



Dirección General de la Salud
Àrea de Vigilancia en Salud de la Población
División Epidemiología
Departamento de Laboratorios de Salud Pública

Montevideo, mayo 2023.

Desde el DLSP deseamos compartir una breve devolución con la información obtenida a partir del análisis de los aislamientos invasivos de *Streptococcus pyogenes* remitidos desde los distintos laboratorios del país, cuyo rol es fundamental para que se pueda mantener la vigilancia a nivel nacional.

Aislamientos invasivos *Streptococcus pyogenes*, DLSP 2022.

ANTECEDENTES:

Streptococcus pyogenes es un patógeno humano bien reconocido, capaz de causar una variedad de infecciones y enfermedades, como (1):

- ✓ Infecciones superficiales (como faringitis, impétigo).
- ✓ Infecciones invasivas (fascitis necrotizante, bacteriemia, artritis séptica).
- ✓ Enfermedades mediadas por toxinas (escarlatina, shock tóxico estreptocócico).
- ✓ Enfermedades inmunomediadas (fiebre reumática, glomerulonefritis difusa aguda post infecciosa)

Dentro de sus principales atributos de virulencia destacan:

- ✓ Cápsula (1),
- ✓ Proteína M; principal factor de virulencia somático, con más de 240 serotipos/genotipos (2); siendo los genotipos *emm* 1 y 3 los responsables del aumento de infecciones invasivas reportadas en las últimas décadas en varios países europeos (3).
- ✓ Diversas hemolisinas (1).
- ✓ Exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (SPE): principalmente SpeA, SpeB, SpeC.
SpeA y SpeC son codificadas en bacteriófagos, y por tanto su presencia es variable en los aislamientos de *S. pyogenes*, mientras que SpeB es una proteasa codificada a nivel cromosómico, y por tanto prácticamente presente en todos los aislamientos (1).
- ✓ Superantígeno estreptocócico (SSA)
- ✓ Diversas enzimas que facilitan su diseminación; DNAsas, estreptoquinasa, hialuronidasa, etc (1).

SpeA, SpeC y SSA son superantígenos: potentes inmunoestimuladores capaces de inducir una importante liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de los linfocitos T, y clásicamen-



**Ministerio
de Salud Pública**

Dirección General de la Salud
 Área de Vigilancia en Salud de la Población
 División Epidemiología
Departamento de Laboratorios de Salud Pública

te han sido asociados con el síndrome de shock tóxico estreptocócico, fascitis necrotizante y otras infecciones invasivas (1).

Según informe de ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), varios países europeos (incluyendo Irlanda, Francia, Países Bajos, Suecia) han reportado un aumento en el número de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* y en la mortalidad asociada, particularmente desde setiembre 2022, siendo los más afectados los niños menores de 10 años (4).

De acuerdo a ECDC y WHO Regional Office for Europe, dicho aumento de casos observados no ha sido causado por una nueva cepa, ni tampoco se han observado cambio en los patrones de susceptibilidad habituales.

En nuestro país, el 11 de diciembre el Ministerio de Salud Pública de la República Oriental de Uruguay informó a la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) sobre la ocurrencia de casos de enfermedades producidas por la bacteria *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A) (5).

RESPUESTA DESDE DLSP:

- ✓ De acuerdo al Instructivo para el envío de aislamientos al Departamento de Laboratorios de Salud Pública, actualizado en 2021, deben remitirse a DLSP todos los aislamientos invasivos de *Streptococcus* beta hemolíticos (donde se incluye *Streptococcus pyogenes*). Frente a la observación del aumento en la incidencia de aislamientos invasivos (ver gráficos 1 y 2), se seleccionaron dos prestadores privados de salud de Montevideo para actuar como **centros centinela** durante los meses de noviembre-diciembre 2022, y remitir también **aislamientos no invasivos** de *S. pyogenes* (aislamientos faríngeos, infecciones de piel superficiales).
- ✓ Estudio de aislamientos remitidos *S. pyogenes*:
 Todos los aislamientos remitidos fueron estudiados según protocolo habitual (confirmación de identificación por pruebas fenotípicas, estudio de susceptibilidad y freezado por duplicado para conservación en cepario a -80°C). Adicionalmente se seleccionaron 35 aislamientos (31 invasivos: y 4 no invasivos:) para su caracterización molecular mediante:
 - Detección de los principales factores de virulencia: SpeA, SpeB, SpeC y SSA, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con primers específicos.
 - Determinación del genotipo *emm*: PCR y secuenciación.

