

Streptococcus

Las bacterias del género *Streptococcus* son cocos Gram (+) que se agrupan en cadenas. La longitud de las cadenas varía según la especie, desde dos hasta más de 30 células. Son catalasa-negativos (característica que los diferencia del género *Staphylococcus*), son inmóviles y no forman esporas. Desde el punto de vista nutricional son exigentes, por lo que necesitan medios enriquecidos para su cultivo. El más utilizado es el agar sangre, cuyo componente básico es agar nutritivo al cual se le agrega sangre de carnero.

Los estreptococos forman parte de la flora normal del hombre, principalmente en el tracto respiratorio superior y en el tracto intestinal. Existen más de veinte especies identificadas, algunas de las cuales son patógenas para el hombre. Las más importantes son *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*. *S. pyogenes* es el principal agente etiológico de faringitis bacteriana y causa dos enfermedades que son secuelas no supurativas (fiebre reumática y glomerulonefritis). *S. pneumoniae* es un importante agente etiológico de neumonía aguda y meningitis purulenta. Otros estreptococos de importancia médica son *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus* del grupo *viridans*. Este último grupo está dividido en varias especies, cuyo esquema de clasificación está en permanente revisión por el advenimiento de nuevas técnicas biológicas moleculares. Debido a esto de ahora en más los denominaremos Estreptococos grupo *viridans*. Estudiaremos en este Capítulo además al género *Enterococcus*, ya que sus especies pertenecían años atrás al género *Streptococcus*.

Taxonomía. Inicialmente los estreptococos fueron clasificados en base a la presencia y tipo de hemólisis que presentan en agar sangre: **β -hemolíticos**, cuando las colonias están rodeadas por un halo claro, donde los hematíes se han lisado completamente; **α -hemolíticos**, cuando la hemólisis es parcial y el medio presenta una coloración verdosa; y por último los **γ -hemolíticos**, carentes de halo de hemólisis. Años más tarde, Rebecca Lancefield (1895-1981) realizó sus clásicos estudios sobre carbohidratos antigénicos en extractos de pared de estreptococos β -hemolíticos. Ella logró definir diferentes serogrupos, identificados de la **A** a la **H** y de la **K** a la **V**. De todos estos los grupos A, B, C, D y G son los que se aíslan con mayor frecuencia del hombre. Ciertos miembros pertenecientes a los estreptococos grupo D han sido clasificados en un nuevo género denominado *Enterococcus*. En la Tabla 1, se ilustra la clasificación de los estreptococos por el tipo de hemólisis y las reacciones inmunológicas. Además de las nombradas, existen otras especies de *Streptococcus* con importancia médica, que se las estudia dentro del grupo “*viridans*”.

Tabla 1. Clasificación de algunos *Streptococcus* con importancia médica.

Especie	Grupo de Lancefield	Hemólisis
<i>S. pyogenes</i>	A	β
<i>S. agalactiae</i>	B	β (ocasionalmente α o γ)
<i>S. pneumoniae</i>	–	α
S. grupo <i>viridans</i> *	–	α (ocasionalmente β o γ)
Otras especies	C y G	β (ocasionalmente α o γ)

(*) *S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. milleri*, entre otras.

Estreptococo grupo A (*S. pyogenes*)

Streptococcus grupo A (**EGA**) incluye una única especie, *Streptococcus pyogenes*, que es una de las más importantes del género. Es la causa bacteriana más frecuente de faringitis y también de distintas infecciones cutáneas. Su importancia radica en que es el responsable de dos secuelas post-estreptocócicas no supurativas: fiebre reumática y glomerulonefritis. Ambas son graves

enfermedades, especialmente la fiebre reumática, que es responsable de incapacidad y mortalidad en todas partes del mundo.

