

## COMUNICACIÓN BREVE

# Infecciones no faríngeas por *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* en un hospital terciario de Argentina en un período de 10 años

Patricia Olga Andres <sup>1</sup>, María Selene Aballay <sup>1</sup>, Bárbara Aristimuño <sup>1</sup>, Paula Caucia <sup>1</sup>, Fabián Malacasa <sup>1</sup>, Alejandra Valledor <sup>2</sup> y Analía Laura Fernández <sup>1</sup>

## RESUMEN

*Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (SDSE) es un estreptococo  $\beta$ -hemolítico que coloniza la piel y las mucosas de los seres humanos. Según la clasificación de Lancefield, la mayoría presenta los antígenos C o G y raramente el antígeno A. En los últimos años se reportó un aumento de las infecciones causadas por este microorganismo, principalmente en personas mayores o con enfermedades crónicas.

En esta revisión se describen las infecciones no faríngeas producidas por SDSE en pacientes admitidos en un hospital terciario de la Argentina entre 2013 y 2023. Se documentaron 12 infecciones; el 58% (7/12) de los pacientes correspondió al sexo masculino; la mediana (rango) de edad fue 63 (87-9) años. Diez (83%) pacientes presentaron infecciones invasivas; 5 (42%) con presencia de bacteriemia. Once (92%) pacientes presentaron al menos una enfermedad de base y todos tuvieron al menos un factor de riesgo asociado a la infección. Todos los pacientes recibieron tratamiento con un antibiótico  $\beta$ -lactámico. En dos casos de celulitis en partes blandas fue necesaria la asociación con clindamicina y el debridamiento quirúrgico en uno de ellos para la resolución de la infección. La mortalidad global fue del 8,3% (1/12 pacientes).

**Palabras clave:** *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis*, estreptococos del grupo G y C, estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, Argentina.

1 Microbiología, Laboratorio Central, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2 Epidemiología e Infectología Clínica, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Recibido:** 2/8/24 **Aceptado:** 25/10/24

**Autora responsable para correspondencia:** Patricia Olga Andres. Avenida Belgrano 1746, C1093AAS. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

pandres@ffavaloro.org

Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación a esta publicación.

## Introducción

Los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos colonizan la piel y las mucosas de los seres humanos pero también pueden producir infecciones leves a muy severas. Según la clasificación de Lancefield pueden presentar los antígenos A, B, C, G, F o L. Durante muchos años, solo los estreptococos del grupo A o *Streptococcus pyogenes* y los del grupo B o *Streptococcus agalactiae* fueron considerados microorganismos con relevancia clínica. Recién en 1996, *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (SDSE) fue considerado un patógeno humano (1). Esta bacteria puede presentar los antígenos de Lancefield del grupo C o G y, en menor medida, del grupo A (2).

SDSE está asociado a infecciones no invasivas como faringitis, erisipela y celulitis, e invasivas y severas como bacteriemias, endocarditis, empiema o fascitis necrotizante, y producir síndrome de shock tóxico al igual que *S. pyogenes* (2, 3, 4). Ambas bacterias presentan factores de virulencia similares, incluyendo a la proteína M codificada por el gen *emm*, proteasas y toxinas que favorecen la adherencia a las células y el escape a la inmunidad del huésped. El gen *emm* es usado, además, en estudios de epidemiología molecular para el análisis de brotes (1). Las formas severas de infección por SDSE suelen presentarse en adultos mayores o bien en pacientes con comorbilidades o con factores predisponentes como enfermedades crónicas (diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares), inmunosupresión o drogadicción endovenosa (2, 5).

El tratamiento antibiótico de elección es la penicilina, seguido por las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) (2, 6). En infecciones con alto inóculo bacteriano, en fascitis necrotizante o en cuadros asociados a síndrome shock tóxico se recomienda la combinación del antibiótico  $\beta$ -lactámico con clindamicina y el drenaje quirúrgico, así como el uso sinérgico de penicilina y gentamicina para el tratamiento de endocarditis (2).

En la Argentina, el primer estudio multicéntrico de relevamiento de infecciones producidas por SDSE se realizó entre octubre de 1998 y marzo de 1999, y el segundo entre julio de 2011 y junio de 2012 (7, 8). En ambos trabajos, al igual que lo reportado a nivel internacional, un gran número de aislamientos fueron recuperados de sangre, mostrando la importancia de este patógeno como agente etiológico de bacteriemias (5, 7, 8).

