

Revisión bibliográfica del desarrollo de la vacuna contra el *Streptococcus pyogenes* y la prevención de la fiebre y la cardiopatía reumática

Literature review on Streptococcus pyogenes vaccine development and the prevention of rheumatic fever and rheumatic heart disease

Rachel N. Huber¹
Geovani F. Meireles²

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Central del Paraguay,
Pedro Juan Caballero, Amambay, Paraguay

Fecha de recepción: 15 de diciembre de 2021

Fecha de aceptación: 19 de enero de 2022

Resumen

Los *Streptococcus pyogenes* o estreptococos del grupo A (GAS) son bacterias grampositivas que causan diversas patologías en el ser humano, desde infecciones leves que afectan a la faringe, infecciones invasivas como el síndrome de shock tóxico estreptocócico y enfermedades postestreptocócicas y autoinmunes como la fiebre reumática aguda. Se calcula que cada año se registran en el mundo unas 500.000 muertes relacionadas con infecciones causadas por este microorganismo. Como complicaciones derivadas de la fiebre reumática, puede surgir la cardiopatía reumática, sobre todo en los niños, que conduce a una cardiopatía grave y puede ser irreversible. Esta revisión pretende analizar las características estructurales del microorganismo y las investigaciones actuales sobre el desarrollo de una vacuna universal contra *Streptococcus pyogenes*. Como método para la elaboración de este análisis se utilizó la revisión literaria de artículos, libros y revistas especializadas publicadas entre los años 2000 y 2021, por presentar, dentro de este período, investigaciones con resultados significativos sobre el tema. De los estudios realizados a lo largo de más de 100 años en busca de una vacuna eficaz, la mayoría se centró en el aislamiento de la proteína M presente en la estructura de la bacteria, y sólo dos estudios alcanzaron resultados preponderantes en la fase clínica. Otros estudios se realizan en la fase preclínica con el uso de diferentes estructuras del microorganismo. El análisis de los estudios que muestran un progreso relativo podría arrojar luz sobre la importancia de desarrollar una vacuna destinada a erradicar las infecciones que pueden provocar complicaciones mortales.

Palabras clave: Streptococcus pyogenes; Fiebre reumática; Cardiopatía reumática; Vacunas.

Abstract

Streptococcus pyogenes or group A streptococcus (GAS) are gram-positive bacteria that cause diverse pathologies in humans, ranging from mild infections affecting the pharynx, invasive infections such as streptococcal toxic shock syndrome, and post-streptococcal and autoimmune diseases such as acute rheumatic fever. An estimated 500,000 deaths worldwide each year are related to infections caused by this microorganism. As complications arising from rheumatic fever, rheumatic heart disease can arise, especially in children, leading to severe and potentially irreversible heart disease. This review aims to analyze the structural characteristics of the microorganism and current research on the development of a universal vaccine against *Streptococcus pyogenes*. As a method for the elaboration of this analysis, a literature review of periodical articles, books and specialized journals published between the years 2000 and 2021 was used to present, within this period, research with significant results on the subject. Of the studies conducted over more

¹ Alumna de la carrera de Medicina de la Universidad Central del Paraguay – UCP. Correo electrónico: racheln.huber@gmail.com

² Licenciado en Biotecnología por la Universidad Federal de la Gran Dourados (Brasil). Tutor del trabajo y catedrático de la disciplina de Microbiología.



than one hundred years in search of an effective vaccine, most focused on the isolation of the M protein present in the structure of the bacterium, and only two studies achieved preponderant results in the clinical phase. Other studies are performed in the preclinical phase with the use of different structures of the microorganism. Analysis of studies showing relative progress could shed light on the importance of developing a vaccine aimed at eradicating infections that can lead to life-threatening complications.

Keywords: Streptococcus pyogenes; Rheumatic fever; Rheumatic heart disease; Vaccines.

Introducción

Los *Streptococcus pyogenes* son bacterias clasificadas como cocos grampositivos, con formación en cadenas, β -hemolíticos, con capacidad de lisar glóbulos rojos y pertenecientes al grupo A, según la clasificación de Lancefield (1), debido a este factor, también pueden ser conocidos como Streptococcus grupo A (GAS). Causan una amplia gama de patologías en el ser humano y su virulencia varía desde infecciones leves y benignas como la faringitis, el impétigo y la escarlatina (2) hasta infecciones más agresivas como la neumonía, la bacteriemia, la fascitis necrotizante (que degrada la piel y los músculos) y el síndrome de shock tóxico estreptocócico (4).

