



## Lineamientos Técnicos de Manejo Clínico de Enfermedad Invasora por *Streptococcus pyogenes*

Subsecretaría de Salud Pública  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Departamento de Enfermedades Transmisibles

MINISTERIO DE SALUD. Lineamientos Técnicos de Manejo Clínico de Enfermedad Invasora por *Streptococcus pyogenes* Chile, 2024. Versión 3.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

## CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	3
RESUMEN EJECUTIVO.....	4
ABREVIATURA Y SIGLAS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVO GENERAL.....	6
ALCANCE.....	6
POBLACIÓN OBJETIVO.....	7
CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO.....	7
FISIOPATOLOGÍA.....	8
PRESENTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDAD POR <i>S. pyogenes</i> .....	8
Bacteriemia.....	9
PRESENTACIÓN CLÍNICA DE ENFERMEDAD INVASORA GRAVE.....	9
Fascitis necrotizante.....	9
Síndrome de Shock Tóxico.....	9
DIAGNÓSTICO INFECCIONES INVASORAS POR <i>S. pyogenes</i> .....	11
Estudio Diagnóstico y Microbiológico de infecciones invasoras por <i>Streptococcus pyogenes</i> .....	11
FACTORES DE RIESGO.....	13
MANEJO TERAPÉUTICO.....	13
Tratamiento antibiótico.....	13
MEDIDAS GENERALES DE PREVENCIÓN.....	18
ANEXOS.....	19
RESPONSABLES TÉCNICOS.....	20
Revisores.....	20
REFERENCIAS.....	22

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Tipo de estudio diagnóstico y muestras a considerar.....	11
Tabla 2: Estudio microbiológico básico en Laboratorio Clínico Microbiológico.....	12
Tabla 3: Tratamiento de enfermedad invasora por <i>Streptococcus pyogenes</i> en pacientes pediátricos.....	15
Tabla 4: Tratamiento de enfermedad invasora por <i>Streptococcus pyogenes</i> en pacientes adultos.....	16
Tabla: 5 Dosis de antimicrobianos.....	17
Tabla 6: Características clínicas sugerente de FAE versus faringitis viral.....	19

## RESUMEN EJECUTIVO

El *Streptococcus pyogenes* es una bacteria Gram positiva que causa diversas infecciones, desde faringitis aguda hasta enfermedades invasoras graves como fascitis necrotizante y síndrome de shock tóxico (SST). Esta bacteria es responsable de 181.000.000 infecciones y 500.000 muertes anuales a nivel mundial.

El objetivo de este documento es proporcionar a los equipos de salud información y directrices para enfrentar la enfermedad invasora por *S. pyogenes*. Está dirigido a profesionales de salud en todos los niveles de atención que traten a pacientes con sospecha de enfermedad invasora por *S. pyogenes*.

En 2022, la OMS alertó sobre el aumento de casos de *S. pyogenes* en Europa, especialmente en niños y niñas menores de 10 años. En Uruguay y Argentina también se han reportado aumentos significativos. En Chile, existe un aumento notable en 2023, alcanzando cifras similares a las pandémicas.

Las enfermedades por *S. pyogenes* varían desde infecciones leves como faringitis aguda, infecciones de tejidos blandos como impétigo, escarlatina, celulitis; hasta condiciones graves, consideradas como enfermedades invasoras por *S. pyogenes*: como neumonía, osteomielitis, artritis séptica, bacteriemia, fascitis necrotizante y síndrome de shock tóxico estreptocócico. La sepsis es una complicación común y puede presentarse con síntomas inespecíficos como fiebre y fatiga. Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad invasora incluyen enfermedades crónicas, inmunosupresión y edad avanzada.

El diagnóstico de infección invasora se basa en la identificación de *S. pyogenes* en cultivos de sitios estériles: sangre (hemocultivo), líquido pleural, pericárdico, articular o cefalorraquídeo.

*S. pyogenes* es sensible a los betalactámicos, por tanto, el tratamiento de elección es la penicilina o cefotaxima; los cuales deben ser administrados dentro de la primera hora tras haber detectado signos de SST. La clindamicina, eritromicina y tetraciclina han mostrado una disminución en la sensibilidad en los últimos años. (Ver tablas 3, 4 y 5 de este documento).

Las estrategias de prevención incluyen vigilancia epidemiológica, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, así como también las medidas de precauciones estándares.

El manejo efectivo de la enfermedad invasora por *S. pyogenes* requiere de una respuesta rápida y coordinada por parte de los equipos de salud, reforzando la prevención, detección y tratamiento para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas.

## ABREVIATURA Y SIGLAS

EIEGA	Enfermedad invasora por <i>Streptococcus pyogenes</i>
OMS	Organización Mundial de Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
SST	Síndrome de Shock Tóxico
SSTS	Síndrome de Shock Tóxico Estreptocócico
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
CID	Coagulación intravascular diseminada
iv	Endovenosa
IM	Intramuscular
ISP	Instituto de Salud Pública
mmHg	Milímetros de mercurio
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
IgEv	Inmunoglobulina endovenosa
PYR	L-pirrolidonil peptidasa
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization -Time Of Flight mass Spectrometry o Espectometría de masas asistida por láser
FAE	Faringoamigdalitis aguda estreptocócica

## INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pyogenes*, también conocido como *Streptococcus* del grupo A, es una bacteria que se visualiza en la tinción de Gram como una cocócea Gram positiva que se agrupa en cadenas, es anaerobia facultativa, y causa una amplia gama de infecciones en todo el mundo, es ubicua y se distribuye de forma universal.

