

Infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* en un hospital pediátrico de alta complejidad: presentación clínica y caracterización molecular

Invasive *Streptococcus pyogenes* infections in a highly complex pediatric hospital: clinical presentation and molecular characterization

Guadalupe Pérez^a, María Jose Romero^{b,e}, María Emilia Padilla^a, Adela Isasmendi^{b,e}, Vanesa Reijtman^{b,e}, María Florencia Rocca^{c,e}, Lucía Cipolla^{c,e}, Fernando Berrondo^{b,e}, Emilse Tosoni^a, Lourdes Ferreres^a, Moira Taicz^a, Mariela Buscio^d, María Teresa Rosanova^a, Rosa María Bologna^a

^aServicio de Epidemiología e Infectología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^bServicio de Microbiología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^cServicio Bacteriología Especial, Departamento de Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) ANLIS (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud) Dr. Carlos Malbrán. Ciudad Autónomas de Buenos Aires, Argentina.

^dUnidad de Internación Cuidados Intermedios y Moderados 63, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^eBioquímica/o.

Recibido: 24 de mayo de 2024; Aceptado: 07 de agosto de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

A nivel mundial a partir del segundo semestre del año 2022, se reporta el aumento de los casos de enfermedad invasora por *S. pyogenes*. Se identifica en Reino Unido, la aparición de un clon denominado M1UK, correspondiente a un nuevo linaje de la cepa pandémica M1T1 (M1global). Más tarde se informaron casos de este clon virulento en EEUU, Canadá, Países Bajos, Dinamarca y Australia, desplazando al clon epidémico M1 global.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este artículo explora las formas clínicas y epidemiología molecular de las infecciones invasoras por *S. pyogenes* en un hospital pediátrico de alta complejidad en Argentina en el período 2018-2023. Describe los clones circulantes y alerta sobre la circulación en Argentina del clon M1UK.

Resumen

Las infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) se asocian a una alta morbimortalidad. Se caracteriza por la aparición de nuevos clones, que pueden asociarse a determinados factores de virulencia. En el año 2022 se informó un aumento de casos de enfermedad invasora por *S. pyogenes*. **Objetivo:** Describir las características clínicas, microbiológicas y moleculares de las infecciones invasoras por *S. pyogenes* en niños hospitalizados en un hospital pediátrico de alta complejidad.

Palabras clave:

Streptococcus pyogenes;
Enfermedades
Bacterianas Invasoras;
Bacteriemia;
Niños;
Shock Tóxico
Streptocócico

dad. **Pacientes y Método:** Cohorte retrospectiva. Se incluyeron los pacientes con aislamiento de *S. pyogenes* en sitios estériles internados en el Hospital Garrahan en el período comprendido entre el 01/01/ 2018 y el 31/12/2023. Se realizó revisión de las historias clínicas electrónicas y se registraron datos demográficos, clínicos y microbiológicos. Se realizó subtipificación bacteriológica por método de rutina y genotipificación por secuenciación de genoma completo. **Resultados:** Se incluyeron 105 pacientes, 63 (60%) varones. La mediana de edad fue 76 meses (RIC 37-117). Tenían enfermedad de base 36 pacientes (34,3%), la más frecuente fue la patología oncohematológica 7 (6,7%). Las formas clínicas más frecuentes fueron la infección de piel y tejidos blandos 45 (42,9%), las infecciones osteoarticulares 31 (29,5%) y la neumonía 9 (8,6%). Requirieron cuidados intensivos 17 pacientes (16,2%). Falleció un paciente en relación con la infección. Estuvo disponible la subtipificación de 76 serotipos; M1 predominó en todos los años del estudio. En 2023 se observa aumento de la incidencia del serotipo M12. **Conclusiones:** La vigilancia epidemiológica activa permitió conocer los cambios en los serotipos circulantes de *S. pyogenes* y en las características clínicas de los pacientes.

