ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

Elizabeth Bogdanowicz
Médica Infectóloga Pediatra
Hospital de Clínicas UBA
Comité Nacional de Infectología SAP

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- 1874 Billroth lo describe en casos de erisipela y de infecciones de heridas
- 1879 Pasteur lo aísla de la sangre de una paciente con sepsis puerperal
- 1884 Rosenbach habla por primera vez de *S. pyogenes*
- 1933 Lancefield los agrupa según diferentes serotipos

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- La enfermedad invasiva producida por el Streptococcus pyogenes ha motivado un interés creciente desde los años 80.

- La enfermedad invasiva está asociada a una elevada mortalidad, incluso tras instaurar terapia antibiótica temprana.

- La sepsis continúa teniendo una elevada mortalidad que alcanza más del 40% en las formas de sepsis grave o shock séptico

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- El mínimo estimado de 500.000 muertes anuales coloca al SGA como uno de los mayores patógenos del hombre, sólo superados por :
  - el Virus de la Inmunodeficiencia Humana,
  - el Mycobacterium tuberculosis,
  - el Plasmodium falciparum
  - el Streptococcus pneumoniae

- En nuestro país un estudio multicéntrico, con 143 pacientes pediátricos con enfermedad invasiva por S. pyogenes, se estimó :
  - **una tasa de incidencia de 4,97 casos/10000 egresos**
  - **con una tasa de letalidad global fue del 7,6%.**

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

INFECCIONES PIOGENAS → **SHOCK SÉPTICO**
INFECCIONES SEVERAS DE PIEL Y PARTES BLANDAS
NEUMONIA Y SUPURACIÓN PLEURAL

INFECCIONES TOXIGÉNICAS → **SINDROME DE SHOCK TÓXICO LIKE**

PROCESOS INMUNOLÓGICOS NO SUPURATIVOS

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

FACTORES RELACIONADOS CON MAYOR RIESGO DE MORTALIDAD

- la edad
- la hipotensión arterial
- la bacteriemia
- la disfunción hepática
- la coagulopatía
- las lesiones cutáneas
- la varicela
- el uso de esteroides
- estados de inmunosupresión

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

la enfermedad invasiva por SGA confirmada es definida como el aislamiento del SGA de un medio estéril normal, conjuntamente con síntomas clínicos o enfermedad bacteriana invasiva.

la enfermedad invasiva por SGA probable es definida como el aislamiento del SGA de un medio no estéril normal, conjuntamente con síntomas clínicos o enfermedad bacteriana invasiva.

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- Los determinantes de patogenicidad del S. pyogenes son:

✓ la **toxina eritrogénica**, exotoxina que induce la síntesis de factor de necrosis tumoral (TNF)

✓ las **hemolisinas** estreptolisinas O y S

✓ la **proteína M** que inhibe la fagocitosis del germen

✓ otras enzimas (**hialuronidasa, estreptocinasa**) que se relacionan con la necrosis tisular

- Las infecciones graves se deben a cepas virulentas relacionadas con los serotipos M1 y M3 con capacidad de alterar la función fagocítica y la producción de exotoxinas pirogénicas, principalmente la SpeA, que pueden actuar como superantígenos

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

Toxina Eritrogénica

→ induce la síntesis de factor de necrosis tumoral (TNF), mediador de la fiebre
shock y lesión tisular

