



ORIGINAL

Infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* (2011-2018): serotipos y presentación clínica



María José González-Abad* y Mercedes Alonso Sanz

Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 3 de junio de 2019; aceptado el 30 de octubre de 2019

Disponible en Internet el 24 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Streptococcus pyogenes;
Infecciones invasoras;
Serotipo M

Resumen

Introducción: *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) es un importante patógeno humano responsable de una gran diversidad de infecciones, algunas de las cuales presentan un carácter severo con elevada morbimortalidad asociada. La proteína M es un determinante de virulencia crítico de este microorganismo. Diferentes estudios comunican un incremento de enfermedad invasora por *S. pyogenes* (EISP) relacionado con un aumento de serotipos M1 y M3, de reconocida virulencia. El objetivo del trabajo es confirmar el incremento observado de las enfermedades invasoras por *S. pyogenes* durante 2011-2018, y conocer qué serotipos pudieran estar implicados.

Material y métodos: La identificación de los aislados se realizó mediante pruebas fenotípicas convencionales: morfología de las colonias, β -hemólisis, pruebas bioquímicas y detección de antígeno A de Lancefield (DiaMondial Strep Kit, DiaMondial, Langenhagen, Alemania). La sensibilidad antibiótica se determinó mediante microdilución (Vitek[®]2 Compact, bioMérieux, Inc., Durham, NC). La caracterización genotípica incluyó el gen emm y el perfil de superantígenos.

Resultados: Entre 2011-2018 se recuperaron 29 *S. pyogenes* invasores de sangre (16), líquido pleural (9), líquido sinovial (3) y líquido cefalorraquídeo (1). Entre 2011 y 2013, se cuantificó una cepa por año. Entre 2014 y 2018 se aislaron 2, 5, 4, 6 y 9 cepas, respectivamente. Las entidades clínicas más frecuentes fueron bacteriemia y neumonía (10 y 9 casos). Los serotipos mayoritarios fueron M1 (11) y M3 (3), asociados predominantemente a neumonía (6/7 casos) e infección profunda de partes blandas (3/3 casos).

Conclusiones: Se constata un incremento de las enfermedad invasora por *S. pyogenes* en el periodo estudiado resultando mayoritarios, conforme a la bibliografía, los serotipos M1 y M3, los cuales se asocian con neumonía e infección profunda de partes blandas.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjglezabad@yahoo.es (M.J. González-Abad).

KEYWORDS

Streptococcus pyogenes;
Invasive infections;
Emm-type

Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (2011-2018): EMM-type and clinical presentation

Abstract

Introduction: *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) is an important human pathogen that is responsible for a broad range of infections, from uncomplicated to more severe and invasive diseases with high morbidity/mortality. The M protein (emm type) is a critical virulence factor. Several studies have shown an increased incidence of invasive *S. pyogenes* disease. This was associated with an increase in the prevalence of M1 and M3 types, well-recognised virulent M types. The aim of the present study was to confirm the resurgence of invasive *S. pyogenes* disease during 2011-2018 and to identify the relationship between specific M types with disease presentation.

Material and methods: Isolates were confirmed using standard techniques: colony morphology, β -haemolysis, biochemical tests, and agglutination with specific antisera (DiaMondial Strep Kit, DiaMondial, Langenhagen, Germany). The antibiotic sensitivity was performed using microdilution (Vitek[®]2 Compact, bioMérieux, Inc., Durham, NC). Molecular analysis included the determination of the emm gene and superantigen profile.

Results: A total of 29 invasive isolates were collected (2011-2018) from blood (16), pleural fluid (9), synovial fluid (3), and cerebrospinal fluid (1). One strain per year was isolated between 2011 and 2013, with 2, 5, 4, 6, and 9 strains being isolated between 2014 and 2018, respectively. The most frequent clinical presentations were bacteraemia and pneumonia (10 and 9 cases). The predominant types were M1 (11 isolates) and M3 (3 isolates). A correlation was found between M1 and M3 types, and pneumonia (6/7 cases) and deep soft tissue infections (3/3 cases).