Abstract

Invasive *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) infections are associated with high morbidity and mortality. It is characterized by the appearance of new clones, which may be associated with certain virulence factors. An increase in cases of invasive *S. pyogenes* disease was reported in 2022. **Objective:** To describe clinical, microbiological, and molecular characteristics of invasive *S. pyogenes* infections in hospitalized children in a high-complexity pediatric hospital. **Patients and Method:** Retrospective cohort. Patients with *S. pyogenes* isolation in a sterile site hospitalized at the Garrahan Hospital between 01/01/2018 and 31/12/2023 were included. Electronic medical records were reviewed and demographic, clinical, and microbiological data were recorded. Bacteriological subtyping was performed using routine methods and genotyping was performed using whole genome sequencing. **Results:** 105 patients were included. 63 were male (60%). The median age was 76 months (IQR 37-117). 36 patients (34.3%) had underlying disease; the most frequent was oncohematological pathology with 7 (6.7%) patients. The most frequent clinical presentations were skin and soft tissue infection with 45 (42.9%) patients, osteoarticular infections with 31 (29.5%) patients, and pneumonia with 9 (8.6%) patients. 17 patients (16.2%) required intensive care. One patient died related to the infection. 76 serotypes were available for subtyping. M1 predominated during the study period. In 2023, M12 incidence increased. **Conclusions:** Active epidemiological surveillance showed changes in the circulating *S. pyogenes* serotypes and the clinical characteristics of the patients.

Keywords:

Streptococcus pyogenes;
Invasive Bacterial
Diseases;
Bacteremia;
Children;
Streptococcal Toxic
Shock

Introducción

Streptococcus pyogenes ha sido reconocido como un patógeno importante para la salud humana. Es causa frecuente de infecciones leves como faringitis, impétigo o celulitis, pero en ocasiones, puede producir enfermedad invasora (EI), y asociarse a manifestaciones graves con elevada morbi-mortalidad¹.

Las infecciones invasoras por *S. pyogenes* se manifiestan como bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis, infección osteoarticular o fascitis necrotizante. Además, la expresión de toxinas bacterianas puede provocar una respuesta inflamatoria sistémica y causar el síndrome de shock tóxico estreptocócico (SSTS)².

La tipificación tradicional de los aislamientos de *S. pyogenes* se realiza mediante el uso de un antisuero específico de serotipo producido contra la proteína M, un antígeno de superficie inmunodominante y determinante clave de la virulencia³. Actualmente, las cepas

de *S. pyogenes* se tipifican mediante la secuenciación de la región variable 5' del gen *emm* que codifica la proteína M, de la cual hay más de 200 tipos. Los estudios epidemiológicos a gran escala han mostrado diferencias en la distribución de los tipos de *emm* en regiones geográfica y socioeconómicamente distintas del mundo⁴. Ciertos estudios reportan una asociación entre los diferentes serotipos y manifestaciones clínicas específicas⁵.

En el año 2022 la Organización Mundial de la Salud comunicó el aumento en el número de casos de EI por *S. pyogenes*, algunos de ellos asociados a la expansión de un clon específico⁶⁻⁸. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) también emitió en ese mismo año un comunicado informando el aumento de casos registrados en Uruguay⁹. En Argentina, las EI por *S. pyogenes* son de notificación obligatoria desde el año 2018¹⁰. Desde ese año, hasta la actualidad, el Ministerio de Salud de la Nación advierte un aumento del número de casos desde la semana epidemiológica 42 del

año 2022 con un pico en la semana epidemiológica 25 del año 2023. Sin embargo, la subnotificación dificulta conocer la verdadera incidencia de la enfermedad en nuestro país¹¹.

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas, microbiológicas y moleculares de las EI por *S. pyogenes* en niños internados en un hospital de alta complejidad y compararlas según el año de presentación durante el período 2018-2023.

Pacientes y Método

Estudio de cohorte retrospectivo, en el cual se incluyeron los pacientes con EI por *S. pyogenes* internados en el Hospital de Pediatría Profesor Doctor Juan Pedro Garrahan, desde 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2023. Se incluyeron todos los pacientes con documentación de *S. pyogenes* en al menos un sitio estéril y cuadro clínico compatible con infección. Se excluyeron los pacientes en quienes la documentación microbiológica se realizó en otra institución. Los pacientes se identificaron a partir de los registros del Servicio de Microbiología del hospital. Se realizó revisión de las historias clínicas electrónicas y se registraron datos demográficos, clínicos y microbiológicos.

El estudio se desarrolló en un hospital pediátrico de alta complejidad, de derivación nacional, con más de 600 camas de internación, 5 unidades de cuidados intensivos (UCI) y 1 unidad de cuidados intensivos neonatales.

Se incluyeron muestras de absceso, biopsia ósea, líquido pleural, líquido articular y líquido cefalorraquídeo que fueron procesadas e incubadas según los protocolos establecidos. Las muestras de sangre fueron inoculadas en botellas PF Plus (bioMérieux, MarcyL'Etoile, Francia), para aislamiento de bacterias aeróbicas en pacientes pediátricos, y FN plus (bioMérieux, MarcyL'Etoile, Francia), para aislamiento de bacterias anaeróbicas, e incubadas durante 5 días en el sistema automatizado BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia) hasta septiembre de 2021 y posteriormente se utilizó el sistema BacT/ALERT Virtuo (bioMérieux, MarcyL'Etoile, Francia).