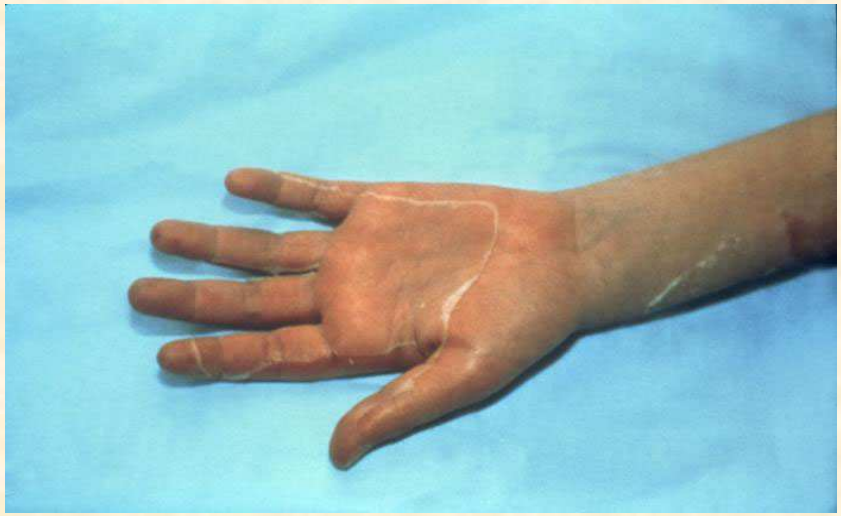
Proteína M

→ inhibe la fagocitosis del germen
favorece su proliferación, permitiendo la localización en piel o faringe y su paso a sangre ocasionando infecciones invasivas

SINDROME DE SHOCK TOXICO

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

El shock tóxico es un cuadro con mortalidad elevada que se manifiesta por
shock séptico
eritema macular
fallo multiorgánico,



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

I. **Aislamiento del Streptococcus beta-hemolítico grupo A**

I. A. En medio estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico, muestra de biopsia)

I. B. En medio no estéril (faringe, esputo, vagina)

II. **Signos clínicos de gravedad**

I. A. Hipotensión (presión sistólica ≤ percentil 5 para la edad del niño) y

I. B. Dos o más de los siguientes:

I. B.– Afectación renal. Creatinina ≥2 veces el valor normal para la edad

I. B.– Coagulopatía: plaquetas < 100.000/mm3 o coagulación intravascular diseminada

I. B. – Afectación hepática: ALT o AST o bilirrubina total dos veces el valor normal

I. B. – Síndrome de distrés respiratorio agudo

I. B. – Exantema macular que puede descamar

I. B. – Necrosis de tejidos blandos, incluyendo fascitis o miositis necrotizante o gangrena

Clasificación del caso

– **Definitivo:** cumple criterios **IA, IIA y IIB**

– **Probable:** cumple criterios **IB y IIB** y no existe otra causa que justifique la enfermedad

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

Bisno y Stevens establecen tres fases clínicas del SSTE:

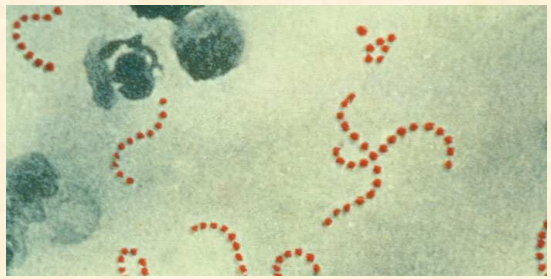
- FASE 1 : síntomas precoces de SSTE como mialgia, escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea, acompañados por dolor en el sitio de trauma menor.
- FASE 2 : taquicardia, fiebre, taquipnea y aumento del dolor en el sitio de la infección.
- FASE 3 : fiebre persistente, dolor incoercible en el lugar de la infección, evidencia de shock y fallo multiorgánico, la insuficiencia renal precede a la hipotensión.

LA HIPOTENSIÓN ESTÁ PRESENTE EN EL 40-50% DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL INGRESO HOSPITALARIO Y EL RESTO LA DESARROLLAN EN LAS SIGUIENTES 4-8 HORAS DE EVOLUCIÓN.

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

MANEJO ÓPTIMO DEL SSTE

- manejo local de la infección mediante cirugía
- soporte hemodinámico
- un tratamiento antibiótico específico



ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- Es fundamental un revisión quirúrgica precoz y agresiva de la zona de sospecha de una infección profunda de tejidos blandos antes de que se desarrollen datos de toxicidad sistémica, cuando ya puede ser tarde.

- La cirugía abarca desde procedimientos diagnósticos mediante de revisión quirúrgica de la grasa, fascia y músculo a través de una pequeña incisión, obteniendo una muestra en fresco para análisis, hasta una cirugía de desbridamiento cuyo objetivo es :
  - eliminar tejido muerto
  - reducir el inóculo
  - parar la progresión de la infección.