Es un patógeno de importancia en salud pública, que infecta a 18,1 millones de personas al año, causando 500.000 muertes anuales a nivel mundial. Afecta especialmente a países en desarrollo y zonas de bajo nivel socioeconómico en países desarrollados (1,2).

Desde el punto de vista epidemiológico se puede clasificar en más de 240 genotipos, basado en la secuencia genética del amino terminal de la proteína M expuesta a la superficie, que muestra diferentes patrones y distribución local y global. Los factores de virulencia son moléculas de adhesión y factores inmunomoduladores como el ácido hialurónico, proteína M, estreptolisina O, estreptolisina S, exotoxinas A y B, NAD glicohidroxilasa NADasa. Algunas de estas exotoxinas actúan como superantígenos que gatillan una estimulación excesiva de los linfocitos T del sistema de MHC tipo I, llevando a una liberación masiva de mediadores T y citoquinas proinflamatorias. La manifestación clínica de este fenómeno es el Síndrome de Shock Tóxico (SST), que en la mayoría de los casos se ha asociado a M1 y M3(3–5).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son infecciones localizadas como faringitis aguda o infecciones de la piel y tejidos blandos superficiales, como escarlatina, impétigo y celulitis. Además, puede producir daño a través de la respuesta inmune que desencadena, presentándose como fiebre reumática aguda y glomerulonefritis post estreptocócica. La forma de presentación más grave es la infección invasora, en la cual hay presencia y aislamiento de *S. pyogenes* en cultivos de sitios estériles, como sangre, líquido pleural, pericárdico, líquido articular o cefalorraquídeo(1,2).

El período de incubación de la faringitis estreptocócica es de 2- 3 días, para impétigo 7-10 días; el periodo de incubación para síndrome de shock tóxico no es conocido, pero puede ser tan corto como 14 horas cuando está asociado a inoculación subcutánea del microorganismo como en sepsis puerperal o lesiones traumáticas penetrantes(6).

Dado que el *S. pyogenes* puede producir una enfermedad invasora severa, es importante reforzar estrategias de prevención, detección precoz, tratamiento oportuno y efectivo, vigilancia epidemiológica y de laboratorio con el fin de detectar cambios en el comportamiento de este agente bacteriano para la toma de decisiones de salud pública(1,2).

## OBJETIVO GENERAL

Entregar información a los equipos de salud y lineamientos generales del enfrentamiento de enfermedad invasora por *S. pyogenes*.

## ALCANCE

Dirigido a profesionales pertenecientes a equipos de salud en todos los niveles de atención que atienden personas con sospecha de enfermedad invasora por *S. pyogenes*.

## POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con diagnóstico de infección invasora por *S. pyogenes*.

## CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

En diciembre de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó sobre el aumento de casos de infección invasora por *S. pyogenes* en Europa, especialmente en niños y niñas menores de 10 años. Durante ese mismo periodo, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó una nota informativa a raíz de los casos de enfermedad invasora por *S. pyogenes* notificados por Uruguay. En noviembre de 2023, Argentina informó de un aumento significativo en la notificación de casos y fallecimientos por este agente, y los informes recientes destacan la presencia de clones M1<sub>UK</sub> y un sublinaje de M1 con la toxina Spe C en ese país, los cuales han sido asociados al aumento de los casos a nivel internacional. Ante esta situación, la OPS y OMS recomiendan a los estados miembros realizar la vigilancia clínica y genómica, así como a garantizar el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los casos de enfermedad invasora por este agente (10).

Se ha reportado un aumento de infección invasora por *Streptococcus pyogenes* asociado a la infección por virus influenza, con casos de neumonía, shock tóxico y fascitis necrotizante por este agente. La coinfección con virus influenza lleva al desarrollo de neumonía por razones que no están claramente entendidas. En estudios realizados en ratones se ha demostrado que la expresión de la hemaglutinina favorece la adhesión e internalización de *S. pyogenes*, al igual que la cápsula que se puede unir a partículas del virus influenza, favoreciendo la invasión(11,12).

En Chile, en base a los datos de la vigilancia de laboratorio del Instituto de Salud Pública (ISP) (1), entre los años 2014 y 2023, el ISP confirmó 1.352 cepas de *S. pyogenes* aisladas de enfermedad invasora. Entre los años 2014 (n=108) y 2019 (n=204) se registró un aumento del número de cepas confirmadas, con una disminución entre los años 2020 y 2022 en el contexto de la pandemia de COVID-19 y posterior aumento el año 2023 alcanzando cifras similares a las pre-pandémicas (n=192). El 51,3% de las cepas provenían de la Región Metropolitana, de las cuales un 62,5% correspondían a establecimientos públicos de salud, donde el Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente registró un 17,4% de éstas. El 34,7% fueron derivadas desde establecimientos privados de salud. La tasa por 100.000 habitantes más elevada se registró en el año 2023 en las regiones de Los Ríos, Arica y Parinacota y Biobío. Un 57,7% de las cepas confirmadas se presentaron en hombres y un 23,9% en el grupo de 60 años y más, seguidos por los grupos de 5 a 9 años (14,6%), 1 a 4 años (14,3%) y 50 a 59 años (11,3%). El 82,9% de las cepas confirmadas se aisló de muestras de sangre. Se observó un 100% de sensibilidad a penicilina y cefotaxima en todas las cepas confirmadas. Entre los años 2014 y 2023, la sensibilidad a clindamicina registró una disminución de 7 puntos porcentuales con un 98,1% a 91,1%, respectivamente. Eritromicina presentó una disminución de sensibilidad de 8 puntos porcentuales desde un 98,1% y 90,1%, mientras que tetraciclina, registró una disminución de 19,8 puntos porcentuales con un 91,7% y 71,9%, respectivamente(1).