Las muestras de sitios estériles fueron sembradas en medios sólidos (agar chocolate y agar sangre) y en caldo tioglicolato. Los medios sólidos fueron incubados durante 48-72 horas y el caldo durante 7 días, mientras que los frascos de hemocultivos positivos fueron subcultivados en medios sólidos. El desarrollo bacteriano se obtuvo en medios de cultivos convencionales entre 24-48 horas de incubación. Las colonias β -hemolíticas fueron identificadas mediante espectrometría de masas [MALDI-TOFMS (matrix assisted laser desorption ionization-time of flight) Vi-

tek® MS, Knowledge base KB 3.2 version] siguiendo las recomendaciones del fabricante. Para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos, se llevaron a cabo los procedimientos recomendados por el Clinical and Laboratory Standards Institute¹² (CLSI) mediante el método de difusión en agar Mueller-Hinton suplementado con 5% de sangre ovina. Se siguieron los protocolos de trabajo de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHO-NET ARGENTINA y se ensayaron discos de penicilina 10 UI (PEN), levofloxacin 5 μ g (LEV), eritromicina 15 μ g (ERY) y clindamicina 2 μ g (CLI) los cuales se colocaron a una distancia de 12 mm para inferir el mecanismo de resistencia (D-test)¹³. Las placas fueron incubadas en atmósfera de 5% CO₂ a 35°C. Todos los datos fueron registrados en el sistema de gestión de microbiología (KernMic® v.9.0.194).

Desde octubre del 2018 los aislados de *S. pyogenes* recuperados de sitios estériles fueron derivados al laboratorio Nacional de Referencia ANLIS; Dr. Carlos G. Malbrán para la caracterización molecular, como parte de la vigilancia epidemiológica. Se realizó subtipificación por método de rutina y genotipificación por secuenciación de genoma completo (WGS).

El análisis del tipo *emm* se hizo de acuerdo con el protocolo del CDC (www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocol_emmtype). Se realizó el análisis de MLST de los ensamblados de novo contra la base de datos del PubMLST (<https://pubmlst.org/organisms/streptococcus-pyogenes>) de todos los aislamientos secuenciados y los tipos *emm* fueron confirmados por análisis BLAST contra la base de datos de tipos *emm* del CDC.

Se resumen las variables continuas en mediana y rango intercuartilo (RIC). Las variables categóricas en número y proporción. Se compararon las características de los pacientes según el año de presentación. Se realizó el test de χ^2 para variables categóricas y el Mann-Whitney test para variables continuas. Se utilizó el programa estadístico STATA16.

El estudio se desarrolló en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente sobre Investigaciones en Salud. Los datos del trabajo fueron evaluados respetando la confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo para los investigadores participantes. La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital Garrahan.

Resultados

En el período de estudio se identificaron 105 pacientes que presentaron EI por *S. pyogenes*. La distribución temporal se presenta en la figura 1.