Av. Alfredo Navarro 3051 Instituto de Higiene (entrada Norte) - CP 11600
 Tels. 1934* 6240 mail: consultasdlsp@msp.gub.uy
 Montevideo-URUGUAY



Ministerio
de Salud Pública

Dirección General de la Salud
Àrea de Vigilancia en Salud de la Población
División Epidemiología
Departamento de Laboratorios de Salud Pública

- Estudio de la relación clonal entre los aislamientos mediante electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE).

Se muestran a continuación los principales resultados obtenidos:

RESULTADOS:



Av. Alfredo Navarro 3051 Instituto de Higiene (entrada Norte) - CP 11600
Tels. 1934* 6240 mail: consultasdlsp@msp.gub.uy
Montevideo-URUGUAY



Ministerio
de Salud Pública

Dirección General de la Salud
Àrea de Vigilancia en Salud de la Población
División Epidemiología
Departamento de Laboratorios de Salud Pública



Tabla 1: Distribución de los aislamientos invasivos remitidos de *S. pyogenes*, según tipo de muestra, DLSP 2022.

Tipo de muestra	Número de aislamientos.
Hemocultivo.	30
Líquidos/tejidos articulares/o tejidos de herida	4
Exudado faríngeo* /absceso / flemón parafaríngeo	3
Líquido pleural	2
LCR	1
Sin dato	3
Total	43

*se consideró invasivo por corresponder a paciente con Shock tóxico estreptocócico internado en CTI.

Los 43 aislamientos remitidos, fueron recuperados de **42 pacientes** (de un paciente se recibieron 2 aislamientos a lo largo del mes diciembre: hemocultivo y posteriormente líquido

Av.Alfredo Navarro 3051 Instituto de Higiene (entrada Norte) - CP 11600
Tels. 1934* 6240 mail: consultasdlsp@msp.gub.uy
Montevideo-URUGUAY



**Ministerio
de Salud Pública**

Dirección General de la Salud
 Área de Vigilancia en Salud de la Población
 División Epidemiología
Departamento de Laboratorios de Salud Pública

articular; en los análisis posteriores se excluye este aislamiento repetido). Las principales características demográficas de la población se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Principal información demográfica de los pacientes (n=42), *S. pyogenes* DLSP 2022.

Variable demográfica		
Sexo	Femenino: 18	Masculino:24
Edad	Rango: 2 meses – 87 años. Niños (<18 años): 21 vs adultos (≥18 años): 21	
Procedencia	Montevideo: 25	Interior: 17 (correspondiendo a los departamentos de: Soriano, San José, Salto, Tacuarembó, Canelones, Treinta y Tres y Paysandú).

PRINCIPALES RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS:

AISLAMIENTOS INVASIVOS:

Susceptibilidad antibiótica:

Se determinó la susceptibilidad en todos los aislamientos invasivos (n=42) mediante método Kirby-Bauer. Se encontró 100% de sensibilidad a: penicilina, levofloxacina, vancomicina y cloranfenicol, mientras que para tetraciclina fue 97,6% y para eritromicina y clindamicina 95,2%. Respecto a la resistencia a eritromicina y clindamicina; un aislamiento presentó fenotipo MLSB_i y otro MLSB_c (éste último asoció resistencia a tetraciclina).

Caracterización molecular:

Factores de virulencia:

En la tabla 3 se muestran los perfiles de toxinas encontrados.

Tabla 3: Perfiles de toxinas encontrados, *S. pyogenes* invasivos (n=31) DLSP 2022.

Av.Alfredo Navarro 3051 Instituto de Higiene (entrada Norte) - CP 11600
 Tels. 1934* 6240 mail: consultasdlsp@msp.gub.uy
 Montevideo-URUGUAY



Ministerio
de Salud Pública

Dirección General de la Salud
Área de Vigilancia en Salud de la Población
División Epidemiología
Departamento de Laboratorios de Salud Pública

Perfil	Número de aislamientos
SpeB(+), SpeA(+), SpeC(-), SSA(-)	20
SpeB(+), SpeA(-), SpeC(+), SSA(-)	6
SpeB(+), SpeA(-), SpeC(-), SSA(-)	5

Relación clonal entre los aislamientos invasivos (n=30).

Se estudió la diversidad genética mediante PFGE. Se encontraron 5 pulsotipos dentro de los aislamientos invasivos (tabla 4), detectándose un pulsotipo mayoritario en 20/31 aislamientos (64,5%), que presentó el perfil toxigénico: SpeB(+), SpeA(+), SpeC(-), SSA(-). El segundo pulsotipo en frecuencia (n=6) presentó el perfil: SpeB(+), SpeA(-), SpeC(+), SSA(-).

Tipificación del gen *emm*.

