

## STREPTOCOCCUS PYOGENES EN PEDIATRÍA: ¿ES MOMENTO DE REPLANTEAR LA CONDUCTA ANTE EL PACIENTE CON ODINOFAGIA?

### STREPTOCOCCUS PYOGENES IN PEDIATRICS: IS IT TIME TO RECONSIDER THE ODYNOPHAGIA ASSESSMENT?

Romina Pulgar Castro<sup>a\*</sup>

Pedro Merino Retamales<sup>a</sup>

Marisol Gómez Sánchez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Estudiante Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Artículo recibido el 11 de agosto, 2024. Aceptado en versión corregida el 5 de noviembre, 2024.

#### RESUMEN

**Introducción:** *Streptococcus* grupo A es el principal patógeno responsable de las faringitis bacterianas, además de asociarse a infecciones invasoras, principalmente causadas por el genotipo M1T1. Sin embargo, se ha comenzado a reportar un aumento de las formas graves de enfermedad por *Streptococcus* grupo A identificándose como responsable una nueva cepa denominada M1<sub>UK</sub>, cuyas consecuencias ya han comenzado a verse en el país. **Objetivo:** Analizar la literatura disponible respecto de las reglas de predicción clínica clásicamente utilizadas en el enfrentamiento del paciente pediátrico con odinofagia. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura en inglés y español en la base de datos "PubMed", incluyéndose revisiones y artículos originales relacionados con *Streptococcus* grupo A, las reglas de predicción clínica y M1<sub>UK</sub>. **Resultado y Discusión:** M1<sub>UK</sub> debe su mayor virulencia a una mayor producción de la toxina SpeA, pero también existe una sinergia con infecciones virales por influenza y varicela. Por otra parte, las reglas de predicción clínica más comúnmente utilizadas en la práctica clínica no han demostrado un rendimiento adecuado para el diagnóstico clínico de una infección por *Streptococcus* grupo A, más aún, no se encuentran validados en población pediátrica. **Conclusión:** En vista de este nuevo escenario epidemiológico, surge la necesidad de replantear la incorporación de test de antígeno dentro de la canasta de los centros de salud para ayudar a un mejor diagnóstico, considerando el advenimiento de esta nueva cepa de *Streptococcus* grupo A, junto con reforzar la importancia de las inmunizaciones.

**Palabras clave:** Faringitis, *Streptococcus pyogenes*, Diagnóstico clínico.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Group A *Streptococcus* is the main pathogen responsible for bacterial pharyngitis, but it's also associated with invasive forms of disease which are mainly caused by M1T1 genotype, although recently it's been reported an increase in these severe manifestations due to a new strain identified as M1<sub>UK</sub>, not only internationally but also in the country. **Objective:** To analyze the available evidence about the most known clinical prediction rules in the approach of the child with sore throat. **Methodology:** A narrative review was conducted of the available literature in English and Spanish, searching in the database "PubMed", including reviews and original articles related to Group A *Streptococcus*, clinical prediction rules and M1<sub>UK</sub>. **Result and Discussion:** M1<sub>UK</sub> owes it's virulence to the higher production of the toxin SpeA, but also to a synergy to viral infections such as influenza and chickenpox. Besides, the most commonly used clinical prediction rules in clinical practice have not shown an acceptable performance to diagnose a Group A *Streptococcus* infection as an only resource and are not validated in pediatric patients. **Conclusion:** With this new epidemiological scenario, it's important to consider including rapid antigen tests in the healthcare centers arsenal to aid in a better diagnosis, considering this new strain, alongside to reinforce the importance of vaccines.

**Key words:** Pharyngitis, *Streptococcus pyogenes*, Clinical diagnosis.

#### INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus* grupo A (SGA), es un coco Gram positivo que crece en cadenas y presenta hemólisis completa, o β hemólisis, al cultivo en agar sangre. Se subdivide en > 200 serotipos de acuerdo a la proteína M, un antígeno de superficie que es su principal factor de virulencia y en genotipos según la secuencia de ADN de la región variable del gen *emm*, que codifica para la región antigénica de dicha proteína. La relevancia

de la identificación de los distintos subtipos de SGA radica en que existe una relación entre los distintos tipos de proteína M y las manifestaciones clínicas que produce la infección de un determinado subtipo de SGA, lo cual a su vez está determinado por distintos factores de virulencia que son serotipo-específicos<sup>1</sup>.