- Como en el resto de las fascitis necrotizantes de otra etiología, este desbridamiento puede ir desde un desbridamiento hasta la amputación de extremidades

NEUMONIA POR S. pyogenes

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- La incidencia de neumonía por este microorganismo va en aumento (en concordancia al aumento en la incidencia de las infecciones invasivas).
- La presentación clínica y de laboratorio de la neumonía es similar a los casos de neumonía neumocócica
- La neumonía por SBGA tiende a desarrollar derrame pleural más precoz y extenso
- La presencia de compromiso de lóbulos inferiores y rápido desarrollo de derrame pleural, se deba sospechar neumonía por SBGA
- L a fiebre y períodos de hospitalización son más prolongados
- La radiología es característica, con aparición de infiltrados bronconeumónicos en lóbulos inferiores que se complican a las pocas horas con derrame pleural en el 55% a 95% de los casos
- El líquido pleural tiene tendencia a tabicarse precozmente

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- Los hemocultivos son positivos en el 7 a 16% de los casos
- El cultivo del líquido pleural es positivo en el 20% a 40% de los casos
- La neumonía por SBGA tiene una letalidad que va entre 38% y 47 %
- El tratamiento antibiótico con penicilina intravenosa asociada a clindamicina debe ser iniciado precozmente
- Si se sospecha derrame pleural complicado debe instalarse con rapidez un tubo de drenaje pleural.

FASCITIS NECROTIZANTE

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- El diagnóstico de certeza de fascitis necrotizante se basa en criterios histológicos

- Los hallazgos característicos son necrosis de la fascia superficial con infiltrados de polimorfonucleares y necrosis fibrinoide de las paredes arteriales y venosas con oclusión trombótica de los vasos

- Los microorganismos están presentes en la fascia y en la dermis profunda.

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- El síntoma más precoz es el dolor desproporcionado frente a la apariencia de la infección cutánea, habitualmente secundaria a una pequeña herida o traumatismo previo
- La presencia de un edema indurado que se extiende más allá del área de eritema es otro signo local habitual
- La presencia de linfangitis es infrecuente
- la presencia de gas en los tejidos sugiere el desarrollo de celulitis anaeróbica no-Clostridial o fascitis necrotizante tipo 1.

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- Las manifestaciones sistémicas son :
  - fiebre
  - elevada leucocitosis con desviación izquierda
  - valores elevados de CPK que sugieren una infección profunda de tejidos blandos

- La progresión de la CPK es un dato orientativo correlacionado con la progresión de la infección

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

STREPTOCOCCUS pyogenes ES MUY SENSIBLE A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS
ESTOS TIENEN UNA EFECTIVIDAD LIMITADA EN LA INFECCIÓN INVASIVA GRAVE

El tratamiento IV incluye la combinación de Penicilina IV 100.000 U/kg/día cada 6 horas + clindamicina 30-40 mg/kg/día cada 8 horas IV.
La duración promedio de tratamiento IV es de 10-14 días

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- La Clindamicina es un antibiótico de primera línea frente a infecciones graves por EGA
- Su eficacia se debe a varios factores:
  - no se afecta por la cantidad de inóculo ni el estadío de crecimiento del germen
  - suprime la síntesis de toxina
  - facilita la fagocitosis del EGA al inhibir la síntesis de la proteína M antifagocítica
  - suprime el factor de necrosis tumoral
  - presenta un efecto postantibiótico más largo que los Betalactámicos
  - inhibe la síntesis de las PBP(penicilin binding proteins), que son enzimas encargados de la síntesis y degradación de la pared celular

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

El uso de inmunoglobulina inespecífica intravenosa (IVIG) ha sido evaluado como terapia coadyuvante en la fascitis necrosante por :

- su capacidad neutralizante sobre superantígenos estreptocócicos que inhiben la proliferación de células T
- la modulación de la producción de citoquinas
- la potenciación de la opsonización bacteriana