Características morfológicas y estructurales. Los EGA son cocos Gram (+) que se agrupan de a pares o en cadenas de tamaño variable según provengan de muestras clínicas o de cultivo. Como todos los estreptococos, los EGA son exigentes desde el punto de vista nutricional. Cuando se los cultiva en agar sangre forman colonias blancas o grises, rodeadas de una zona de hemólisis completa (β) producida por la acción de dos hemolisinas, estreptolisina S y estreptolisina O. Como todas las bacterias Gram (+), poseen una gruesa pared celular de peptidoglicano, que le otorga su rigidez estructural. En esta pared se encuentra el antígeno específico del grupo A, compuesto de un polímero de ramnosa y N-acetilglucosamina. Los EGA poseen en su superficie **proteína M**, un importante factor de virulencia. Otro componente estructural de superficie, el **ácido lipoteicoico**, interviene en las primeras etapas de la colonización del huésped. Además, esta bacteria está cubierta por una **cápsula** de ácido hialurónico, que le permite evadir a las defensas del huésped.

Streptococo grupo A: factores de virulencia.

Para su estudio los factores de virulencia del EGA pueden ser clasificados de acuerdo con su localización en factores de superficie y extracelulares (Figura 1).

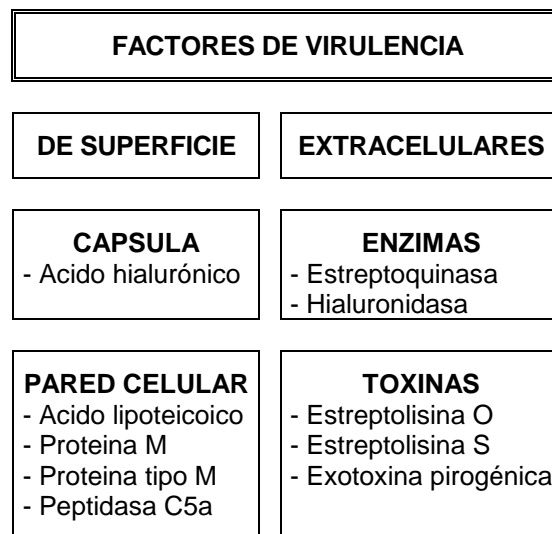


Figura 1. Factores de virulencia de EGA.

Factores de superficie.

Cápsula. Muchos EGA poseen una cápsula de ácido hialurónico difusa que participa en la evasión de la respuesta inmune al interferir con la función del componente C3b del complemento.

Acido lipoteicoico. El primer evento de la infección estreptocócica es la **adherencia** a las células epiteliales, usualmente de la faringe. El sitio específico de unión es el extremo glicolípido del ácido lipoteicoico de la pared celular bacteriana que se une a la fibronectina, una glicoproteína extracelular que actúa como receptor en el huésped. Luego de la adherencia y multiplicación se producen daño epitelial local y, en algunas infecciones, la posterior invasión por ruptura de la barrera epitelial.

Proteína M. Es el principal factor de virulencia. Las cepas que carecen de este componente **no** son virulentas. Esta proteína tiene una estructura de espiral enrollada cuyo extremo carboxi-terminal está anclado al peptidoglicano de la pared celular. En su región amino-terminal, que se extiende hacia la superficie, se encuentra una región hipervariable. La proteína M permite el establecimiento de la infección, ya que le confiere a la bacteria la capacidad de resistir a la fagocitosis por los leucocitos humanos. Su capacidad antifagocítica se debe a que se **une con el factor H**, con más avidéz que con el factor B (proteínas reguladoras del sistema del complemento, que inactivan y activan los componentes del sistema, respectivamente) favoreciendo así la degradación del C3b, generado por la vía alterna. Como consecuencia se previene la opsonización de la bacteria por el C3b. Cuando se producen anticuerpos específicos anti-M, la bacteria puede ser opsonizada y fácilmente eliminada. Pero, existen más de 80 serotipos de proteína M y los anticuerpos contra un serotipo no protegen contra los demás. La modificación del tipo antigénico de la proteína M, que permite evitar su reconocimiento por el sistema inmune del huésped, se produce por el mecanismo de **variación antigénica**.

Proteínas símil-tipo M. El EGB posee otras proteínas de superficie denominadas proteínas símil-tipo M, que tienen una secuencia, estructura y anclaje similar a la proteína M. Se diferencian porque en lugar de unirse al factor H se unen a la porción Fc de la IgG e IgA, de manera similar a lo que ocurre con la proteína A de *Staphylococcus aureus*. La participación de estas proteínas en la virulencia de la infección por EGA se encuentra en estudio. Un probable mecanismo sería recubrir a la bacteria con proteínas del huésped y así escapar al reconocimiento del complemento y de sistema inmune.