Conclusions: An increased incidence of invasive *S. pyogenes* disease was observed during the study period, with M1 and M3 types being those most commonly isolated and associated with pneumonia and deep soft tissue infections.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los estudios a nivel genómico y molecular han permitido la caracterización de un número importante de determinantes de virulencia de *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) y este conocimiento ha conducido a la formulación de modelos de progresión de la enfermedad por este microorganismo con el objetivo de mejorar el tratamiento y las estrategias de intervención^{1,2}. En este contexto la proteína M es el antígeno de superficie inmunodominante y un determinante de virulencia crítico de *S. pyogenes*, empleándose la secuencia de la región 5'variable del gen *emm*, que codifica esta proteína, para tipificar las cepas. Dicha región es un dominio extremadamente variable lo que motiva una elevada diversidad de serotipos. Ciertos estudios muestran una asociación significativa entre algunos de estos serotipos y manifestaciones clínicas particulares³⁻⁵, de modo que la proteína M se postularía como un marcador principal de cepas clínicamente relevantes. En el caso de enfermedad invasora por *S. pyogenes* (EISP), esta relación se produce predominantemente con los serotipos M1 y M3, que son los más prevalentes globalmente^{1,3,4,6-13}. Esta asociación no siempre acontece¹⁴, lo que no contradice que las tasas de mortalidad a ellos atribuidas excedan claramente las de los restantes serotipos.

Otros determinantes de virulencia como las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (EPE), codificados por el gen *spe*, se han relacionado también con EISP aunque su

actuación parece estar modulada, entre otros factores, por la propia proteína M¹⁵ y, consecuentemente, ejercerían un efecto menos crucial en la virulencia de las cepas implicadas. De esta forma, el análisis del gen *emm* en ciertas cepas clínicamente relevantes podría predecir, en parte, y de forma indirecta, el curso de la infección.

El objetivo del estudio es confirmar la tendencia al alza observada de las EISP durante el periodo 2011-2018 en la población pediátrica atendida, y conocer qué serotipos pudieran tener una mayor implicación en las mismas. Este estudio, de carácter retrospectivo, encuentra su justificación en la necesidad de sentar las bases de futuras líneas de trabajo orientadas a disponer no solo de un registro de las EISP locales sino también de variables clínicas, epidemiológicas, de carácter genético... de interés que permitan documentar estas infecciones y contribuir a un mejor manejo de estos pacientes.

Material y métodos

Los aislados de *S. pyogenes* fueron cultivados en agar sangre Columbia (Columbia agar-5% sangre de cordero, bioMérieux, SA, Marcy-l'Étoile, Francia) e incubados a 37 °C durante 24 h en atmósfera de 5% CO₂. La identificación fenotípica se realizó por la morfología de las colonias, β -hemólisis y detección de antígeno A de Lancefield (*DiaMondial Strep*

Kit, DiaMondial, Langenhagen, Alemania). La identificación definitiva y sensibilidad antibiótica se realizó mediante pruebas bioquímicas y microdilución (Vitek®2 Compact, bio-Meriéux, Inc., Durham, NC). Las cepas se remitieron al Instituto de Salud Carlos III para su caracterización genotípica: gen *emm* y gen *spe*. El análisis del gen *emm* determina el serotipo M de la cepa. Los criterios para la definición de shock séptico siguieron las directrices del documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y shock séptico en pediatría¹⁶.

Resultados

Entre 2011 y 2018, en el Hospital Infantil Niño Jesús de Madrid, se aislaron 29 cepas de *S. pyogenes* responsables de EISP en 29 pacientes entre 13 días y 12 años (mediana: 2 años). La presentación clínica y caracterización molecular de los aislados se muestran en las tablas 1 y 2. La tabla 1 incluye serotipos M1 y M3. La tabla 2 comprende el resto de serotipos y asimismo la presentación clínica de tres pacientes con cepas no viables para el estudio de serotipos. No se observaron diferencias respecto a la edad y el sexo con relación al serotipo. En el periodo 2011-2014 se aislaron 5 cepas, de las cuales 2 fueron serotipos M1 y M3, y los tres casos restantes fueron cepas no viables para estudio de serotipo. En el periodo 2015-2018 se aislaron 24 cepas de las cuales 12 fueron serotipos M1 y M3, siendo las 12 restantes otros serotipos. Las cepas procedieron de sangre (16), derrame pleural (9), líquido sinovial (3) y líquido cefalorraquídeo (1). Las entidades clínicas más frecuentes fueron bacteriemia (10 casos) y neumonía con derrame pleural, asociada o no a bacteriemia (9 casos). Le siguen artritis séptica (6 casos), infecciones profundas de partes blandas (3 casos) y meningitis (un caso). Todos los pacientes cumplieron calendario de vacunación actualizado a su edad. Un paciente presentó una faringoamigdalitis por *S. pyogenes* simultáneamente al cuadro de bacteriemia. No se documentó la presencia de heridas o intervenciones quirúrgicas previas en ningún paciente. Veintiséis (90%) de las EISP fueron comunitarias.