Si bien no se observó un patrón estacional claro, durante el año 2023 destacó un aumento en el número de cepas confirmadas en el último cuatrimestre, con un incremento en el número de

cepas aisladas entre enero y mayo de 2024 en comparación con el mismo periodo de 2023 (191 vs 66), concentrándose principalmente en las regiones Metropolitana y Biobío(1).

### **FISIOPATOLOGÍA**

El *S. pyogenes* posee un gran armamento de factores de patogenicidad, siendo uno de ellos la liberación de exotoxinas que actúan como superantígenos, que son capaces de activar el sistema inmune, con la consecuente liberación de una gran cantidad de citoquinas inflamatorias, cuya manifestación clínica más grave es el SST. El SST estreptocócico se asocia con mayor frecuencia a *S. pyogenes*; sin embargo, esta forma de presentación también se ha asociado a otros estreptococos hemolíticos de los grupos B, C y G (13).

Además de afecciones supurativas como la faringitis o mediadas por toxinas como la escarlatina, esta bacteria tiene la capacidad de producir inflamaciones retardadas o no supurativas, como la glomerulonefritis aguda o la fiebre reumática, por mecanismos autoinmunes, que se manifiestan con posterioridad a una infección estreptocócica no complicada (1).

### **PRESENTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDAD POR *S. pyogenes***

Las presentaciones clínicas incluyen sepsis de diferentes focos (neumonía, osteomielitis, artritis séptica, bacteriemia sin foco claro, entre otros).

La Sepsis, de acuerdo con el Consenso Sepsis 2 de 2001, se define como la presencia de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), es decir, una respuesta inflamatoria generalizada del organismo frente a una injuria infecciosa sospechada o demostrada(14).

La sepsis es resultado de complejas interacciones entre el microorganismo infectante y el sistema inmune del huésped, lo que genera una respuesta inflamatoria y activa mecanismos de coagulación, cuyo objetivo es circunscribir al invasor y eliminarlo. Lo que marca la diferencia con una infección localizada es que, en lugar de una respuesta circunscrita y limitada, en la sepsis esta respuesta se amplifica y descompartmentaliza, haciéndose sistémica y reverberante, generando más daño que la injuria infecciosa inicial.

Para constituir un SIRS, se deben cumplir dos o más de los siguientes criterios:

- Temperatura:  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ .
- Frecuencia cardíaca  $>90/\text{min}$  y en un caso pediátrico frecuencia cardíaca ajustada por edad.
- Frecuencia respiratoria  $>20/\text{min}$  (en caso pediátrico ajustada por edad), o  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg.
- Leucocitosis  $>12.000/\text{mm}^3$ , leucopenia  $<4.000/\text{mm}^3$ , o  $>10\%$  de células inmaduras

En el caso del paciente pediátrico, el reconocimiento precoz de los pacientes sépticos y/o en shock séptico, requiere una definición más operacional donde el diagnóstico inicial pueda establecerse ante la presencia de infección sospechada o confirmada, más dos de los siguientes criterios clínicos ajustados a la edad del paciente y basados en guías PALS 2020 (15):

- Fiebre o hipotermia

- Taquipnea
- Taquicardia
- Compromiso cualitativo o cuantitativo del estado de conciencia
- Signos de hipo perfusión (lleno capilar > 2 segundos, oliguria o hipotensión arterial). En este caso se considera shock séptico
- 

### **Bacteriemia**

La bacteriemia por *S. pyogenes* generalmente ocurre en asociación con una infección en un sitio primario. La fuente más común de bacteriemia por *S. pyogenes* es la infección de la piel y tejidos blandos; las formas incluyen celulitis/erisipela, infección de herida quirúrgica, infección en pacientes con varicela y quemaduras. La bacteriemia por *S. pyogenes* también puede ocurrir en el contexto de una infección necrotizante de tejidos blandos, una infección asociada al embarazo o una infección del tracto respiratorio. En algunos casos, la bacteriemia por *S. pyogenes* ocurre en ausencia de una fuente de localización clara. Los síntomas pueden ser inespecíficos e incluyen fiebre, escalofríos y fatiga. En los pacientes mayores, la diabetes y la enfermedad vascular periférica pueden ser factores predisponentes para la bacteriemia aislada por este agente. Los factores de riesgo adicionales (entre niños, niñas y personas mayores) incluyen patologías oncológicas e inmunosupresión(13).

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA DE ENFERMEDAD INVASORA GRAVE**

### **Fascitis necrotizante**

El curso clínico se suele iniciar en forma de dolor de gran intensidad, desproporcionado inicialmente respecto a la magnitud de signos cutáneos, que puede no ser evidente o ser compatibles con una celulitis. Se ha descrito una clasificación clínica en 3 estadios para definir el proceso clínico(16):

1. FASE 1: En una primera fase aparecen los signos inflamatorios locales cutáneos, donde lo más llamativo es el dolor. En el 20% de los casos aparece un síndrome pseudogripal y en el 10% puede existir un eritema escarlatiniforme.
2. FASE 2: En un segundo estadio pueden aparecer bulas o flictenas, induración cutánea y fluctuación. La presencia de ampollas es un dato muy específico, pero poco sensible; aparece tan sólo en el 25-30% de los casos y suele traducir una extensa destrucción tisular. Su contenido es inodoro en infecciones estreptocócicas y fétido en infecciones por anaerobios.
3. FASE 3: En una tercera fase las bulas se vuelven hemorrágicas, la destrucción de las fibras nerviosas produce anestesia cutánea, la presencia de gas en las infecciones por microorganismos anaerobios da lugar a enfisema subcutáneo y aparece necrosis cutánea. Algunos autores han estimado que durante esta tercera fase clínica de la enfermedad se produce una destrucción de hasta 4cm<sup>2</sup> de superficie cutánea cada hora.