Proteasa C5a. Este factor de la pared celular del EGA es una inusual proteasa que degrada al C5a. Este componente activo del complemento es quimiotáctico y estimula la respuesta del sistema bactericida oxidativo. La bacteria se protege a sí misma de este mecanismo por la peptidasa C5a. Es un importante factor de virulencia ya que mutantes del EGA que no lo producen son menos virulentas que la cepa salvaje en modelos animales de experimentación.

Factores extracelulares.

Streptococcus pyogenes produce un número de factores de virulencia que sintetiza y secreta al medio durante la infección. Los exoproductos más importantes y sus mecanismos de acción se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Principales exoproductos liberados por *Streptococcus pyogenes* y sus mecanismos de acción.

Exoproducto	Mecanismos de acción
Estreptoquinasa	Enzima que produce la lisis de los coágulos de fibrina por acción indirecta al catalizar la conversión del plasminógeno del plasma normal en plasmina. La estreptoquinasa es antigénica e induce la formación de anticuerpos durante la infección. Si bien su papel en la patogénesis no está claro, resulta relevante por su utilidad terapéutica como agente trombolítico.
Hialuronidasa	Degrada el ácido hialurónico, un componente de sostén del tejido conectivo. Esta enzima facilita el pasaje de la bacteria a través de los tejidos.
Estreptolisina O	Es una de las enzimas responsables (aunque en poca medida) de la hemólisis en el agar sangre. Esta proteína es antigénica y oxígeno-lábil. Participa en la lisis de leucocitos, células tisulares y plaquetas, formando poros en su superficie. Durante la infección, se producen anticuerpos anti-estreptolisina O, que son la base de la inhibición de la hemólisis en el test de ASTO.
Estreptolisina S	Es otra hemolisina, pero de bajo peso molecular y poco antigénica. Es estable frente al oxígeno y es responsable de la hemólisis en el agar sangre cuando las placas se cultivan en aerobiosis. Jugaría un papel importante en la generación de daño de tejido.
Exotoxina pirogénica estreptocócica (Spe).	Antes conocida como toxina eritrogénica, es la responsable de las manifestaciones cutáneas de la escarlatina . Es producida sólo por cepas de EGA que están lisogenizadas con un bacteriófago particular. Se han descrito 7 serotipos (A, B, C, F, G, H y J). Al serotipo SpeA se lo relacionaría además con la producción de una patología similar a la producida por la TSST-1 de <i>S. aureus</i> que se denomina síndrome semejante al shock tóxico (toxina del T oxic S hock S ndrome- L ike, o TSTL). Está probado que esta toxina, al igual que la TSST-1, es un superantígeno. Es decir, poseen igual mecanismo de acción a pesar de tener una limitada similitud a nivel de la secuencia de aminoácidos. Las diferencias entre ambos síndromes, como se aclara en la Figura 2, son la presencia de bacteriemia en el TSTL y una mayor tasa de mortalidad.

Enfermedades producidas por EGA

El EGA puede colonizar asintómicamente la cavidad faríngea. Ocasiona una gran variedad de infecciones, pero sin duda la más frecuente es la faringitis. Para facilitar su estudio podemos clasificarlas en: i) infecciones piógenas, ii) enfermedades producidas por la exotoxina pirogénica, y iii) complicaciones postestreptocócicas no supurativas.

Infecciones piógenas.

Faringitis. Es un síndrome inflamatorio de la faringe de etiología diversa. Se trata de una de las enfermedades infecciosas más frecuentes del tracto respiratorio, sobre todo en niños en edad escolar. Los microorganismos que la causan se ponen en contacto con la mucosa, se adhieren y se multiplican localmente. Desde allí pueden transportarse en gotas de saliva o por aerosoles hacia las vías respiratorias de otros individuos. Entre el 60 y el 80% de las infecciones de las faringitis **tienen etiología viral**: Rhinovirus, Coronavirus y Adenovirus, entre otros. Dentro de las faringitis bacterianas, el principal agente etiológico es EGA (10 al 25%) seguido por los estreptococos grupo C y G (3-6%). Otras bacterias que también causan faringitis, pero con una prevalencia mucho menor, son: la asociación fusoespirilar (angina de Vincent), *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* (difteria) y *Corynebacterium ulcerans*, aunque en cada caso las patologías que causan estas bacterias se manifiestan de una manera diferente y se acompañan de antecedentes epidemiológicos distintos. Es los últimos años, se ha observado que el *Arcanobacterium haemolyticum* produce cuadros de faringoamigdalitis y a veces de escarlatina, indistinguibles de los causados por *S. pyogenes*, afectando principalmente a adolescentes y adultos jóvenes.