SGA coloniza la nasofaringe y la piel, siendo la única especie de *Streptococcus* piógeno que produce colonización exclusivamente en humanos, lo cual estaría determinado por la presencia de la proteína

\*Correspondencia: rominapulgar@ug.uchile.cl  
2024, Revista Confluencia, 7

M, con además un rol de la exotoxina SpeB en la adaptación a la nasofaringe, su principal sitio de colonización<sup>1</sup>.

La enfermedad más común causada por SGA es la faringoamigdalitis, seguida de las infecciones de piel y partes blandas. Las formas severas de enfermedad incluyen la fiebre reumática, glomerulonefritis post-estreptocócica e infecciones invasoras que, si bien son la expresión menos frecuente de infección por SGA, constituyen la principal carga de enfermedad asociada a este patógeno, principalmente en comunidades indígenas y países de bajos y medianos recursos<sup>2,3</sup>.

El serotipo más frecuentemente asociado con las formas graves de la enfermedad es M1T1 o M<sub>global</sub>, siendo el predominante en estos casos en el país, de acuerdo al Boletín de Vigilancia de Laboratorio de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes* 2013 - 2018. En diciembre del 2022 en Reino Unido se emitió una alerta debido a un aumento inusual de infecciones graves por SGA, principalmente de casos de neumonía, identificándose como responsable una nueva cepa que identificaron como M1<sub>UK</sub><sup>4</sup>. En tanto en Chile, el Ministerio de Salud emitió una ordenanza dado que un fenómeno similar se ha visto en el país ya desde noviembre de 2023 y que en otros países de Latinoamérica se ha identificado la cepa M1<sub>UK</sub> como la responsable de casos graves de la infección<sup>5</sup>. Recientemente el Instituto de Salud Pública (ISP), publicó una actualización del boletín de vigilancia, donde destaca que a mayo del 2024 se han notificado 162 casos, lo cual corresponde al 84,38% del total de casos identificados en todo el año 2023<sup>6</sup>.

Dado lo emergente de este problema de salud para Chile, se realizó una revisión narrativa de la literatura en inglés y español a través de la base de datos "Pubmed", incluyéndose artículos que permitieran responder a las interrogantes: ¿qué caracteriza a esta nueva cepa?, ¿cuál sería la explicación detrás de su mayor virulencia?, ¿qué herramientas clínicas existen para el diagnóstico y cuál es su utilidad?

Se revisó un total de 52 artículos, seleccionándose 39 de éstos, excluyéndose aquellos que se refirieran exclusivamente a población adulta, a menos que se consideraran fundamentales para responder las preguntas planteadas. El objetivo de esta revisión es poner al tanto de la situación epidemiológica y mostrar la evidencia disponible respecto de las herramientas disponibles para el manejo ambulatorio de los pacientes con faringitis aguda.

## DESARROLLO

### Particularidades de M1<sub>UK</sub> y aumento de la enfermedad invasora

Al revisar la situación epidemiológica internacional, se observa que en Inglaterra se identificó un aumento de los casos de escarlatina relacionado a una nueva cepa de *emm1*, denominada

M1<sub>UK</sub>, siendo la primera vez identificado en una enfermedad invasora el 2012, para ya desde el 2016 ser la causa de la gran mayoría de las infecciones graves por SGA en dicho país<sup>4</sup>.

En Portugal se identificó un aumento de estos casos desde septiembre de 2022 en niños, reportándose un total de 79 pacientes hasta mayo de 2023. De éstos, el 86,1% no tenía una patología de base, en el 24,6% había historia de varicela, en el 24,6% una infección respiratoria alta durante las 2 semanas previas y el 34,2% de los pacientes requirió ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). El genotipo *emm1* fue el más frecuente en los pacientes que ingresaron a UCIP y los tres pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas desde su ingreso estaban infectados por este genotipo. El diagnóstico más frecuente fue neumonía complicada con derrame pleural y hubo una relación significativa entre la presencia de SpeA y el diagnóstico de neumonía<sup>7</sup>. En Chile, de acuerdo a la vigilancia de enfermedad invasora por SGA del ISP, se ha visto un aumento de los casos reportados en comparación a años anteriores, siendo solo a junio de 2024 un total de 306 casos, de los cuales 136 fueron solo en el mes de mayo, en tanto que el total del año 2023 fue de 192 casos<sup>6</sup>. Al analizar los casos según grupo etario, los pacientes entre 1 y 9 años fueron los más afectados, con una frecuencia de 26,2%<sup>8</sup>.