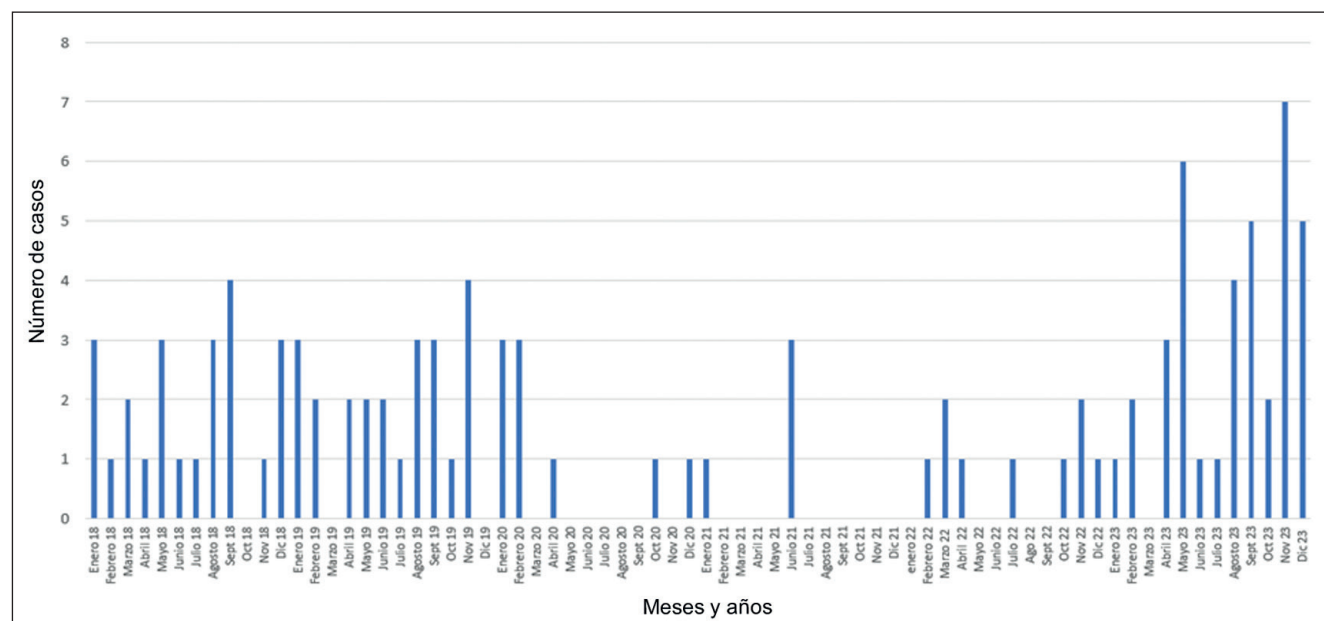


Figura 1. Distribución temporal de los casos de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes*.

Eran varones 63 pacientes (60%). La mediana de edad fue 76 meses (RIC 37-117). Tenían alguna enfermedad de base 36 pacientes (34,3%). Las más frecuentes fueron: enfermedad oncohematológica 7 (6,7%), malformación linfática 6 (5,7%), dermatitis atópica 5 (4,8%), síndrome genético 4 (3,8%), enfermedad

neurológica 4 (3,8%) y hepatopatía crónica 3 (2,9%). Cinco pacientes presentaban antecedente de faringitis por *S. pyogenes* y 4 de varicela en los 30 días previos al inicio de la EI.

Se constató un foco clínico de infección en 98 pacientes (93,3%). Los más frecuentes fueron: infección de la piel y de las partes blandas 45 (42,9%), infección osteoarticular 31 (29,5%), neumonía 9 (8,6%), infección de sistema nervioso central 5 (4,8%) y otomastoiditis 5 (4,8%). Ocho pacientes (7,6%) presentaron bacteriemia primaria. En 17 de los pacientes (16,2%) se diagnosticó shock séptico y en 7 (6,7%) síndrome de shock tóxico estreptocócico.

Se identificó *S. pyogenes* en hemocultivos en 60 pacientes (57,1%). Otras muestras de identificación fueron: hueso 20 (19%), muestra de tejido profundo 7 (6,7%), líquido pleural 5 (4,8%), líquido articular 5 (4,8%) y líquido cefalorraquídeo 4 (3,8%). Las principales características demográficas y clínicas de la cohorte se observan en la tabla 1.

Cincuenta y cuatro pacientes (51,4%) requirieron drenaje quirúrgico, 10 de ellos (9,5%) al menos en 2 oportunidades.

El tratamiento antibiótico empírico fue adecuado en todos los casos. Recibieron un agente betalactámico en combinación con clindamicina 63 pacientes (60%). La mediana de duración del tratamiento antibiótico endovenoso fue 7 días (RIC 7-10), y la duración total del mismo de 14 días (RIC 10-42).

Ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) 17 pacientes (16,2%), uno de ellos (1%) falleció en relación con la infección.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas (n: 105)

Variable	n (%)
Varones	63 (60)
Mediana edad meses (RIC)	76 (37-117)
Enfermedad de base	36 (34,3)
Foco clínico	
Infección de piel y partes blandas	45 (42,9)
Infección osteoarticular	31 (29,5)
Neumonía	9 (8,6)
Infección del sistema nervioso	5 (4,8)
Otomastoiditis	5 (4,8)
Endocarditis	1 (1)
Fascitis necrotizante	2 (1,9)
Shock séptico	17 (16,2)
Bacteriemia	60 (57,1)
Ingreso a UCI	17 (16,2)
Tratamiento empírico	
Ceftriaxona+Clindamicina	57 (54,3)
Clindamicina	17 (16,2)
Ceftriaxona	9 (8,6)
Ceftriaxona-Vancomicina-clindamicina	6 (5,7)
Otros*	16 (15,2)
Mediana de días de internación (RIC)	10 (7-14)

*Otros: ampicilina (n: 5), piperacilina tazobactam-vancomicina (n: 5), penicilina (n: 4) y meropenem (n: 2). RIC: rango intercuartil. UCI: Unidad Cuidados Intensivos.