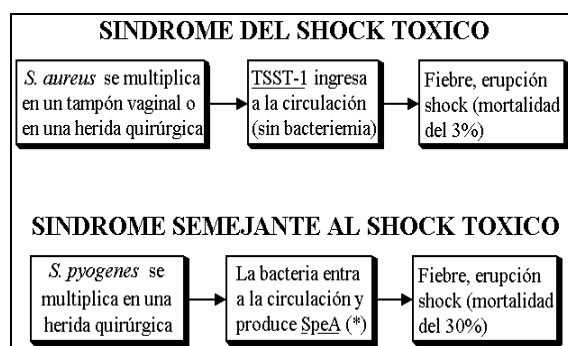


Figura 2. Esquema comparativo entre los síndromes de shock tóxico producidos por *Staphylococcus aureus* y por *Streptococcus* β-hemolítico del grupo A. (*) Están en estudio otros potenciales factores que puedan participar en este síndrome.

Faringitis estreptocócica. La mayor incidencia de faringitis se da a fines del invierno y en la primavera y en pacientes que tienen entre 5 y 15 años de edad. EGA puede colonizar la orofaringe de niños sanos en un 20% de los casos (portadores asintomáticos). El período de incubación de la enfermedad es de 2 a 4 días. Su inicio se manifiesta con odinofagia, malestar general, hipertermia y cefalea. En los niños son comunes las náuseas, vómitos y dolor abdominal. Las amígdalas aparecen tumefactas, hiperémicas, con exudado blanco grisáceo, acompañadas de adenomegalias dolorosas al tacto. No todos los pacientes presentan este cuadro completo. El diagnóstico diferencial debe establecerse principalmente con la faringitis por adenovirus y la mononucleosis infecciosa. Los adenovirus producen una angina roja, a veces también con exudado purulento, que se acompaña de manifestaciones clínicas parecidas pero más leves. La mononucleosis infecciosa origina una amigdalitis congestiva o con abundante exudado purulento, que se acompaña de poliadenopatías, esplenomegalia esporádica, fiebre más prolongada, exantema cutáneo, cuadro hematológico periférico típico y prueba de Paul-Bunnell

positiva. Es importante tener en cuenta que la faringitis en niños menores de tres años rara vez es de etiología estreptocócica.

IMPORTANTE: Enfermedades causadas por EGA

I) Infecciones piógenas

A) Superficiales:

Faringitis

Impétigo

B) Invasivas

1) Bacteriemia

2) Supurativas

a) Por extensión directa de una infección local

Piel y tejidos blandos: Erisipela

Celulitis

Infección herida

Sepsis puerperal

Fascitis necrotizante

Respiratoria: Absceso peritonsilar y retrofaríngeo

Sinusitis

Otitis media

b) Diseminación metastásica: Meningitis

Artritis séptica

Infección urinaria

II) Enfermedades producidas por la toxina pirogénica

Escarlatina

Síndrome simil-shock tóxico

III) Complicaciones postestreptocócicas no supurativas

Fiebre reumática

Glomerulonefritis

Impétigo. Es una infección superficial de la piel con compromiso epidérmico. Se producen lesiones que pueden ser ampollares o no. Las ampollares son menos frecuentes y son en general producidas por *Staphylococcus aureus*. Las no ampollares son usualmente causadas por EGA. Las lesiones aparecen en zonas expuestas del cuerpo, comúnmente comienzan en la cara alrededor de la boca y fosas nasales y se diseminan rápidamente a otras partes del cuerpo. Estas lesiones comienzan como pequeñas pápulas eritematosas las cuales forman vesículas. A los pocos días estas vesículas se rompen, su contenido se seca y forma una característica costra gruesa de color miel. Si se cultivan esas lesiones se recupera EGA. Estas cepas cutáneas raramente producen síntomas en la faringe y, además, los tipos estreptocócicos frecuentes en las faringitis no se aíslan de las lesiones cutáneas.