En pos de tener un panorama actualizado de las infecciones producidas por SDSE, este trabajo plantea como objetivo describir las características clínicas de las infecciones no faríngeas causadas por SDSE en los pacientes admitidos en un hospital de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, en los últimos 10 años.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de los datos clínicos y microbiológicos de las infecciones no faríngeas producidas por SDSE documentadas entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de mayo de 2023 en pacientes ingresados al Departamento de Urgencias u hospitalizados en un centro especializado en cardiología y trasplante. Se consideró como infección invasiva al aislamiento de SDSE a partir de un sitio normalmente estéril o a partir de muestras de sitios no estériles en combinación con signos de fascitis necrotizante o síndrome de shock tóxico al igual que lo definido para *S. pyogenes* (9).

Se utilizó el sistema automatizado BacT/Alert 3D® (bioMérieux Argentina) para el procesamiento de los hemocultivos; el resto de las muestras clínicas se sembraron en el medio tioglicolato Britania® (Laboratorios Britania, Argentina) y en agar suplementado con 5% de sangre de carnero (bioMérieux Argentina). La identificación bacteriana se realizó mediante la prueba de PYR (pirrolidonicarilamidasa) y sensibilidad a bacitracina con discos Britania® (Laboratorios Britania, Argentina) y por el sistema automatizado Vitek 2C® (bioMérieux Argentina). La detección de los antígenos de Lancefield se realizó por aglutinación con látex (Oxoid Streptococcal Grouping Kit®, Oxoid, Reino Unido). La concentración inhibitoria mínima (CIM) para penicilina se evaluó por Etest® (bioMérieux Argentina). La interpretación de los resultados se realizó según las normas del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) (10).

El presente trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Bioética del Departamento de Docencia e Investigación institucional. Dado que todos los datos son presentados en forma anónima para resguardar la identidad de los pacientes, se otorgó la exención del consentimiento informado según lo establecido en la Ley 25.326.

## Resultados

Se documentaron 12 infecciones no faríngeas por SDSE, definiendo una incidencia de infecciones para el período de 0,9/10 000 ingresos. El 58% (7/12) de los pacientes correspondió al sexo masculino. La mediana de edad fue 63 años (rango: 87-9 años). En la Tabla 1 se describen los antecedentes de los pacientes y los diferentes cuadros clínicos. Once (92%) pacientes presentaron alguna enfermedad de base y en todos los casos se documentó al menos un factor de riesgo asociado a la infección. Diez (83%) de las infecciones fueron invasivas, excluyéndose de esta categoría solamente una infección del tracto urinario bajo en un paciente con glomerulonefritis crónica y una celulitis en los dedos del pie de un paciente sin comorbilidades ni signos de fascitis necrotizante. Se documentaron 5 (42%) bacteriemias, las cuales fueron asociadas a los siguientes diagnósticos (uno por paciente): endocarditis, probable foco en partes blandas, infección de sitio quirúrgico, peritonitis primaria y bacteriemia sin foco. Se documentaron, además, otras infecciones severas no bacteriémicas como empiema, higroma subdural infectado y osteomielitis. Todos los pacientes recibieron un antibiótico  $\beta$ -lactámico como tratamiento dirigido. La mortalidad global fue del 8,3% (1/12 pacientes).

En la mayoría de los casos se obtuvo el desarrollo único de SDSE en una o más muestras representativas. Solamente en un paciente (paciente 8 de la Tabla 1) SDSE fue recuperado en cultivo junto con *Escherichia coli* a partir de una muestra de líquido abdominal; el diagnóstico fue peritonitis secundaria a dehiscencia de sutura y se constató el óbito por falla multiorgánica luego de dos días de tratamiento antibiótico útil.

Todos los aislamientos de SDSE presentaron  $\beta$ -hemólisis en agar sangre de carnero y resistencia a la bacitracina. La mayoría de ellos fueron identificados por el sistema Vitek 2C® con un nivel de confianza excelente (7 aislamientos) o muy bueno (2 aislamientos) (mediana de nivel de confianza: 98%, rango: 90%-99%). Solo se accedió al registro de la CIM a penicilina y a la caracterización del antígeno de Lancefield en 4 de los 12 aislamientos: 3 SDSE presentaron el antígeno C y 1 el antígeno G de Lancefield; el rango de CIM a penicilina fue de 0,008 a 0,064  $\mu\text{g/ml}$ , categorizándose como sensibles *in vitro* a dicha droga [punto de corte de sensibilidad para penicilina:  $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$  (10)].