Las infecciones repetidas causadas por el GAS en el mismo individuo o por un tratamiento descuidado pueden dar lugar a manifestaciones de patologías complejas denominadas postestreptocócicas, como la glomerulonefritis aguda (GNA) y la fiebre reumática aguda (FRA) (2). La fiebre reumática es una enfermedad autoinmune - en la que las células del sistema inmunitario atacan al propio organismo - y es una de las principales causas de cardiopatía reumática, principalmente en poblaciones de países subdesarrollados (3). Se estima que cada año se producen en todo el mundo 500 mil muertes relacionadas con infecciones causadas por el GAS y sus consecuencias, entre todos los grupos de edad, predominantemente adultos jóvenes (5).

Según Castro (3) se registran anualmente una media de 700 millones de casos de faringitis por GAS. Walker et al. (4) afirman que las cifras representadas anualmente por la Organización Mundial de la

Salud (OMS) sitúan a las infecciones causadas por GAS en el noveno lugar como causa de mortalidad humana, de las cuales, se le atribuyen significativamente las infecciones invasivas y postestreptocócicas como causa de muerte en los países subdesarrollados.

El aumento de la resistencia a los antibióticos prescritos de forma habitual y errónea hace que el tratamiento de las infecciones por GAS sea un factor preocupante. Aunque el GAS sigue siendo sensible a la penicilina (4), se han notificado casos en los que ha resultado resistente a algunos antibióticos β -lactámicos, como la amoxicilina y la cefalosporina (3). Un enfoque ante la inevitable resistencia a los antibióticos es la formulación de una vacuna contra el GAS.

Hasta la fecha, sólo dos vacunas han sido probadas eficazmente en humanos y han obtenido resultados relevantes en los ensayos clínicos (3). Sin embargo, ninguno de los dos ha sido capaz de abordar la cuestión central de una vacuna eficaz contra la PPA: un compuesto universal que proteja contra la gran mayoría de las cepas existentes de *Streptococcus* (3). La intención de una vacuna universal es prevenir todas las manifestaciones clínicas de las infecciones por GAS, desde las lesiones cutáneas hasta las manifestaciones más graves, como la cardiopatía reumática.

Metodología

El estudio es una revisión bibliográfica, realizada a partir de artículos científicos publicados en revistas, libros y periódicos especializados en cardiología, inmunología y



microbiología que abordan temas relacionados con la vacunación contra el *Streptococcus pyogenes* y su relativa prevención de enfermedades reumáticas. Se trata de una investigación descriptiva, con un enfoque cualitativo, cuya característica es la amplitud, que permite profundizar en el análisis del problema relacionando aspectos predominantemente científicos y sociales.

Las bases de datos consultadas para la revisión fueron Pubmed, Science Direct y Scielo, y la búsqueda se realizó en archivos publicados entre los años 2000 y 2021. Los términos utilizados para la búsqueda fueron "*Streptococcus pyogenes*", "vacuna", "fiebre reumática" y "cardiopatía reumática", de forma cruzada y en tres idiomas, inglés, portugués y español. Así, se encontraron y analizaron artículos de revisión, artículos originales y documentos relacionados con la investigación clínica. Se analizaron los datos de los artículos del período de 21 años y se aceptaron debido a que no hay un avance masivo en la recopilación de datos, especialmente sobre la fiebre reumática y las cardiopatías reumáticas en las últimas décadas.

La selección de los artículos se produjo en 4 etapas: 1º) en la que se excluyeron los artículos que no se ajustaban directamente al tema, mediante la lectura del título; 2º) de los artículos seleccionados en la 1º etapa, se excluyeron los archivos que no englobaban al menos 2 términos de esta investigación, por ejemplo, *Streptococcus pyogenes* y fiebre reumática; 3º) por título, se excluyeron los artículos duplicados, ya que la búsqueda se realizó en más de una base de datos; 4º) por elección del autor, se excluyeron los trabajos relacionados con el desarrollo de vacunas y la presentación de datos menores a 2011 (10 años). El análisis de los datos sobre la investigación de vacunas realizadas en humanos contra *Streptococcus pyogenes* y con resultados significativos se encontraron en artículos desde el año 2014.