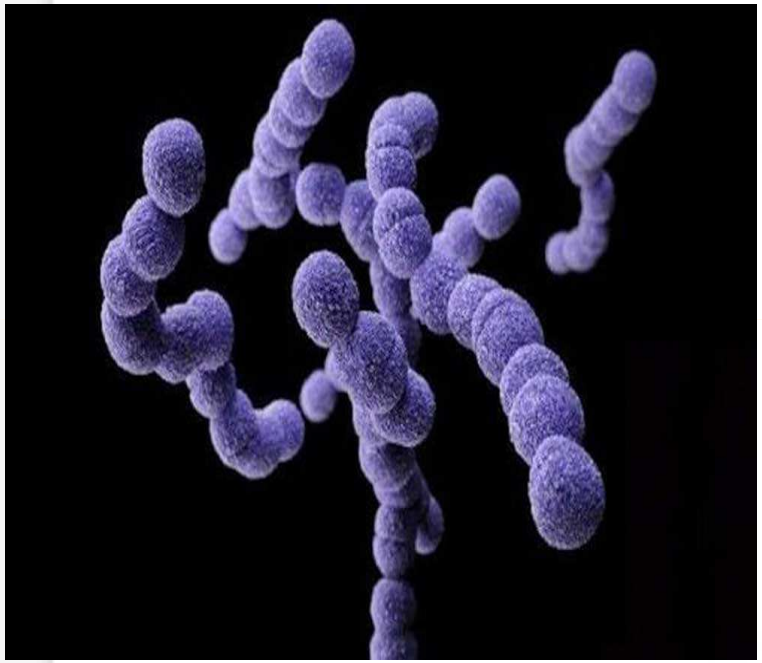
ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- Otras modalidades terapéuticas en desarrollo incluyen:
  - El uso de Inmunoglobulina Antitoxina Intravenosa
  - Anticuerpos anti-TNF
  - oxígeno hiperbárico

- La Inmunoglobulina Intravenosa Antitoxina Estreptocócica supone una modalidad terapéutica reciente cuyo fin es neutralizar las toxinas circulantes estreptocócicas

- Los Anticuerpos anti-TNF se encuentran en fase de experimentación animal

- El oxígeno hiperbárico ha sido utilizado en muy pocos casos sin que por el momento existan estudios aleatorios prospectivos que verifiquen su beneficio clínico



A partir de la semana epidemiológica 35 del 2018 surge un alerta por incremento inusitado de casos de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* (IISP).

Conocer el comportamiento epidemiológico de las IISP en pediatría es importante por su alta morbimortalidad asociada.

Material y Métodos

Estudio de cohorte retrospectivo, analítico.

- **Criterios de inclusión**

Aislamiento de SGA sitio estéril

- ✔ **Niños de 0 a 18 años**
- ✔ **Internados en el Hospital Juan P. Garrahan.**
- ✔ **Período 1/1/2016- 31/12/2018**

Objetivo

Analizar la carga de enfermedad anual, el comportamiento epidemiológico, microbiológico y evolución clínica de las IISP en niños hospitalizados en un centro pediátrico de referencia a partir de la aparición del alerta a nivel nacional.