En el DLSP se realizó hasta el momento, secuenciación del gen *emm* de 27 aislamientos invasivos:

- 20/27 genotipo *emm* correspondió a ***emm1***, con perfil toxigénico SpeB(+), SpeA(+), SpeC(-), SSA(-) / pulsotipo mayoritario (A).
- 6/27 genotipo *emm* correspondió a ***emm12* (2 *emm12.0* y 4 *emm 12.129**)** y dichos aislamientos correspondieron al segundo pulsotipo en frecuencia(B).
- 1/27 *emm* correspondió a ***emm197* con perfil toxigénico** SpeB(+), SpeA(-), SpeC(+), SSA(-) /pulsotipo E.

Existe evidencia que las anteriores combinaciones (perfil toxigénico/pulsotipo/tipo *emm*) ya han circulado en nuestro país, al menos desde 1999, según la base de datos de DLSP (6).

*El subtipo *emm12.129* corresponde a un nuevo subtipo descrito e ingresado en la base BLASTIN del CDC (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/streo/strepindex.htm>) desde DSLP en 2023.

ASLAMIENOS NO INVASIVOS (n=4).

Todos fueron sensibles a los antibióticos testados y presentaron el mismo perfil toxigénico: SpeB(+), SpeA(-), SpeC(+), SSA(-). Tres presentaron el mismo pulsotipo, coincidiendo con el segundo en frecuencia dentro de los aislamientos invasivos, el restante presentó un pulsotipo diferente, no encontrado dentro de los aislamientos invasivos analizados.

La tabla 4 resume la información respecto a pulsotipos encontrados para los 34 aislamientos caracterizados según PFGE.

Av.Alfredo Navarro 3051 Instituto de Higiene (entrada Norte) - CP 11600
Tels. 1934* 6240 mail: consultasdlsp@msp.gub.uy
Montevideo-URUGUAY



Ministerio
de Salud Pública

Dirección General de la Salud
Área de Vigilancia en Salud de la Población
División Epidemiología
Departamento de Laboratorios de Salud Pública

Tabla 4: Distribución, en frecuencia absoluta, de los aislamientos *S. pyogenes* caracterizados, según pulsotipo PFGE y tipo de aislamiento (invasivos vs no invasivos).

Pulsotipo PFGE	Tipo de aislamiento		Número total de aislamientos
	Invasivo	No invasivo	
A	20	0	20
B	6	3	9
C	0	1	1
D	2	0	2
E	1	0	1
F	1	0	1
Total	30	4	34

En la tabla subtipo A1 se incluye con A, B1 con B y D1 con D.

PERSPECTIVAS:

- ✓ Se encuentra en proceso la determinación del genotipo *emm* en el resto de los aislamientos en estudio, y la tipificación mediante MLST.
- ✓ Secuenciación del genoma completo de aislamientos seleccionados, en función de sus características clínicas-microbiológicas.
- ✓ Estudiar un mayor número de aislamientos del grupo no invasivos.

Agradecemos el cumplimiento con el envío de cepas bajo vigilancia, aprovechamos para felicitar a todos los laboratorios dado que todas las cepas remitidas llegaron correctamente identificadas, tanto a través de métodos manuales convencionales (susceptibilidad a bacitracina, PYR, aglutinación con partículas de látex), espectrometría de masas, y equipos automatizados.

Los instamos a mantener la referencia de cepas al LNR, de acuerdo a lo estipulado en el Instructivo para el envío de aislamientos al Departamento de Laboratorios de Salud Pública vigente.

UNIDAD BACTERIOLOGIA.
DLSP.

Av.Alfredo Navarro 3051 Instituto de Higiene (entrada Norte) - CP 11600
Tels. 1934* 6240 mail: consultasdlsp@msp.gub.uy
Montevideo-URUGUAY



Dirección General de la Salud
Àrea de Vigilancia en Salud de la Población
División Epidemiología
Departamento de Laboratorios de Salud Pública

BIBLIOGRAFÍA:

- 1: Alan L. Bisno, Dennis L. Stevens. *Streptococcus pyogenes*, en: Enfermedades Infecciosas. Mandell Douglas Bennett – 7ma edición).
- 2: Li Y, Rivers J, Mathis S, Li Z, Velusamy S, Nanduri SA, Van Beneden CA, Snippes-Vagnone P, Lynfield R, McGee L, Chochua S, Metcalf BJ, Beall B. Genomic Surveillance of *Streptococcus pyogenes* Strains Causing Invasive Disease, United States, 2016-2017. *Front Microbiol.* 2020 Jul 24;11:1547. doi: 10.3389/fmicb.2020.01547. PMID: 32849323; PMCID: PMC7396493
- 3: Michael Barnham, Stig E. Holm, Serious *Streptococcus pyogenes* disease, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 3, Issue 2, 1997, Pages 250-260, ISSN 1198-743X, <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1997.tb00606>
- 4: European Centre for Disease Prevention and Control; <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-group-streptococcal-infections-among-children-europe-including>
- 5: OPS. Nota Informativa: Casos de enfermedades causadas por estreptococo del grupo A en Uruguay. 19 de diciembre de 2022.
- 6: Identificación de linajes patogénicos en poblaciones naturales de *Streptococcus pyogenes*. Tesis de Doctorado, Programa PEDECIBA, Diciembre 2012. Magister Gabriela García. Lugar de ejecución: Departamento de Laboratorios de Salud Pública.