Dentro de los elementos que caracterizan a M1<sub>UK</sub> se encuentra la sobreexpresión de la toxina SpeA<sup>9,10</sup>, sin embargo, pareciera no ser la única explicación detrás de su gran virulencia, puesto que M1<sub>23SNPs</sub>, un sublinaje intermedio que también presentó una sobreexpresión de dicha toxina, no logró expandirse tanto como M1<sub>UK</sub><sup>10</sup>. Se ha descrito en M1<sub>UK</sub> además una sobreexpresión de la toxina SpeJ<sup>11</sup>, sin embargo, otros estudios no han logrado identificar otras diferencias con otros sublinajes.

### Relación con virus influenza

Desde la pandemia de virus influenza A (VIA) de 1918, se ha visto que gran parte de la mortalidad de estos pacientes se debía a la sobreinfección bacteriana, siendo SGA uno de los principales responsables<sup>12</sup>. Posteriormente, han continuado los reportes de aumento de enfermedad invasora por SGA en períodos de mayor circulación de VIA<sup>13</sup>.

Estudios en modelos animales han entregado resultados que sugieren que VIA induce cambios a nivel pulmonar que aumentan la adherencia e internalización de SGA, de manera que los pacientes con infección por VIA tendrían mayor susceptibilidad a las infecciones invasoras por SGA en general.

Para encontrar los mecanismos detrás de esta sinergia, se ha realizado una serie de estudios en modelos experimentales, por ejemplo, al evaluar la adherencia e internalización bacteriana en células infectadas con VIA, en comparación a células no infectadas, se vio en las primeras la capacidad de

adherencia era casi 8 veces mayor en comparación a los controles<sup>14</sup>. Un estudio en murinos (familia *Muridae*), demostró que los individuos coinfectados con ambos microorganismos presentaron significativamente mayor mortalidad y morbilidad, en comparación a los infectados con un solo patógeno. Asimismo, los recuentos de colonias en los hemocultivos de los ratones coinfectados fueron significativamente mayores que los controles, así como también lo fueron los parámetros inflamatorios. Destaca que los valores más ominosos se vieron cuando el intervalo entre la infección por VIA y GSA fue de 3 a 5 días, similar a la cronología descrita en los reportes de casos clínicos<sup>15</sup>.

La inmunización contra influenza ha demostrado una disminución de la incidencia de las enfermedades invasoras por SGA, tanto con vacunas vivas atenuadas como inactivadas, sin diferencias significativas entre los distintos tipos de inmunizaciones<sup>12</sup>, aunque es de relevancia destacar que la protección que confieren es incompleta, dado que en los modelos estudiados sólo disminuyeron la mortalidad secundaria, no siendo suficiente como método único para la prevención de infecciones graves.

### Virus Varicela Zóster

Históricamente es posible encontrar una relación entre las infecciones por Virus Varicela Zóster (VVZ), y las infecciones invasoras por SGA<sup>16</sup>. Desde la introducción de la vacuna contra varicela se ha visto una disminución en las hospitalizaciones por infecciones invasoras por SGA relacionadas a VVZ, con una baja de un 70% en los ingresos hospitalarios por infecciones invasoras por SGA relacionadas a SGA en un hospital en Canadá desde la introducción de la inmunización contra VVZ en 2006, principalmente en los casos de síndrome de shock tóxico estreptocócico y de fascitis necrotizante, sin embargo, esto se acompañó de un aumento de los casos de pleuroneumonias e infecciones osteoarticulares por SGA, lo cual determinó que no hubiera un cambio significativo en el total de enfermedades invasoras<sup>17</sup>.

### Reglas de predicción clínica en el enfrentamiento de la odinofagia

El aumento de los aislamientos de SGA ha sido en relación a casos de enfermedad invasora, pero también en casos de odinofagia<sup>4</sup>. En la práctica clínica habitual, el enfrentamiento del paciente con faringoamigdalitis está orientado principalmente en determinar si es de causa viral o bacteriana, específicamente estreptocócica (FE), para lo cual es habitual basarse en Reglas de Predicción Clínica (RPC), tales como los Criterios de Centor o de McIsaac. Las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) respecto de la prescripción de antibióticos en pacientes con

odinofagia, recomiendan utilizar Criterios de Centor o feverPAIN (Tabla 1), para determinar la indicación o no de antibioterapia, así como también a quienes realizar Test Rápidos de Antígeno (TRA). Sin embargo, es importante considerar que los Criterios de Centor no se encuentran validados en población pediátrica<sup>18</sup>, por lo tanto, en el contexto epidemiológico actual, con la posibilidad de evolución a formas graves de enfermedad, se hace relevante la pregunta de cuántos falsos negativos se puede obtener al basarse en estos criterios, y en qué casos sería costo-efectivo realizar exámenes *point-of-care*.