Erisipela. Es una infección de la piel usualmente causada por EGA. La infección compromete a la dermis y a la parte superficial del tejido subcutáneo, involucrando además a los ganglios linfáticos superficiales. Se presenta con dolor, edema e induración. La principal característica clínica es que los bordes de la lesión están demarcados de la piel adyacente normal. Se produce un agudo aumento de fiebre, escalofríos y linfadenopatía regional. Este proceso afecta con mayor frecuencia el rostro y también el tronco y las extremidades. La erisipela facial en general resuelve espontáneamente en un período de 4 a 10 días. En cambio, una lesión del tronco o extremidades puede afectar grandes zonas y terminar fatalmente.

Celulitis. Involucra las capas profundas de la dermis. Se caracteriza por dolor local, edema, fiebre, escalofríos y linfadenopatías regionales. A diferencia de la erisipela, los márgenes del área de celulitis no están definidos. EGA y *S. aureus* son los agentes etiológicos más frecuentes. El diagnóstico de celulitis y de erisipela es clínico y el conocimiento de los principales agentes etiológicos es la guía para la elección del tratamiento antibiótico. Si bien se podría realizar una aspiración del margen de la lesión previa desinfección del sitio de punción, existen estudios que informan que solo el 10% son positivos. Cabe destacar que en el caso de niños entre 6 meses y 3 años *Haemophilus influenzae* es otro agente etiológico de celulitis y que frecuentemente se asocia con bacteriemia.

Sepsis puerperal. Sigue al aborto o al parto cuando los estreptococos que colonizan a la paciente, o que son transmitidos por el personal médico, alcanzan al endometrio y llegan al torrente sanguíneo.

Fascitis necrotizante. La fascitis necrotizante (gangrena estreptocócica) es una enfermedad conocida desde principios de siglo XX que se inicia con una lesión localizada en la piel. La infección luego se disemina y puede dañar tejidos blandos y producir necrosis. Los pacientes se deterioran velozmente y la mortalidad es alta.

Enfermedades debidas a la exotoxina pirogénica.

Escarlatina. Resulta de la infección con un EGA que elabora **exotoxina pirogénica (Spe)**. Aunque se la asocia con infecciones faríngeas, puede seguir a otras infecciones como heridas o sepsis puerperal. La producción de la toxina es inducida por la presencia de un bacteriófago en estado de lisogenia. La erupción aparece casi siempre al segundo día de la enfermedad como un eritema difuso con puntos rojos que desaparecen con la presión. Se localiza en la región superior del tórax y luego se extiende al resto del tronco, cuello y extremidades. La oclusión de las glándulas sudoríparas le confiere a la piel una "textura de papel de lija". La erupción cutánea desaparece en el curso de una semana y es seguida por una intensa descamación.

Síndrome símil shock tóxico. El serotipo SpeA de la toxina eritrogénica produce una patología similar al shock tóxico producido por *S. aureus*: Esta demostrado que esta toxina al igual que la TSST de *S. aureus*, poseen igual mecanismo de acción a pesar de estar codificada por genes con insignificante homología. Se produce una falla orgánica múltiple y shock. La diferencia entre ambos síndromes es que en el producido por *S. pyogenes* se aísla la bacteria de sangre y la mortalidad es diez veces mayor.

Complicaciones postestreptocócicas no supurativas.

Fiebre reumática aguda. Es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de lesiones inflamatorias no supurativas que afectan principalmente el corazón, las articulaciones, los tejidos subcutáneos y el sistema nervioso central. En su forma clásica es aguda, febril y generalmente autolimitada, pero en muchos casos puede producirse daño crónico y progresivo de las válvulas cardíacas con posterior insuficiencia cardíaca severa, discapacidad y aún muerte. La fiebre reumática aguda es una secuela tardía (tres semanas posteriores) de la infección del tracto respiratorio alto por EGA, aunque los mecanismos exactos que median el desarrollo de la enfermedad siguen siendo especulativos. Un hecho llamativo es que las infecciones estreptocócicas cutáneas no inician la fiebre reumática aguda. Se han propuesto varias teorías que tratan de explicar los mecanismos por los cuales EGA causa esta enfermedad. La más aceptada en los últimos años fue la que explicaba la presencia de autoanticuerpos inducidos por antígenos estreptocócicos similares a antígenos tisulares humanos. Hoy se sabe que estos anticuerpos son sólo marcadores de la enfermedad y que no están implicados en la patogénesis. Sigue entonces abierta la pregunta: ¿Cuál es el antígeno responsable del daño? Esta enfermedad afecta principalmente a los niños entre 6 y 15 años y suele aparecer durante los