Catorce pacientes (48%) ingresaron en Cuidados Intensivos Pediátricos (CIP) por agravamiento de su estado. De ellos, 6 pacientes cumplieron criterios de shock séptico. Dos de ellos, con bacteriemia y neumonía, precisaron oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) y un tercero, con fascitis necrosante, requirió desbridamiento quirúrgico. Tres de los pacientes ingresados en CIP con shock séptico y bacteriemia como manifestación de EISP presentaron como enfermedad de base un estado de inmunodeficiencia primaria o adquirida (osteosarcoma en un caso y déficit de inmunoglobulinas en los 2 restantes).

En todos los casos de EISP, el tratamiento antibiótico empírico se adecuó una vez obtenida la confirmación del aislamiento de *S. pyogenes*, y su sensibilidad antibiótica, a la administración de penicilina, con o sin clindamicina. Ningún paciente del estudio falleció. Tres cepas no pudieron recuperarse para caracterización genotípica, 2 implicadas en neumonía y una en artritis séptica.

El serotipo M más frecuente fue M1 (11 cepas), seguido de M3 (3 cepas), siendo ambos serotipos responsables del 54% de las EISP. Las cepas restantes se caracterizaron como serotipos M5, M6 y M44/61 (2 cepas por serotipo) y, M4, M12,

M22, M29, M75 y M118 (una cepa por serotipo). Las cepas con serotipos M1 y M3 se asociaron predominantemente a neumonía con derrame (6 de 7 casos) y a infecciones profundas de partes blandas (3 de 3 casos). Todos los pacientes con neumonía por *S. pyogenes* con serotipos M1 y M3 requirieron ingreso en CIP, presentando 2 de ellos shock séptico. De los 3 pacientes con infecciones profundas de partes blandas por estos serotipos, uno (fascitis necrosante) ingresó en CIP con diagnóstico de shock séptico. Las entidades clínicas asociadas con menor frecuencia a los serotipos M1 y M3 fueron bacteriemia y artritis séptica. Considerando la totalidad de pacientes con serotipos M1 y M3, el 64% precisó ingreso en cuidados intensivos frente al 25% de pacientes con otros serotipos, el 36% de pacientes con serotipos M1 y M3 presentaron shock séptico comparado con el 8% de pacientes con otros serotipos, el 43% de pacientes con serotipos M1 y M3 presentaron neumonía con derrame pleural frente al 8% de pacientes con otros serotipos y el 29% de pacientes con serotipos M1 y M3 presentaron bacteriemia frente al 50% de pacientes con otros serotipos. La comorbilidad fue del 21% en los pacientes con serotipos M1 y M3 mientras que en los pacientes con otros serotipos fue del 17%.

Respecto a la caracterización de las cepas según la expresión del gen *spe*, se obtuvieron 12 perfiles diferentes, siendo los patrones más frecuentes (ABFGJZ) presente en 5 cepas y (ABCFGJZ) en 4 cepas, todas ellas con serotipo M1. El análisis de las cepas con serotipos M1 y M3, mostró que ambos perfiles eran asimismo mayoritarios y aparecían asociados con cepas M1 pero no todas las cepas con este serotipo los expresaron. Un tercer perfil (ABFGssa), menos frecuente, estuvo presente exclusivamente en cepas con serotipo M3, implicadas en infecciones clínicas diferentes: artritis séptica, neumonía y bacteriemia.

Discusión

S. pyogenes ocasiona un amplio espectro de enfermedades agudas y crónicas, predominantemente en niños y adultos jóvenes, de las cuales las EISP, aunque constituyen solo una pequeña parte de la carga total de enfermedad por *S. pyogenes*, suponen una proporción significativa de morbimortalidad¹. En 2005, la OMS estimó una incidencia global de 663.000 nuevos casos/año y 163.000 muertes/año por EISP (casi un 25% de mortalidad anual en esos casos)¹⁷. Su incidencia y mortalidad han sido bien estudiadas en numerosos países industrializados, no sucede así en países en vías de desarrollo y los escasos estudios poblacionales de calidad en estos países apoyan que la infección invasora es más común y severa de lo que pudiera deducirse de las estimaciones iniciales. En la población pediátrica atendida en nuestra institución, se detectó una tendencia al alza en la incidencia de EISP entre 2011 y 2018. Un incremento del número de casos del orden de más de 4 veces en los dos periodos estudiados: de 5 casos en el primer periodo (2011-2014) a 24 casos en el segundo periodo (2015-2018). La mayoría de las EISP estudiadas corresponden a infecciones de adquisición comunitaria en pacientes sin comorbilidad o factores de riesgo tales como faringoamigdalitis por *S. pyogenes*, intervenciones quirúrgicas o heridas previas o varicela^{18,19}, delatando la naturaleza no oportunista de *S. pyogenes*. No obstante las 3 EISP no comunitarias de nuestra