**Tabla 1.** Cuadro comparativo entre las Reglas de Predicción Clínica: Criterios de Centor, Mc Isaac y feverPAIN<sup>18,19</sup>.

Criterio	Características clínicas	Interpretación/observación
Criterios de Centor	Exudado amigdalino Adenopatías cervicales anteriores sensibles o linfadenitis Historia de fiebre (> 38°C) Ausencia de tos	Cada criterio aporta 1 punto, con un máximo de 4 puntos
Criterios de Centor modificados (Mc Isaac)	Exudado amigdalino Adenopatías cervicales anteriores sensibles o linfadenitis Historia de fiebre (> 38°C) Ausencia de tos	Incorpora la edad del paciente, modificando el puntaje que se obtendría solo aplicando Centor: - 3 - 14 años: + 1 - 15 - 44 años: 0 - ≥ 45 años: - 1
feverPAIN	<b>Fiebre</b> durante las 24 horas previas <b>Purulencia</b> en amígdalas palatinas <b>Acude</b> a consulta dentro de 3 días desde el inicio de los síntomas <b>Inflamación</b> severa en amígdalas palatinas <b>No</b> tos ni coriza	La presencia de cada criterio aporta 1 punto, con un total de 5 puntos como máximo. A mayor puntaje habría una mayor probabilidad de infección por SGA

Una revisión sistemática que buscaba determinar la sensibilidad y especificidad de los Criterios de Centor y McIsaac en el nivel secundario, concluyó que el uso de cualquiera de éstos para determinar a quienes solicitar un TRA no sólo disminuiría la prescripción de antibióticos en los pacientes con faringoamigdalitis no estreptocócica, sino que también lo haría en aquellos que sí tienen una infección por SGA, de manera que no recomiendan su uso en la práctica clínica<sup>19</sup>. Hallazgos similares se reportan en otros estudios, de manera que ni las RPC ni algún hallazgo clínico por sí solo permitiría confirmar ni descartar el diagnóstico de FE, ni tampoco serían útiles para seleccionar a quienes realizar TRA<sup>20</sup>, incluyendo un estudio chileno realizado en población pediátrica<sup>20</sup>, aunque valores de Centor/McIsaac 0 se relacionarían a un riesgo de FE de 8,5%, que de acuerdo a algunos autores sería suficiente para descartar FE<sup>22,23</sup>, sin embargo, valores ≥ 1 no han demostrado relación con una conducta consistente a seguir<sup>24</sup>.

El estudio PRISM, que consideró pacientes en un contexto de atención primaria del Reino Unido de ≥ 5

años de edad con odinofagia de inicio agudo, buscó la asociación entre características clínicas asociadas a la odinofagia y el desarrollo de SGA en cultivos de hisopado faríngeo, lo cual llevó al desarrollo de feverPAIN, consistente en 5 criterios clínicos: fiebre, purulencia, cuadro de < 3 días de evolución, amígdalas severamente inflamadas y ausencia de tos o coriza, los cuales, de acuerdo a sus datos, fueron los parámetros clínicos que mejor predecían infección estreptocócica, a diferencia de los criterios clásicamente utilizados que tendrían menor consistencia para definir una conducta terapéutica<sup>25</sup>. Aunque esté incorporado en las guías NICE, solo existe un estudio clínico randomizado que evalúa la precisión diagnóstica al utilizar estos criterios<sup>26</sup>. Análisis posteriores no han logrado demostrar la superioridad de una determinada RPC por sobre otra de forma consistente, ni tampoco la fiabilidad de éstos para hacer el diagnóstico de FE<sup>27</sup>, incluso en las guías NICE se reconoce que la superioridad de feverPAIN sería estadística, más no clínicamente significativa en términos de identificar a quienes se beneficiarían más del uso de antibióticos<sup>18</sup>.