Las frecuencias y distribución de las características microbiológicas y clínicas en cada año evaluado se presentan en la tabla 2. Se destaca la diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de bacteriemia.

En 19 pacientes (18,1%) se identificó coinfección con otro microorganismo. Predominó *Staphylococcus aureus* (n: 10). Otros agentes hallados fueron: adenovirus (n: 4), rinovirus (n: 3), virus respiratorio sincicial (n: 1), virus herpes simplex (n: 1), virus varicela zoster (n: 1), *Escherichia coli* (n: 1) y *Pseudomonas aeruginosa* (n: 1).

Todos los aislamientos resultaron sensibles a penicilina, clindamicina y a otros macrólidos. Se ensayó levofloxacina en 60 aislamientos que resultaron sensibles.

Estuvo disponible la subtipificación de 76 seroti-

pos. De ellos 6 fueron no tipificables. Los subtipos más frecuentes fueron *emm1* 25 (33%) y *emm12* 9 (12%) (figura 2).

De los aislamientos que fueron subtipificados en el período 2018 - 2021 el clon dominante en enfermedades invasoras fue *emm1*.

En dos pacientes que se presentaron en marzo y septiembre 2023, el Laboratorio Nacional de Referencia identificó el clon M1UK. Se trató de un niño de 9 años previamente sano que presentó una infección osteoarticular por *S. pyogenes*, complicada con una trombosis venosa profunda, y otro varón de 8 años con shock tóxico estreptocócico y artritis séptica. Ambos recibieron tratamiento inicial con betalactámico, clindamicina y gammaglobulina endovenosa y presentaron evolución favorable.

Tabla 2. Características clínicas según año de presentación

Variable n (%)	2018	2019	2020	2021	2022	2023	p*
Total	23	23	9	4	9	37	-
Edad en meses Mediana (RIC)	56 (32-105)	59 (35-137)	71 (45-95)	18 (21-80)	76 (53-132)	95 (40-117)	0,3
Infección de piel y partes blandas	11 (48)	12 (52)	3 (30)	2 (50)	5 (56)	10 (27)	0,24
Shock	-	3 (13)	2 (20)	1 (25)	1 (11)	10 (27)	0,59
Ingreso a UCI	1 (4)	2 (9)	2 (20)	1 (25)	1 (11)	10 (27)	0,07
Coinfección	3 (13)	7 (30)	2 (20)	-	3 (33)	4 (11)	0,9
Bacteriemia	12 (52)	7 (30)	5 (50)	3 (75)	5 (56)	28 (76)	0,04

*Se realizó el test de χ^2 para variables categóricas y Mann-Whitney test para variables continuas. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. RIC: rango intercuartilo.