### **Síndrome de Shock Tóxico**

El síndrome de shock tóxico (SST) es un shock séptico raro, potencialmente mortal y mediado por toxinas vinculadas, en la gran mayoría de los casos, a cepas productoras de toxinas de *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*. Estas exotoxinas superantigénicas inducen una activación policlonal de linfocitos no convencional, que se manifiesta clínicamente como un

shock rápido, falla multiorgánica y muerte. Esta evolución es el resultado de la vasoplejia, aumento de la permeabilidad capilar, daño tisular y activación de la coagulación debido a las citoquinas inflamatorias inducidas por las toxinas estreptocócicas(17).

El SST estreptocócico está vinculado a una infección invasora por *S. pyogenes*, más frecuentemente, a una infección necrosante de los tejidos blandos. Se desarrolla hasta en un tercio de los pacientes con enfermedad invasora por *S. pyogenes*. La tasa de SST en pacientes con fascitis necrotizante es de aproximadamente 50%. El SST ocurre en todos los grupos etarios y la mayoría de los pacientes no presentan inmunodepresión (13). No obstante, en el 20% de los pacientes con SST no existen signos de afectación cutánea. En estos pacientes se pueden asociar otras manifestaciones clínicas como neumonía, pericarditis, artritis séptica y otras.

Los pacientes pueden presentar fiebre, pero también hipotermia. Cerca del 20% de los pacientes puede tener un cuadro clínico gripal caracterizado por fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea. En cerca del 10% de los casos se produce un exantema difuso similar a la escarlatina (13).

En el 55% de los casos se puede observar compromiso de conciencia y algo más de la mitad de los casos desarrollan un síndrome de distrés respiratorio agudo, que suele aparecer tras la instauración del shock. El 40-50% de los pacientes presenta falla renal aguda en forma precoz. Otras complicaciones que aparecen ocasionalmente son la coagulación intravascular diseminada (13) e infarto suprarrenal que conduce a insuficiencia suprarrenal (16,18).

El SST, como todo shock séptico, constituye una emergencia, y el éxito de su tratamiento se basa en la detección temprana, la reanimación inmediata, con fluidos y vasopresores (norepinefrina), **el control de la fuente y el tratamiento antibiótico dentro de la primera hora del diagnóstico**. Además, los pacientes deben ventilarse mecánicamente, y pueden requerir terapia de reemplazo renal (17).

Sin embargo y pese al tratamiento precoz y a una terapia de soporte agresiva y administración de drogas vasopresoras en altas dosis, el 90% de los pacientes persiste en shock a las 8 horas de ingreso, y evoluciona con fallas de órganos ya mencionadas(17).

Criterios diagnósticos de síndrome de shock tóxico (5,19)

Aislamiento de <i>Streptococcus pyogenes</i> de un sitio estéril
y
Hipotensión arterial (PAS $\leq$ 90 mmHg, PAM $<$ 70 mmHg o disminución de 40 mmHg de PAM basal en adultos, y $<$ percentil 5 en niños)
y
Compromiso de órganos (más de 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla renal</li> <li>• Coagulopatía</li> <li>• Síndrome de distrés respiratorio agudo</li> <li>• Falla hepática</li> <li>• Compromiso cutáneo</li> <li>• Compromiso de partes blandas (fascitis necrotizante, miositis o gangrena)</li> </ul>

### DIAGNÓSTICO INFECCIONES INVASORAS POR *S. pyogenes*

Se debe sospechar una infección estreptocócica invasora en pacientes con signos de inflamación sistémica (SIRS), como fiebre, en el contexto de una infección de la piel o partes blandas. También se debe sospechar en mujeres embarazadas y en postparto en caso de fiebre alta o de aparición rápida. La bacteriemia por *S. pyogenes* puede ocurrir en ausencia de un foco claro(14).

El diagnóstico de infección invasora por *S. pyogenes* se establece mediante el hallazgo de un cultivo positivo, que evidencia el proceso de invasión en un sitio normalmente estéril (más frecuentemente sangre; con menos frecuencia líquido pleural, pericárdico, articular o cefalorraquídeo), o bien su detección por pruebas moleculares en sangre o fluidos estériles según disponibilidad y recomendaciones del fabricante (2).

### Estudio Diagnóstico y Microbiológico de infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* (20,21)

A toda persona hospitalizada con sospecha de infección invasora por *S. pyogenes* se sugiere realizar los siguientes estudios según la disponibilidad local y clínica asociada:

#### A. Faringitis y complicaciones locales asociadas:

- Test antigénico rápido faríngeo (no reemplaza al cultivo)
- Cultivo faríngeo
- Tinción de Gram y cultivo de abscesos
- Hemocultivos aeróbicos y anaeróbicos (según disponibilidad) en caso de sospecha de sepsis

#### B. Otros cuadros invasores (sepsis, neumonías, otomastoiditis, infecciones complicadas de piel y partes blandas, etc.):