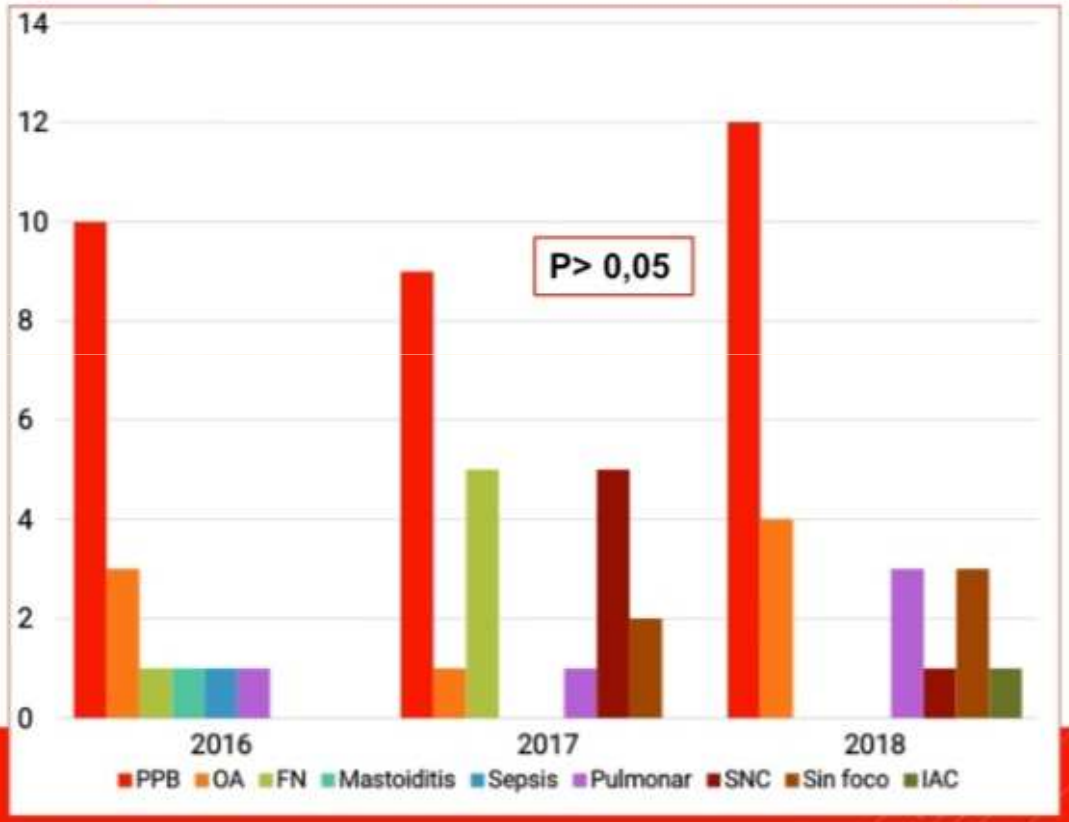
Resultados

Se incluyeron 64 pacientes

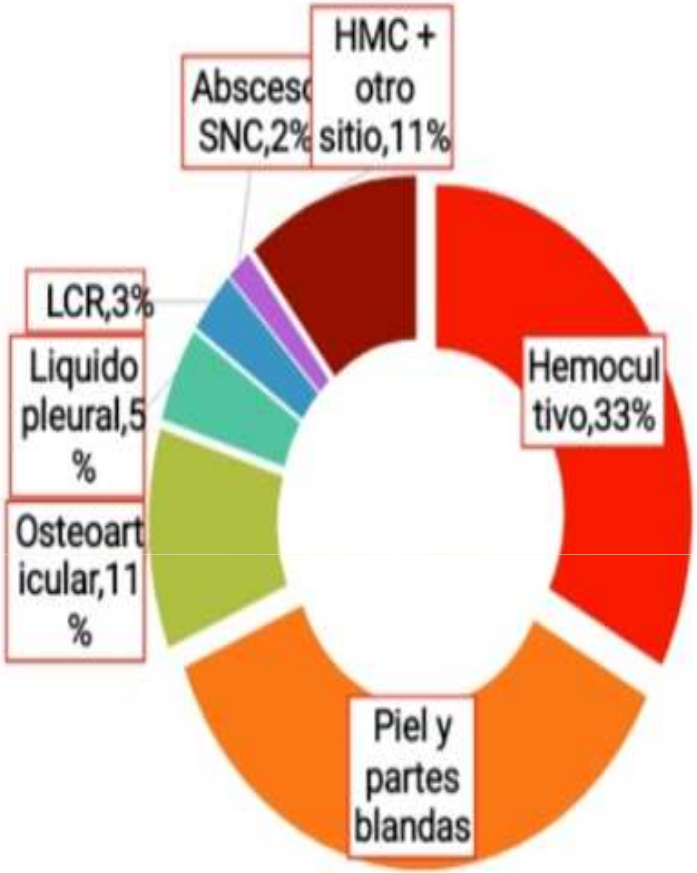
Edad (mediana/meses)	48 (RIC:21-78.5)
Sexo femenino	37 (58%)
Factor predisponente	**29 (45%)**
Traumatismo	12 (46%)
Varicela	6 (24%)
Enfermedad de base	**23 (36%)**
Hemato-oncológico	10 (44%)
Hepatitis autoinmune	2 (8,7%)
HIV	1 (4,3%)
Malformación vascular	1 (4,3%)

