

Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*

EUNATE ARANA ARRI, NATALIA LEKERIKA ROYO, ANA GARCÍA-VERDUGO REVUELTA, MAIDER GARMENDIA ZALLO, AITOR GARCÍA DE VICUÑA MELÉNDEZ, MANUEL CUESTA MARTÍN

Servicio de Urgencias Generales. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia, España.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Eunate Arana Arri
Servicio de Urgencias Generales
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces, s/n
48903 Barakaldo
Bizkaia, España
E-mail: eunatea@telefonica.net

FECHA DE RECEPCIÓN:

16-3-2007

FECHA DE ACEPTACIÓN:

6-5-2008

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

La enfermedad invasiva producida por el *Streptococcus* del grupo A (SGA), el *Streptococcus pyogenes*, ha motivado un interés creciente desde los años 80. Diversos informes alertan sobre el posible resurgimiento de las manifestaciones clínicas severas del *Streptococcus pyogenes*. Los SGA causan infecciones de diversa magnitud, lo que abarca desde procesos sin complicación a enfermedad grave invasiva. Esta última está asociada a una elevada mortalidad, incluso tras instaurar terapia antibiótica temprana. Presentamos dos casos de enfermedad grave invasiva producida por SGA, una neumonía y una bacteriemia sin foco infeccioso. Pretendemos resaltar la importancia que hoy en día siguen teniendo estas infecciones y cómo los programas de vigilancia poblacionales, aportan datos para monitorizar las tendencias de la incidencia y su particular virulencia, así como proporcionar bases razonables para tomar medidas de control de la enfermedad y el desarrollo de futuras vacunas. [Emergencias 2008;20:435-438]

Palabras clave: *Streptococcus* del Grupo A. Enfermedad invasiva. *Streptococcus pyogenes*. Mortalidad.

Introducción

Los *Streptococcus* del Grupo A (SGA) continúan siendo una de las mayores causas de enfermedad infecciosa relacionada con morbi-mortalidad en todo el mundo¹. A pesar de que las infecciones por SGA tienen un curso clínico leve, en un porcentaje no despreciable (15%) progresan como enfermedad invasiva grave². Uno de los rasgos llamativos de las infecciones invasivas por SGA es su epidemiología. Tras más de un siglo en el cual han disminuido tanto la mortalidad como la morbilidad, desde mediados de la década de los 80 se ha podido observar un resurgimiento y persistencia de las infecciones invasivas por SGA²⁻⁵. La causa de este resurgimiento resulta enigmática y, de hecho, se han barajado numerosas hipótesis enfocadas tanto a posibles alteraciones del sistema inmunitario, como al incremento de la capacidad infectiva de la propia bacteria^{6,7}.

La incidencia en Europa varía entre 0,06 y 4,8 por 100.000 habitantes/año⁸. Algunos de estos estudios han referido hallazgos en relación tanto a la clínica como a la microbiología en un intento por catalogar la enfermedad invasiva por SGA⁹⁻¹¹. De acuerdo con el *Working Group on Severe Streptococcal Infections* (1993), la enfermedad invasiva por

SGA se puede clasificar en casos "confirmados" y "probables"¹². Así, la enfermedad invasiva por SGA confirmada es definida como el aislamiento del SGA en un medio estéril normal, conjuntamente con síntomas clínicos o enfermedad bacteriana invasiva. Por otro lado, el aislamiento del SGA en un medio no-estéril normal asociado a enfermedad invasiva bacteriana define una probable enfermedad invasiva por SGA. En el presente trabajo se presentan dos casos clínicos de infección invasiva por SGA, uno de neumonía y otro de bacteriemia sin foco infeccioso, mediante los cuales pretendemos evidenciar la importancia que tienen hoy en día en nuestro medio.

Casos clínicos

Varón de 49 años, sin antecedentes médicos de interés, salvo lumbociática los días previos, en los que estuvo en tratamiento con antiinflamatorios y relajantes musculares, que acudió al servicio de urgencias (SUH) por dolor torácico de inicio brusco, disnea y tos seca, de cuatro días de evolución. En la exploración física inicial se objetivó hipotensión arterial (80/40 mmHg), taquipnea (25 rpm) e insuficiencia respiratoria, con una saturación de O₂ con

