barrera epitelial (poros) y muerte celular piroptótica inducida por SpeB y dependiente de gasdermina A (GSDMA) de las células epiteliales, invasión tejidos profundos
Respuesta inflamatoria	SpeB: activa respuesta inflamatoria con abundante infiltración de células inmunitarias innatas y adaptativas, (catelicidina humana LL-37, IL-8, IL-36 γ)
Evasión respuesta inmune innata	SLO, cápsula de ácido hialurónico y proteínas M: inhiben la fagocitosis y ayudan a evitar la eliminación del SGA dentro de los fagolisosomas DNAsas: degradan la columna vertebral del ADN de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), lo que permite que el SGA pueda evadirlos Spes, SLS
Evasión inmunidad adaptativa Hiperestimulación inmunidad celular	Enzimas degradadoras de igg ides, Mac-2 y endos, neutralizan anticuerpos opsonizantes IgG Superantígenos (Spes): activación excesiva del sistema inmunitario adaptativo mediante la reticulación de moléculas MHC de clase II en las células presentadoras de antígenos (APC) y receptores de células T (TCR) de forma inespecífica («tormenta de citocinas»)
Invasión y diseminación sanguínea	Complejo estreptoquinasa (SK)-plasminógeno: actividad similar a plasmina: proteólisis citocinas huésped Proteína S: unión a hematíes SLO y SLS: actividad hemolítica

morfología característica de la colonia mucóide.³⁹ Esta cápsula es estructuralmente idéntica al ácido hialurónico humano, que se encuentran en muchos tejidos corporales, incluidos los tejidos conectivos y epiteliales, por lo que contribuye a la adherencia a células epiteliales al unirse directamente a la glicoproteína CD44 de la superficie celular humana, un receptor primario del ácido hialurónico humano y camuflando así a la bacteria del sistema inmunitario del huésped. Esta unión activa las vías de señalización celular que alteran la integridad de la barrera epitelial, favoreciendo la penetración en tejidos más profundos.^{40,41} También, los SGA encapsulados resisten la lisis mediada por complemento. Sin embargo, cepas que han perdido la cápsula pueden ser también invasivas por otros mecanismos.

Proteína S. Esta proteína asociada a la superficie se une selectivamente a las membranas de los glóbulos rojos y protege a SGA contra la muerte fagocítica, proporcionando una estrategia de camuflaje inmune que podría ayudar a facilitar la supervivencia y diseminación por la sangre. En vivo, la ausencia de proteína S da lugar a una importante disminución de la virulencia, así como promueve una respuesta inmunitaria robusta y memoria inmunológica.⁴²

FACTORES DE VIRULENCIA SECRETADOS

S. pyogenes secreta una cantidad de proteínas que son cruciales en la virulencia,³⁸ dependiendo del serotipo *emm* expresado:⁴³

Proteasas. Degradación de citocinas. SGA secreta dos proteasas conocidas como proteinasa de la envoltura celular de *S. pyogenes* (SpyCEP) y peptidasa C5a (ScpA) que escinden la citocina IL-8 y el componente 5a del complemento (C5a), respectivamente. La escisión y neutralización de estas citocinas dificulta el reclutamiento y la activación de neutrófilos, claves en la inmunidad innata.^{37,44-46}

Desoxirribonucleasas. Muchos estreptococos producen desoxirribonucleasas extracelulares (DNAasas) para combatir la inmunidad del huésped. Todas las cepas de SGA secuenciadas contienen al menos una DNAasa extracelular. Se han identificado seis genes de DNAasa codificados por profagos (*sda1*, *sda2*, *spd1*, *spd3*, *spd4* y *sdn*) y dos codificados por cromosomas (*spnA* y *spdB*) en SGA. Las DNAasas inhiben la acción de los neutrófilos y producen auto-degradación del ADN bacteriano, suprimiendo así el

reconocimiento dependiente de TLR9 por parte de las células inmunitarias, siendo este un papel crítico en la enfermedad producida por SGA, ya que este es un mecanismo precoz de la inmunidad innata.^{12,36,37}

Estreptoquinasa. La estreptoquinasa (SK) es una potente proteína activadora del plasminógeno específica del ser humano que, a diferencia de otros activadores del plasminógeno, no tiene actividad enzimática intrínseca. El complejo SK-plasminógeno posee una actividad similar a la de la plasmina y es fundamental para la patogénesis de las enfermedades invasivas por SGA, ayudando a la diseminación bacteriana a través de la proteólisis de las proteínas de defensa del huésped.^{12,37}

Enzimas degradadoras de inmunoglobulinas. Para evadir la inmunidad adaptativa, el SGA secreta tres enzimas degradadoras de inmunoglobulinas, conocidas como IdeS/Mac-1, Mac-2 y EndoS, que se dirigen específicamente a los anticuerpos IgG opsonizantes, neutralizando las funciones efectoras de anticuerpos durante la infección.⁴⁷⁻⁴⁹

SpeB. Debido a su falta de especificidad se ha demostrado que esta enzima degrada un amplia gama de proteínas del huésped y bacterianas (proteínas de barrera intercelular en las uniones epiteliales, las proteínas de la matriz extracelular del huésped, factores del complemento, inmunoglobulinas y citocinas y el inhibidor de la proteasa sérica, entre otras).^{37,46} SpeB también muestra propiedades proinflamatorias al activar directamente los precursores de IL-1 β y epitelial IL-36.

Estreptolisinas y NAD glicohidrolasa. Casi todos los aislados clínicos de SGA secretan dos potentes toxinas citolíticas, la estreptolisina S (SLS) y la estreptolisina O (SLO), que causan la formación de poros en las membranas celulares eucariotas. Ambas son citotóxicas contra una amplia gama de células huésped, incluidas las células epiteliales e inmunitarias. SLS y SLO producen desde daño de los tejidos blandos, invasión tisular y evasión inmune innata hasta la activación de respuestas proinflamatorias. SLS también actúa a nivel del sistema nervioso periférico, al activar las neuronas sensoriales para producir dolor y suprimir el reclutamiento de células inmunitarias, promoviendo la supervivencia bacteriana durante la infección. En combinación, SLO y su cotoxina NADasa promueven la supervivencia intracelular del SGA y la citotoxicidad en macrófagos y células epiteliales, deterioran las defensas del huésped en estos tipos celulares. La aparición y epidemia de cepas estreptocócicas se ha asociado

con un evento de recombinación del promotor de alta actividad en el locus *NADasa-SLO* que resulta en un aumento de la expresión de las toxinas *NADasa* y *SLO50*. Esta remodelación del genoma relacionada con la recombinación se observa a menudo en aislados acapsulares, lo que sugiere que la producción de cápsulas puede ser prescindible en cepas de alta expresión de toxinas.^{12,37,38}

Superantígenos. Los superantígenos, también conocidos comúnmente como *Spes*, son potentes exotoxinas que entrecruzan la región variable de las cadenas β del receptor de células T (TCR $V\beta$) con las moléculas MHC de clase II de las células presentadoras de antígenos (APC) de una manera no específica del antígeno, lo que resulta en una amplia activación de las células T y respuestas de citocinas no controladas. Los superantígenos estreptocócicos se han implicado en el STSS y la escarlatina. Hasta la fecha, se han identificado 13 superantígenos distintos en SGA, de los cuales tres (*SpeA*, *SpeC* y *SSA*) se han relacionado con virulencia de cepas de SGA que causan escarlatina y enfermedades invasivas.^{35,50,51}

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Penicilina. *S. pyogenes* se ha mantenido característicamente susceptible a penicilina, siendo uno de los ejemplos «fenotipo susceptible esperado» (cuando más del 99% de la población de un microorganismo presenta concentraciones inhibitorias mínimas [CMI] por debajo o igual del punto de corte PK-PD susceptible), siendo la resistencia virtual o desconocida, y su detección debe dar lugar a la revisión de la identificación o de los resultados de las pruebas y, en caso de persistir, se recomienda enviar la cepa aislada a un centro de referencia.⁵² En 2020, se describieron en Estados Unidos dos aislados clínicos con enfermedad invasiva (ambos con antecedentes de infecciones invasivas por *Streptococcus spp.* y *S. aureus* y exposición reiterada a betalactámicos) de *S. pyogenes* casi idénticos con CMI para la ampicilina y amoxicilina ocho veces más altas, y para la cefotaxima tres veces mayor que para los aislados de control, lo que es consistente con un primer paso en el desarrollo de resistencia a los betalactámicos.⁵³ Se confirma la mutación en la PBP2X,⁵⁴ asociada o a un clon *emm43/PBP2x-T553K*.⁵⁵ Musser y colaboradores⁵⁶ analizaron (en una colección de 7,025 aislados clínicos intercontinentales) secuencias del genoma de *S. pyogenes* de cepas de los tipos *emm1*, *emm28* y *emm89* para identificar mutaciones que alteran los

aminoácidos en PBP2X. Encontraron 136 cepas con reemplazos de aminoácidos en PBP2X que tenían una susceptibilidad disminuida *in vitro* a algunos antibióticos betalactámicos, incluida la penicilina G, si bien no en los niveles descritos por Vanice y colegas en 2020.⁵³ Encontraron que algunas mutaciones en las PBP2X estaban presentes en múltiples cepas relacionadas clonalmente que causaban infecciones con muchos años de diferencia. Si bien es importantísimo vigilar las CMI de *S. pyogenes* para los betalactámicos y la posible emergencia de cepas con susceptibilidad disminuida,⁵⁷ penicilina y derivados siguen siendo los antibióticos de elección para SGA.⁵⁸