Tabla 1 Presentación clínica y caracterización molecular de los aislados de *Streptococcus pyogenes* con serotipos M1 y M3

	Año	Edad/Sexo	Diagnóstico clínico	Comorbilidad	Ingreso	Adquisición	Shock séptico	Serotipo M (gen <i>emm</i>)	EPE (gen <i>spe</i>)	Muestra
1	2013	11M/F	Fascitis necrosante	-	CIP	C	Sí	1	ABFGJZ	Sangre
2	2015	4A/M	Neumonía/derrame pleural	-	CIP	C	Sí	1	BCFJ	Pleural
3	2015	2A/M	Neumonía/derrame pleural	-	CIP	C	Sí	1	BCFGJZ	Pleural
4	2015	1A/M	Bacteriemia	-	Sí	C	No	1	ABFGJZ	Sangre
5	2015	3A/M	neumonía/derrame pleural	-	CIP	C	No	1	ABCFGJZ	Pleural
6	2016	1A/F	Bacteriemia	-	Sí	C	No	1	ABCFGJZ	Sangre
7	2017	11A/F	Piomiositis/absceso íleo-psoas	-	Sí	C	No	1	ABCFGJZ	Sangre
8	2018	7M/F	Bacteriemia	Déficit de inmunoglobulinas	CIP	C	Sí	1	ABFGJZ	Sangre
9	2018	1A/F	Mastoiditis	-	No	C	No	1	ABCFGJZ	Sangre
10	2018	1A/F	Neumonía/derrame pleural	-	CIP	C	No	1	ABFGJZ	Pleural
11	2018	1A/F	Neumonía/derrame pleural	-	CIP	C	No	1	ABFGJZ	Pleural
12	2014	9A/M	Artritis séptica	-	No	C	No	3	ABFGssa	Sinovial
13	2017	3A/M	Neumonía/derrame pleural	Alteración en la desgranulación de neutrófilos	CIP	C	No	3	ABFGssa	Pleural
14	2018	11A/F	Bacteriemia	Osteosarcoma metastático	CIP	N	Sí	3	ABFGssa	Sangre

C: adquisición comunitaria; CIP: Cuidados Intensivos Pediátricos; EPE: exotoxinas pirogénicas estreptocócicas; N: adquisición nosocomial.

Tabla 2 Presentación clínica y caracterización molecular de los aislados de *Streptococcus pyogenes* con serotipos no M1, no M3

Año	Edad/Sexo	Diagnóstico clínico	Comorbilidad	Ingreso	Adquisición	Shock séptico	Serotipo M (gen <i>emm</i>)	EPE (gen <i>spe</i>)	Muestra	
15	2018	3A/F	Bacteriemia	Déficit de inmunoglobulinas	CIP	C	Sí	4	BCFZssa	Sangre
16	2016	9A/M	Artritis séptica	-	Sí	C	No	5	BCFG	Sangre
17	2018	5A/M	Artritis séptica	-	Sí	C	No	5	BCFG	Sinovial
18	2016	3A/F	Neumonía/derrame pleural	-	CIP	C	No	6	BCFGH	Pleural
19	2016	1A/F	Bacteriemia	-	Sí	C	No	6	BCFGH	Sangre
20	2018	2A/M	Artritis séptica	-	No	C	No	12	BCFGH	Sinovial
21	2017	1M/M	Artritis séptica	-	Sí	C	No	22	BCFGssa	Sangre
22	2017	13D/M	Bacteriemia	-	CIP	N	No	29	BFG	Sangre
23	2017	12A/M	Bacteriemia	Esclerosis tuberosa	No	N	No	44/61	BFGJssa	Sangre
24	2018	6A/M	Meningitis bacteriana	-	Sí	C	No	44/61	BFGJssa	LCR
25	2015	1A/F	Bacteriemia	-	Sí	C	No	75	BCFG	Sangre
26	2017	2M/F	Bacteriemia	-	Sí	C	No	118	BCFGZ	Sangre
27	2011	2A/F	neumonía/derrame pleural	-	CIP	C	No	No disponible*	No disponible*	Pleural
28	2012	2A/M	Artritis séptica	-	Sí	C	No	No disponible*	No disponible*	Sangre
29	2014	5M/F	Neumonía/derrame pleural	-	CIP	C	No	No disponible*	No disponible*	Pleural

C: adquisición comunitaria; CIP: Cuidados Intensivos Pediátricos; EPE: exotoxinas pirogénicas estreptocócicas; N: adquisición nosocomial.