Después de la selección, se llegó al número final de 19 artículos relacionados con el tema, que fueron utilizados en su totalidad para la elaboración de esta revisión, por lo que aportaron exactamente la información deseada, para un análisis con datos actuales y significativos en el ámbito académico.

Discusión

Etiopatogenia del *S. pyogenes*

Las infecciones causadas por GAS son de orden mundial. Son procesos heterogéneos que dependen de numerosos factores. La capacidad de los GAS para alcanzar e infectar a los seres humanos está directamente relacionada con los factores de virulencia en el sitio de infección que recibirá el patógeno, permitiendo o no que los GAS se propaguen a los tejidos adyacentes (6).

La transmisibilidad del GAS se produce, en primer lugar, a través de las gotitas de aire contaminadas de un individuo a otro o a través de infecciones cutáneas y heridas (3). La segunda vía de transmisión es el contacto directo con las infecciones respiratorias (6). Varias proteínas de superficie de la bacteria contribuyen a su fijación a la piel y a la nasofaringe del individuo infectado, como su cápsula de ácido hialurónico, las fimbrias o pili, la proteína de tipo M y las adhesinas (3).

La infección por GAS se hace efectiva con la concomitancia de algunos factores, como: (I) la presencia de una determinada proteína M, que puede caracterizar hasta 80 tipos distintos de estreptococos (8); (II) la inmunidad adquirida del hospedador, de la que dispondrá a través de la secreción de toxinas, "super antígenos", proteasas y DNAsas (enzimas con capacidad para romper los enlaces de las proteínas y las moléculas de ADN, respectivamente) liberadas por los estreptococos durante las diferentes etapas de la infección (6); (III) la estructura de la cápsula de ácido hialurónico, que junto con la proteína de tipo M desempeñará un papel crucial en la virulencia del GAS, ya que limita

la fagocitosis del patógeno y tiene la capacidad de unirse al receptor CD44 de las células epiteliales de la mucosa faríngea del huésped (9); (IV) la predisposición genética del huésped (7).

Los estudios afirman que los factores de virulencia también pueden variar según la distribución en diferentes áreas de la población, y los determinantes para la ocurrencia y prevalencia de las infecciones causadas por GAS deben ser analizados directamente en el microorganismo y en el huésped, concomitantemente con el análisis de los factores socioeconómicos de la población analizada (6). Las notas también muestran que la rápida distribución del GAS en algunas poblaciones se debe a la gran variedad de proteínas M conocidas (alrededor de 230 tipos) (6).

Las infecciones por *S. pyogenes* afectan predominantemente a los niños en edad escolar y tienden a disminuir en la fase adulta (7). Este hecho se atribuye a una posible resistencia adquirida por los individuos adultos debido a infecciones estreptocócicas recurrentes durante la infancia.

Fiebre reumática y cardiopatía reumática

La fiebre reumática es una secuela de tipo autoinmune tardía causada por una infección faríngea postestreptocócica no tratada (4). En el 30% de los casos de infecciones faríngeas por GAS, no se consigue eliminar el patógeno, lo que permite que el estreptococo permanezca en el huésped (10). La proteína M presente en la estructura del microorganismo es similar a las proteínas musculares miosina y tropomiosina, lo que acaba provocando una especie de reacción cruzada de los anticuerpos (11). Esta similitud estructural, conocida como mimetismo molecular, hace que el organismo del individuo desarrolle un proceso inflamatorio como defensa, dando lugar a procesos de lesión tisular.

Los síntomas aparecen de 1 a 4 semanas después de la infección por GAS, y se manifiestan como artritis migratoria no supurativa, carditis, corea de Sydenham (trastorno neurológico de movimientos involuntarios de las extremidades y la cara), eritema marginal y/o nódulos cutáneos (4). En los casos más leves de la enfermedad, las manifestaciones pueden incluir fiebre, artralgia, elevación de la velocidad de sedimentación sanguínea y de la proteína C reactiva, directamente relacionadas con los procesos inflamatorios (10).

Las medidas profilácticas están indicadas, pero tienen lagunas en el sistema sanitario mundial. La identificación de la presencia de la infección por GAS y el posterior intento de erradicación mediante la administración de penicilina benzatínica son medidas éticamente vinculantes para los profesionales sanitarios, pero la falta de seguimiento posterior abre la puerta a secuelas irreversibles (11). La cardiopatía reumática (CR) es una de ellas.