Macrólidos. Hay dos tipos de resistencia de SGA a macrólidos (57): bomba de eflujo activo (*MefA-MsrD*) implicados en la expulsión de macrólidos anulares de 14 y 15 átomos (fenotipo M) y modificación del sitio de unión de macrólidos, lincosamidas y estreptogramina mediada por los genes *erm* que codifican proteínas que metilan el ARNr 23S B (fenotipo MLSB). Esto da lugar a una resistencia cruzada entre estos antibióticos que puede expresarse constitutivamente (cMLSB) o ser inducible en presencia de eritromicina (iMLSB). Los genes de la metilasa que posee *S. pyogenes* incluyen el cromosómico *erm(B)*, *erm(TR)*, además del plasmídico *erm(T)*. Son genotipo *emm* dependiente (en España, la resistencia de *S. pyogenes* invasivos a eritromicina se observa en los clones *emm4*, *emm11*, *emm12* y *emm77*).^{59,60}

La resistencia a la eritromicina en *S. pyogenes* ha disminuido en España desde la década de 1990 (en un estudio de cepas invasivas del 2007 al 2020, las resistencias a eritromicina y clindamicina fue de 8.7 y 3.9%, respectivamente),⁵⁹ y el fenotipo M ha sido reemplazado gradualmente por el fenotipo MLSB. El reemplazo de fenotipos se explica principalmente por cambios en la prevalencia de *emm4*, *emm11* y *emm77*, que se asocian con los fenotipos M, cMLSB e iMLSB, respectivamente.^{9,59}

Estudios realizados en Finlandia, España e Italia han demostrado una fuerte correlación entre el uso de macrólidos y la resistencia a los mismos en SGA, pero también puede deberse a la expansión clonal de una sola cepa resistente.⁶¹

Tetraciclinas. La resistencia a la tetraciclina se debe a las proteínas de protección ribosómica codificadas por *tetM* y *tetO*. La coresistencia a la tetraciclina y a los macrólidos es habitual en *S. pyogenes*, consecuencia de la presencia de fagos, transposones, plásmidos, elementos integradores conjugativos, etcétera, que son portadores de determinantes de

resistencia para ambos grupos de antibióticos (*emm* 77 corresponsión eritromicina y tetraciclina).⁵⁹

Quinolonas. La resistencia a fluoroquinolonas de bajo nivel en el SGA se produce por mutaciones puntuales de la topoisomerasa IV (*parC* y *parE*). Las cepas de SGA con resistencia a fluoroquinolonas de alto nivel son menos frecuentes, resultado de mutaciones puntuales adicionales en los genes del ADN girasa (*gyrA* y *gyrB*). Estas mutaciones puntuales pueden adquirirse por mutación espontánea o a través de la transferencia horizontal de genes. La expansión clonal de cepas resistentes ha contribuido a un rápido aumento de las prevalencias de aislados de SGA resistentes a fluoroquinolonas en los últimos años. Por ejemplo, en España en 2005,⁶² se registró una tasa de no susceptibilidad a fluoroquinolonas del 1.9% entre cepas aisladas con aumento de 30.8% en 2007. La mayoría de las cepas no susceptibles a las fluoroquinolonas fueron cepas de SGA *emm6* y *emm75*, lo que indica una vez más la importancia de la diseminación clonal en las resistencias.

CLÍNICA

El espectro clínico de la enfermedad causada por SGA es amplio, e incluye desde infecciones leves,

invasivas hasta enfermedades inmunomediadas (*Figura 2 y Tabla 1*).⁶³⁻⁶⁷

S. pyogenes coloniza las superficies epiteliales, principalmente faringe y piel,¹² sin producir enfermedad. En el momento en el que se produce infección, los pacientes presentan más frecuentemente faringoamigdalitis o impétigo, respectivamente.^{4,6,9,17,19,30,37,68} La amigdalectomía no se recomienda únicamente con el fin de reducir la faringitis por SGA, ya que no previene de su colonización.^{12,69}

Dependiendo de la cepa y su capacidad de producir toxinas con destrucción tisular local, puede producirse una infección invasiva local, como los abscesos periamigdalinos, las otitis medias agudas con mastoiditis, linfadenitis y abscesos, celulitis, erisipela, y otras infecciones de piel y partes blandas.^{4,7,9,30}

Una vez rotas las barreras epiteliales, SGA tiene la capacidad de causar gran variedad de enfermedades invasivas (EISGA), definidas como el aislamiento del microorganismo en zonas que normalmente son estériles. Entre las EISGA, la más frecuente es la bacteriemia; otros cuadros son la sepsis, fascitis necrosante, neumonía-empiema, artritis séptica y osteomielitis.^{4,5,7,12,13,17,19,24,30,37,70-72}

Con menor frecuencia, se han descrito casos de meningitis, infecciones intraabdominales, bursitis,

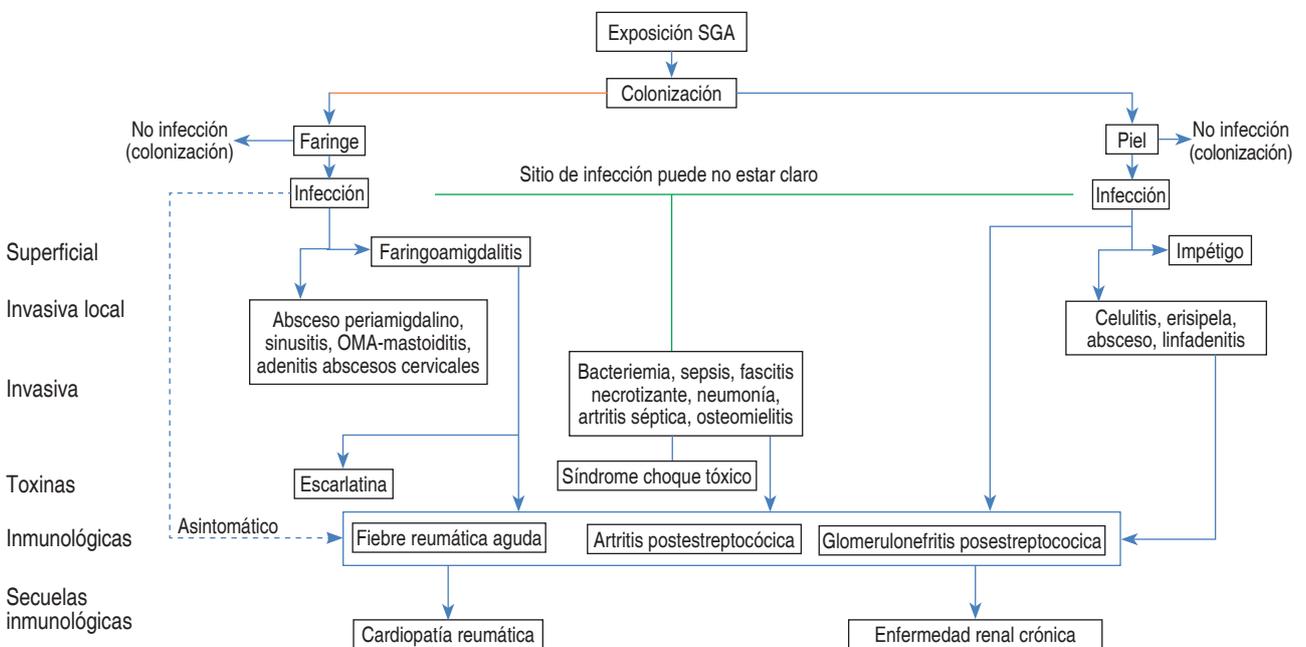


Figura 2: Espectro enfermedad SGA.

SGA = Estreptococo del grupo A. OMA = Otitis media aguda.