Es relevante destacar además que la gran mayoría de los estudios han sido realizados en poblaciones de bajo riesgo de complicaciones y con baja prevalencia de FE, con el objetivo de disminuir el uso de antibióticos dado que existía un sobretratamiento de faringitis no estreptocócicas y se consideraba como objetivo terapéutico la disminución de la duración de los síntomas<sup>20,28,29</sup>. Así, el contexto más homologable a la situación actual son las poblaciones de alto riesgo de fiebre reumática, en quienes se busca el diagnóstico y tratamiento antibiótico oportuno de la FE con el objetivo de disminuir la incidencia y morbilidad asociada a esta complicación. Si bien destacan las intervenciones realizadas por personal de enfermería en escuelas con un enfoque comunitario, educativo y hacia una mejoría de las condiciones de vida de la población, además de la evaluación clínica correspondiente, es importante considerar el factor socioeconómico relacionado con la FR, que no sería el caso de las Infecciones Bacterianas Invasivas (IBI), que se ha visto en aumento últimamente. Sin embargo, se releva la importancia de que las RPC sean validadas en las poblaciones de alto riesgo de complicaciones y que, de ser posible, se realicen pruebas microbiológicas, idealmente cultivo faríngeo<sup>30,31</sup>, con un énfasis en la importancia de ajustar la conducta clínica de acuerdo al riesgo de complicaciones, priorizando el estudio complementario en caso de alto riesgo y considerando como una segunda opción el tratamiento antibiótico a todos los pacientes con faringitis en caso de no haber disponibilidad de estudio microbiológico, a expensas de un uso potencialmente inapropiado de antimicrobianos<sup>31</sup>.

Dado que las recomendaciones disponibles en la

literatura para el abordaje de la faringitis aguda no consideran el riesgo de complicaciones que se ha visto en los últimos meses, se hace necesario el desarrollo de una nueva estrategia diagnóstica, orientada hacia el *rule-in* en lugar del *rule-out* de FE, de manera que se puedan detectar la mayor cantidad de casos posibles y con mayor probabilidad de evolución a enfermedad invasora para realizar un manejo precoz y prevenir esta actualmente temida complicación.

Una de las estrategias más difundidas en la práctica clínica es el descarte de FE si el paciente se presenta con “síntomas virales”, pero al buscar la correlación entre la clínica y la confirmación microbiológica de SGA, se ha visto que no existe una diferencia significativa en la positividad para SGA entre los pacientes con y sin síntomas considerados virales (tos, rinorrea, úlceras orales, conjuntivitis, disfonía). Particularmente los síntomas incluidos en los Criterios de Centor, clásicamente considerados como sugestivos de FE (exudado amigdalino y fiebre), no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos, en tanto otros como adenopatías cervicales y ausencia de tos fueron más frecuentes en los pacientes sin aislamiento de SGA<sup>32</sup>. Evidencia respecto del valor predictivo de la fiebre también varía, donde algunos han encontrado mayor correlación con temperatura < 38°C, concluyendo así que este parámetro no tendría utilidad predictiva<sup>33</sup>. Otro estudio que se realizó en el contexto de la pandemia por COVID-19, encontró que la presencia de exudado aumentaba en 10 veces la probabilidad de positividad del TRA<sup>34</sup>, por lo que el valor predictivo que un determinado hallazgo clínico pareciera estar influenciado por el contexto epidemiológico, lo cual apoya la necesidad del análisis y desarrollo continuo de nuevas estrategias.

### Antimicrobianos

El tratamiento de elección para las infecciones por SGA son los  $\beta$ -lactámicos, tales como penicilina o amoxicilina que, pese a su amplio uso, llama la atención que SGA no ha desarrollado resistencia contra éstos. Si bien recientemente se reportaron aislamientos de SGA resistentes a penicilina por cambios en la PBP2x<sup>35</sup>, un estudio analizó la frecuencia relativa de variaciones en las secuencias de las PBP en una base de datos a nivel global de 9667 aislamientos de SGA, encontrando que mutaciones en estas proteínas eran muy infrecuentes, con < 3 aminoácidos distintos en más del 99% del total, y que estos cambios no tendrían un efecto en la sensibilidad a penicilina<sup>36</sup>, sin embargo, la monitorización de la sensibilidad a estos antimicrobianos, así como también su uso racional, no deja de ser relevante y un factor a considerar al momento de tomar conductas terapéuticas<sup>37</sup>.