Las infecciones repetidas por GAS también pueden causar una CR recurrente en individuos predispuestos, lo que conduce a la cicatrización del tejido valvular y, en consecuencia, a una cardiopatía valvular grave (13). Se estima que la cardiopatía reumática es la causa más común de cardiopatía pediátrica en todo el mundo, lo que eleva las tasas de mortalidad en infecciones por GAS (4), especialmente en los países subdesarrollados, donde las tasas de desnutrición o subalimentación hacen que el huésped sea más susceptible a la infección (11). En algunos aspectos, la CR es una enfermedad vinculada a la pobreza y a las causas sociales. Su nivel de incidencia mundial es de 33 millones de casos (5), con una estimación de 233.000 muertes al año, y en Brasil la CR es responsable de casi el 90% de los procedimientos cardíacos en niños (13).

El descubrimiento de la profilaxis a través de la penicilina benzatínica para el

tratamiento y control de la FRA y la CR ocurrió hace más de 60 años (14), desde entonces, se han desarrollado pocos estudios consistentes en la búsqueda de medidas alternativas para la disminución de la incidencia de la enfermedad. La búsqueda de otra alternativa profiláctica, en especial la vacuna contra el GAS, se debe todavía al gran problema relacionado con la reactividad cruzada de los anticuerpos, de la proteína M estreptocócica con la proteína miosina, del tejido cardíaco (3).

Al no existir una profilaxis debido a la ausencia de una vacuna contra el GAS, los costos de los tratamientos post-infección son muy elevados. Van desde las consultas médicas, el acceso a la red sanitaria, la compra de medicamentos como la penicilina, las intervenciones quirúrgicas en casos de cardiopatía reumática. La desnutrición, por ejemplo, es un factor intrínsecamente relacionado con el bajo nivel socioeconómico de un individuo y puede aumentar su susceptibilidad a las infecciones. La prevención de la FRA y la CR requiere, en primer lugar, unas condiciones sanitarias básicas para la población.

Desarrollo de la vacuna contra *S. pyogenes*: fase clínica y preclínica

La literatura médica describe que en 1909 Meakins informó del uso de la vacunación experimental en humanos contra el GAS utilizando un compuesto preparado a partir de estreptococos aislados de la sangre de un único sujeto estudiado (4). Otros registros se remontan a estudios realizados en 1923, en los que se utilizó desde la inoculación intravenosa de cadenas de estreptococos muertos hasta inyecciones intramusculares de proteínas M purificadas (7). Más de 100 años después de los primeros intentos, todavía no existe en el mercado una vacuna eficaz contra el *Streptococcus pyogenes*.

La complejidad epidemiológica de las infecciones por GAS, como la multitud de

variaciones de la proteína M, los lugares de infección y la distribución geográfica de la enfermedad (7), dificulta el desarrollo racional de una vacuna. La planificación actual de la investigación implica el desarrollo de una vacuna que cubra inicialmente las infecciones del tracto faríngeo y cutáneo del GAS. Estas infecciones tienen una amplia incidencia en niños y adultos jóvenes, con una distribución geográfica diversa, y la profilaxis con vacunas interrumpiría el desarrollo de enfermedades invasivas como la CR (16).

De los estudios significativos realizados en el intento de una vacuna contra *Streptococcus pyogenes*, sólo 2 llegaron a la fase clínica I (donde el estudio se realiza en humanos y tiene como objetivo demostrar la seguridad de la vacuna), y ambos, basados en la estructura de la proteína M, utilizando las regiones N-terminal (grupo amino-terminal en la cadena polipeptídica) y C-terminal (carboxi-terminal en la cadena polipeptídica) con proteínas recombinantes y portadoras (3).

La vacuna candidata StreptAnova™ (30-valente), utilizó regiones N-terminales de las 30 proteínas M asociadas a las proteínas recombinantes (3). Los ensayos se realizaron en Canadá, comenzando en 2015 y terminando la fase I en 2017 (17). De manera considerable, la vacuna StreptAnova™ logra una cobertura antigénica del 33% de más de 2.000 genomas de estreptococos (3). Tras la aplicación de 3 dosis en los sujetos evaluados (17) durante la fase I, no hubo registros de autoinmunidad ni de anticuerpos de reacción cruzada con proteínas humanas (3). La respuesta eficaz en el estudio de fase I se muestra como una alternativa de bajo costo para la producción y uso de la vacuna en los países subdesarrollados (18).