FOCO CLINICO

FOCOS CLINICOS SEGÚN AÑO



Sitios de aislamiento



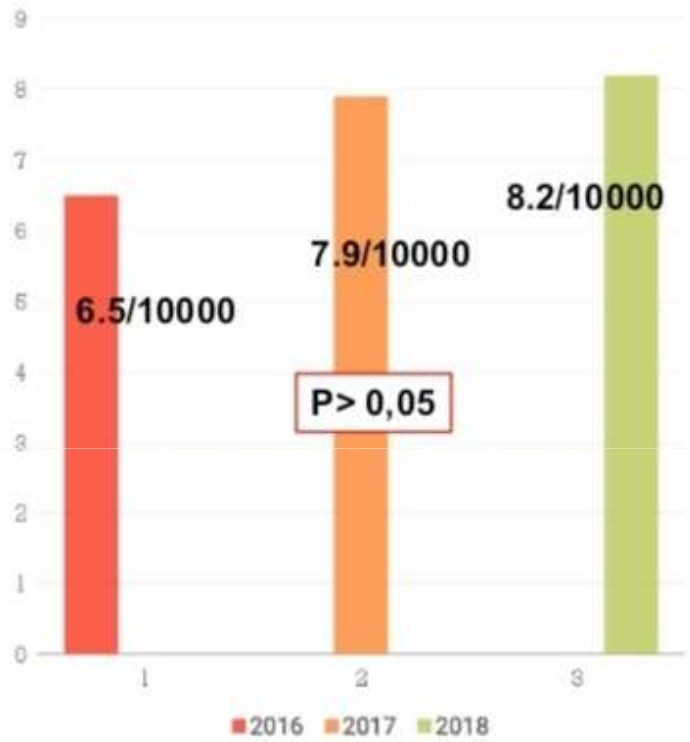
Del total de aislamientos se realizó sub-tipificación en 8 casos, observándose la presencia de Emm1 como más frecuente y cluster emm AC3

Evolución

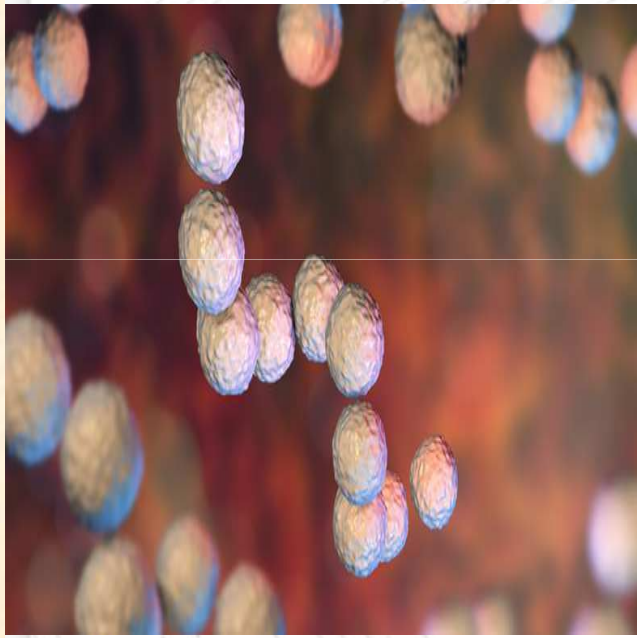
	N (%)
Recibieron ceftriaxone	64 (100)
Asociado a clindamicina	40 (62)
Uso de gammaglobulina	3 (5)
Sme de shock toxico	3 (5)
Unidad de cuidados intensivos	9 (14)
Mediana de días de internación UCI (días)	7.5 (RIC:5.5-17.5)
Mediana de días de internación total (días)	10 (RIC:8-17)
Mortalidad	0

Tasa de incidencia anual

Según egresos hospitalarios



No se observó incremento estadísticamente significativo en el número de casos reportados durante la alerta respecto a los años previos analizados (p>0.05).



- A partir de la alerta generada no se observó un incremento significativo en los casos de IISP en relación a años previos.
- Las formas clínicas de presentación más frecuentes fueron las IPPB en todos los periodos incluidos.

ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCO β HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

- La quimioprofilaxis en los contactos familiares no es efectiva
- Se recomienda realizarla en los siguientes casos:
  - antecedentes de fiebre reumática en el niño u otro familiar conviviente, cuando existe transmisión cruzada (efecto ping-pong),
  - enfermedad invasiva en un contacto próximo o aumento de estas infecciones en la comunidad
  - en el personal que trabaje en instituciones cerradas o con enfermos crónicos.
- Sin embargo la Asociación Americana de Pediatría (AAP) no la indica debido a que a tasa de ataque es baja en contactos familiares, aunque también recomienda valorar individualmente cada caso

Muchas gracias

24 al 27 de septiembre de 2019
Rosario, Santa Fe, Argentina