Modificado de: Cannon JW et al.⁶⁵

infección relacionada con catéter, endocarditis y pericarditis.^{30,37} La fascitis necrosante es una infección profunda del tejido subcutáneo que causa una rápida destrucción de la fascia y la grasa con una gran morbimortalidad. Se produce edema, trombosis y necrosis tisular, mostrando inflamación cutánea, edema y decoloración o gangrena y anestesia.⁷¹ Ante estos signos, se requiere la extirpación quirúrgica del tejido infectado lo antes posible.^{12,14} Las EISGA requieren un diagnóstico y tratamiento precoz, ya que producen alta morbimortalidad. La gravedad, y por tanto la mayor probabilidad de requerir ingreso en UCI Pediátrica, está relacionada con menor edad (lactantes), mayor leucocitosis y PCR, y presencia de neumonía con derrame y distrés respiratorio.^{6,10}

Como factores predisponentes de las EISGA, se han descrito la presencia de impétigo, traumatismo leve, pérdida de solución de continuidad o cirugía previa, infecciones virales (varicela, influenza, VRS), malas condiciones higiénicas, enfermedades cardíacas y cardiopatías congénitas, fármacos intravenosos e inmunosupresión.^{7,12,13,17,19,30,73,74}

Aparte de su capacidad invasiva local, algunos *S. pyogenes* producen potentes exotoxinas (superantígenos),^{34,37,43,45,51} que ocasionan cuadros característicos como la escarlatina y STSS:

Escarlatina. La escarlatina ya se describía en brotes durante los siglos XVII-XIX, ocasionando gran morbimortalidad en la población infantil. No es hasta 1923 cuando George y Gladys Dick descubren la etiología estreptocócica a partir de la cual se intentan elaborar sueros antitoxina y vacunas.^{50,75} Con el descubrimiento de la penicilina es que se logran controlar los brotes, aunque periódicamente se informan brotes relacionados con ciertos genotipos *emm* circulantes^{15,27,50} caracterizados por la producción de las exotoxinas SSA and SpeC, y la DNasa Spd1.^{12,43,45} Clínicamente cursa con fiebre elevada, que puede durar hasta cinco días a pesar del tratamiento antibiótico por la particularidad «pirogénica» de la toxina, faringoamigdalitis y un exantema eritematoso característico. El tratamiento es el mismo que el de la faringoamigdalitis, pero su reconocimiento precoz, así como la detección de brotes, son importantes para el manejo y no alarmar a la población.⁷⁶

Síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS). Descrito inicialmente a finales de los años 80, queda definido en 1993, por unos criterios establecidos revisados en 2010 (*Tabla 3*).^{77,78} A efectos prácticos, esto incluye a cualquier infección estrep-

tocócica que se asocia con la aparición repentina de choque e insuficiencia orgánica.⁷⁰ En estos casos, la producción de exotoxinas que funcionan como superantígenos provocan la activación de la cascada inflamatoria que lleva a fallo multiorgánico con una tasa de mortalidad de hasta 44%.^{12,34,35,37,43,51}

Debido a la presencia de SGA en el torrente sanguíneo, se produce una enfermedad multiorgánica que produce desregulación en cascada inflamatoria. El cuadro clínico inicial es muy variable, comenzando con un cuadro pseudogripal con fiebre alta, síntomas gastrointestinales al que se agrega exantema. Posteriormente cursa con hipotensión, erupción cutánea eritrodérmica, destrucción de tejidos de partes blandas, aumento de enzimas hepáticas, coagulopatía, trombocitopenia, fallo renal, choque y finalmente fallo multiorgánico.^{4,19,29,69-72,74,79,80} Sobre la asociación con influenza, se ha observado que la gravedad de las infecciones respiratorias en caso de infección bacteriana simultánea (coinfeción) o posterior (sobreinfección), suelen ser más graves (especialmente las infecciones por neumococo y SGA), con aumento de la carga bacteriana, mayor inflamación pulmonar y aumento de mortalidad.¹⁹ En el diagnóstico diferencial se incluyen el choque séptico, enfermedad de Kawasaki con choque, el síndrome de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), infecciones tropicales (tifus de los matorrales, dengue, malaria, leptospirosis y fiebre entérica) y SIMS-C posterior a SARS-CoV-2.²⁹

Otro mecanismo de enfermedad o secuela son las **inmunológicas**, se han descrito la fiebre reumática aguda, la glomerulonefritis postestreptocócica aguda y la artritis reactiva:

Fiebre reumática aguda (FRA). Es un trastorno sistémico que puede producirse tras una infección faríngea por SGA no tratada. El mecanismo patogénico involucra autoanticuerpos y células T dirigidas contra los componentes de la pared celular estreptocócica del grupo A y los antígenos cardíacos (cardiopatía valvular) o cerebrales en los ganglios basales y neuronas dopaminérgicas (corea de Sydenham).⁸¹⁻⁸³ Las principales manifestaciones son artritis (60-80%), carditis (30-45%) y/o síntomas neurológicos como corea de Sydenham (10%). Las manifestaciones menos comunes de la piel incluyen eritema marginado (2%) y nódulos subcutáneos.^{37,69} El diagnóstico se basa en los clásicos criterios de Jones, revisados en 1992⁸⁴ y

Tabla 3: Criterios para definición de caso de síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS).

A - Criterio clínico	
Hipotensión	Presión arterial sistólica menor o igual a 90 mmHg para adultos o menor al percentil quinto según la edad para niños menores de 16 años
B - Compromiso multiorgánico (dos o más de los siguientes)	
Insuficiencia renal	Creatinina mayor o igual a 2 mg/dL (mayor o igual a 177 µmol/L) para adultos o mayor o igual al doble del límite superior de lo normal para la edad. En pacientes con enfermedad renal preexistente, una elevación superior al doble del nivel basal
Coagulopatía	Plaquetas menores o iguales a 100,000/mm ³ (menor o igual a 100 × 10 ⁶ /L) o coagulación intravascular diseminada, definida por tiempos de coagulación prolongados, bajo nivel de fibrinógeno y presencia de productos de degradación de fibrina
Afectación hepática	Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa o niveles de bilirrubina total mayores o iguales al doble del límite superior de lo normal para la edad del paciente. En pacientes con enfermedad hepática preexistente, un aumento de más del doble sobre el nivel basal
Síndrome de dificultad respiratoria aguda: (SDRA)	Aparición aguda de infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia en ausencia de insuficiencia cardíaca o por evidencia de fuga capilar difusa manifestada por la aparición aguda de edema generalizado o derrames pleurales o peritoneales con hipoalbuminemia
Exantema Necrosis de tejidos blandos	Macular eritematoso generalizada, que puede descamarse Incluyendo fascitis, miositis y gangrena
Definición de caso	
Probable	Un caso que cumple con la definición de caso clínico (A + B) en ausencia de otra etiología identificada para la enfermedad y con aislamiento de SGA de un sitio no estéril
Confirmado	Un caso que cumple con la definición de caso clínico (A + B) y con aislamiento de SGA de un sitio normalmente estéril (por ejemplo, sangre o líquido cefalorraquídeo o, con menos frecuencia, líquido articular, pleural o pericárdico)
Tomado de: Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (Streptococcus pyogenes) 2010 Case Definition CDC. 2021. ⁷⁸	

revalorados en 2015, con diagnóstico ecocardiográfico de carditis (*Tabla 4*).⁸⁵

El impacto importante en la salud de cardiopatías reumáticas ha disminuido en todo el mundo en los últimos años, pero persisten altas tasas de enfermedad en algunas de las regiones más pobres del mundo.^{1,3,65,85-87}

Artritis reactiva postestreptocócica. La artritis reactiva postestreptocócica (ARPE) se refiere a una afección artrítica con antecedentes de infección por SGA que no cumple con los criterios de Jones para el diagnóstico de fiebre reumática aguda.¹² Se trata de una artritis aditiva, en lugar de migratoria, con mala respuesta a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), persistente, que cursa con reactantes de fase aguda elevados y criterios de haber cursado una infección reciente por SGA.⁸⁸⁻⁹¹

Si bien el mecanismo inmune no está totalmente dilucidado, se sugiere que FR y ARPE son entidades

diferentes.⁹¹⁻⁹⁴ Puede remitir espontáneamente, persistir meses o recurrir. El manejo incluye AINE, corticoides y seguimiento para detectar signos ecocardiográficos de carditis o la aparición de otros signos que sugieran FR.^{89,91,92}

Glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE). Ocurre con un intervalo de 1-6 semanas después de una infección estreptocócica. La presentación clínica de la GNSAP incluye hematuria, proteinuria, edema, hipertensión, niveles elevados de creatinina sérica, hipocomplementemia y malestar general. El antecedente de infección (faríngea o cutánea) por SGA y el aumento de los títulos de antígenos estreptocócicos son otros criterios diagnósticos. Si bien la patogenia no está dilucidada, se cree que es una enfermedad mediada por complejos inmunes, ya que se observan depósitos glomerulares de IgG-C3. Hay correlación entre brotes de GNAPE y circulación de ciertos sero-

tipos. Cuatro de los principales serotipos de EGA asociados a la nefritis (serotipos M1, M12, M55 y M57) producen proteínas secretoras altamente antigénicas llamadas inhibidores estreptocócicos del complemento, lo que apoya la teoría de depósitos de inmunocomplejos. El tratamiento es de sostén y el pronóstico a corto plazo en niños suele ser bueno, sin embargo, necesitan seguimiento posterior para descartar secuelas.^{12,95,96}

Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (PANDAS). En 1998, se describen 50 casos de desórdenes neuropsiquiátricos en niños relacionados con infección por SGA, definidos

como aparición de síntomas compulsivos y/o tics (Tourette), de comienzo abrupto o exacerbación de desorden previo, en edad entre tres años y la pubertad y datos de infección reciente por SGA.⁹⁷ En las primeras etapas la clínica es similar a la de la corea de Sydenham, pero sin asociación con FR.¹² Se han postulado mecanismos similares en la patogenia de ambos cuadros, con la presencia de anticuerpos antineuronales y aumento de la actividad de la proteína quinasa II dependiente de calcio/calmodulina (CaMKII).^{34,98} Dado que la relación con la infección por SGA y el desorden neuropsiquiátrico, con amplio periodo de latencia, está controvertida, se requiere más investigación al respecto.^{99,100}

Tabla 4: Criterios de Jones revisados para la clasificación de la fiebre reumática aguda (FRA).

Todos los pacientes que evidencien una infección pasada por SGA:			
Diagnóstico	Criterios		
FRA inicial	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mayores • 1 mayor + 2 menores 		
FRA recurrente	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mayores • 1 mayor y 2 menores - 3 menores 		
A. Criterios mayores			
Población de bajo riesgo*	Población con riesgo moderado o alto		
Carditis [‡]	Clínica y/o subclínica	Carditis [‡]	Clínica y/o subclínica
Artritis	Solo poliartritis	Artritis	<ul style="list-style-type: none"> • Monoartritis o poliartritis • Poliartralgias[§]
Corea		Corea	
Eritema <i>marginatum</i>		Eritema <i>marginatum</i>	
Nódulos subcutáneos		Nódulos subcutáneos	
B. Criterios menores			
Población de bajo riesgo*	Población con riesgo moderado o alto		
Poliartralgia [§]	Monoartralgia		
Fiebre ≥ 38.5 °C	Fiebre ≥ 38.5 °C		
VSG ≥ 60 mm/1ah y/o PCR ≥ 3 mg/dL [¶]	VSG ≥ 60 mm/1ah y/o PCR ≥ 3 mg/dL [¶]		
Intervalo PR prolongado, teniendo en cuenta los valores de referencia para cada edad (salvo que la carditis sea un criterio mayor)	Intervalo PR prolongado, teniendo en cuenta los valores de referencia para cada edad (salvo que la carditis sea un criterio mayor)		
<p>FRA = fiebre reumática aguda. PCR = proteína C reactiva. SGA = estreptococo del grupo A. VSG = velocidad de sedimentación glomerular.</p> <p>* Población de bajo riesgo es aquella con una incidencia de FRA ≤ 2 por 100,000 niños en edad escolar o con una prevalencia de enfermedad cardiaca reumática en toda la población ≤ 1 por 1,000 habitantes y año.</p> <p>‡ Carditis subclínica se refiere a la valvulitis ecocardiográfica estrictamente definida.</p> <p>§ La poliartralgia sólo puede ser considerada un criterio mayor en la población con riesgo moderado o alto y tras haber excluido otras causas. Como en versiones anteriores de estos criterios, el eritema <i>marginatum</i> y los nódulos subcutáneos no suelen estar presentes como los únicos criterios mayores. Las manifestaciones articulares solo pueden ser considerados como criterios mayores o menores, pero nunca como ambos en el mismo paciente.</p> <p>¶ El valor de la PCR debe ser mayor del límite de referencia del laboratorio local. Como el valor de la VSG varía durante el curso de la enfermedad, se debe valorar el valor pico de VSG.</p> <p>Modificado de: Gewitz et al.⁹⁵</p>			

S. PYOGENES: DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Métodos de detección directa

Test rápidos de detección de antígenos (TDRA).

Con diferentes metodologías (aglutinación, inmunoenzimáticos), se basan en la detección del carbohidrato A. Ampliamente utilizados a pie de cama para el diagnóstico de faringitis estreptocócica, presentan una sensibilidad variable (58-96%), dependiendo mucho de la calidad de la muestra. Suelen tener especificidad, si bien puede haber falsos positivos (infección reciente SGA, colonización SGA).¹⁰¹

Detección de ácidos nucleicos (NAAT). En muestras faríngeas presentan alta sensibilidad y especificidad (89-95% y 98-100%, respectivamente), tienen el inconveniente de que pueden detectar colonizaciones o infecciones pasadas.^{102,103}

Existen técnicas desarrolladas para diagnóstico rápido junto con detección de otros patógenos con uso en aumento. También existen pruebas de detección de ácidos nucleicos directamente de los frascos de hemocultivos positivos y de los líquidos articulares, que disminuyen el tiempo de respuesta del laboratorio.¹⁰⁴

Cultivo. Anaerobios facultativos, crecen bien en agar sangre (si bien hay medios selectivos que inhiben crecimiento de otros estreptococos), producen una hemólisis característica tipo Beta. Las cepas con cápsula de ácido hialurónico poseen una estructura mucosa particular. La identificación convencional comprende la identificación antigénica (*Lancefield*) como SGA, el test PYR y la sensibilidad a bacitracina, si bien los métodos automatizados y MALDI TOF están sustituyendo esta forma de identificación.³¹

Tipado. Se ha establecido un sistema de serotipado molecular basado en las variaciones de la secuencia de nucleótidos que codifican los aminoterminales de las proteínas M (*emm*), que se utiliza en laboratorios de referencia con fines epidemiológicos.¹⁰⁵

Serología. Utilizada principalmente para establecer una infección pasada por SGA en las enfermedades inmunes postestreptocócicas. Los anticuerpos más utilizados para el diagnóstico de enfermedades postestreptocócicas son la antiestreptolisina O y la anti-DNasa B.

Los niveles de anticuerpos contra la estreptolisina O (ASLO) comienzan a aumentar después de una semana de la infección faríngea y alcanzan niveles

máximos alrededor de las tres a seis semanas de la infección. El título de ASLO aumenta sólo en 75 a 80% de las infecciones. Los límites superiores de normalidad de ASLO son de 240 a 320 en el grupo de edad pediátrica de seis a 15 años.

Los anticuerpos anti-DNasa B comienzan a aparecer dos semanas después del inicio de la infección faríngea o cutánea y es posible que no alcancen los títulos máximos hasta las seis a ocho semanas. Al igual que los títulos de ASLO, los límites superiores de la normalidad para los pacientes pediátricos (6-15 años) son mucho más altos (640). Los títulos de anti-DNasa B tienden a permanecer elevados durante más tiempo que los títulos de ASLO y siendo fiables que los de ASLO para la confirmación de una infección cutánea estreptocócica previa.^{12,31}

TRATAMIENTO

Aunque la faringitis por SGA suele ser una enfermedad autolimitada, se recomienda el tratamiento antibiótico para la mejoría de los síntomas clínicos, evitar la producción FRA, disminuir los contagios en contactos cercanos y prevenir las complicaciones supurativas (abscesos periamigdalinos, linfadenitis cervical), así como las infecciones invasivas.^{12,67,69,106}

La prescripción de antibióticos para faringitis representa aproximadamente el 5% de todo el consumo de antibióticos.¹⁰⁷ Las guías clínicas están de acuerdo en que el antibiótico de primera línea es la penicilina de espectro estrecho, y si está disponible, la penicilina V es el fármaco de elección, aunque amoxicilina es igualmente eficaz y una opción adecuada para los niños.^{106,108,109} En cuanto a la duración, la OMS considera que, dado que la reducción de la probabilidad de desarrollar FR en entornos endémicos es la única indicación clara para el tratamiento con antibióticos, deben evaluarse la prevalencia local de FR y los factores de riesgo individuales para establecer la duración del tratamiento antibiótico: en las poblaciones de alto riesgo, durante 10 días; mientras que en las de bajo riesgo, el tratamiento con antibióticos por cinco días pueden ser suficiente.