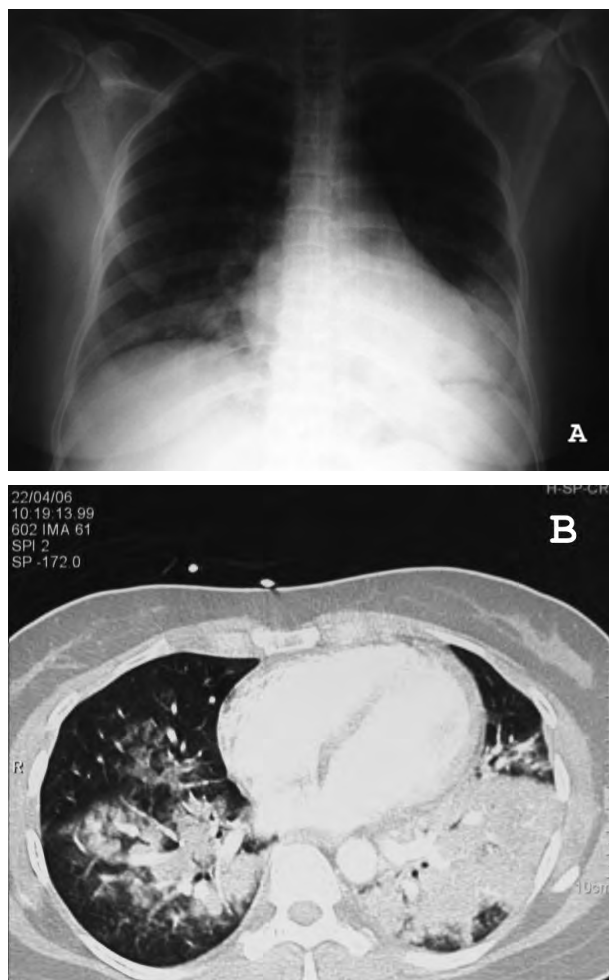


Figura 1. Radiografía (A) al ingreso y TC (B) al ingreso del primer caso.

aire ambiente del 81%. La auscultación evidencia estertores crepitantes y soplo tubárico bibasal en regiones posterolaterales. En la radiografía de tórax se observó un patrón alveolar bilateral en los tercios medios e inferiores (Figura 1A). La analítica presentaba insuficiencia respiratoria grave, con una PO_2 de 44 mmHg, leve insuficiencia renal (creatinina: 1,2 mg/dl), afectación hepática (GPT: 133 U/L y bilirrubina total: 1,8 mg/dl), leucopenia de 2.300/ μ l con (13% de cayados y 38% de segmentados) y coagulopatía (índice de protrombina: 37,9%). Se realizó tomografía computarizada (TC) que muestra condensaciones parenquimatosas pulmonares bilaterales con broncograma aéreo en los lóbulos inferiores y áreas en vidrio deslustrado en el lóbulo superior derecho (Figura 1B). En las muestras tomadas de cepillado bronquial recogidas 36 horas después del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en el exudado faringoamigdalario se evidenció crecimiento de *Streptococcus pyogenes*. La evolución clínica fue desfavorable,

a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro, corticoterapia e inotrópicos, y falleció 13 días después del ingreso. Se aisló *Streptococcus pyogenes* en el cultivo de secreciones pulmonares obtenidas durante la autopsia en la que destacaba la apariencia de los pulmones con una neumonía multifocal de carácter necrótico-hemorrágico con zonas de abscesificación.

Varón de 19 años, sin antecedentes médicos de interés. Acudió al SUH por cuadro de odinofagia de 3 días de evolución que había sido tratado por su médico de Atención Primaria con antiinflamatorios, pero había empeorado en las últimas 24 horas, con astenia, diarrea y fiebre de hasta 40°C. En la exploración física observamos al paciente obnubilado (escala de Glasgow de 11), temperatura al ingreso de 40°C; hipotensión arterial de 75/40 mmHg, cianosis generalizada e insuficiencia respiratoria intensa, con una saturación de O_2 con aire ambiente del 74%. En la analítica, se observa acidosis metabólica con un pH de 7,00, fracaso renal agudo con creatinina de 7,3 mg/dl, afectación hepática (GPT: 189 U/L y bilirrubina total: 1,4 mg/dl), leucocitosis de 41.000/ μ l con un 40% de cayados, plaquetopenia de 90.000/ml y coagulopatía severa (índice de protrombina: 34,9%). En el hemocultivo se aisló *Streptococcus pyogenes*. La radiografía de tórax al ingreso era normal. El paciente ingresó en la UCI, y a pesar de las medidas de sostén establecidas (tratamiento con sustancias vasoactivas, sobrecarga de volumen y ventilación mecánica) y del tratamiento antibiótico con ceftriaxona y vancomicina, falleció a las cuatro horas del ingreso.

