

A propósito de tres casos letales de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes*. ¿Un potencial cambio epidemiológico a considerar para este invierno?

Regarding three lethal cases of invasive disease caused by *Streptococcus pyogenes*.
A potential epidemiological change to consider for this winter?

Pamela Carrasco Troncoso^a, Alejandro Donoso Fuentes^b

^aÁrea de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital San José. Osorno. Chile.

^bUnidad de Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago. Chile.

Sr. Editor,

Hacia fines del año 2022 surgieron en Europa^{1,2} y EE. UU.³ diversas publicaciones y alertas epidemiológicas, las cuales reportaban un inusual incremento de la incidencia de infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), afectando particularmente a niños menores de 10 años durante la temporada invernal de influenza y virus respiratorio sincicial (VRS). No está del todo precisado si el incremento en la incidencia de infecciones por *S. pyogenes* fue por un aumento de las formas invasoras, o si hubo un reemplazo de las cepas que circulaban anteriormente por otras más virulentas⁴. Sin embargo, de acuerdo a comunicaciones posteriores, habría un aumento en la gravedad, en parte relacionado con una mayor tasa de casos de neumonía adquirida en la comunidad^{5,6}, coincidiendo quizás con el pico más alto de virus respiratorios estacionales en el hemisferio norte². Es de notar que hasta un tercio de los casos de enfermedad invasora ocurrió en pacientes sin comorbilidades⁷.

Con el propósito de poner en alerta a la comunidad

pediátrica nacional ante esta situación epidemiológica y ante la existencia de impresiones clínicas similares, aún sin datos objetivos conocidos, hemos decidido comunicar los presentes casos clínicos.

Durante el cuatrimestre febrero - mayo de este año fueron ingresados tres pacientes escolares a la Unidad de Paciente Crítico con diagnósticos de shock séptico (artritis séptica de rodilla, neumonía/empiema pleural y neumonía hemorrágica por influenza A) cuya evolución fue fulminante y de pronóstico fatal. Las características clínico-demográficas de las pacientes se resumen en la tabla.

La paciente 1 se trata de una escolar de 8 años, sexo femenino, sana, con una historia de dos días de fiebre (40°C) y decaimiento. Evaluada en forma ambulatoria se diagnosticó amigdalitis y se inició tratamiento con amoxicilina (50 mg/kg). Persistió con sintomatología y apareció aumento de volumen e impotencia funcional en rodilla derecha, por lo cual se decidió hospitalizar para estudio y tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. En sala evolucionó taquicárdica (125 lat/min) y con presión arterial (PA) 110/79 mmHg (PAM

Correspondencia:
Pamela Carrasco T.
pamecarrasco@gmail.com

89 mmHg). Cuatro horas posterior a su admisión presentó compromiso de conciencia, polipnea y cianosis generalizada decidiéndose su traslado a UCI. A su ingreso se realizó intubación endotraqueal, aporte de fluidos (10 ml/kg) e infusión de epinefrina, presentó de manera súbita bradicardia y luego asistolia. Recibió maniobras de reanimación por 25 minutos, falleciendo a las dos horas de ingresada. Cultivo faríngeo y hemocultivos (+) para *S. pyogenes*, sensible a penicilina (tabla). Estudio anatomopatológico reveló signos morfológicos compatibles con shock y coagulación intravascular diseminada.

La paciente 2 se trata de una escolar de 7 años, sexo femenino, sana, con una historia de 48 horas de dolor cervical, asociado a rinorrea y tos. Evolucionó febril con dolor abdominal y torácico, sin dificultad respiratoria. El día del ingreso con vómitos persistentes, somnolencia y cianosis perioral. Ingresó al Servicio de Urgencia taquipneica 50 resp/min, SpO₂ 70%, con uso de musculatura accesoria, murmullo pulmonar abolido a derecha, taquicárdica 190 lat/min, PA 60/50 mmHg (PAM 53 mmHg), llene capilar 5" y temperatura de 37,3 °C. Recibió cristaloides 15 ml/kg y ceftriaxona 2g ev. Radiografía de tórax con foco de condensación ba-

Tabla. Datos clínicos y de laboratorio de tres pacientes con infección invasora por *Streptococcus pyogenes*