Para las alergias a betalactámicos, se indican cefalosporinas de primera generación si no es tipo I, o macrólidos (vigilando las tasas y tipos de resistencia local).^{59,60,109,110}

En las infecciones de piel y partes blandas se suelen utilizar una cobertura que incluya SGA y *S. aureus*, por lo que una cefalosporina de primera generación (cefalexina, cefadroxilo) es suficiente.^{68,111}

En las infecciones invasivas y el SSTE son importantes el reconocimiento precoz y las terapias de soporte,^{71,112} el control del foco con drenaje quirúrgico si precisa (empiemas, fascitis) el tratamiento antibiótico combinado con medidas antitoxinas e inmunomoduladores. Suelen requerir ingreso en UCIP, siendo ideal un manejo multidisciplinar (intensivistas, infectólogos, microbiólogos, farmacéuticos y cirujanos).^{13,19,29,69,71,113}

Además del betalactámico, las guías indican utilizar de forma sinérgica clindamicina o linezolid, antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica (limitando así la producción de toxinas y superantígenos con la consiguiente respuesta inflamatoria), además incluyen la capacidad de superar el «Efecto Eagle», fase estacionaria de los estreptococos donde disminuyen la expresión de PBP durante la cual la penicilina es menos efectiva.^{4,13,19,29,35,69,72,74,114-116}

Para reducir la reacción inflamatoria y la tormenta de citoquinas, también se utilizan **inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)** si bien no hay ensayos clínicos, en estudios observacionales se ha visto que mejoran la supervivencia en los pacientes con SSTE e EIGAS.^{13,19,69,72,74,79,116,117}

PREVENCIÓN

La alta carga de enfermedad y sus secuelas, sobre todo en países en desarrollo, han dado lugar a diferentes estrategias de prevención⁷³ como controlar los factores de riesgo (por ejemplo, vacunación para varicela e influenza),^{18,25} diagnóstico y tratamiento más rápidos, entre otros.⁶⁷ Pero en estudios recientes se ha observado que una estrategia basada en la inmunoprevención de infecciones faríngeas y cutáneas sería costo-efectiva.^{65,118}

VACUNAS

Los primeros ensayos en humanos de vacunación contra SGA datan de los años 60', basados en extractos puros de proteína M. De 21 niños vacunados, tres desarrollaron fiebre reumática.¹¹⁹ Debido a esto, la FDA prohibió el uso de SGA y sus productos para el desarrollo de vacunas.

Entre las dificultades para el desarrollo de la vacuna frente a SGA, aparte de la reacción inmune señalada, están la amplia variedad de serotipos, su distribución, la variación antigénica y la seguridad.^{37,120}

No es hasta el año 2004 en que un taller panel organizado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos, avaló que los antígenos SGA purificados pudiesen usarse como candidatos a la vacuna, pero el problema persiste.^{121,122}

La elevada carga de morbilidad atribuible a la SGA, distribuida a nivel mundial, hace que la vacunación sea un objetivo imperativo de salud pública mundial y así lo ha sostenido la OMS que, junto al Instituto Internacional de Vacunas (IVI) convocaron una consulta mundial en 2016 en Seúl, Corea del Sur, y se determinó establecer un grupo de trabajo sobre la vacuna SGA para coordinar la preparación de una propuesta global de vacunas con una hoja de investigación y desarrollo.^{123,124} Además, una vacuna que prevenga las infecciones faríngeas por SGA en los niños puede reducir la prescripción de antibióticos entre 32 y 87%.¹⁰⁷

Para poder contar con una vacuna eficaz en humanos, es necesaria la investigación en los factores de virulencia de SGA y las proteínas candidatas a vacuna, comprender la respuesta inmune del huésped a la infección por SGA¹²⁵ y los mecanismos de la bacteria para eludir al sistema inmune, así como comprender la dinámica y evolución de las enfermedades producidas por SGA. Por otra parte, es necesario contar con modelos animales adecuados, lo que es difícil dado que SGA es un patógeno exclusivo humano, por lo que son necesarios modelos humanos de la enfermedad para los ensayos.^{126,127}

En 2019, se establecieron dos iniciativas clave: el Consorcio Mundial de Vacunas contra el Estreptococo A (SAVAC) <https://savac.ivi.int> y la Iniciativa Australiana para la Vacuna contra el Estreptococo A (ASAVI) <https://www.asavi.org.au/>. Su objetivo principal es garantizar el desarrollo de vacunas seguras, eficaces y asequibles contra el SGA.²

En la hoja de ruta del desarrollo de la vacuna frente a SGA,¹²³ se ha determinado que la vacuna debe prevenir todas las enfermedades producidas por SGA tanto superficiales (80% de eficacia requerida), enfermedades invasivas (70%), así como sus secuela inmunes (50%); debe ser adecuada para inmunizar niños en no más de tres dosis, cubrir un 90% de los serotipos circulantes, presentar adecuada inmunogenicidad y fundamentalmente, certificar una adecuada seguridad preclínica, así como posterior a su entrada en mercado.¹²⁸

Los antígenos vacunales contra el SGA pueden dividirse en dos tipos:^{37,120,129} basados en la proteína

Tabla 5: Vacunas en desarrollo frente a SGA.

Basadas en proteína M				
Vacuna	Desarrollador	Fase desarrollo	Antígeno	Cobertura
StreptAnova (30 valente)	Dale et al. Universidad de Tennessee/Vaxent	Fase 1 completada, 2020	Región terminal N hipervariable de la proteína M para 30 serotipos de <i>S. pyogenes</i>	48% (podría ser hasta el 80% por reacciones cruzadas)
J8/S2 Combivax	Good et al. Griffith University (Australia) y University of Alberta (Canada)	Fase 1 en desarrollo	Péptido J8 de región terminal C de proteína M combinada con epítipo K4S2 de SpyCEP	37% (podría ser del 98% por reacciones cruzadas)
P*17/S2 Combivax	Good et al. Griffith University (Australia) y University of Alberta (Canada)	Fase 1 en desarrollo	Péptido P17 de región terminal C de proteína M combinada con epítipo K4S2 de SpyCEP	37% (podría ser del 98% por reacciones cruzadas)
	Guilherme et al. Universidad de San Pablo	Preclínica	55-peptido de la región terminal C de proteína M5 (C2, C3) con epítopos células B y T	23% (71% serotipos <i>emm</i> idénticos)
Antígenos diferentes de proteína M				
Combo 4	GSK Vaccines Institute for Global Health (GVGH), GSK Vaccines (Italy)	Preclínica	Carbohidrato grupo A (CGA) conjugado con CRM197 proteína carrier, SLO, SpyCEP y SpyAD	> 99%
VAX-A1	Vaxcyte (USA), basada en el trabajo del grupo de Nizet, University of California, San Diego	Preclínica	Versión modificada de CGA (poliramnosa) conjugado con el factor de virulencia SpyAD de combinado con proteínas recombinantes SLO y SPCA	> 99%
Combo-5	Walker et al. University of Queensland (Australia),	Preclínica	5 proteínas recombinantes: TF, SLO, SpyCEP, SCPA, y ADI	> 99%
TeeVax	Thomas Proft and Jacelyn Loh's group University of Auckland (New Zealand)	Preclínica	Vacuna polivalente dirigida a los antígenos T, principal componente proteico del pilli de <i>S. pyogenes</i>	> 99%

Todas tienen como adyuvante hidróxido de aluminio salvo Combo-5 que tiene *Squalene-in-water emulsion containing cholesterol* (SMQ), que es una emulsión acuosa que contiene un *toll-like* receptor 4 agonista y QS21.
Modificado de: Walkinshaw DR et al.¹²⁹

M y vacunas no basadas en la proteína M (exotoxinas como (SpyAD) (SpyCEP), la estreptolisina O, la peptidasa C5a y los antígenos basados en carbohidratos.

De las vacunas que utilizan como antígeno región terminal N hipervariable de la proteína M, la vacuna *StreptAnova* ha completado la fase 1. El problema es la baja cobertura (48% de cepas circulantes en

Estados Unidos y Europa), aunque estudios en África indican que podría aumentarse hasta el 80% por reacción cruzada.¹³⁰ Para poder tener inmunogenicidad para más serotipos, se han desarrollado vacunas contra la región conservada de la proteína M, C-terminal, que combinan antígenos de SpyCEP, en desarrollo.