Dentro del manejo de un paciente con infección grave por SGA, muchas veces es necesario



incorporar dentro del esquema antimicrobiano a la clindamicina, dado su efecto sobre la síntesis de proteínas, útil en el contexto de toxemia, más aún, considerando el posible predominio de M1<sub>UK</sub>. Sin embargo, la resistencia a la clindamicina es un hecho, siendo en el medio 8,9% en 2023 y 26,8% en 2022. En otros países también se ha reportado como un problema a abordar<sup>38</sup>, incluso abriendo el debate sobre cuándo se debe considerar sustituirla por linezolid dentro del manejo empírico<sup>39</sup>.

## CONCLUSIÓN

La alerta epidemiológica actual enfrenta a la comunidad médica a una serie de interrogantes respecto a las decisiones clínicas en los distintos contextos de la práctica, particularmente en el enfrentamiento del paciente con faringoamigdalitis aguda, un motivo de consulta muy frecuente para el cual existía una tendencia a evitar el uso de antibióticos considerando que su principal causa es viral. Sin embargo, considerando los casos de enfermedad invasora por SGA registrados en el país, se puede identificar en conflicto dos aspectos de gran relevancia para la infectología. En primer lugar, la necesidad de prevenir el desarrollo de una infección invasora por SGA y, en segundo lugar, mantener un uso apropiado de los antimicrobianos.

Es importante recordar que clásicamente el objetivo de tratar a los pacientes con SGA era disminuir el impacto de la FR y en lugares de bajo riesgo de esta complicación, la disminución del número de días sintomáticos. En poblaciones de alto riesgo de FR, como Nueva Zelanda o Australia, el uso de las herramientas clínicas clásicamente difundidas no ha mostrado efectividad, al no estar validadas para grupos de alto riesgo.

En base a esta revisión de la literatura, se puede concluir que es razonable tener un alto índice de sospecha, en concordancia con las orientaciones técnicas recientemente publicadas por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Para ello, es de gran importancia el análisis de los datos locales que permitan determinar la conducta más apropiada para el medio local. Sin embargo, y a la espera de nueva evidencia, sigue siendo evidente la necesidad de incorporar los TRA a la canasta de los centros de salud, principalmente en el nivel primario, así como también determinar a quienes priorizar para dicho estudio. También, enfatizar en la vacunación contra influenza y varicela, dado que parecieran ser los principales predisponentes a las infecciones invasoras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. USA: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [citado el 25 de junio de 2024].

- Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866208/>
2. Parajulee P, Lee J-S, Abbas K, Cannon J, Excler JL, Kim JH, et al. State transitions across the Strep A disease spectrum: scoping review and evidence gaps. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2024 [citado el 25 de junio de 2024];24(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-023-08888-4>
  3. 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* [Internet]. 2014 [citado el 25 de junio de 2024];27(2):264–301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00101-13>
  4. Group A streptococcal infections: report on seasonal activity in England, 2023 to 2024 [Internet]. UK: Gov.uk; 2023 [citado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-report-on-seasonal-activity-in-england-2023-to-2024/group-a-streptococcal-infections-report-on-seasonal-activity-in-england-2023-to-2024>
  5. Ministerio de Salud de Chile. Alerta epidemiológica OPS: Enfermedad invasiva causada por estreptococos del grupo A - 28/11/2023 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2023 [citado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://sochinf.cl/wp-content/uploads/2024/05/ORD-C37-N°1516-Alerta-e-instrucciones-generales-a-la-red-ante-posible-aumento-de-casos-de-enfermedad-invasiva-causada-por-estreptococos-del-grupo-A.pdf>
  6. Instituto de Salud Pública. Vigilancia de laboratorio de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes*, Chile 2014-2023/junio 2024 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2024 [citado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2024/06/SPyogenes03-14062024A\\_actualizacion-junio-2024-1-1-1-1.pdf](https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2024/06/SPyogenes03-14062024A_actualizacion-junio-2024-1-1-1-1.pdf)
  7. Gouveia C, Bajanca-Lavado MP, Mamede R, Araújo Carvalho A, Rodríguez F, Melo-Cristino J, et al. Sustained increase of paediatric invasive *Streptococcus pyogenes* infections dominated by M1UK and diverse emm12 isolates, Portugal, September 2022 to May 2023. *Euro Surveill* [Internet]. 2023 [citado el 25 de junio de 2024];28(36). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.36.2300427>
  8. Dünner A, Alarcón P, Puentes R, Espinoza C, Vaquero A, Araya P, et al. Informe de Vigilancia de Laboratorio de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes*. Chile, SE N° 1 - 25 del año 2024. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2024 [citado el 25 de junio de 2024];41(4):480-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182024000400144>
  9. Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK, Zhi X, Turner CE, Mosavie M, et al. Emergence of dominant toxigenic M1T1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado el 25 de junio de 2024];19(11):1209-18. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30446-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30446-3)
  10. Li HK, Zhi X, Vieira A, Whitwell HJ, Schrickler A, Jauneikaite E, et al. Characterization of emergent toxigenic M1UK *Streptococcus pyogenes* and