El segundo candidato a vacuna, MJ8VAX (J8-DT), utilizó 29 aminoácidos distintos de la región C-terminal asociada a las proteínas portadoras (3). Al igual que la vacuna 30-valente, MJ8VAX sólo completó la fase I, desarrollada entre el año 2012 y el 2013 y se realizó en Australia con sólo 10

participantes activos (17). Con la aplicación de una dosis única (17), la fase I demostró que la vacuna era capaz de alcanzar un nivel significativo de inmunidad, sin embargo, con una disminución del nivel de anticuerpos después de un período (3). Aunque los niveles de anticuerpos específicos de los individuos evaluados alcanzaron su máximo en el periodo de 28 días, el estudio encontró la vacuna con una eficacia insuficiente debido al bajo número de participantes.

Un número considerable de vacunas está todavía en fase preclínica, es decir, sus estudios se están realizando todavía in vitro y/o in vivo en modelos no humanos. Con el gran reto de encontrar un sustituto que no se base en la proteína M, se están realizando ensayos. Los estudios incluyen: el uso de la peptidasa estreptocócica C5a (ScpA) por tener un 98% de compatibilidad en la secuencia de aminoácidos con algunos serotipos del GAS, y el uso de toxoides como la estreptolisina O y las exotoxinas estreptocócicas pirogénicas, que pueden utilizarse como modelos atenuados en la producción de vacunas y han mostrado resultados prometedores en los ensayos con animales (3).

Como fuerte candidato a la vacuna universal, el modelo probó el uso del carbohidrato del grupo A (GAC), que representa casi el 50% de la pared celular del GAS (18) y que ha mostrado resultados efectivos en pruebas con animales cuando se utilizan cadenas específicas de GAC (3).

Entre los estudios preclínicos más recientes, han cobrado notoriedad los centrados en el desarrollo de una vacuna multicomponente que, en consecuencia, puede ofrecer una amplia cobertura de las cepas de GAS, incluidas las emergentes. Un modelo de vacuna llamado Combo5 (que contiene 5 elementos, entre enzimas, proteínas y toxinas) probado en ratones fue capaz de inmunizar contra las formas cutáneas del GAS, pero no contra las formas más agresivas (18). Una segunda vacuna,

Spy7 (que contiene 7 antígenos de superficie) produjo anticuerpos en ratones específicos para los serotipos M1 y M3 del estreptococo (3). Un tercer modelo denominado 5CP (que contiene 5 antígenos estreptocócicos altamente conservados) logró la inmunización intranasal (protegiendo contra las infecciones de las mucosas) y cutánea durante al menos 6 meses en ensayos con ratones (19).

Los estudios en fase clínica suelen detenerse por diversas razones (predominantemente cuestiones económicas) y no llegan al punto crucial, la fase II, donde se confirma la inmunogenicidad prolongada del compuesto. El uso profiláctico de la penicilina, por ejemplo, tiene una vida útil si se tiene en cuenta la creciente resistencia antimicrobiana desarrollada por la población. Sólo con el desarrollo de una vacuna profiláctica que detenga inicialmente la evolución de las infecciones faríngeas y cutáneas causadas por *Streptococcus pyogenes*, será plausible prevenir el desarrollo de la fiebre reumática y su cardiopatía reumática recurrente.

Conclusión

A la vista de la revisión del material realizado, se considera que la prevención primaria de la fiebre reumática y la cardiopatía reumática sólo será posible en el transcurso de los años mediante una vacuna. Algunas lagunas científicas en el desarrollo de las fases clínicas de una vacuna retrasan cada vez más el intento de acabar con enfermedades que ya podrían haber sido erradicadas, como la fiebre reumática.

Una posible vacuna universal contra el *Streptococcus pyogenes* podría reducir significativamente los costos sociales y económicos para la sociedad, con una reducción del uso de antibióticos y de la demanda de los sistemas sanitarios en casos infecciosos leves e invasivos. De los 19 artículos utilizados en esta revisión, cerca del 74% demuestran la necesidad de una vacuna universal que pueda proteger contra el

microorganismo y, en consecuencia, reducir la incidencia de las secuelas. Por otro lado, el 52% de las revistas señalan datos técnicos relativos a investigaciones realizadas o en curso, que muestran resultados prometedores en estudios realizados en fase clínica I.