Se han investigado otros antígenos de *S. pyogenes* con bajo potencial de reacción cruzada en tejidos humanos, que podrían ampliar su cobertura a un teórico 99%, de las cuales actualmente hay cuatro en desarrollo, todas en fase 1 (Tabla 5).^{36,129}

CONCLUSIONES

A pesar de la terapia antimicrobiana, SGA es una causa importante de morbimortalidad en el mundo, sobre todo en países con menos recursos y en ciertas poblaciones.³ El camino a la prevención de la enfermedad por SGA está abierto, es complejo y requerirá el esfuerzo conjunto de la industria e instituciones sanitarias de salud para poder acelerar el desarrollo y asegurar que sea efectiva en los países de bajos recursos donde la morbimortalidad es mayor.⁶⁷ Mientras tanto, es necesario contar con sistemas de registro adecuados para poder evaluar la carga de la enfermedad por SGA,^{10,24} investigación en la patogenia de la enfermedad y sus secuelas, vigilancia de la resistencia antibiótica emergente,⁵⁶⁻⁵⁹ estudios y protocolos comunes para el tratamiento de las formas invasivas severas⁷⁴ y evaluar las terapias antiinflamatorias coadyuvantes, siendo muy importante el diagnóstico precoz de estas formas severas para poder establecer un tratamiento precoz y un manejo multidisciplinar.⁷¹

REFERENCIAS

- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 685-94.
- Ajay Castro S, Dorfmueller HC. Update on the development of Group A Streptococcus vaccines | npj Vaccines. *Npj Vaccines*. 2023; 8: 135.
- Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017; 377: 713-22.
- Filleron A, Jeziorski E, Michon AL, Rodière M, Marchandin H. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 1589-1598.
- Sánchez-Encinales V, Ludwig G, Tamayo E, García-Arenzana JM, Muñoz-Almagro C, Montes M. Molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* causing invasive disease in pediatric population in Spain a 12-year study: *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38: 1168-1172.
- Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, Santos-Sebastián M del M, Hernández-Sampelayo T, Cercenado Mansilla E et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: cambios en la incidencia y factores pronósticos. *An Pediatr*. 2019; 91: 286-295.
- Vomero A, García G, Pandolfo S, Zunino C, Ambrosioni M, Algorta G et al. [Invasive *Streptococcus pyogenes* diseases 2005-2013: Pediatric Hospital Pereira Rossell Uruguay]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. 2014; 31: 729-734.
- Minodier Ph, Laporte R, Miramont S. Épidémiologie des infections à streptocoque du groupe A dans les pays en développement. *Arch Pédiatrie*. 2014; 21: S69-72.
- Villalón P, Sáez-Nieto JA, Rubio-López V, Medina-Pascual MJ, Garrido N, Carrasco G et al. Invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2021; 40: 2295-2303.
- Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carbayo T, Figueroa-Ospina L, Sanz-Santaefemia FJ, Baquero-Artigao F et al. Epidemiology and clinical features of *Streptococcus Pyogenes* bloodstream infections in children in Spain. In Review; 2023. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2530555/v1>
- González-Abad MJ, Alonso Sanz M. [Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (2011-2018): EMM-type and clinical presentation]. *An Pediatr*. 2020; 92: 351-358.
- Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 264-301.
- 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. *Child Basel Switz*. 2023; 10: 1472.
- Kanwal S, Vaitla P. *Streptococcus pyogenes*. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554528/>
- Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A *Streptococcus* infection - multi-country [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>
- Guy R, Henderson KL, Coelho J, Hughes H, Mason EL, Gerver SM et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2023; 28: 2200942.
- Increase in Invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-group-streptococcal-infections-among-children-europe-including>
- Sinnathamby MA, Warburton F, Guy R, Andrews N, Lamagni T, Watson C et al. Epidemiological Impact of the Pediatric Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) Program on Group A *Streptococcus* (GAS) Infection in England. *Open Forum Infect Dis*. 2023; 10: ofad270.
- Orieux A, Prevel R, Dumery M, Lascarrou JB, Zucman N, Reizine F et al. Invasive group A streptococcal infections requiring admission to ICU: a nationwide, multicenter, retrospective study (ISTRE study). *Crit Care Lond Engl*. 2024; 28: 4.
- Lacey JA, Bennett J, James TB, Hines BS, Chen T, Lee D et al. A worldwide population of *Streptococcus pyogenes* strains circulating among school-aged children in Auckland, New Zealand: a genomic epidemiology analysis. *Lancet Reg Health - West Pac*. 2024; 42.

- Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(23\)00282-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(23)00282-1/fulltext)
21. Golden A, Griffith A, Demczuk W, Tyrrell G, Kus J, McGeer A et al. Invasive group A streptococcal disease surveillance in Canada, 2020. *Can Commun Dis Rep.* 48: 407-414.
 22. Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C, Saavedra-Lozano J, PedGAS-net Working Group. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019-2022. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 27: 100597.
 23. Cohen PR, Rybak A, Werner A, Béchet S, Desandes R, Hassid F et al. Trends in pediatric ambulatory community acquired infections before and during COVID-19 pandemic: A prospective multicentric surveillance study in France. *Lancet Reg Health - Eur.* 2022; 22: 100497.
 24. Ramos Amador JT, Berzosa Sánchez A, Illán Ramos M. Group A *Streptococcus* invasive infection in children: Epidemiologic changes and implications. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* 2023; 36 Suppl 1: 33-36.
 25. Herrera AL, Potts R, Huber VC, Chaussee MS. Influenza enhances host susceptibility to non-pulmonary invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Virulence.* 2023; 14: 2265063.
 26. de Ceano-Vivas M, Molina Gutiérrez MÁ, Mellado-Sola I, García Sánchez P, Grandioso D, Calvo C et al. *Streptococcus pyogenes* infections in Spanish children before and after the COVID pandemic. Coming back to the previous incidence. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2024; 42 (2): 88-92.
 27. Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK, Zhi X, Turner CE, Mosavie M et al. Emergence of dominant toxigenic M1T1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: 1209-1218.
 28. Rodríguez-Ruiz JP, Lin Q, Lammens C, Smeesters PR, van Kleef-van Koeveringe S, Matheussen V et al. Increase in bloodstream infections caused by *emm1* group A *Streptococcus* correlates with emergence of toxigenic M1UK, Belgium, May 2022 to August 2023. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2023; 28: 2300422.
 29. Angurana SK, Awasthi P, K.C. S, Nallasamy K, Bansal A, Jayashree M. Clinical profile, intensive care needs, and short-term outcome of Toxic Shock Syndrome among children: A 10-year single-centre experience from north India. *Indian J Pediatr.* 2023; 90: 334-340.
 30. Zangarini L, Martiny D, Miendje Deyi VY, Hites M, Maillart E, Hainaut M et al. Incidence and clinical and microbiological features of invasive and probable invasive streptococcal group A infections in children and adults in the Brussels-Capital Region, 2005-2020. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2023; 42: 555-567.
 31. Spellerberg B, Brandt C. Laboratory diagnosis of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococci). En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations.* 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587110/>
 32. Frost HR, Guglielmini J, Duchene S, Lacey JA, Sanderson-Smith M, Steer AC et al. Promiscuous evolution of Group A streptococcal M and M-like proteins. *Microbiology.* 2023; 169: 001280.
 33. McMillan DJ, Drèze PA, Vu T, Bessen DE, Guglielmini J, Steer AC et al. Updated model of group A *Streptococcus* M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 19: E222-229.
 34. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 470-511.
 35. Wilde S, Johnson AF, LaRock CN. Playing with Fire: Proinflammatory virulence mechanisms of Group A *Streptococcus*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.704099>
 36. Wang J, Ma C, Li M, Gao X, Wu H, Dong W et al. *Streptococcus pyogenes*: Pathogenesis and the current status of vaccines. *Vaccines.* 2023; 11: 1510.
 37. 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 | Nature Reviews Microbiology. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21: 431-447.
 38. Happonen L, Collin M. Immunomodulating enzymes from *Streptococcus pyogenes*-in pathogenesis, as biotechnological tools, and as biological drugs. *Microorganisms.* 2024; 12: 200.
 39. Tamayo E, Montes M, García-Medina G, García-Arenzana JM, Pérez-Trallero E. Spread of a highly mucoid *Streptococcus pyogenes emm3/ST15* clone. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 233.
 40. Hurst JR, Shannon BA, Craig HC, Rishi A, Tufts SW, McCormick JK. The *Streptococcus pyogenes* hyaluronic acid capsule promotes experimental nasal and skin infection by preventing neutrophil-mediated clearance. *PLoS Pathog.* 2022; 18: e1011013.
 41. Wessels MR. Capsular Polysaccharide of Group A *Streptococcus*. *Microbiol Spectr.* 2019; 7.
 42. Wierzbicki IH, Campeau A, Dehaini D, Holay M, Wei X, Greene T et al. Group A streptococcal s protein utilizes red blood cells as immune camouflage and is a critical determinant for immune evasion. *Cell Rep.* 2019; 29: 2979-2989.e15.
 43. Shannon BA, McCormick JK, Schlievert PM. Toxins and superantigens of group A streptococci. *Microbiol Spectr.* 2019; 7 (1). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0054-2018. PMID: 30737912.
 44. Troese MJ, Burlet E, Cunningham MW, Alvarez K, Bentley R, Thomas N et al. Group A *Streptococcus* vaccine targeting the erythrogenic toxins SpeA and SpeB is safe and immunogenic in rabbits and does not induce antibodies associated with autoimmunity. *Vaccines.* 2023; 11: 1504.
 45. Brouwer S, Barnett TC, Ly D, Kasper KJ, De Oliveira DMP, Rivera-Hernandez T et al. Prophage exotoxins enhance colonization fitness in epidemic scarlet fever-causing *Streptococcus pyogenes*. *Nat Commun.* 2020; 11: 1-11.
 46. Nelson DC, Garbe J, Collin M. Cysteine proteinase SpeB from *Streptococcus pyogenes* - a potent modifier of immunologically important host and bacterial proteins. *Biol Chem.* 2011; 392: 1077-1088.
 47. Trastoy B, Du JJ, Cifuentes JO, Rudolph L, García-Alija M, Klontz EH et al. Mechanism of antibody-specific