meses más fríos del año. Clínicamente se manifiesta con una variedad de signos y síntomas como carditis, poliartritis, corea, nódulos subcutáneos y eritema marginado.

Glomerulonefritis. Es una enfermedad inflamatoria aguda del glomérulo renal. Se caracteriza anatómica y patológicamente por lesiones glomerulares difusas y clínicamente por edema, hipertensión, hematuria y proteinuria. La glomerulonefritis aguda postestreptocócica es una secuela tardía de la infección faríngea o cutánea con ciertas cepas “nefritogénicas” de EGA, que pertenecen a un número limitado de serotipos M. El tipo 12 es el serotipo M que produce glomerulonefritis aguda con mayor frecuencia luego de una faringitis y el serotipo M-49 es el más relacionado con nefritis asociada a pioderma. No se sabe por qué mecanismo preciso la infección estreptocócica origina la glomerulonefritis aguda. Una hipótesis formula que la lesión renal se debe a depósitos de complejos preformados en el glomérulo, compuestos por antígenos estreptocócicos y anticuerpos del huésped. Los niños en edad preescolar o escolar temprana son los más afectados por esta patología. El período de latencia es de 10 a 20 días, según se asocie con faringitis o pioderma respectivamente. La tasa de ataque luego de una infección con una cepa nefritogénica es del 10-15%, pero a diferencia con la fiebre reumática las recidivas son raras.

Sensibilidad a los antibióticos. Los EGA son altamente sensibles a la penicilina G y no se conocen hasta el presente cepas resistentes. Si el paciente es alérgico a la penicilina, deben utilizarse otros antibióticos activos como por ejemplo, eritromicina o los nuevos macrólidos (azitromicina, roxitromicina, etc.) El tratamiento antibiótico de una faringitis estreptocócica se indica para evitar complicaciones supuradas (poco frecuentes), para prevenir una fiebre reumática, para acelerar la mejoría clínica del paciente y para limitar la cadena epidemiológica. No es infrecuente encontrar fallas terapéuticas tras el tratamiento de una faringitis estreptocócica con penicilina. Esto se debe a la presencia en la flora normal faríngea de bacterias que producen β -lactamasas que degradan el antibiótico, impidiendo que éste alcance una concentración adecuada en el epitelio faríngeo y las secreciones que la tapiza.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae o neumococo persiste como un importante patógeno del tracto respiratorio. Es causa frecuente de neumonía extrahospitalaria, meningitis, otitis medias y sinusitis. Con menos frecuencia causa endocarditis, artritis séptica y peritonitis.

Características morfológicas. En los materiales clínicos o en los cultivos *S. pneumoniae* aparece como diplococos lanceolados Gram (+). Las cepas virulentas sintetizan una cápsula que puede visualizarse por medio de procedimientos especiales, como la técnica de Quellung.

Características de cultivo. Son bacterias fastidiosas, que requieren medios enriquecidos para su aislamiento. En agar sangre producen colonias redondas y aplanadas, rodeadas de α -hemólisis.

Factores de virulencia.

Los factores de patogénesis de *S. pneumoniae* se resumen en la Figura 3. Se ha identificado una proteína que se une a los glicolípidos de las células epiteliales, que actuaría como **adhesina**. Como otras bacterias que causan infecciones respiratorias y meningitis (*Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*) *S. pneumoniae* produce IgA-proteasa, que degrada la IgA y causa deficiencias en la función del sistema inmune de las mucosas. Si bien no está probado su papel en la patogénesis la adhesina y la IgA-proteasa participarían en la colonización bacteriana, primer paso de la infección. En cuanto a los **factores extracelulares** se ha aislado una **neumolisina**, que presenta homología en su secuencia de aminoácidos con la estreptolisina O de EGA y con la listeriolisina O de *Listeria monocytogenes*. Son proteínas citoplásmicas más que de secreción, las cuales actuarían cuando se lisa la bacteria. La neumolisina se une al colesterol en la membrana

de la célula huésped y la altera por formación de poros. No está claro aún si la neumolisina afecta a las células ciliadas del tracto respiratorio alto o actúa en otra etapa de la infección.