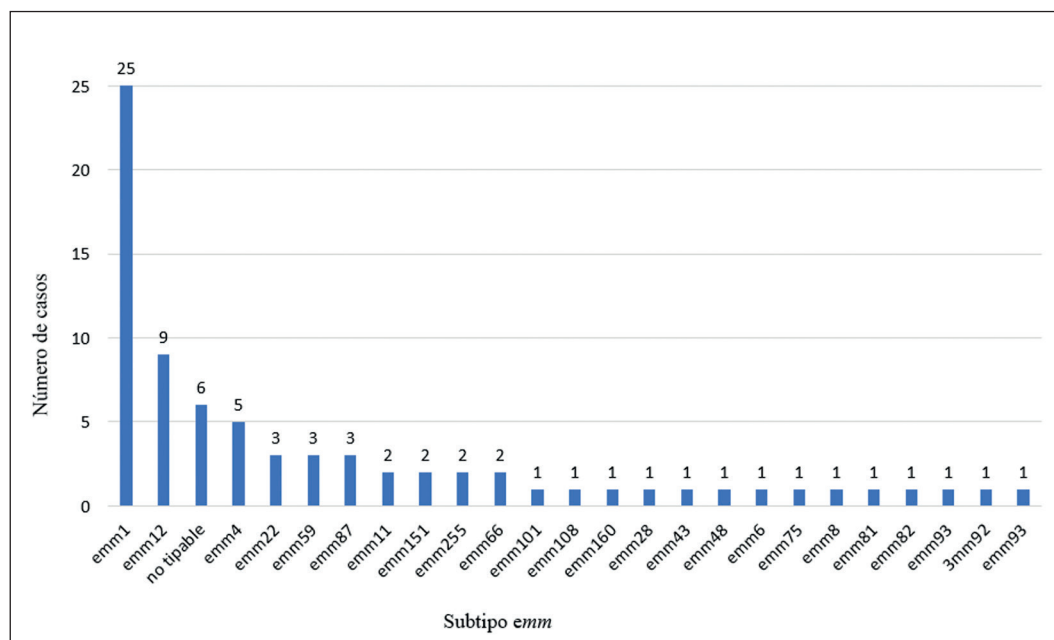


Figura 2. Número de subtipos de serotipos emm (n: 76).

Discusión

A nivel mundial a partir del segundo semestre del año 2022, se reporta el aumento de los casos de enfermedad invasora por *S. pyogenes*, incluso si se lo compara con los eventos notificados antes de la pandemia COVID19⁸.

En Argentina durante el año 2023, se reportaron 890 casos de infección invasora por *S. pyogenes* de los cuales 118 fallecieron. Eran menores de 16 años el 47,3% de los casos notificados. En el año 2019 se habían notificado en todo el país 60 casos de enfermedad invasora¹⁴.

Al igual que lo reportado en otros países, en Argentina el aumento es sostenido desde los últimos meses de 2022, coincidiendo con el aumento de la circulación de virus respiratorios para ese mismo año¹¹. Sin embargo, el aumento de los casos se sostuvo a nivel mundial, sin identificarse una causalidad clara¹⁵.

Las edades extremas de la vida, las enfermedades crónicas de la piel, el estado de inmunosupresión, la infección por el virus de varicela-zoster, la diabetes y el antecedente de un cuadro respiratorio¹⁶ son algunos de los factores predisponentes descritos para presentar EI por *S. pyogenes*¹⁷. En la serie presentada, la mediana de edad coincide con lo descrito en otros estudios, sin embargo se observa una mayor proporción de pacientes con comorbilidades¹⁸. Por otra parte, el antecedente de varicela clínica fue infrecuente, probablemente en relación con la vacunación universal a todos los niños desde el año 2015¹⁹.

En coincidencia con otras series pediátricas^{17,20}, la forma clínica más frecuente fue la infección de la piel y de las partes blandas, seguida por el compromiso osteoarticular.

La frecuencia de hemocultivos positivos fue de 57% en la cohorte presentada, similar a los reportados en el estudio multicéntrico realizado en Argentina por Cancellara y col. en el año 2016¹⁸.

La gravedad de la enfermedad está determinada, entre otras variables, por el tipo de foco clínico y las características del huésped. Los pacientes con EI por *S. pyogenes* requieren frecuentemente cuidados intensivos y tratamientos quirúrgicos²¹. En nuestra serie, 16% requirieron UCI y el 38% cirugía.

La tasa de letalidad reportada en niños varía entre 2 y 8% en niños^{21,22}. La mortalidad es mayor cuando *S. pyogenes* se presenta como fascitis necrotizante o síndrome de shock tóxico²³. En nuestro estudio, la mortalidad fue menor a lo reportado en la literatura. Debe destacarse la baja frecuencia de SSTs y fascitis necrotizante en la serie. Lopardo et al., en un estudio multicéntrico publicado en el año 2014, también reportan menor mortalidad en pacientes con infección invasora por *S. pyogenes* en el período 2011-2012 respecto de

años anteriores. Se postula la mejora en los procesos de atención, la incorporación de clindamicina y el mejor registro de los pacientes como probables causas²⁴.

En la cohorte que se presenta, todos los pacientes recibieron tratamiento empírico adecuado, y una alta proporción combinado con clindamicina. Se ha demostrado que, la utilización temprana de clindamicina mejora el pronóstico de los pacientes con enfermedad invasora por *S. pyogenes*²⁵.

El uso de antibióticos betalactámicos para el tratamiento de *S. pyogenes* es de elección.

En el presente estudio no se observaron cepas de *S. pyogenes* resistentes o con sensibilidad disminuida a penicilina. Esto coincide con el reporte nacional de la Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos¹³. Sin embargo, debe mantenerse la vigilancia epidemiológica, ya que en los últimos años se ha reportado la emergencia de *S. pyogenes* con susceptibilidad reducida a antibióticos betalactámicos²⁶.