- deglycosylation and immune evasion by streptococcal IgG-specific endoglycosidases. *Nat Commun.* 2023; 14: 1705.
48. Naegeli A, Bratanis E, Karlsson C, Shannon O, Kalluru R, Linder A et al. *Streptococcus pyogenes* evades adaptive immunity through specific IgG glycan hydrolysis. *J Exp Med.* 2019; 216: 1615-1629.
 49. Toledo AG, Bratanis E, Velásquez E, Chowdhury S, Olofsson B, Sorrentino JT et al. Pathogen-driven degradation of endogenous and therapeutic antibodies during streptococcal infections. *Nat Commun.* 2023; 14: 6693.
 50. Hurst JR, Brouwer S, Walker MJ, McCormick JK. Streptococcal superantigens and the return of scarlet fever. *PLoS Pathog.* 2021; 17: e1010097.
 51. Sriskandan S, Faulkner L, Hopkins P. *Streptococcus pyogenes*: Insight into the function of the streptococcal superantigens. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 12-19.
 52. Gatermann S, Das S, Dubreuil L, Giske CG, Kahlmeter G, Lina G et al. Expected phenotypes and expert rules are important complements to antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28: 764-767.
 53. Vannice KS, Ricaldi J, Nanduri S, Fang FC, Lynch JB, Bryson-Cahn C et al. *Streptococcus pyogenes* PBP2X Mutation Confers Reduced Susceptibility to β -lactam Antibiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020; 71: 201-204.
 54. Hayes A, Lacey JA, Morris JM, Davies MR, Tong SYC. Restricted sequence variation in *Streptococcus pyogenes* penicillin binding proteins. *mSphere.* 2020; 5: e00090-20.
 55. Chochua S, Metcalf B, Li Z, Mathis S, Tran T, Rivers J et al. Invasive Group A streptococcal penicillin binding protein 2x variants associated with reduced susceptibility to β -Lactam antibiotics in the United States, 2015-2021. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66: e0080222.
 56. Musser JM, Beres SB, Zhu L, Olsen RJ, Vuopio J, Hyyrylainen HL et al. Reduced *in vitro* susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to β -lactam antibiotics associated with mutations in the PBP2X gene is geographically widespread. *J Clin Microbiol.* 2020; 58: e01993-19.
 57. Yu D, Guo D, Zheng Y, Yang Y. A review of penicillin binding protein and group A *Streptococcus* with reduced- β -lactam susceptibility. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1117160.
 58. Hanage WP, Shelburne SA III. *Streptococcus pyogenes* with reduced susceptibility to β -lactams: How big an alarm bell? *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 205-206.
 59. Villalón P, Bárcena M, Medina-Pascual MJ, Garrido N, Pino-Rosa S, Carrasco G et al. National surveillance of tetracycline, erythromycin, and clindamycin resistance in invasive *Streptococcus pyogenes*: A retrospective study of the situation in Spain, 2007-2020. *Antibiot Basel Switz.* 2023; 12: 99.
 60. Berbel D, González-Díaz A, López de Egea G, Càmarà J, Ardanuy C. An overview of macrolide resistance in streptococci: Prevalence, mobile elements and dynamics. *Microorganisms.* 2022; 10: 2316.
 61. Rafei R, Al Iaali R, Osman M, Dabboussi F, Hamze M. A global snapshot on the prevalent macrolide-resistant *emm* types of Group A *Streptococcus* worldwide, their phenotypes and their resistance marker genotypes during the last two decades: A systematic review. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2022; 99: 105258.
 62. Montes M, Tamayo E, Orden B, Larruskain J, Perez-Trallero E. Prevalence and clonal characterization of *Streptococcus pyogenes* clinical isolates with reduced fluoroquinolone susceptibility in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 93-97.
 63. Parajulee P, Lee JS, Abbas K, Cannon J, Excler JL, Kim JH et al. State transitions across the Strep A disease spectrum: scoping review and evidence gaps. *BMC Infect Dis.* 2024; 24: 108.
 64. Steer AC, Danchin MH, Carapetis JR. Group A streptococcal infections in children. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43: 203-213.
 65. Cannon JW, Jack S, Wu Y, Zhang J, Baker MG, Geelhoed E et al. An economic case for a vaccine to prevent group A *Streptococcus* skin infections. *Vaccine.* 2018; 36: 6968-6978.
 66. Espadas Maciá D, Flor Macián EM, Borrás R, Poujois Gisbert S, Muñoz Bonet JI. *Streptococcus pyogenes* infection in paediatrics: from pharyngotonsillitis to invasive infections. *An Pediatr.* 2018; 88: 75-81.
 67. Cannon JW, Wyber R. Modalities of group A streptococcal prevention and treatment and their economic justification. *NPJ Vaccines.* 2023; 8: 59.
 68. Stevens DL, Bryant AE. *Streptococcus pyogenes* impetigo, erysipelas, and cellulitis. 2022. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations.* 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. Chapter 23.
 69. Johnson AF, LaRock CN. Antibiotic treatment, mechanisms for failure, and adjunctive therapies for infections by Group A *Streptococcus*. *Front Microbiol.* 2021; 12: 760255.
 70. Stevens DL, Bryant AE. Severe group A streptococcal infections. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations.* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/>
 71. Babiker A, Kadri SS. ICU management of invasive β -hemolytic streptococcal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2022; 36: 861-887.
 72. Laho D, Blumental S, Botteaux A, Smeesters PR. Invasive group A streptococcal infections: Benefit of clindamycin, intravenous immunoglobulins and secondary prophylaxis. *Front Pediatr.* 2021; 9: 697938.
 73. Avire NJ, Whiley H, Ross K. A review of *Streptococcus pyogenes*: Public Health risk factors, prevention and control. *Pathogens.* 2021; 10: 248.
 74. Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I, *ad hoc* Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2011; 170: 639-644.
 75. Martínez Campos L. Escarlatina. «La segunda enfermedad». En: Algunos aspectos de infectología pediátrica en el pasado. Cuadernos de Historia de la Pediatría Española núm. 12. Madrid: AEP 2016, 31-39. 2016. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-historia/documentos/cuadernos-historia-pediatria-espanola-n-12-algunos-aspectos-infectologia-pediatria>
 76. Herdman MT, Cordery R, Karo B, Purba AK, Begum L, Lamagni T et al. Clinical management and impact of scarlet