## Discusión

La mayoría de los pacientes presentaron infecciones invasivas y hubo un 42% de casos de bacteriemias. En la literatura se describe un aumento en la incidencia de bacteriemias por SDSE en los últimos años, principalmente en pacientes añosos o con comorbilidades (2, 11). En un estudio multicéntrico realizado en 28 hospitales de la Argentina entre 2011 y 2012 se reportaron 23 infecciones invasivas por SDSE en 12 meses, casi el 70% de los pacientes presentó al menos una condición predisponente y la mediana de edad fue de 54 años (8). En la presente revisión, el 92% de los pacientes presentó al menos una enfermedad de base y la mediana de edad fue 9 años más alta que la del estudio nacional. Si bien las infecciones severas por SDSE son poco frecuentes (3, 4, 11, 12, 13), es importante conocer las particularidades y características poblacionales de cada centro de salud para la toma de decisiones en la práctica clínica.

Ninguno de los pacientes presentó signos y síntomas compatibles con síndrome de shock tóxico ni recurrencia de la infección. Las recurrencias suelen estar asociadas a bacteriemias y a infecciones de partes blandas (2, 5).

La mortalidad global fue del 8,3% (1/12 pacientes), similar a la observada a nivel nacional (8,7%; 2/23 pacientes) (8). En la literatura se reportan tasas de mortalidad en bacteriemias por SDSE de entre 2 y 18% (2); en esta revisión, todos los pacientes con bacteriemia presentaron buena respuesta al tratamiento.

Es importante destacar que el único paciente sin comorbilidades (paciente 3 de la Tabla 1) presentó una celulitis de partes blandas que requirió tratamiento antibiótico combinado y desbridamiento quirúrgico para su resolución. Los agentes etiológicos más frecuentes de infección de partes blandas en personas inmunocompetentes son *S. pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, mientras que los estreptococos del grupo B, C y G son más frecuentes en pacientes diabéticos o con enfermedades linfáticas o venosas crónicas (5, 14). Sin embargo, no debe subestimarse el aislamiento de SDSE en muestras de partes blandas en personas jóvenes y sin deficiencias inmunológicas, ya que es un microorganismo con importantes factores de patogenicidad (1).

Tabla 1. Infecciones por *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis*

P*	Sexo	Edad (años)	Enfermedad de base	Factor de riesgo	Fecha de aislamiento de SDSE† (dd/mm/aa)	Hemocultivo	Otras muestras positivas	Diagnóstico	Tratamiento antibiótico‡	Evolución
1	F	9	Cardiopatía congénita.	Cirugía de Fontán (11/06/13); quilotórax pos cirugía.	17/09/13	Negativo	Líquido pleural.	Empiema.	AMP (30 días); luego AMX vo (12 días).	Alta.
2	M	76	Hipertensión arterial; diabetes tipo 2; estenosis aórtica severa; insuficiencia renal crónica sin diálisis.	Cirugía percutánea con balón (02/10/2013); trombosis venosa profunda en miembros inferiores.	08/11/13	Positivo	No.	Endocarditis.	Inicia con CIP + CLI (2 días); rota a AMP + GEN (2 días) y luego CRO (6 semanas).	Alta.
3	M	38	No.	Posible picadura de insecto.	27/01/14	Negativo	Punción por piel sana.	Celulitis de partes blandas.	PEN benzatínica 1 dosis + CIP (5 días) sin buena evolución; inicia CLI + FEP (2 días), luego drenaje quirúrgico y continúa sólo con CLI (10 días).	Alta.
4	F	71	Hipotiroidismo; demencia senil.	Traumatismo de cráneo (caída desde propia altura).	26/02/14	Negativo	Cefalo-hematoma.	Higroma subdural infectado.	TAZ + VCO (2 días); luego AMS + CLA (cobertura posible foco respiratorio) (7 días).	Alta.
5	M	64	Hipertensión arterial; glomerulonefritis crónica.	Irritación del glande.	04/12/14	No	Orina por chorro medio.	Infección del tracto urinario.	AMX vo (7 días).	Alta.
6	M	87	Leucemia aguda en estudio.	Tricitopenia.	15/01/15	Positivo	No.	Bacteriemia sin foco.	TAZ (7 días).	Alta.
7	F	30	Hidatidosis ósea (año 2011).	Cirugía para resección de quiste y reconstrucción con aloinjerto (año 2013).	03/12/16	No	Aloinjerto óseo / Hueso (tibia derecha).	Osteomielitis e infección de aloinjerto.	CRO (4 semanas); luego LEX vo (3 meses).	Alta.
8	M	59	Hipertensión arterial; obesidad mórbida.	Cirugía bariátrica (11/06/18).	21/06/18	Negativo	Líquido abdominal.	Peritonitis 2° a dehiscencia de sutura.	TAZ (2 días).	Óbito.
9	M	62	Dislipemia; insuficiencia renal crónica con hemodiálisis.	Cirugía de trasplante renal (24/08/19); inmunosupresión (tacrolimus 1,5 mg/d + micofenolato sódico 720 mg/12 hs + deltisona 8 mg/d).	25/09/19	Positivo	Linfocele.	Bacteriemia 2° a infección de herida quirúrgica.	AMP (10 días); luego AMX vo (17 días).	Alta.
10	M	45	Trasplante renal (año 2009). Paratiroidectomía (año 2012).	Celulitis en dedos del pie; tratamiento Inmunosupresor (ciclosporina 100 mg – 75 mg + micofenolato sódico 720 mg – 360 mg + deltisona 4 mg/d).	02/11/19	Positivo	No. Los cultivos de líquido articular y partes blandas fueron negativos§.	Bacteriemia con foco probable en partes blandas.	AMP (2 días); por flogosis y dolor se agrega CLI (12 días).	Alta.
11	M	64	Carcinoma hepático	Insuficiencia hepática terminal.	06/07/22	Positivo	Líquido ascítico.	Bacteriemia / Peritonitis 1°.	CRO (12 días), CRO + AMP (3 días).	Alta.
12	F	63	Insuficiencia cardíaca congestiva; cirrosis autoinmune; esclerodermia con compromiso cutáneo y pulmonar; hipotiroidismo.	Pioderma gangrenosa (úlceras en miembros inferiores); fístula umbilical.	09/03/23	Negativo	Líquido ascítico. EL cultivo de partes blandas fue negativo§.	Peritonitis 2° a fístula.	TAZ (10 días).	Alta.