- associated sublineages. *Microb Genom* [Internet]. 2023 [citado el 25 de junio de 2024];9(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1099/mgen.0.000994>
11. Alcolea-Medina A, Snell LB, Alder C, Charalampous T, Williams TGS, Synnovis Microbiology Laboratory Group, et al. The ongoing *Streptococcus pyogenes* (Group A *Streptococcus*) outbreak in London, United Kingdom, in December 2022: a molecular epidemiology study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2023 [citado el 25 de junio de 2024];29(7):887-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.001>
  12. Chaussee MS, Sandbulte HR, Schuneman MJ, Depaula FP, Addengast LA, Schlenker EH, et al. Inactivated and live, attenuated influenza vaccines protect mice against influenza: *Streptococcus pyogenes* super-infections. *Vaccine* [Internet]. 2011 [citado el 25 de junio de 2024];29(21):3773-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.031>
  13. Zakikhany K, Degail MA, Lamagni T, Waight P, Guy R, Zhao H, et al. Increase in invasive *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* infections in England, December 2010 to January 2011. *Euro Surveill* [Internet]. 2011 [citado el 25 de junio de 2024];16(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/ese.16.05.19785-en>
  14. Hafez MM, Abdel-Wahab KSE, El-Fouhil DFI. Augmented adherence and internalization of group A *Streptococcus pyogenes* to influenza A virus infected MDCK cells. *J Basic Microbiol* [Internet]. 2010 [citado el 25 de junio de 2024];50(S1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jobm.200900427>
  15. Herrera AL, Potts R, Huber VC, Chaussee MS. Influenza enhances host susceptibility to non-pulmonary invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Virulence* [Internet]. 2023 [citado el 25 de junio de 2024];14(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2023.2265063>
  16. Coleman S. The association between varicella (chickenpox) and group A *streptococcus* infections in historical perspective. *SAGE Open Med* [Internet]. 2016 [citado el 25 de junio de 2024];4:2050312116658909. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2050312116658909>
  17. Frère J, Bidet P, Tapiéro B, Rallu F, Minodier P, Bonacorsi S, et al. Clinical and microbiological characteristics of invasive group A streptococcal infections before and after implementation of a universal varicella vaccine program. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 [citado el 25 de junio de 2024];62(1):75-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ793>
  18. National Institute for Health and Care Excellence. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing [Internet]. UK: NICE; 2018 [citado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/>
  19. Kanagasabai A, Evans C, Jones HE, Hay AD, Dawson S, Savović J, et al. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of McIsaac and Centor score in patients presenting to secondary care with pharyngitis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2024 [citado el 25 de junio de 2024];30(4):445-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2023.12.025>
  20. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr* [Internet]. 2012 [citado el 25 de junio de 2024];160(3):487-93.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.011>
  21. Karzulovic L, García P, Wozniak A, Villarroel L, Hirsch T, Concha I, et al. Una regla de predicción clínica ¿anticipa el diagnóstico de la faringitis estreptocócica en niños de 2 a 15 años? *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2018 [citado el 25 de junio de 2024];35(5):476-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000500476>
  22. Willis BH, Coomar D, Baragilly M. Comparison of Centor and McIsaac scores in primary care: a meta-analysis over multiple thresholds. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2020 [citado el 25 de junio de 2024];70(693):e245-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp20X708833>
  23. Al-Baghli NA, Al Saif A, Al Dorazi SA, Bukhamseen AY, Al Eithan M, Albannai AR, et al. Prevalence of positive rapid antigen detection test for group A *Streptococcus* among patients with respiratory symptoms in eastern province, Kingdom of Saudi Arabia. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado el 25 de junio de 2024];15(11):e48607. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.48607>
  24. Willis BH, Coomar D, Baragilly M. Comparison of Centor and McIsaac scores in primary care: a meta-analysis over multiple thresholds. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2020 [citado el 25 de junio de 2024];70(693):e245-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp20X708833>
  25. Little P, Moore M, Hobbs FDR, Mant D, McNulty C, Williamson I, et al. PRISM (primary care Streptococcal Management (PRISM) study: identifying clinical variables associated with Lancefield group A  $\beta$ -haemolytic streptococci and Lancefield non-Group A streptococcal throat infections from two cohorts of patients presenting with an acute sore throat. *BMJ Open* [Internet]. 2013 [citado el 25 de junio de 2024];3(10):e003943. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003943>
  26. Little P, Hobbs FDR, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomized controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ* [Internet]. 2013 [citado el 25 de junio de 2024];347(oct10 3):f5806-f5806. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5806>
  27. Seeley A, Fanshawe T, Voysey M, Hay A, Moore M, Hayward G. Diagnostic accuracy of Fever-PAIN and Centor criteria for bacterial throat infection in adults with sore throat: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *BJGP Open* [Internet]. 2021 [citado el 25 de junio de 2024];5(6):BJGPO.2021.0122. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3399/BJGPO.2021.0122>
  28. Pallon J, Röst M, Sundqvist M, Hedin K. The aetiology of pharyngotonsillitis in primary health care: a prospective observational study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado el 25 de junio de 2024];21(1):971. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06665-9>
  29. Wächtler H, Kaduszkiewicz H, Kuhnert O, Malottki KA, Maaß S, Hedderich J, et al. Influence of a guideline or