- fever in the modern era: findings from a cross-sectional study of cases in London, 2018-2019. *BMJ Open*. 2021; 11: e057772.
77. Breiman RF, Davis JP, Facklam RR, Gray BM, Hoge CW, Kaplan EL et al. Defining the group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome: Rationale and consensus definition. *JAMA*. 1993; 269: 390-391.
 78. Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (*Streptococcus pyogenes*) 2010 Case Definition | CDC. 2021. Disponible en: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/streptococcal-toxic-shock-syndrome-2010/>
 79. 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: e063023.
 80. Garancini N, Ricci G, Ghezzi M, Tommasi P, Zunica F, Mandelli A et al. Invasive group A streptococcal infections: are we facing a new outbreak? A case series with the experience of a single tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2023; 49: 88.
 81. Guilherme L, Steer AC, Cunningham M. Chapter 2 - Pathogenesis of acute rheumatic fever. En: Dougherty S, Carapetis J, Zühlke L, Wilson N, editores. *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease*. San Diego (CA): Elsevier; 2021. p. 19-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323639828000027>
 82. Cunningham MW. *Streptococcus* and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24: 408-416.
 83. Guilherme L, de Barros SF, Kohler KF, Santos SR, Ferreira FM, Silva WR et al. Rheumatic heart disease: Pathogenesis and vaccine. *Curr Protein Pept Sci*. 2018; 19: 900-908.
 84. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992; 268: 2069-2073.
 85. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: 1806-1818.
 86. Dooley LM, Ahmad TB, Pandey M, Good MF, Kotiw M. Rheumatic heart disease: A review of the current status of global research activity. *Autoimmun Rev*. 2021; 20: 102740.
 87. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011; 3: 67-84.
 88. Maness DL, Martin M, Mitchell G. Poststreptococcal illness: Recognition and management. *Am Fam Physician*. 2018; 97: 517-522.
 89. Chun C, Kingsbury DJ. Poststreptococcal reactive arthritis: Diagnostic challenges. *Perm J*. 2019; 23: 18.304.
 90. Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14: 562-565.
 91. Ahmed S, Padhan P, Misra R, Danda D. Update on post-streptococcal reactive arthritis: Narrative review of a forgotten disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23: 19.
 92. Bawazir Y, Towheed T, Anastassiades T. Post-streptococcal reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2020; 16: 2-8.
 93. Uziel Y, Perl L, Barash J, Hashkes PJ. Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever. *Pediatr Rheumatol*. 2011; 9: 32.
 94. Barash J. Rheumatic fever and post-group a streptococcal arthritis in children. *Curr Infect Dis Rep*. 2013; 15: 263-268.
 95. Casuscelli C, Longhitano E, Maressa V, Di Carlo S, Peritore L, Di Lorenzo S et al. Autoimmunity and infection in glomerular disease. *Microorganisms*. 2023; 11: 2227.
 96. Rodriguez-Iturbe B, Haas M. Post-*Streptococcus pyogenes* glomerulonephritis. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations*. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587117/>
 97. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 264-271.
 98. Chain JL, Alvarez K, Mascaro-Blanco A, Reim S, Bentley R, Hommer R et al. Autoantibody biomarkers for basal ganglia encephalitis in Sydenham chorea and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 564.
 99. La Bella S, Attanasi M, Di Ludovico A, Scorrano G, Mainieri F, Ciarelli F et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS) syndrome: A 10-year retrospective cohort study in an Italian Centre of Pediatric Rheumatology. *Microorganisms*. 2023; 12: 8.
 100. Prato A, Gulisano M, Scerbo M, Barone R, Vicario CM, Rizzo R. Diagnostic approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): A narrative review of literature data. *Front Pediatr*. 2021; 9: 746639.
 101. Amrud K, Slinger R, Sant N, Ramotar K, Desjardins M. A comparison of the Quidel Solana GAS assay, the Luminex Aries Group A Strep assay and the Focus Diagnostics Simplexa Group A Strep Direct assay for detection of Group A *Streptococcus* in throat swab specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; 95: 114866.
 102. Tanz RR, Zheng XT, Carter DM, Steele MC, Shulman ST. Caution needed: Molecular diagnosis of pediatric group A streptococcal pharyngitis. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2018; 7: e145-147.
 103. Thompson TZ, McMullen AR. Group A *Streptococcus* testing in pediatrics: the move to point-of-care molecular testing. *J Clin Microbiol*. 2020; 58: e01494-19.
 104. Iseri Nepesov M, Kilic O, Sali E, Yesil E, Akar A, Kaman A et al. Pathogens in Pediatric Septic Arthritis: A Multi-Center Study in Turkiye (PEDSART Study). *Child Basel Switz*. 2024; 11: 134.
 105. Streptococcus Laboratory: M Protein Gene (*emm*) Typing | CDC. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/streplab/groupa-strep/emm-background.html>
 106. Society CP. Group A streptococcal (GAS) pharyngitis: A practical guide to diagnosis and treatment | Canadian Paediatric Society. Disponible en: <https://cps.ca/en/documents/position/group-a-streptococcal>

107. Miller KM, Barnett TC, Cadarette D, Bloom DE, Carapetis JR, Cannon JW. Antibiotic consumption for sore throat and the potential effect of a vaccine against group A *Streptococcus*: a systematic review and modelling study. *eBioMedicine*. 2023; 98. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(23\)00430-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(23)00430-9/fulltext)
108. Pellegrino R, Timitilli E, Verga MC, Guarino A, Iacono ID, Scotese I et al. Acute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives. *Eur J Pediatr*. 2023; 182: 5259-5273.
109. Piñeiro Pérez R, Álvarez González F, Baquero-Artigao F, Cruz Cañete M, de la Flor i Bru J, Fernández Landaluze A et al. Actualización del documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An Pediatr*. 2020; 93: 206.e1-206.e8.
110. Baquero-Artigao F, Michavila A, Suárez-Rodríguez Á, Hernandez A, Martínez-Campos L, Calvo C. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátricas, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria sobre antibioterapia en alergia a penicilina o amoxicilina. *An Pediatr*. 2017; 86: 99.e1-99.e9.
111. Conejo-Fernández AJ, Martínez-Chamorro MJ, Couceiro JA, Moraga-Llop FA, Baquero-Artigao F, Alvez F et al. Documento de consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio. *An Pediatr*. 2016; 84: 121.e1-121.e10.
112. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Toxic shock syndrome - the seven Rs of management and treatment. *J Infect*. 2017; 74 Suppl 1: S147-152.
113. Moore DL, Allen UD, Mailman T. Invasive group A streptococcal disease: Management and chemoprophylaxis. *Paediatr Child Health*. 2019; 24: 128-129.
114. Heil EL, Kaur H, Atalla A, Basappa S, Mathew M, Seung H et al. Comparison of adjuvant clindamycin vs linezolid for severe invasive group A *Streptococcus* skin and soft tissue infections. *Open Forum Infect Dis*. 2023; 10: ofad588.
115. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S et al. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21: 697-710.
116. Zhang H, Dong J, Huang J, Zhang K, Lu X, Zhao X et al. Evaluating antibiotic regimens for streptococcal toxic shock syndrome in children. *PLoS One*. 2023; 18: e0292311.
117. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014; 59: 358-365.
118. Walkinshaw DR, Wright MEE, Williams M, Scarapicchia TMF, Excler JL, Wiley RE et al. A Strep A vaccine global demand and return on investment forecast to inform industry research and development prioritization. *NPJ Vaccines*. 2023; 8: 113.
119. Massell BF, Honikman LH, Amezcua J. Rheumatic fever following streptococcal vaccination. Report of three cases. *JAMA*. 1969; 207: 1115-1119.
120. Dale JB, Walker MJ. Update on group A streptococcal vaccine development. *Curr Opin Infect Dis*. 2020; 33: 244-250.
121. Food and Drug Administration, HHS. Revocation of status of specific products; Group A streptococcus. Direct final rule. *Fed Regist*. 2005; 70: 72197-72199.
122. Bisno AL, Rubin FA, Cleary PP, Dale JB. Prospects for a group A streptococcal vaccine: Rationale, feasibility, and obstacles-report of a national institute of allergy and infectious diseases workshop. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1150-1156.
123. Vekemans J, Gouvea-Reis F, Kim JH, Excler JL, Smeesters PR, O'Brien KL et al. The Path to group A *Streptococcus* vaccines: World Health Organization research and development technology roadmap and preferred product characteristics. *Clin Infect Dis*. 2019; 69: 877-883.
124. Osowicki J, Vekemans J, Kaslow DC, Friede MH, Kim JH, Steer AC. WHO/IVI global stakeholder consultation on group A *Streptococcus* vaccine development: Report from a meeting held on 12-13 December 2016. *Vaccine*. 2018; 36: 3397-3405.
125. Frost H, Excler JL, Sriskandan S, Fulurija A. Correlates of immunity to group A *Streptococcus*: a pathway to vaccine development | *npj Vaccines*. *Npj Vaccines*. 2023; 8: 1.
126. Osowicki J, Azzopardi KI, Fabri L, Frost HR, Rivera-Hernandez T, Neeland MR et al. A controlled human infection model of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis (CHIVAS-M75): an observational, dose-finding study. *Lancet Microbe*. 2021; 2: e291-299.
127. Fulurija A, Cunningham MW, Korotkova N, Masterson MY, Bansal GP, Baker MG et al. Research opportunities for the primordial prevention of rheumatic fever and rheumatic heart disease-streptococcal vaccine development: a national heart, lung and blood institute workshop report. *BMJ Glob Health*. 2023; 8: e013534.
128. Asturias EJ, Excler JL, Ackland J, Cavaleri M, Fulurija A, Long R et al. Safety of *Streptococcus pyogenes* vaccines: Anticipating and overcoming challenges for clinical trials and post-marketing monitoring. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2023; 77: 917-924.
129. Walkinshaw DR, Wright MEE, Mullin AE, Excler JL, Kim JH, Steer AC. The *Streptococcus pyogenes* vaccine landscape | *npj Vaccines*. *Npj Vaccines*. 2023; 8: 16.
130. Dale JB, Aranha MP, Penfound TA, Salehi S, Smith JC. Structure-guided design of a broadly cross-reactive multivalent group A streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2023; 41: 5841-5847.

Correspondencia:

Leticia Martínez Campos

E-mail: lmartinezcamos@gmail.com