- Hemocultivos aeróbicos y anaeróbicos
- Cultivos de líquidos estériles (en frasco de hemocultivo pediátrico)
- Tinción de Gram y cultivo corriente (y anaerobios si corresponde) de otras muestras según cuadro clínico (muestras respiratorias, piel y partes blandas, abscesos y otras)

**Tabla 1: Tipo de estudio diagnóstico y muestras a considerar**

	<b>Test antigénico rápido</b>	<b>Tinción de Gram y Cultivo</b>	<b>Hemocultivo</b>
¿Qué detecta?	- Antígeno estreptocócico	- Observación de las cocáceas Gram positivas en cadena y crecimiento bacteriano que permite identificación y estudio de susceptibilidad	- Igual que la tinción de Gram y cultivo - Permite la detección genética de <i>S. pyogenes</i> por paneles moleculares de sepsis

	<b>Test antigénico rápido</b>	<b>Tinción de Gram y Cultivo</b>	<b>Hemocultivo</b>
Tipo de muestra	- Hisopado faríngeo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemocultivos</li> <li>- Otros líquidos estériles: LCR, líquido pleural, pericárdico y otros</li> <li>- Abscesos (faríngeo, retrofaríngeo, cervical, piel y partes blandas)</li> <li>- Hisopado faríngeo</li> <li>- Tejidos</li> <li>- Muestras respiratorias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangre</li> <li>- Líquidos estériles</li> </ul>
Métodos disponibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmunocromatografía</li> <li>- Inmunoensayo óptico</li> <li>- Aglutinación de látex</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cultivo tradicional y anaerobios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cultivo automatizado y estudio tradicional o rápido una vez que se detecta positividad</li> </ul>

**Tabla 2: Estudio microbiológico básico en Laboratorio Clínico Microbiológico**

<b>Etapas</b>	<b>Características</b>
Tinción de Gram	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cocáceas Gram positivas en cadena</li> </ul>
Identificación de la colonia sospechosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incubación por 24 horas a 35-37° C</li> <li>- Colonias β-hemolíticas en el agar sangre</li> <li>- Colonias solevantadas con bordes lisos, de color blanco grisáceo, de 1 a 2 mm de diámetro</li> </ul>
Pruebas de identificación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilidad a la bacitracina</li> <li>- Prueba de PYR</li> <li>- Aglutinación de colonia con el antígeno de Lancefield grupo A</li> <li>- Espectrometría de masa (MALDI-TOF)</li> </ul>
Estudio de susceptibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agar Muller Hinton suplementado con sangre de cordero al 5%</li> <li>- No es necesario realizar el estudio de susceptibilidad de rutina a penicilina, ya que no se han descrito aislados no susceptibles</li> <li>- La resistencia a las terapias alternativas (macrólidos, clindamicina y tetraciclinas) se considera un problema emergente, por lo que se recomienda probar estos antimicrobianos y realizar la prueba de D test para la detección de la resistencia inducible a clindamicina.</li> </ul>

Etapa	Características
Derivación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las cepas de infecciones invasoras deben derivarse al ISP, para su confirmación, caracterización y estudio de susceptibilidad antimicrobiana. (prestación <i>Streptococcus pyogenes</i> Invasor Vigilancia, Cód. 2127032), con el siguiente formulario: <a href="https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/prestaciones/18896/formulario_b1.pdf">https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/prestaciones/18896/formulario_b1.pdf</a></li> </ul>

### FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de una enfermedad invasora por *S. pyogenes* incluyen(1)

- Traumatismos menores, incluidas lesiones que provocan hematomas, hematomas o distensiones musculares.
- Uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINE).
- Cirugía reciente.
- Infección por VIH.
- Infección por virus influenza.
- Infección por virus varicela.
- Enfermedades crónicas de la piel.
- Uso de drogas intravenosas.
- Estado postparto.
- Quemaduras.
- Obesidad.
- Enfermedad vascular periférica.
- Inmunosupresión.
- Uso de corticosteroides dosis equivalente a 10mg/kg/día de prednisona.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedad cardíaca.
- Enfermedades pulmonares crónicas.
- Uso previo de antimicrobianos.
- Edades extremas (menores de 5 años y adultos mayores).

**En pacientes pediátricos, sin embargo, en el 50-80% de los casos reportados no se ha identificado ningún factor de riesgo al momento de la hospitalización.**

### MANEJO TERAPÉUTICO

**Tratamiento antibiótico** (10): La elección del fármaco, la dosis y la vía de administración depende de las manifestaciones clínicas, localización de la infección y características del paciente.

Los casos de infección invasora requieren ingreso del paciente a una Unidad de Pacientes Críticos y manejo por un equipo multidisciplinario. La administración de antimicrobianos debe realizarse inmediatamente posterior a la toma de hemocultivos y cultivos de los focos clínicamente sospechosos, dentro de la 1era hora desde el diagnóstico. El retardo en la toma de cultivos no debe retardar en ningún caso el inicio del tratamiento antibiótico. El manejo del shock incluye administración de cristaloides (solución NaCl 0,9% o Ringer Lactato) y drogas

vasopresoras, siendo la norepinefrina de primera elección. Debe realizarse evaluación quirúrgica que determine si se requiere debridar tejido necrótico, y otras medidas de sostén, que incluyen la administración de Inmunoglobulina G intravenosa (22).