* Cepa no viable para estudio de serotipos.

serie, todas ellas bacteriemias, tienen como punto común pacientes con comorbilidad como enfermedad crónica debilitante (esclerosis tuberosa), tratamiento inmunosupresor (osteosarcoma), o edad extrema (neonato), no encuadrándose ninguno de los casos en un contexto epidemiológico de posible brote nosocomial. Al tratarse de bacteriemias no se aplicaron medidas preventivas que solo contemplan el aislamiento de los pacientes con EISP en caso de neumonía (aislamiento de gotas) y de afectación cutánea (aislamiento de contacto).

Con objeto de situar nuestro estudio en el conocimiento actual de las EISP en nuestro país, la bibliografía más reciente ofrece un interesante estudio realizado por Suárez-Arrabal et al.²⁰ en el que comunican un incremento de EISP en población pediátrica, si bien no realizan análisis de serotipo o factores de virulencia de las cepas. En la discusión del estudio, los autores consideran esta carencia como una limitación de su trabajo al impedir conocer la posible implicación de ciertos serotipos en la gravedad de las EISP estudiadas. Como se discutirá más adelante, los resultados de nuestro trabajo pueden aportar, aun con las restricciones inherentes a su carácter retrospectivo y al pequeño número de casos presentados, información al respecto.

Numerosos estudios desde la década de los años 70 documentan un incremento de estas infecciones en distintas áreas geográficas, profundizando además en su caracterización molecular y la posible asociación de factores de virulencia (proteína M) con manifestaciones clínicas específicas^{8,10,11,21-23}. Se ha descrito, entre 1970 y 1980 en Norteamérica y Reino Unido, un incremento de EISP relacionado con un aumento de serotipos M1, M3 y M18, de reconocida virulencia^{15,24,25}. Estudios posteriores en diversos países europeos, inciden en este aspecto haciéndose eco de la necesidad de una red europea de seguimiento de las EISP que pudiera paliar la dispersión de información disponible acerca de la carga de enfermedad por *S. pyogenes*²⁶⁻²⁸. Recientemente, un estudio sobre prevalencia de serotipos en EISP en Europa y Norteamérica, con revisión bibliográfica entre 2000 y mayo de 2017, confirma que el serotipo M1 es predominante³. Dicho estudio incluye un artículo español que en el periodo 1998-2009 refiere también dicho serotipo como mayoritario en España relacionándolo con elevadas tasas de mortalidad, seguido del serotipo M3²². Otros artículos españoles secundan estos hallazgos^{4,22,29,30}.

En nuestra serie, entre 2015 y 2018, los serotipos M1 y M3 son asimismo los más prevalentes en EISP, observándose una tendencia a asociarse mayoritariamente con neumonía e infecciones profundas de partes blandas, pudiendo hablarse de cierto tropismo tisular. La sintonía que nuestros resultados muestran con los documentados por otros estudios era previsible pero no es menos cierto que era desconocido. En este sentido los resultados no aportan novedad. Sin embargo, su confirmación, aun con los condicionamientos metodológicos comentados, nos permite establecer un punto de partida para el desarrollo de potenciales trabajos prospectivos. No observamos concordancia, por el contrario, con la referida elevada tasa de mortalidad asociada a las EISP. En nuestra serie ningún paciente falleció pero en ocasiones estos muestran una afectación más severa con desarrollo de shock séptico, de modo que no solamente se produce un aumento de casos en la serie estudiada en el

periodo 2015 a 2018, sino que además asocian morbilidad con presentación de shock e ingreso en cuidados intensivos, tal como se describe en la literatura. Esta presentación más agresiva de las EISP se pone de manifiesto especialmente en los pacientes afectados de neumonía. La totalidad de estos pacientes fueron ingresados en CIP por agravamiento de su estado, precisándose en el caso de un paciente con neumonía necrosante varios drenajes ante la persistencia del empiema. Otros dos pacientes presentaron shock séptico, uno con requerimiento de ECMO. No sucede así en el caso de los pacientes con bacteriemia, la otra manifestación clínica más frecuente en nuestra serie, donde una minoría de pacientes requiere ingreso en CIP. Por lo que respecta a los tres casos de infecciones profundas de partes blandas, la gravedad del cuadro de fascitis necrosante se pone de manifiesto no solo en la necesidad de ingreso en CIP sino también en el requerimiento de desbridamiento quirúrgico.