Características demográficas, clínicas, laboratorio y pronóstico	Paciente 1	Paciente 2 Inicial/Final		Paciente 3
Mes	Febrero	Abril		Mayo
Edad (años)	8	7		13
Sexo (M/F)	F	F		F
Peso (kg)/IMC (kg/m ²)	40/20	37/19,7		50/21
Presentación clínica				
Duración síntomas	2	2		1
Fiebre	Sí	No		No
Compromiso del estado general	Sí	Sí		No
Dolor abdominal	No	Sí		No
Cervicalgia	No	Sí		No
Síntomas respiratorios	No	Sí		Sí
Foco infeccioso	Faríngeo/Osteoarticular	Neumonía/Empiema		Faríngeo/Neumonía
Uso Ab previo	Sí	No		No
Laboratorio				
Leucocitos (mm ³)	3.700	29.600		500
PCR/PCT (mg/dL-ng/mL)	36,1/NE	39,4/147		12,6/37
Plaquetas (mm ³)	186.000	402.000		129.000
pH/HCO ₃ ⁻ /BE (mEq/L-mmol/L)	7,4/21/-3	7,1/10/-17	6,8/12/-21	7,1/18/-11
Lactato (mg/dL)	NE	88		104
Na/K/Ca/P (mEq/L-mg/dL)	NE	136/4,8/6/10	131/7/6,3/12	145/2/9,2/17
BUN/creatinina (mg/dL)	NE/0,9	58/2,8		18/1,1
Albúmina (g/dL)	NE	2,2		2,5
TP/DD (%-ng/mL)	NE	34/18.308		49/NE
SGOT/SGPT (U/L)	NE	77/59		37/16
Troponina/BNP (pg/mL)	NE	18,8/2.123		NE
Citoquímico líquido pleural (pH/glucosa/leucocitos/%PMN)	NC	6,4/5/98.000/69		NC
Cortisol (mg/dL)	NE	155		NE
Aislamiento (+) <i>S. pyogenes</i>	Sangre	Sangre, AT, líquido pleural		
Test rápido antígeno <i>S. pyogenes</i>	+			+
Latencia uso Ab (h)	2	< 1		< 1
Estadía y pronóstico				
Estadía en sala (h)	4	NA		NA
Estadía en UCI (h)	2	4		4
Exitus	Sí	Sí		Sí

M: Masculino; F: femenino; kg: kilogramos; IMC: índice de masa corporal; Ab: antibiótico; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; TP: tiempo protrombina; DD: dímero D; SGOT: transaminasa oxalacética; SGPT: transaminasa pirúvica; BNP: péptido natriurético tipo B; PMN: polimorfonucleares; AT: aspirado traqueal; NC: no corresponde; NE: no efectuado; h: horas.

sal y derrame pleural derecho. Se efectuó intubación endotraqueal y se trasladó a UCI. Desde su admisión con shock séptico/falla multiorgánica (compromiso neurológico, renal, coagulación, hepático, hemodinámico y respiratorio) (tabla). Al ingreso destacaba PAM 50 mmHg, índice de shock diastólico inicial: 6,4, índice de pulsatilidad: 0,06, índice de moteado: 5. Se realizó toracocentesis e instalación de drenaje pleural dando salida a 500 ml de líquido purulento.

No hubo respuesta al uso de catecolaminas (norepinefrina + epinefrina) hasta escala de vasoactivos-inotrópicos en 75, esteroides, alcalinización, terlipresina (15 mcg/kg/h) y azul de metileno (2mg/kg). Evolucionó con franco deterioro (tabla). Presentó paro cardiorrespiratorio no respondiendo a maniobras, falleciendo luego de 4 horas de ingresada. Cultivo aspirado endotraqueal, líquido pleural y hemocultivos (+) para *S. pyogenes*, sensible a penicilina. Padres no autorizaron necropsia.

La paciente 3 se trata de una escolar de 13 años, sexo femenino, sana, con una historia de un día con odinofagia, afebril. Evolucionó a las doce horas con disnea y dolor torácico. Es evaluada en servicio de atención primaria de urgencia y por malas condiciones generales se deriva al hospital.

Ingresó al Servicio de Urgencia hospitalario taquipneica 35 resp/min, SpO₂ 90% con FiO₂ 100%, con uso de musculatura accesoria, crépitos a derecha, taquicárdica 120 lat/min, PA 90/50 mmHg (PAM 63 mmHg), llene capilar 5" y temperatura de 36,4 °C. Presentó episodio de hemoptisis (300 ml), recibió cristaloides 20 ml/kg y ceftriaxona 2g ev + clindamicina 0,6 g ev. Radiografía de tórax con relleno alveolar bilateral. Se intubó sin incidentes y se trasladó a UCI. Test rápido Influenza A (+) y *Streptococcus pyogenes* (+).

Desde su admisión con shock séptico refractario (PAM 27 mmHg, índice de shock diastólico: 6,7, lactato elevado y acidosis metabólica) (tabla), con imposibilidad de ventilación mecánica por hemorragia pulmonar persistente.

No hubo respuesta al uso de catecolaminas (norepinefrina + epinefrina) hasta escala de vasoactivos-inotrópicos en 80, alcalinización, terlipresina (10 mcg/kg/h) y azul de metileno (2mg/kg). Mientras acude equipo de ECMO la paciente presentó paro cardiorrespiratorio no respondiendo a maniobras, falleciendo luego de 4 horas de ingresada. Hemocultivos (-). Padres no autorizaron necropsia.