El tratamiento antimicrobiano de una infección por *S. pyogenes* es la penicilina sódica o una cefalosporina de 3ª generación (ceftriaxona o cefotaxima), asociado a clindamicina en los casos graves. La clindamicina es un potente inhibidor de la producción de toxinas, con actividad antibacteriana no inhibida por el efecto inóculo. Esta asociación está fuertemente recomendada en los casos sospechosos o confirmados de infección invasora por *S. pyogenes* y ha demostrado mejorar la evolución de los casos graves(23). De acuerdo con los reportes del ISP de la susceptibilidad de los *S. pyogenes* aislados de infecciones invasivas las cepas son 100% sensibles a la penicilina y cefalosporinas, y se mantiene una alta sensibilidad a clindamicina y macrólidos; sin embargo, no está recomendado usar clindamicina como monoterapia, por su efecto bacteriostático y eventual resistencia a este agente (24).

La inmunoglobulina endovenosa (IgEv) debe ser considerada en infecciones graves por *S. pyogenes* y otras enfermedades mediadas por toxinas. Se ha propuesto que el mecanismo de acción de la inmunoglobulina en la enfermedad grave por *S. pyogenes* sería multifactorial, incluyendo la neutralización de toxinas, opsonización y mejoría de la función fagocítica, y supresión de la respuesta inflamatoria a través de la interacción con receptores Fc. La dosis total recomendada de IgEv es de 2 gr/kg (25).

La duración del tratamiento antimicrobiano debe ser ajustada a las características del paciente, incluyendo el origen de la infección y la evolución clínica. Los pacientes con bacteriemia deben recibir tratamiento durante, al menos, 14 días.

**Tabla 3: Tratamiento de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes* en pacientes pediátricos**

Diagnóstico	Tratamiento
Fascitis necrotizante/miositis	Desbridamiento Quirúrgico
	Penicilina G cristalina + Clindamicina iv
Shock tóxico por <i>S. pyogenes</i> :	
- Paciente con sepsis adquirida en la comunidad, con sospecha de <i>S. pyogenes</i> , tratamiento empírico	Ceftriaxona o Cefotaxima + Clindamicina
- Paciente con sepsis/síndrome tóxico, <i>S. pyogenes</i> confirmado	Penicilina + Clindamicina
	Inmunoglobulina G: 1g/kg iv en el día 1, seguido de 0,5 g/kg iv los días 2 y 3) o 2gr/kg en 24 horas
Compromiso meníngeo	Ceftriaxona asociada a Linezolid
Bacteriemia (en ausencia de shock, fallo orgánico o infección necrotizante) por <i>S. pyogenes</i>	Penicilina + Clindamicina

**Tabla 4: Tratamiento de enfermedad invasora por por *Streptococcus pyogenes* en pacientes adultos**

Diagnóstico	Tratamiento
Fascitis necrotizante/miositis	Debridamiento Quirúrgico
	Penicilina o Ceftriaxona o Cefotaxima + Clindamicina iv
<i>S. pyogenes</i> confirmado	Penicilina o Ceftriaxona o Cefotaxima+ Clindamicina
Shock tóxico por <i>S. pyogenes</i> :	
- Paciente con sepsis adquirida en la comunidad, con sospecha de <i>S. pyogenes</i> , tratamiento empírico	Penicilina o Ceftriaxona o Cefotaxima + Clindamicina
- Paciente con sepsis/síndrome tóxico, <i>S. pyogenes</i> confirmado	Penicilina o Ceftriaxona o Cefotaxima + Clindamicina
	Inmunoglobulina G: 1g/kg iv en el día 1, 0,5 g/kg iv los días 2 y 3. Alternativamente 1g/kg iv en el día 1 y 1 g/kg iv el día 2.
Bacteriemia (en ausencia de shock, fallo orgánico o infección necrotizante) por <i>S. pyogenes</i>	Penicilina o Ceftriaxona o Cefotaxima (evaluar uso de Clindamicina)

**Tabla: 5 Dosis de antimicrobianos**

Antimicrobiano	Dosis pediátrica	Dosis adulta
Penicilina G cristalina	200.000UI/kg/día dividido en 4 dosis (cada 6 horas)	4 millones de unidades cada 4-6 horas
	Dosis máxima diaria 24 millones de unidades	Dosis máxima diaria 24 millones de unidades
Clindamicina	40 mg/kg/días fraccionados en tres dosis (c/8 horas)	900 mg cada 8 horas
	Dosis máxima: 2,7 g/día	Dosis máxima: 2,7 g/día
Ceftriaxona	100 mg/kg/día cada 12 hrs en caso de compromiso SNC	2 gr/iv por 1 vez y luego 1 gr c/12 horas
	50 mg/kg/día cada 24 hrs en caso de bacteriemia o shock tóxico	
Cefotaxima	300 mg/kg/día cada 6 hrs en caso de compromiso SNC	2 gr por 1 vez y luego 1gr c/8hrs
	200 mg/kg/día cada 6 hrs en caso de bacteriemia o shock tóxico	

En pacientes con meningitis, la ceftriaxona en las dosis señaladas debe administrarse cada 12 horas también a nivel pediátrico. Realizar seguimiento imagenológico con TAC con contraste o resonancia, según clínica y disponibilidad.

Se debe además considerar, en pacientes con meningitis por *S. pyogenes*, el uso de linezolid 30 mg/kg/día cada 8 hrs iv en niños < 12 años o 600 mg cada 12 hrs iv en > 12 años, en reemplazo de clindamicina como fármaco antitoxina que asegura llegada al SNC. Linezolid ha sido estudiado especialmente en cepas resistentes en pacientes adultos, pero es de uso seguro en pediatría. Estudios publicados no recomiendan el uso de clindamicina en infección en meningitis por su baja penetración en el SNC. En pacientes obesos la dosis de linezolid debe ser ajustada y produce efectos adversos a corto (infección por *Clostridioides difficile*) y mediano plazo > 2 semanas de uso: mielosupresión, neuropatía periférica, entre otros).