De no constatarse factores predisponentes o comorbilidad, cabría pensar que una forma clínica más severa pudiera atribuirse, al menos en parte, al carácter virulento de las cepas implicadas en virtud del serotipo que presentan. Vlamincx et al.⁶ observan en el análisis multivariante de un estudio donde los serotipos M1 y M3 fueron también predominantes (21% y 11%, respectivamente), una asociación independiente con shock tóxico estreptocócico y mortalidad. En nuestro trabajo, la virulencia de las cepas M1 y M3 se evidencia en que son mayoritariamente los pacientes con estos serotipos los que requieren ingreso en CIP, algunos con diagnóstico de shock séptico, frente a aquellos con EISP por otros serotipos. En el caso concreto de los pacientes con neumonía, nuestros resultados parecen apoyar un manejo más intervencionista de estos pacientes.

Además, Vlamincx et al.⁶ refieren que la frecuencia relativa del serotipo M1 en aislados faríngeos fue, a diferencia de la observada en las EISP, solo del 4,5%, apoyando la noción de su elevado potencial invasivo. Sería muy interesante comprobar este hecho también en los serotipos M1 y M3 más prevalentes y virulentos de nuestra serie pudiendo constituir una línea argumental de posibles trabajos. Ello no debe, sin embargo, desplazar el foco de atención sobre los otros serotipos menos prevalentes ya que, si bien no parecen asociarse con manifestaciones clínicas específicas, podrían emerger en un futuro. Estudios epidemiológicos a gran escala revelan una variabilidad temporal en las tasas de aislamiento de serotipos concretos, dibujando una prevalencia de ciertos serotipos en un periodo determinado para ser reemplazados por otros en los años siguientes^{7,31}. En este punto, pensamos que nuestro estudio, por aportar datos actuales y tratarse de una serie española, puede ser de interés al poner de manifiesto la importancia de disponer de bases de datos locales que, sumadas a las de otros centros nacionales o internacionales, contribuyan al conocimiento de la epidemiología de estos serotipos así como a su vigilancia y control periódico.

La severidad de las EISP está determinada, además de por la proteína M, por un cortejo de otras proteínas de las que destacan las EPE^{15,24,32,33}. Junto al predominio de los serotipos M1, M3 y M18, se ha observado una asociación con la exotoxina *speA*, presente en cepas responsables de EISP en Norteamérica pero no en las del Reino Unido³⁴. Esta discrepancia pudiera obedecer a que las EPE actuaran en

grupo para producir efectos específicos, y por ello resulte complejo determinar su relación con determinadas EISP de estudiarse su contribución individualmente. Por ello, en el presente estudio, hemos denominado patrones o perfiles al conjunto de EPE en que se traduce la expresión del gen *spe*. Estos perfiles proteicos reflejarían mejor su comportamiento como factores de virulencia permitiendo un mejor manejo de los resultados obtenidos.

Encontramos una gran diversidad de perfiles de expresión del gen *spe* en las cepas estudiadas, de hecho hay estudios que demuestran que las cepas responsables de EISP no se caracterizan por un perfil común de EPE^{15,35}. En nuestro trabajo, esta multiplicidad de patrones parece simplificarse al analizar aquellos expresados por las cepas con los serotipos predominantes M1 y M3, motivo por el que nos parece justificado centrar la discusión de este aspecto en las cepas con estos serotipos. Los dos perfiles mayoritarios de exotoxinas se asocian con cepas M1 pero ello no se traduce en una vinculación con manifestaciones clínicas específicas. Ni siquiera sucede así para el perfil exclusivo de cepas con serotipo M3. En este sentido, Metzgar et al.¹⁵ apuntan un aspecto interesante al proponer para la proteína M, además de su contribución como factor de virulencia *per se*, un papel modulador de la acción de otros factores de virulencia como las EPE. Este poder predictivo atribuido a la proteína M explicaría, en parte, la mayor consistencia del análisis de los resultados obtenidos respecto a la asociación de determinados serotipos M con manifestaciones clínicas específicas en oposición al análisis, nada concluyente en nuestro estudio, de los perfiles de exotoxinas expresados por las cepas estudiadas. Por lo expuesto y por nuestra propia experiencia en este trabajo, el análisis de los perfiles de EPE no contribuiría a delimitar la repercusión clínica de las cepas de *S. pyogenes* por lo que la predicción del potencial invasivo de estas debería centrarse en su tipificación por la proteína M.

No obstante, y sin menoscabar la contribución del estudio de serotipos, no puede establecerse una asociación inequívoca entre serotipo, perfil de EPE y entidad clínica. Un hecho, hasta cierto punto, esperado pues la importancia de un serotipo M concreto en la proporción de EISP debe relativizarse, ya que probablemente resulte de la combinación de la frecuencia relativa de cepas circulantes de un determinado serotipo en una comunidad, la capacidad invasora de la cepa y el grado de inmunidad individual y poblacional a las cepas: nivel de anticuerpos frente a la proteína M o las EPE^{8,36-38}.