- an additional rapid strep test on antibiotic prescriptions for sore throat: the cluster randomized controlled trial of HALS (Hals und Antibiotika Leitlinien Strategien). *BMC Prim Care* [Internet]. 2023 [citado el 25 de junio de 2024];24(1):75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12875-023-01987-w>
30. Bennett J, Rentta N, Leung W, Anderson A, Oliver J, Wyber R, et al. Structured review of primary interventions to reduce group A streptococcal infections, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2021 [citado el 25 de junio de 2024];57(6):797-802. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.15514>
  31. Gunnarsson R, Orda U, Elliott B, Heal C, Del Mar C. What is the optimal strategy for managing primary care patients with an uncomplicated acute sore throat? Comparing the consequences of nine different strategies using a compilation of previous studies. *BMJ Open* [Internet]. 2022 [citado el 25 de junio de 2024];12(4):e059069. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059069>
  32. Wi D, Choi S-H. Positive rate of tests for group A *streptococcus* and viral features in children with acute pharyngitis. *Children (Basel)* [Internet]. 2021 [citado el 25 de junio de 2024];8(7):599. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/children8070599>
  33. Nishiyama M, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Mori T, Tomioka K, Nakanishi K, et al. Clinical features predicting group A streptococcal pharyngitis in a Japanese paediatric primary emergency medical centre. *J Int Med Res* [Internet]. 2018 [citado el 25 de junio de 2024];46(5):1791-800. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060517752954>
  34. Al-Baghli NA, Al Saif A, Al Dorazi SA, Bukhamseen AY, Al Eithan M, Albannai AR, et al. Prevalence of positive rapid antigen detection test for group A *Streptococcus* among patients with respiratory symptoms in eastern province, Kingdom of Saudi Arabia. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado el 25 de junio de 2024];15(11):e48607. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.48607>
  35. Vannice KS, Ricaldi J, Nanduri S, Fang FC, Lynch JB, Bryson-Cahn C, et al. *Streptococcus pyogenes* pbp2x mutation confers reduced susceptibility to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 25 de junio de 2024];71(1):201-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1000>
  36. Hayes A, Lacey JA, Morris JM, Davies MR, Tong SYC. Restricted sequence variation in *Streptococcus pyogenes* penicillin binding proteins. *mSphere* [Internet]. 2020 [citado el 25 de junio de 2024];5(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00090-20>
  37. Chochua S, Metcalf B, Li Z, Mathis S, Tran T, Rivers J, et al. Invasive group A streptococcal penicillin binding protein 2 $\times$  variants associated with reduced susceptibility to  $\beta$ -lactam antibiotics in the United States, 2015–2021. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2022 [citado el 25 de junio de 2024];66(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00802-22>
  38. White BP, Siegrist EA. Increasing clindamycin resistance in group A *streptococcus*. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado el 25 de junio de 2024];21(9):1208-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00456-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00456-4)
  39. Cortés-Penfield N, Ryder JH. Should linezolid replace clindamycin as the adjunctive antimicrobial of choice in group A streptococcal necrotizing soft tissue infection and toxic shock syndrome? A focused debate. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023 [citado el 25 de junio de 2024];76(2):346-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac720>