### **MEDIDAS GENERALES DE PREVENCIÓN (26)**

- Higiene de manos: Puede ser realizada con agua y jabón (40-60 segundos) o solución en base alcohólica (20-30 segundos) si las manos están visiblemente limpias.
- Limpiar y ventilar todos los ambientes a diario. En presencia de fluidos corporales, limpiar por arrastre y desinfectar con un producto autorizado por el ISP.
- Mantener reposo si hay síntomas. No asistir al trabajo o a la escuela mientras duran los síntomas.
- No automedicarse.
- No usar antiinflamatorios no esteroideos, no está clara la asociación con enfermedad grave, por lo que deben ser usados con precaución(27).
- Toser o estornudar sobre el pliegue del codo o sobre un pañuelo desechable y desecharlos. Realizar higiene de manos posteriormente.
- Tener vacunas al día, especialmente de varicela (en población pediátrica) e influenza.

## ANEXOS

### Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento etiológico de la faringoamigdalitis aguda estreptocócica (FAE) en pediatría

Diferenciar una FAE y no estreptocócica, basado sólo en elementos clínicos, aun por expertos es complicado.

**Tabla 6: Características clínicas sugerente de FAE versus faringitis viral(28)**

FAE	Faringitis viral
Edad 5 a 15 años	Coriza
Presentación en invierno e inicio de la primavera	Disfonía
Historia de contacto con FAE	Tos
Odinofagia de inicio súbito Fiebre mayor 38°C	Diarrea
Cefalea	Conjuntivitis
Náuseas, vómitos, dolor abdominal	Exantema maculo papular
Inflamación faringoamigdalina	Estomatitis ulcerativa
Exudado faringoamigdalino	
Petequias en el paladar	
Adenitis cervical submandibular (linfonodos sensibles)	
Exantema propio de escarlatina	

El diagnóstico de FAE puede hacerse con test antigénico rápido si está disponible o cultivo faríngeo (estándar de oro). Siempre realizar confirmación microbiológica de ser posible. En caso de no tener disponibilidad de test antigénico rápido o cultivo faríngeo, con alta sospecha de clínica de FAE, se recomienda considerar iniciar tratamiento antibiótico precozmente dado el contexto epidemiológico actual.

Las/os madres/padres o cuidadores de un niño o niña con diagnóstico de faringoamigdalitis deberán recibir educación de la importancia de consulta si hay fiebre alta, dificultad respiratoria o mala adherencia al tratamiento.

## **RESPONSABLES TÉCNICOS**

Dra. María Soledad Martínez MSP, PhD  
Jefa de la División de Prevención y Control de Enfermedades  
Subsecretaría de Salud Pública

Patricia Contreras Cerda  
Jefa del Departamento de Enfermedades Transmisibles  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Subsecretaría de Salud Pública

## **Revisores**

Dra. Javiera Muñoz Nieto  
Médica  
Asesora del Gabinete Ministerial

Dra. Carolina Méndez B.  
Médica  
Asesora del Gabinete Ministerial

Dr. Fernando González Escalona  
Médico Pediatra, Magister en Salud Pública  
Asesor del Gabinete Ministerial

Dr. Christian García  
Médico Epidemiólogo  
Jefe Departamento de Epidemiología  
Subsecretaría de Salud Pública

Dra. Macarena Moya Inzunza  
Médica Pediatra  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Subsecretaría de Salud Pública  
Dra. Pamela Llantén Aroca  
Médica Familiar mención niño  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Subsecretaría de Salud Pública

Dra. María Paz Medel  
Médica Familiar mención niño  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Subsecretaría de Salud Pública

Dr. Leonardo Chanqueo Cornejo  
Médico Infectólogo  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Subsecretaría de Salud Pública

Dra. Leonor Jofré Morales  
Infectóloga Pediatra Hospital la Florida Dra. Eloísa Díaz Insunza, Magister en Salud Pública

Sociedad Chilena de Pediatría  
Sociedad Chilena de Infectología

Dra. Carolina Mardones Flores  
Infectóloga Pediátrica  
Complejo Asistencial Dr. Victor Rios Ruiz, Los Ángeles, Región del Biobío  
Sociedad Chilena de Infectología

Dra. Juana Zamorano Riquelme  
Médica Infectóloga Clínica Santa María y Clínica Universidad de los Andes  
Sociedad Chilena de Pediatría  
Sociedad Chilena de Infectología

Dra. Daniela Pavez  
Médica Infectóloga Hospital San Juan de Dios, CAS  
Sociedad Chilena de Infectología

Dr. Ulises Gonzalez  
Médico Urgenciólogo  
Sociedad Chilena de Medicina de Urgencia

Dra. Cecilia Luengo  
Médica Intensivista  
Presidenta Sociedad Chilena de Medicina Intensiva

Dra. Loreto Rojas Wettig  
Infectóloga adultos Hospital de Puerto Montt  
Sociedad Chilena de Infectología

Dra. María Carolina Rivacoba  
Médica Pediatra Infectóloga Hospital Exequiel González Cortés, CSM  
Sociedad Chilena de Infectología

Dra. Alejandra Céspedes Lacombe  
Médica Microbióloga Hospital San Juan de Dios de Santiago  
Sociedad Chilena de Infectología

Dr. Ricardo Carvajal  
Médico Pediatra  
Sociedad Chilena de Pediatría

Dr. Juan Carlos Hormazábal Opazo  
Médico Laboratorio Clínico  
Jefe Subdepartamento de Enfermedades Infecciosas  
Instituto de Salud Pública de Chile

## REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Pública. Vigilancia de laboratorio de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes*, Chile 2014 – 2023. [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/boletin/>
2. Australian Government, Department of Health and Aged Care. Invasive Group A Streptococcal (iGAS) Disease – CDNA National guidelines for Public Health Units [Internet]. Australian Government Department of Health and Aged Care; 2024 [citado 31 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.health.gov.au/resources/publications/invasive-group-a-streptococcal-igas-disease-cdna-national-guidelines-for-public-health-units?language=en>
3. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, Harbison-Price N, De Oliveira DMP, Jespersen MG, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. *Nat Rev Microbiol*. julio de 2023;21(7):431-47.
4. 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*. abril de 2014;27(2):264-301.
5. Bhavsar SM. Group A Streptococcus Infections. *Pediatr Rev*. 1 de marzo de 2024;45(3):143-51.
6. Barnett ED, Sawyer MH. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics David W. Kimberlin, MD, FAAP, Editor. :694.
7. Guy R, Henderson KL, Coelho J, Hughes H, Mason EL, Gerver SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. enero de 2023;28(1):2200942.
8. Ho EC, Cataldi JR, Silveira LJ, Birkholz M, Loi MM, Osborne CM, et al. Outbreak of Invasive Group A Streptococcus in Children-Colorado, October 2022-April 2023. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 28 de octubre de 2023;12(10):540-8.
9. Coşkun ZN, Erat T, Gülhan B, Koçkuzu E, Bayhan Gİ, Parlakay AÖ. Case Series With *Streptococcus pyogenes* -related Toxic Shock Syndrome in the Post-COVID Period [RETRACTED]. *Pediatr Infect Dis J*. 30 de octubre de 2023;
10. Alerta epidemiológica: Enfermedad invasiva causada por estreptococos del grupo A - 28 de noviembre de 2023 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2023 [citado 29 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-enfermedad-invasiva-causada-por-estreptococos-grupo-28-noviembre>
11. Polat M, Atay Ünal N, Kara Ulu N, Çağlar AA, Demirdağ TB, Uysal M, et al. Streptococcal Toxic Shock Syndrome Following Influenza A Infection in Two Children. *Pediatr Infect Dis J*. 1 de mayo de 2023;42(5):e182-3.
12. Okahashi N, Sumitomo T, Nakata M, Kawabata S. Secondary streptococcal infection following influenza. *Microbiol Immunol*. junio de 2022;66(6):253-63.

13. Stevens D. Invasive group A streptococcal infection and toxic shock syndrome: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. [citado 31 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://medilib.ir/uptodate/show/3162>
14. Universidad de Chile. SIRS, Sepsis y Shock Séptico – Síntesis de Conocimientos [Internet]. [citado 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://sintesis.med.uchile.cl/tratados-por-especialidad/tratados-de-urgencias/14126-sirs-sepsis-y-shock-septico>
15. Leyton Lazo, Lopez Andrade. Manual de signos vitales en la población infantil.
16. Parra Caballero P, Pérez Esteban S, Patiño Ruiz ME, Castañeda Sanz S, García Vadillo JA. Actualización en fascitis necrotizante. *Semin Fund Esp Reumatol*. 1 de abril de 2012;13(2):41-8.
17. Atchade E, De Tymowski C, Grall N, Tanaka S, Montravers P. Toxic Shock Syndrome: A Literature Review. *Antibiot Basel Switz*. 18 de enero de 2024;13(1):96.
18. Karakousis PC, Page KR, Varello MA, Howlett PJ, Stieritz DD. Waterhouse-Friderichsen syndrome after infection with group A streptococcus. *Mayo Clin Proc*. noviembre de 2001;76(11):1167-70.
19. Breiman RF, Davis JP, Facklam RR, Gray BM, Hoge CW, Kaplan EL, et al. Defining the Group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome: Rationale and Consensus Definition. *JAMA*. 20 de enero de 1993;269(3):390-1.
20. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gonzalez MD, et al. Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 5 de marzo de 2024;ciae104.
21. CLSI M100. Clinical & Laboratory Standards Institute. [citado 5 de junio de 2024]. M100 Ed34 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 34th Edition. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
22. Babiker A, Kadri SS. ICU Management of Invasive  $\beta$ -Hemolytic Streptococcal Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1 de diciembre de 2022;36(4):861-87.
23. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de agosto de 2014;59(3):358-65.
24. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, et al. Effectiveness of adjunctive clindamycin in  $\beta$ -lactam antibiotic-treated patients with invasive  $\beta$ -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. mayo de 2021;21(5):697-710.
25. Smith A, Lamagni TL, Oliver I, Efstratiou A, George RC, Stuart JM. Invasive group A streptococcal disease: should close contacts routinely receive antibiotic prophylaxis? *Lancet Infect Dis*. agosto de 2005;5(8):494-500.

26. Ministerio de Salud Argentina. Argentina.gob.ar. 2018 [citado 30 de mayo de 2024]. Infección por *Streptococcus pyogenes*. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/cuidadosinvierno/infeccionporstreptococcuspyogenes>
27. Yann Mikaeloff, Abbas Kezouh, Samy Suissa. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease - PubMed [Internet]. [citado 3 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18251759/>
28. Pavez D, Pérez R, Cofré J, Rodríguez J. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento etiológico de la faringoamigdalitis aguda estreptocócica en pediatría. *Rev Chil Infectol.* febrero de 2019;36(1):69-77.