En conclusión, nuestro estudio constata una tendencia al incremento de las EISP resultando mayoritarios, conforme a la bibliografía, los serotipos M1 y M3, los cuales parecen asociarse con neumonía e infecciones profundas de partes blandas, de carácter severo en términos generales. La aplicación del análisis de serotipos especialmente a pacientes con neumonía por *S. pyogenes* podría alertar, en el caso de los serotipos M1 y M3, de la posibilidad de una evolución clínica desfavorable.

El estudio presenta obvias limitaciones ya que nuestros resultados carecen, por una parte, de significación estadística al tratarse de una serie muy pequeña y, por otra, están determinados por un diseño retrospectivo que restringe la diversidad de las variables a estudio. Consideramos, no obstante, que la importancia de nuestro trabajo radica en contribuir a establecer las bases de la ejecución de futuros

estudios de diseño prospectivo, sustentados en un análisis estadístico robusto y con participación de equipos multidisciplinarios que permitan obtener resultados de calidad. Estos estudios darían respuesta a aspectos tan sugerentes como el conocimiento de los cambios en la prevalencia de los serotipos implicados en EISP mediante el establecimiento de registros fiables o el conocimiento de las tasas de colonización/infección no invasoras (faringitis) por *S. pyogenes*, ya que los casos de EISP podrían reflejar solo la punta del iceberg respecto a la carga de colonización en la comunidad de un clon invasivo específico³⁹. En este sentido, Shea et al.⁷ observan un aumento de cepas responsables de faringitis con serotipo M3 coincidente con el aumento de casos de enfermedad invasora causada por estas mismas cepas. Esta superposición es consistente con un modelo en el que cepas invasoras de *S. pyogenes* se originan de cepas responsables de faringitis y en el que brotes cíclicos de infección invasora coinciden o siguen a brotes recientes de faringitis. Todo el conocimiento obtenido podría finalmente desembocar en el establecimiento de documentos de consenso que estandaricen la actuación de todos los profesionales hacia un mejor abordaje de esta patología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin Infect Dis*. 2007;45:853-62.
- Steer AC, Carapetis JR, Dale JB, Fraser JD, Good MF, Guilherme L, et al. Status of research and development of vaccines for *Streptococcus pyogenes*. *Vaccine*. 2016;34:2953-8.
- Gherardi G, Vitali LA, Creti R. Prevalent *emm* types among invasive GAS in Europe and North America since year 2000. *Front Public Health*. 6:59. doi: 10.3389/fpubh.2018.00059.
- Tamayo E, Montes M, Vicente D, Pérez-Trallero E. *Streptococcus pyogenes* pneumonia in adults: clinical presentation and molecular characterization of isolates 2006-2015. *PLoS One*. 2016;11:e0152640. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152640>.
- Strus M, Heczko PB, Golinska E, Tomusiak A, Chmielarczyk A, Dorycka M, et al. The virulence factors of group A streptococcus strains isolated from invasive and non-invasive infections in Polish and German centres, 2009-2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1643-9.
- Vlaminckx B, van Pelt W, Schouls L, van Silfhout A, Elzenaar C, Mascini E, et al. Epidemiological features of invasive and noninvasive group A streptococcal disease in the Netherlands, 1992-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:434-44.
- Shea PR, Ewbank AL, González-Lugo JH, Martagon-Rosado AJ, Martínez-Gutiérrez JC, Rehman HA, et al., Group A *Streptococcus emm* gene types in pharyngeal isolates, Ontario, Canada, 2002-2010. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:2010-7.
- Mencarelli M, Corbisiero R, Padula MG, Galgani I, Stolzuoli L, Celli C, Group A streptococcal infections: trend and strain *emm* typing in an area of central Italy, 1985-2002. *Epidemiol Infect*. 2005;133:1107-11.
- Svensson N, Öberg S, Henriques B, Holm S, Källénus G, Romanus V, et al. Invasive group A streptococcal infections in Sweden in