Montevideo, 07 de junio de 2023

Directora General de Salud

Dra. Adriana Alfonso

En referencia a la solicitud de acceso a la información 3/2868/2023 que pide *“1: Resultado del estudio genético (secuenciación) de cepas de Streptococcus pyogenes que acontecieron en los últimos meses y que fue motivo desde el MSP de envío de cepas para estudio molecular.*

2: datos de número de casos de infección invasiva por Streptococcus pyogenes y características genética (secuenciación) en los últimos 10 años”, desde el Departamento de Laboratorio de Salud Pública (DLSP) se informa que:

Con relación a la pregunta N° 1 relativa a “estudio genético de cepas de Streptococcus pyogenes”, se adjunta el documento titulado “Aislamientos invasivos Streptococcus pyogenes , DLSP 2022” enviado a los laboratorios integrantes de la red de laboratorios de microbiología, mayo 2023.

Sobre la pregunta N° 2 relativa a “datos de número de casos de infección invasiva por Streptococcus pyogenes”, durante el período 2012-2020 se recibieron en DLSP 80 aislamientos de S. pyogenes (invasivos). En el informe que se adjunta (Aislamientos invasivos Streptococcus pyogenes , DLSP 2022) se muestra en la gráfica 1 el número recibido en 2021 (n=2) y 2022 (n=43). La



"secuenciación" no es parte del flujograma habitual de trabajo (identificación y estudio de susceptibilidad); si no que se lleva a cabo puntualmente frente a situaciones particulares (ej: aumento de casos a fines de 2022).

Dra. Ima León

Unidad de Información

Montevideo, 12 de Junio de 2023

Ref. N° 12/001/3/2868/2023.-

Mediante acceso a la información pública se solicita:

- 1. Resultado del estudio genético (secuenciación) de cepas de Streptococcus pyogenes que acontecieron en los últimos meses y que fue motivo desde el MSP de envío de cepas para estudio molecular.*
- 2. Datos de número de casos de infección invasiva por Streptococcus pyogenes y características genética (secuenciación) en los últimos 10 años”*

Consultada la Dirección General de la Salud, se adjunta informa que se sugiere notificar, y luce en los presentes obrados, de fojas 5 a fojas 14.-

En virtud de lo expuesto, y no obstante lo manifestado, se sugiere hacer lugar en los términos del presente informe.-

Ministerio de Salud Pública
Dirección General de Secretaría

VISTO: la solicitud de información pública efectuada, al amparo de lo dispuesto por la Ley N° 18.381, de 17 de octubre de 2008;

RESULTANDO: que el peticionante solicita acceder a la siguiente información:

i) resultado del estudio genético (secuenciación) de cepas de Streptococcus pyogenes que acontecieron en los últimos meses y que fue motivo desde el Ministerio de Salud Pública el envío de cepas para estudio molecular; y ii) datos de número de casos de infección invasiva por Streptococcus pyogenes y características genéticas (secuenciación) en los últimos 10 años;

CONSIDERANDO: I) que corresponde hacer lugar a lo peticionado;

II) que de acuerdo a lo dispuesto por el Artículo 16 de la citada disposición legal, el acto que resuelva la petición debe emanar del jerarca máximo del Inciso o quien posea facultades delegadas al efecto;

ATENTO: a lo precedentemente expuesto y a lo establecido por Resolución Ministerial N° 38/991 de 22 de enero de 1991;

EL DIRECTOR GENERAL DE SECRETARÍA

en ejercicio de las atribuciones delegadas

RESUELVE:

- 1º) Autorízase el acceso a la información, en referencia a la solicitud efectuada
al amparo de lo dispuesto por la Ley N° 18.381, de 17 de octubre de 2008.
- 2º) Notifíquese a la parte interesada a través de Secretaría de la Dirección General de Secretaría. Pase al Departamento de Comunicaciones para su publicación en la página web institucional. Cumplido, archívese.

Ref. N° 001-3-2868-2023

VC