\*P: paciente. †SDSE: *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis*. ‡Antibióticos: PEN: penicilina; AMP: ampicilina; AMX: amoxicilina; LEX: cefalexina; CRO: ceftriaxona; FEP: cefepima; AMS: ampicilina sulbactama; TAZ: piperacilina tazobactama; CIP: ciprofloxacina; CLA: claritromicina; CLI: clindamicina; GEN: gentamicina; vo: vía oral. §Las muestras fueron tomadas luego de iniciado el tratamiento antibiótico.

En esta revisión, muy pocos aislamientos contaban con el registro de la CIM a penicilina. Es importante destacar que no existen reportes de resistencia *in vitro* a esta droga o a cefalosporinas de tercera generación en SDSE (6). La sensibilidad a otros antibióticos como eritromicina, clindamicina o tetraciclina es variable (2, 5, 8, 13).

Este trabajo presenta como principales limitaciones su diseño retrospectivo y el bajo número de casos. Sin embargo, describe las características clínicas relevantes de las infecciones por SDSE documentadas en una población con alta incidencia de enfermedades crónicas.

## Conclusiones

SDSE tiene características similares a los otros estreptococos  $\beta$ -hemolíticos y puede producir infecciones severas al igual que *S. pyogenes*. En 2023, se incorporó la notificación obligatoria de infecciones invasivas por *S. pyogenes* en la Argentina debido al alerta epidemiológico existente a nivel mundial y nacional por el aumento de casos de infecciones severas por este microorganismo, pero no existen indicaciones de vigilancia a nivel nacional para SDSE (15, 16, 17, 18, 19).

Este trabajo es un aporte al conocimiento de la epidemiología de las infecciones no faríngeas por SDSE y propone realizar un seguimiento continuo de este patógeno.