De los estudios realizados en la fase clínica que se abordan en este artículo, ambos demuestran resultados prometedores en pequeños grupos de individuos estudiados, sin embargo, no hay registros de la continuidad de la investigación en los últimos 4 años o incluso de la eficacia de las vacunas a lo largo de estos años. Los estudios descritos en la fase preclínica, a pesar de mostrar una mayor cobertura en la protección de numerosas cepas de *Streptococcus pyogenes* y de indicar candidatos prometedores para las vacunas preventivas para la FRA y la CR, no avanzaron a los ensayos en humanos hasta el registro de este artículo.

El análisis de las características estructurales del microorganismo, junto con las consideraciones epidemiológicas globales y la disponibilidad económica pública y privada, son factores que pueden contribuir de forma relevante al desarrollo de una vacuna eficaz y universal contra este patógeno invasor.

Referencias

- (1) Rush JS, Edgar RJ, Deng P, Chen J, Zhu H, van Sorge NM et al. The molecular mechanism of N-acetylglucosamine side-chain attachment to the Lancefield group A carbohydrate in *Streptococcus pyogenes*. *Journal of Bio-logical Chemistry*. 2017. 292(47): [pág. 19441 - 19457].
- (2) Jespersen MG, Lacey JA, Tong SYC, Davies MR. Global genomic epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. *Infect Genet Evol*. 2020;86:104609.
- (3) Castro SA, Dorfmüller HC. A brief review on Group A *Streptococcus* pathogenesis and vaccine development. *R Soc Open Sci*. 2021.10;8(3):201991.
- (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*. 2014;27(2): [pág. 264 - 301].
- (5) Vekemans J, Gouvea-Reis F, Kim JH, Excler JL, Smeesters PR, O'Brien KL et al. The Path to Group A *Streptococcus* Vaccines: World Health Organization Research and Development Technology Roadmap and Preferred Product Characteristics. *Clin Infect Dis*. 2019.16;69(5):[pág. 877 - 883]
- (6) Siemens N, Lütticken R. *Streptococcus pyogenes* ("Group A *Streptococcus*"), a Highly Adapted Human Pathogen-Potential Implications of Its Virulence Regulation for Epidemiology and Disease Management. *Pathogens*. 2021.21;10(6):776.
- (7) Dale JB, Batzloff MR, Cleary PP, Courtney HS, Good MF, Grandi G, et al. Current Approaches to Group A *Streptococcal* Vaccine Development. 2016. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. PMID: 26866216.
- (8) Rachid, Acir. Etiopatogenia de la fiebre reumática. *Revista brasileira de reumatología*. 2003;43(4): [pág. 232 – 237].
- (9) Young C, Holder RC, Dubois L, Reid SD. *Streptococcus pyogenes* Biofilm. 2016. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. PMID: 26866222.
- (10) Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3): [pág. 470 – 511].
- (11) Tandon R. Preventing rheumatic fever: M-protein based vaccine. *Indian Heart J*. 2014;66(1): [pág. 64 – 67].
- (12) Carapetis JR. The stark reality of rheumatic heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36(18): [pág. 1070 – 1073].
- (13) Guilherme L, Ferreira FM, Köhler KF, Postol E, Kalil J. A vaccine against *Streptococcus pyogenes*: the potential to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(1): [pág. 1 - 4].
- (14) Guilherme L, Köhler KF, Postol E, Kalil J. Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2014;4(1): [pág. 13 – 21].

(15) Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15084.

(16) Sekuloski S, Batzloff MR, Griffin P, Parsonage W, Elliott S, Hartas J, et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a group A streptococcus vaccine candidate (MJ8VAX) in a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(7):e0198658.

(17) A Controlled Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of StreptAnova™ in Healthy Adults; Good Clinical Practice Network; [Citado en 20 de nov. 2021]. Disponible en: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02564237>.

(18) Dale JB, Walker MJ. Update on group A streptococcal vaccine development. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(3): [pág. 244 – 250].

(19) Bi S, Xu M, Zhou Y, Xing X, Shen A, Wang B. A multicomponent vaccine provides immunity against local and systemic infections by group A *Streptococcus* across serotypes. *mBio*. 2019.10; e02600-19.

- ⊙ El trabajo no recibió financiamiento.
- ⊙ Los autores declaran no tener conflictos de interés.
- ⊙ Correspondencias pueden encaminarse al correo electrónico del autor o del equipo editorial.