Discusión

El mínimo estimado de 500.000 muertes anuales coloca a los SGA como uno de los mayores patógenos del hombre, sólo superados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, el *Mycobacterium tuberculosis*, el *Plasmodium falciparum* y el *Streptococcus pneumoniae*¹³. Los SGA causan una mayor morbilidad a largo plazo comparados con estos patógenos y su importancia global ha sido infravalorada¹³. Así algunos estudios han observado tasas de mortalidad entre 14% y 18%¹⁴; incluso han llegado al 34% en pacientes con fascitis necrotizante¹⁵. Por otro lado, diversos estudios se han planteado el motivo por el cual los pacientes con bacteriemia por SGA, como son los casos que presentamos, tienen un peor pronóstico. La prevalencia de casos con bacteriemia alcanza tasas entre 56 y 85%. No obstante, aun

siendo real la evidente mayor fatalidad en los casos con bacteriemia, diversos estudios manifiestan que esta diferencia no parece ser estadísticamente significativa¹⁴. Recientemente¹⁴, se ha podido identificar la disfunción hepática y la coagulopatía como factores relacionados significativamente con la mortalidad, condiciones observadas en los dos casos descritos. Por otra parte, en una cohorte estudiada en Ontario, se identificaron como factores determinantes: la edad, la hipotensión arterial y la bacteriemia¹⁶.

Como ocurrió con nuestros pacientes, la mayoría de los casos de infección por SGA son adquiridos en la comunidad, y tan sólo del 4 al 13% de los casos son intrahospitalarios^{17,18}. Estudios europeos⁸ han identificado mayor incidencia de casos de infección por SGA en grupos étnicos específicos. Un estudio realizado en Londres¹⁹ encontró un mayor número de casos de faringitis estreptocócica en niños y adultos judíos ortodoxos. Por otra parte, las infecciones por SGA ocurren mayoritariamente entre finales del invierno y comienzo de la primavera. Patrones similares se han observado en la escarlatina y la faringitis estreptocócica. El motivo por el cual estos patrones estacionales están en relación con las manifestaciones por SGA reflejados como vulnerables al efecto climático no parece claro⁸. Sin embargo, sí hemos podido observar como nuestros casos responden a ese patrón climático, ya que los dos fueron atendidos al comienzo de la primavera.

Pocos países emprenden medidas de vigilancia continuas con suficiente profundidad para poder monitorizar los casos de acuerdo con los factores de riesgo específicos o modos de adquisición. La mejora de los datos obtenidos mediante vigilancia durante los años 90 en los países europeos confirma los siguientes factores de riesgo relacionados con la enfermedad infecciosa por SGA: el alcoholismo, el proceso maligno, la diabetes, las lesiones cutáneas, el parto reciente, el uso de esteroides y la varicela^{17,18}. De todas formas, en una proporción importante de los casos, entre el 17 y el 31%^{17,18}, no existe evidencia de factores de riesgo o factores predisponentes; como fue el caso de nuestros 2 pacientes.

El ímpetu generado a mediados de los 90 dio como fruto la formación de un grupo de trabajo, *ad hoc* para el *Streptococcus pyogenes* en la Organización Mundial de la Salud. La principal recomendación de dicho grupo fue el ayudar a los estados miembros a establecer programas de salud para el control de las infecciones por SGA⁸. Como resultado de los programas de vigilancia de las infecciones por SGA instaurados en Europa en los

últimos 15 años, se ha identificado un incremento notable de dichas infecciones. Sin embargo, la variabilidad entre los programas de vigilancia de los diferentes países impide comparaciones sólidas, y muestra la necesidad de unificar estrategias de vigilancia en toda Europa. Con dicho fin se creó en 2002 el programa Strip-EURO²⁰.

La sepsis continúa teniendo una elevada mortalidad que alcanza más del 40% en las formas de sepsis grave o *shock séptico*²¹. Por ello, el manejo en urgencias adquiere una importancia trascendental. Aunque el diagnóstico sea precoz, la adecuada selección del tratamiento antibiótico y las medidas intensivas de soporte tienen una importancia crítica. Estos pacientes deben estar ubicados en áreas donde sea factible su correcto manejo diagnóstico y monitorización compleja (UCI); no obstante, esta ubicación final no puede ser un condicionante para no iniciar medidas de soporte en los SUH²¹.

El uso de escalas de diagnóstico explícitas para el manejo de las infecciones estreptocócica es una aproximación válida para los SUH y puede mejorar los patrones de prescripción antibiótica. Actualmente, existen test antigénicos de detección rápida de infección estreptocócica, los cuales reducen la sensibilidad de detección, una aproximación combinada de escalas clínicas y cultivos en pacientes con resultados negativos al test antigénico rápido, disminuiría la prescripción antibiótica y el necesario seguimiento sin afectar a la sensibilidad de detección de la enfermedad estreptocócica^{22,23}.