## Referencias bibliográficas

1. Takahashi T, Ubukata K. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. *J Infect Chemother* 2011, 17:1-10.
2. Rantala S. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia: an emerging infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014, 33(8):1303-1310.
3. Hikone M, Nagai K, Inoue K, Noji S, Sugiyama K, Hamabe Y. Invasive infection due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* causing endocarditis and ventriculitis: a case report. *Clin Case Rep* 2021, 9(9):e04638.
4. Iwasaki K, Okino R, Okazaki A, Kawashiri A. Streptococcal toxic shock syndrome caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*-related empiema: a novel case report. *Intern Med* 2024, 63(7):1021-1025.
5. Baracco GJ. Infections caused by group C and G streptococcus (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and others): epidemiological and clinical aspects. *Microbiol Spectr* 2019, 7(2). GPP3-0016-2018.
6. Bonofiglio L, Gagetti P, García Gabarrot G, Kaufman S, Mollerach M, Toresani I y col. Susceptibility to  $\beta$ -lactams in  $\beta$ -hemolytic streptococci. *Rev Argent Microbiol* 2018, 50(4):431-435.
7. Lopardo H, Vidal P, Sparo M, Jeric P, Centrón D, Facclam RR y col. Six-month multicenter study on invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Argentina. *J Clin Microbiol* 2005, 43(2):802-807.
8. Traverso F, Blanco A, Villalón P, Beratz N, Sáez Nieto JA, Lopardo H y col. Molecular characterization of invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Multicenter study: Argentina 2011-2012. *Rev Argent Microbiol* 2016, 48(4):279-289.
9. Documento de la Comisión de IACS y SP (Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud y Seguridad del Paciente) de la Sociedad Argentina de Infectología sobre *Streptococcus pyogenes*, 28 de julio de 2023. Disponible en <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1638-s-pyogenes>.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 34th ed.; CLSI Supplement M100; Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA, 2024.
11. Nevanlinna V, Huttunen R, Aittoniemi J, Luukkaala T, Rantala S. Incidence, seasonal pattern, and clinical manifestations of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* bacteremia; a population-based study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2023, 42:819-825.
12. Oppegaard O, Glambek M, Skutlaberg DH, Skrede S, Sivertsen A, Kittang BR. *Streptococcus dysgalactiae* bloodstream infections, Norway, 1999-2021. *Emerg Infect Dis* 2023, 29(2):260-267.
13. Rojo-Bezares B, Toca L, Azcona-Gutiérrez JM, Ortega-Uñanue N, Toledano P, Sáenz Y. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* from invasive and non-invasive infections in Spain: combining epidemiology, molecular characterization, and genetic diversity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021, 40(5):1013-1021.
14. Cunto E, Colque AM, Herrera MP, Chediack V, Staneloni MI, Saúl PA. Infecciones graves de piel y partes blandas. Puesta al día. *Medicina (B Aires)* 2020, 80:531-540.
15. OMS: Aumento de la incidencia de la escarlatina y de infecciones invasivas por estreptococos del grupo A en varios países. Disponible en <https://www.who.int/es/emergencias/diseaseoutbreak-news/item/2022-DON429#:~:text=A%20lo%20largo%20de%202022,ni%C3%B1os%20menores%20de%2010%20a%C3%B1os>.
16. Organización Panamericana de la Salud, Nota Informativa: Casos de enfermedades causadas por estreptococo del grupo A en Uruguay. 19 de diciembre de 2022. Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/nota-informativa-casos-enfermedades-causadaspor-estreptococo-grupo-uruguay>
17. CDC: Increase in Pediatric Invasive Group A Streptococcal Infection. Disponible en <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00484.asp>
18. Boletín Epidemiológico Nacional N°679, SE 46, Año 2023. Ministerio de Salud, Argentina. ISSN: 2422-698X (en línea); ISSN: 2422-6998 (correo electrónico).
19. Instructivo para la notificación de *S. pyogenes* en el SNVS – Julio 2023. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud, Argentina.

### Non-pharyngeal infections due to *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* in a tertiary hospital in Argentina over a period of 10 years

*Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (SDSE) is a  $\beta$ -hemolytic streptococcus that colonizes the skin and mucous membranes of humans. According to the Lancefield classification, most of them present the C or G antigens and rarely the A antigen. In recent years, an increase in infections caused by this microorganism has been reported, mainly in elderly people or those with chronic diseases.

In this review, non-pharyngeal infections caused by SDSE are described in patients admitted to a tertiary hospital in Argentina between 2013 and 2023. Twelve infections were documented; 58% (7/12) of the patients were male; the median (range) age was 63 (87-9) years. Ten (83%) patients presented invasive infections; 5 (42%) with the presence of bacteremia. Eleven (92%) patients had at least one underlying disease and all had at least one risk factor associated with infection. All patients received treatment with a  $\beta$ -lactam antibiotic. In 2 cases of soft tissue cellulitis the association with clindamycin and surgical debridement in one of them was necessary to resolve the infection. Overall mortality was 8.3% (1/12 patients).

**Keywords:** *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis*, group G and C streptococci,  $\beta$ -hemolytic streptococci, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>