- 1994 and 1995: Epidemiology and clinical spectrum. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:609–14.
10. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, et al., and the Ontario Group A Streptococcal Study Group. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med.* 1996;335:547–54.
 11. Cleary PP, Kaplan EL, Handley JP, Wlazlo A, Kim MH, Hauser AR, et al. Clonal basis for resurgence of serious *Streptococcus pyogenes* disease in the 1980s. *Lancet.* 1992;339:518–21.
 12. Plainvert C, Doloy A, Joubrel C, Maataoui N, Dmytruk N, Touak G, et al. Characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates responsible for adult meningitis in France from 2003 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84:350–2.
 13. Imöhl M, Fitzner C, Perniciaro S, van der Linden M. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014. *PLoS One.* 2017;12:e0180757, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0180757>.
 14. Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, Siljander T, Strakova L, Tanna A, et al. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1155–65.
 15. Metzgar D, Zampolli A. The M protein of group A *Streptococcus* is a key virulence factor and a clinically relevant strain identification marker. *Virulence.* 2011;2:402–12.
 16. Alonso Salas MT, de Carlos Vicente JC, Gil Antón J, Pinto Fuentes I, Quintilla Martínez JM, Sánchez Díaz JL. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y shock séptico en pediatría [consultado 13 Sep 2019]. Disponible en: <http://secip.com/wp-content/uploads/2018/06/Protocolo-SEPSIS.pdf>.
 17. World Health Organization. (2005). The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. Geneva: World Health Organization [consultado 13 Oct 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69063/WHO_FCH_CAH_05.07.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 18. Tapiainen T, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M, et al. Invasive group A streptococcal infections in children: A nationwide survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:123–8.
 19. Patel RA, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr.* 2004;144:68–74.
 20. Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián MDM, Hernández-Sampelayo T, Cercenado Mansilla E, et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: cambios en la incidencia y factores pronósticos. *An Pediatr (Barc).* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.12.017>.
 21. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2359–67.
 22. Montes M, Ardanuy C, Tamayo E, Domènech A, Liñares J, Pérez-Trallero E. Epidemiological and molecular analysis of *Streptococcus pyogenes* isolates causing invasive disease in Spain (1998-2009): comparison with non-invasive isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:1295–302.
 23. 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.
 24. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med.* 1991;325:783–93.
 25. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet.* 1990;336:1167–71.
 26. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:685–94.
 27. Zakikhany K, Degail MA, Lamagni T, Waight P, Guy R, Zhao H, et al. Increase in invasive *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* infections in England December 2010 to January 2011. *Euro Surveill.* 2011;16, pii=19785 [consultado 13 Oct 2019]. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/16/5/art19785-en.pdf?expires=1570999259&id=id&accname=guest&checksum=10AA21FD610D8F48FBF778BB975DB44E>.
 28. Lindsay DS, Brown AW, Scott KJ, Denham B, Thom L, Rundell G, et al. Circulating *emm* types of *Streptococcus pyogenes* in Scotland: 2011-2015. *J Med Microbiol.* 2016;65:1229–31.
 29. 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;10:233–7.
 30. Rivera A, Rebollo M, Miró E, Mateo M, Navarro F, Gurguí M, et al. Superantigen gene profile, *emm* type and antibiotic resistance genes among group A streptococcal isolates from Barcelona, Spain. *J Med Microbiol.* 2006;55:1115–23.
 31. Tamayo E, Montes M, García-Arenzana JM, Pérez-Trallero E. *Streptococcus pyogenes emm*-types in northern Spain; population dynamics over a 7-year period. *J Infect.* 2014;68:50–7.
 32. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med.* 1989;321:1–7.
 33. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis.* 1992;14:2–11.
 34. Gaworzewska ET, Hallas G. Group A streptococcal infections and a toxic shock-like syndrome. *N Engl J Med.* 1989;321:1546.
 35. Schmitz FJ, Beyer A, Charpentier E, Normark BH, Schade M, Fluit AC, et al. Toxin-gene profile heterogeneity among endemic invasive European group A streptococcal isolates. *J Infect Dis.* 2003;188:1578–86.
 36. Rogers S, Commons R, Danchin MH, Selvaraj G, Kelpie L, Curtis N, et al. Strain prevalence, rather than innate virulence potential, is the major factor responsible for an increase in serious group A *Streptococcus* infections. *J Infect Dis.* 2007;195:1625–33.
 37. Norrby-Teglund A, Nepom GT, Kotb M. Differential presentation of group A streptococcal superantigens by HLA class II DQ and DR alleles. *Eur J Immunol.* 2002;32:2570–7.
 38. Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, El-Sherbini H, Dorak MT, Khurshid A, et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med.* 2002;8:1398–404.
 39. Cockerill FR, MacDonald KL, Thompson RL, Roberson F, Kohner PC, Besser-Wiek J, et al. An outbreak of invasive group A streptococcal disease associated with high carriage rates of the invasive clone among school-aged children. *JAMA.* 1997;277:38–43.