Bibliografía

- 1 Vlamincx BJM, van Pelt W, Schouls LM, van Silfhout A, Mascini EM, Elzenaar CP, et al. Long-term surveillance of invasive group A streptococcal disease in The Netherlands, 1994-2003. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:226-31.
- 2 Carapetis J, Robins-Browne R, Martin D, Shelby-James T, Hogg G. Increasing severity of invasive group A streptococcal disease in Australia: clinical and molecular epidemiological features and identification of a new virulent M-nontypeable clone. *Clin Infect Dis* 1995;21:1220-7.
- 3 Efstratiou A. Group A streptococci in the 1990s. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:3-12.
- 4 Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J, Jordan M, Johnson D, Kaplan EL, et al. Invasive group A streptococcal infections in North Carolina: epidemiology, clinical features, and genetic and serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997;176:992-1000.
- 5 Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med* 1997;103:18-24.
- 6 Norrby-Teglund A, Kotb M. Host-microbe interactions in

- the pathogenesis of invasive group A streptococcal infections. *J Med Microbiol* 2000;49:849-52.
- 7 Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, Dorak T, Kurshid T, Green K, et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med* 2002;8:1398-404.
 - 8 Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalén C, Strep-EURO. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* associated disease in Europe. *Eurosurveillance* 2005;10:179-84.
 - 9 Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:547-54.
 - 10 O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, Cieslak PR, Reingold A, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:268-76.
 - 11 Svensson N, Oberg S, Henriques B, Holm S, Kallenius 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.
 - 12 The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA* 1993;269:390-1.
 - 13 Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet* 2005;5:685-94.
 - 14 Mehta S, McGeer A, Low DE, Hallett D, Bowman DJ, Grossman SL, et al. Morbidity and mortality of patients with invasive group A streptococcal infections admitted to the ICU. *Chest* 2006;130:1679-86.
 - 15 Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-7.
 - 16 Kaul R, McGeer A, Low DE, Saginur R, Green K, Schwartz B. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indications, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. *Am J Med* 1997;103:18-24.
 - 17 Efstratiou A, George RC, Gaworzewska ET, Hallas G, Tanna A, Blake WA, et al. Group A streptococcal invasive disease in England and Wales. *Adv Exp Med Biol* 1997;418:207-10.
 - 18 Robinson KA, Rothrock G, Phan Q, Saylor B, Stefonek K, Van Beneden C, et al. Risk for severe group A streptococcal disease among patients' household contacts. *Emerg Infect Dis* 2003;9:443-7.
 - 19 Spitzer J, Hennessy E, Neville L. High group A streptococcal carriage in the Orthodox Jewish community of north Hackney. *Br J Gen Pract* 2001;51:101-5.
 - 20 The WHO Programme on Streptococcal Diseases Complex. Report of a consultation, Geneva, 16-19 February 1998. EMC/BAC/98.7. 1998. Geneva, World Health Organization.
 - 21 León Gil C, García-Castrillo Riego L, Moya Mir MS, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias* 2007;19:260-72.
 - 22 Rosenberg P, Mclsaac W, Macintosh D, Kroll D. Diagnosing streptococcal pharyngitis in the emergency department: is a sore throat score approach better than rapid streptococcal antigen testing? *CJEM* 2002;4:178-84.
 - 23 Buchbinder N, Benzdira A, Belgid A, Dufour D, Paon JC, Morel A, et al. Angine streptococcique aux urgences pédiatriques: performances et impact d'un test de diagnostic rapide. *Arch Pediatr* 2007;14:1057-61.

Invasive infections due to *Streptococcus pyogenes*: a report of 2 cases

Arana Arri E, Lekerika Royo N, García-Verdugo Revuelta A, Garmendia Zallo M, García de Vicuña Meléndez A, Cuesta Martín M

Since the 1980s there has been increasing interest in invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* (the Lancefield Group A streptococci [GAS]). A number of reports have warned of a possible resurgence of severe clinical forms of GAS infections, which can range from uncomplicated superficial forms to severe invasive disease. Invasive GAS infection is associated with high mortality despite early antimicrobial therapy. We present 2 such cases, one involving pneumonia and the other bacteremia with no detected primary focus. Our aim is to draw attention to the continuing importance of GAS infections and the use of population-based surveillance to provide data for monitoring trends in incidence and identifying the relevance of particularly virulent strains. This provides a rational basis for disease control measures and future vaccine development. [*Emergencias* 2008;20:435-438]

Key words: Group A Streptococcus. Invasive infections. *Streptococcus pyogenes*. Mortality.