En los últimos años, la subtipificación de las cepas mediante secuenciación del gen *emm* ha cobrado mayor relevancia. Su utilidad radica en la posibilidad de identificar variaciones en el patrón de enfermedad y tiene especial relevancia para el desarrollo de vacunas²⁷. Una revisión sistemática que incluyó 38 estudios realizados en Europa y América del Norte, reportó que *emm1* es el principal subtipo encontrado en dichas regiones. El 70% de los aislamientos se identificaron dentro de *emm1*, *emm28*, *emm89*, *emm3*, *emm12*, *emm4* y *emm6*²⁸. En los casos reportados en Reino Unido del año 2023 se identificó la aparición del clon M1UK, correspondiente a un nuevo linaje de la cepa pandémica M1T1 (M1global). Esta cepa M1UK se diferencia de M1 Global por 27 polimorfismos de un solo nucleótido cromosómico (SNPs). Más tarde se informaron casos de este clon virulento en EEUU, Canadá, Países Bajos, Dinamarca y Australia, desplazando al clon epidémico M1 global.

En Argentina, las cepas de las infecciones invasoras son derivadas al laboratorio Nacional de referencia (LNR), Servicio Bacteriología Especial, Departamento de Bacteriología, INEI ANLIS Malbrán para la caracterización molecular.

Se realiza la vigilancia de los clones circulantes y el análisis de genes de virulencia, tales como los superantígenos *speA*, *speG*, *speJ* y *smeZ*. Además, mediante el análisis bioinformático del genoma de los aislados de los tipos M prevalentes se evalúan posibles mutaciones en la maquinaria génica reguladora de la expresión de factores de virulencia y/o otros genes de exotoxinas. Desde el 2018 se observa que el tipo *emm1*-secuenciotipo 28 es el prevalente y más frecuentemente asociado a enfermedad invasora, seguido por el tipo *emm12*¹¹.

Según lo informado por el Ministerio de Salud de la Nación, del total de muestras recibidas de *S. pyoge-*

nes durante el primer semestre del año 2023, el análisis de los genomas de aislamientos M1 prevalentes (*emm1*- secuencia tipo 28), detectó 3 aislamientos que presentan los 27 SNPs y corresponden al clon M1UK. Esos tres aislamientos representan el 8% (3/36) de los aislados de *S. pyogenes* tipo M1 recibidos durante ese período.

Además, en el mismo período, se identificó un cluster de 7 aislamientos de *S. pyogenes* M1 genéticamente muy relacionados. Este sublinaje M1 ha adquirido un elemento genético móvil que codifica para la toxina superantigénica SpeC. Estos aislados no muestran los SNPs de las cepas emergentes M1UK (Reino Unido) ni M1DK (Dinamarca)

En coincidencia con lo anterior, los pacientes reportados en el presente estudio, el tipo *emm1* fue el de mayor incidencia, incluyendo dos pacientes con identificación del clon M1UK. También se destaca en el año 2023 la mayor frecuencia del tipo *emm12* respecto de los años previos.

Las principales limitaciones de este trabajo se relacionan con su carácter retrospectivo. Por otra parte, se trata de un estudio realizado en un único centro de alta complejidad y de derivación desde otras instituciones, por lo que es posible que exista una mayor representación de casos graves.

La principal fortaleza de este estudio es el registro sistemático de la información clínica y microbiológica que permite conocer las características de la población estudiada, y la correlación clínico-microbiológica.

La vigilancia epidemiológica clínica y de laboratorio para determinar la expansión y prevalencia de los diferentes clones circulantes y su impacto clínico, para identificar variaciones en las características de la enfermedad y asociarlo con los hallazgos microbiológicos y moleculares.

Conclusiones

En este estudio de cohorte de niños con EI por *S. pyogenes* predominaron las infecciones de piel y partes blandas y osteoarticulares. No hubo casos de resistencia a penicilina ni a eritromicina en esta serie. El tipo *emm1* predominó en todo el período de estudio. Se destaca, el aumento de los casos de tipo *emm12* en los aislados de 2023. Se reportan dos pacientes con clon M1UK. La mortalidad en esta cohorte fue baja.