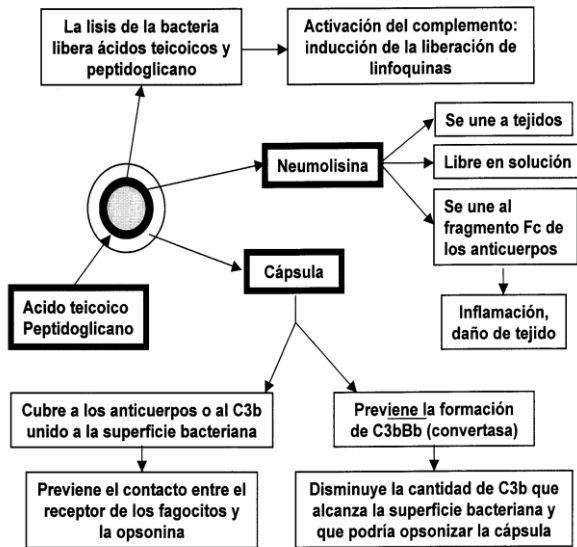


Figura 3. Interacción entre factores de virulencia de *Streptococcus pneumoniae* y el huésped.

La **cápsula**, compuesta por un polisacárido complejo de alto peso molecular, es el factor de patogénesis más importante. Es antigénica y existen más de 80 serotipos capsulares diferentes, que constituyen la base del sistema de clasificación de *S. pneumoniae*. Los anticuerpos contra algunos serotipos capsulares de neumococo presentan reacción cruzada con polisacáridos de otras bacterias como *Haemophilus* y *Klebsiella*. La cápsula protege a la bacteria de la respuesta inflamatoria del huésped (activación del complemento y fagocitosis). El efecto antifagocítico ocurre por interferencia con el efecto opsonizante de C3b y anticuerpos dirigidos contra antígenos de la pared bacteriana. En efecto, la cápsula recubre enteramente a la bacteria e impide la unión de dichos anticuerpos o de los componentes del sistema del complemento con sus receptores sobre la superficie bacteriana. La única

defensa que puede anteponer el huésped para controlar la multiplicación de la bacteria en sangre es la síntesis de anticuerpos anticápsula, que pueden activar complemento por la vía clásica (esto mismo sucede con *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus* tipo b, *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* K1, todos agentes etiológicos de meningitis purulenta). La producción de cápsula y la virulencia pueden ser conferidas a cepas sin cápsula no virulentas por **transformación** con ADN extraído de una cepa capsulada. *S. pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae* son unas de las pocas especies que son transformables naturalmente.

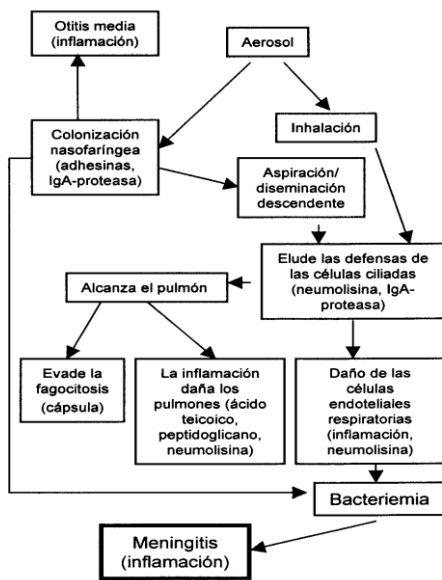


Figura 4. Etapas en la patogénesis de las enfermedades neumocócicas

Factores predisponentes del huésped. Los niños entre los 6 meses y dos años de vida y los individuos mayores de 50 años son los huéspedes más expuestos a las infecciones neumocócicas. Son causas predisponentes una infección viral previa, alcoholismo, tabaquismo, diabetes y defectos en la fagocitosis. El principal lugar de depuración de esta bacteria de la circulación es el bazo. Cuando las bacterias están opsonizadas el hígado las remueve de la circulación, pero si no están opsonizadas el bazo asume un papel importante. El lento pasaje de la sangre a través del bazo y el prolongado contacto con las células reticuloendoteliales permiten que las partículas no opsonizadas puedan ser eliminadas eficientemente. Se observa un incremento de las infecciones neumocócicas en niños y adultos luego de una esplenectomía.