Aunque ya se había descrito un aumento de casos de formas invasoras por *S. pyogenes* en el período pre-pandémico COVID-19⁸, esto se ha visto superado en

el último brote, tanto en países del hemisferio norte⁹ como del hemisferio sur¹⁰. Hasta el momento, no se ha asociado definitivamente con una determinada cepa, postulándose como hipótesis una falta de inmunidad poblacional o "deuda inmune" tanto al *S. pyogenes* como a infecciones respiratorias virales comunes debido a las medidas restrictivas instauradas para la prevención del COVID-19.

S. pyogenes ha sido descrito como la segunda causa de neumonía bacteriana después de *Streptococcus pneumoniae*¹¹. Dentro de las formas invasoras de infección por *S. pyogenes*, la neumonía es en la actualidad la más frecuente, seguida por la infección de tejidos profundos y la infección osteoarticular. Peetermans et al.⁴ recientemente notificaron en una casuística de 30 niños con infección invasora por *S. pyogenes*, una mayor incidencia de neumonía grave adquirida en la comunidad, la mayoría de ellas complicadas con empiema. Gran parte de estos pacientes tenían coinfección viral, tomando especial importancia el virus de la influenza A. Dos recientes comunicaciones^{2,5} señalaron que la mayor incidencia de casos de enfermedad invasora ocurrió simultáneamente con las semanas en que el VRS y otros virus respiratorios fueron los más prevalentes. Posibles mecanismos que pudiesen explicar cómo la coinfección viral puede favorecer las infecciones por *S. pyogenes* son la depleción inmune local, supresión de la respuesta inmune celular, inflamación local y daño epitelial.

Ante la posible futura existencia de un incremento en las enfermedades invasoras graves por *S. pyogenes*, el tratamiento para pacientes que se presentan con una evolución catastrófica, como las aquí comunicadas, constituye un gran desafío en el "mundo real". No obstante, un soporte vital precoz, tratamiento antimicrobiano efectivo (β -lactámico asociado a clindamicina), control del foco (quirúrgico) y uso precoz de inmunoglobulina intravenosa siguen siendo los pilares terapéuticos, considerando que su uso oportuno puede mejorar el pronóstico⁷. Opciones extracorpóreas de soporte cardiorrespiratorio o de hemopurificación deberán ser evaluadas en su eficiencia.

Finalmente, es crucial tener un alto índice de sospecha para las infecciones graves por *S. pyogenes*, dado su amplio espectro de presentación clínica y su asociación con la habitual e intensa circulación de virus respiratorios posterior a la pandemia de COVID-19. Los equipos de salud deben incluir al *S. pyogenes* entre las etiologías probables de neumonía grave adquirida en la comunidad, especialmente luego de infecciones virales del tracto respiratorio durante este período invernal.

Referencias

- van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, et al. Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children in the Netherlands, A Survey Among 7 Hospitals in 2022. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(4):e122-4. doi: 10.1097/INF.0000000000003810.
- 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. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100597.
- Centers for Disease Control and Prevention. Increase in Pediatric Invasive Group A Streptococcal Infections 2022. <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00484.asp>. Visitado 2 de mayo 2024.
- Peetermans M, Matheussen V, Moerman C, et al. Clinical and molecular epidemiological features of critically ill patients with invasive group A *Streptococcus* infections: a Belgian multicenter case-series. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):19. doi: 10.1186/s13613-024-01249-7.
- Holdstock V, Twynam-Perkins J, Bradnock T, et al. National case series of group A streptococcus pleural empyema in children: clinical and microbiological features. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(2):154-6. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00008-7.
- Ramírez de Arellano E, Saavedra-Lozano J, Villalón P, et al. Clinical, microbiological, and molecular characterization of pediatric invasive infections by *Streptococcus pyogenes* in Spain in a context of global outbreak. *mSphere*. 2024;9(3):e0072923. doi: 10.1128/msphere.00729-23.
- Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):88. doi: 10.1186/s13613-018-0438-y.
- Boeddha NP, Atkins L, de Groot R, et al. Group A streptococcal disease in paediatric inpatients: a European perspective. *Eur J Pediatr*. 2023;182(2):697-706. doi: 10.1007/s00431-022-04718-y.
- 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.ES.2023.28.36.2300427.
- Abo Y-N, Oliver J, McMinn A, et al. Increase in invasive group A streptococcal disease among Australian children coinciding with northern hemisphere surges. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;41:100873. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100873.
- Liese JG, Schoen C, van der Linden M, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):857-64. doi: 10.1016/j.cmi.2018.10.020.