Se requiere continuar la vigilancia epidemiológica activa para conocer los cambios en las características de los casos de las infecciones invasoras por *S. pyogenes*.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:1-27. doi: 10.1007/82_2012_280.
- Waddington CS, Snelling TL, Carapetis JR. Management of invasive group A streptococcal infections. *J Infect*. 2014 Nov;69 Suppl 1:S63-9. doi: 10.1016/j.jinf.2014.08.005.
- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jul;13(3):470-511. doi: 10.1128/CMR.13.3.470.
- Henningham A, Gillen CM, Walker MJ. Group A streptococcal vaccine candidates: potential for the development of a human vaccine. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:207-42. doi: 10.1007/82_2012_284.
- Steer AC, Law I, Matatolu L, et al. Global *emm* type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):611-6. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70178-1.
- Johannessen TB, Munkstrup C, Edslev SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(26):2300291. doi: 10.2807/1560-2023;28(26):2300291.
- de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, et al. GAS Studygroup. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill*. 2023 Jan;28:2200941. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200941.
- Organización Mundial de la Salud. 2022. 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>. Acceso diciembre 2023.
- Organización Mundial de la Salud. Nota Informativa: Casos de enfermedades causadas por estreptococo del grupo A en Uruguay. Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/nota-informativa-casos-enfermedades-causadas-por-estreptococo-grupo-uruguay>. Acceso diciembre 2023.

10. Ministerio de Salud de la Nación. Manual de normas y procedimientos de vigilancia y control de eventos de notificación obligatoria. Actualización 2022. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-de-normas-y-procedimientos-de-vigilancia-y-control-de-eventos-de-notificacion>. Acceso diciembre 2023.
11. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Nacional N° 660 Dirección Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-07/ben_660-se26.pdf. Acceso diciembre 2023
12. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Report No.: 31st 2021 Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100>. Acceso Noviembre 2022.
13. Laboratorio Nacional de Referencia de resistencia antimicrobiana. Instituto ANLIS - Malbran. Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos - Red WHONET Argentina - Tendencia 2010-2022 parcial. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2023/05/Vigilancia-Nacional-de-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Red-WHONET-Argentina-Tendencia-2010-2022-parcial.pdf>. Acceso: octubre 2023.
14. Ministerio de Salud de la República Argentina. (2024). Boletín Epidemiológico Nacional N°685. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-685-se-52-2023>
15. Gouveia C, Bajanca-Lavado MP, Mamede R, et al. Sustained increase of paediatric invasive *Streptococcus pyogenes* infections dominated by M1UK and diverse emm12 isolates, Portugal, September 2022 to May 2023. Euro Surveill. 2023;28(36):2300427. doi: 10.2807/1560-7917
16. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. J Clin Microbiol. 2008;46(7):2359-67. doi: 10.1128/JCM.00422-08
17. Paganini H, Luppino V, Hernández C, et al. Infecciones invasivas por *Streptococcus B*-hemolítico del grupo A Arch Argent Pediatr. 2001;99, 9-13
18. Cancellara A, Melonari P, Firpo M, et al. Estudio multicéntrico de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en niños de Argentina. Arch Argent Pediatr 2016;114:199-2086. doi: 10.5546/aap.2016.199.
19. Sigal T, Terceiro D. Incorporación de segunda dosis de la vacuna de la varicela al Calendario Nacional de Vacunación de Argentina. Evid actual pract ambul [Internet]. 28 de diciembre de 2021 [citado 4 de julio de 2024];24(4):e002147. Disponible en: <https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6993>
20. Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carbayo T, et al. Epidemiology and clinical features of *Streptococcus pyogenes* bloodstream infections in children in Madrid, Spain. Eur J Pediatr. 2023;182:3057-3062. doi: 10.1007/s00431-023-04967-5
21. Lithgow A, Duke T, Steer A, Smeesters PR. Severe group A streptococcal infections in a paediatric intensive care unit. J Paediatr Child Health. 2014;50(9):687-692. doi: 10.1111/jpc.12601
22. Filleron A, Jerzierski E, Michon A, et al. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. Eur J Pediatr. 2012;171(11):1589-98. doi: 10.1007/s00431-012-1694-8
23. Rodríguez-Núñez 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(5):639-44. doi: 10.1007/s00431-010-1337-x
24. Lopardo H, Blanco MA, Beratz N, Traverso F. Infecciones invasivas por estreptococos de los grupos A, C y G en la Argentina. Med infantil. 2014;21: 80-84
25. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, Dekker JP, Danner RL, Kadri SS. 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(5):697-710. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30523-5.
26. 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. doi: 10.3389/fcimb.2023.1117160.
27. Gherardi G, Vitali LA, Creti R. Prevalent emm Types among Invasive GAS in Europe and North America since Year 2000. Front Public Health. 2018;6:59. doi: 10.3389/fpubh.2018.00059.
28. Barros RR. Antimicrobial Resistance among Beta-Hemolytic *Streptococcus* in Brazil: An Overview. Antibiotics (Basel). 2021;10(8):973. doi: 10.3390/antibiotics10080973