Infecciones neumocócicas.

Neumonía. *S. pneumoniae* puede colonizar la nasofaringe y este es el primer paso en el desarrollo de una neumonía (Figura 4). La etapa siguiente es la

aspiración de secreciones respiratorias que contienen a la bacteria. Las bacterias son normalmente depuradas por los mecanismos de defensa del tracto respiratorio inferior: reflejo tusígeno, reflejo de la epiglotis (deglución), acción de las ciliadas, células productoras de mucus y fagocitosis por los macrófagos alveolares. Si alguno de estos mecanismos es deficiente, *S. pneumoniae* es capaz de llegar hasta los alvéolos, donde se encontrará con la segunda línea de defensa del huésped, los macrófagos alveolares. Los neumococos virulentos como ya vimos poseen una cápsula antifagocítica y no pueden ser atrapados por los macrófagos o por los leucocitos polimorfonucleares (LPMN) que llegan más tarde como parte de la respuesta inflamatoria. La neumolisina también afecta a LPMN y monocitos disminuyendo la acción de los mecanismos oxidativos y limitando el efecto letal sobre las bacterias que pudieron ser fagocitadas.

Una notable característica de *S. pneumoniae* es la capacidad de sus constituyentes celulares para producir inflamación. Los síntomas de la neumonía como fiebre y daño pulmonar pueden ser explicados por la gran respuesta inflamatoria que producen los neumococos multiplicándose en el pulmón. El daño de las células endoteliales de los vasos sanguíneos en el pulmón conducen a la generación de un esputo sanguinolento. El peptidoglicano y los ácidos teicoicos activan la vía alterna del complemento y la producción de IL-1 y TNF α . No se sabe por qué muchos individuos producen anticuerpos contra antígenos de la pared celular y no contra los antígenos capsulares. Estos anticuerpos son perjudiciales pues difunden a través de la cápsula hacia la superficie celular donde se unen y activan la vía clásica del complemento. Se produce más C5a (quimiotáctico para LPMN) pero no se produce la fagocitosis porque el C3b unido a la pared celular queda debajo de la cápsula y así no pueden contactarse con los receptores de los fagocitos. El resultado neto es una continua expansión de la respuesta inflamatoria con daño pulmonar y sin depuración de la bacteria. Se acumulan fluidos en el pulmón a medida que la neumonía evoluciona. Este proceso inflamatorio interfiere con el intercambio gaseoso y el enfermo presenta una gran dificultad para respirar.

El inicio de los síntomas clínicos es brusco, con escalofríos, hipertermia, tos productiva con esputo herrumbroso, dolor torácico, malestar general y postración. Dentro de las posibles complicaciones, la más común es el derrame pleural y con menor frecuencia pueden ocurrir pericarditis, abscesos pulmonares y bacteriemia.

Infecciones del tracto respiratorio superior. *S. pneumoniae* es causa común de **otitis media** en la infancia. Episodios reiterados de otitis pueden reducir la agudeza auditiva y tener un efecto perjudicial sobre el aprendizaje. *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son los patógenos más comunes que causan **sinusitis**. La congestión de las mucosas por causa alérgica o viral es causa predisponente importante para esta infección.

Meningitis. Junto con *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* es uno de los principales agentes etiológicos de **meningitis purulenta**, que puede observarse como cuadro inicial o como complicación de otra infección neumocócica preexistente. La enfermedad se observa en todos los grupos etarios y la mortalidad es mayor en los lactantes y ancianos (para una descripción más detallada de la fisiopatología de las meningitis se debe consultar el Capítulo de *Neisseria meningitidis*). Otras infecciones que puede producir *S. pneumoniae* son endocarditis, artritis y peritonitis, generalmente asociadas a bacteriemias.

Inmunidad. Las infecciones frecuentes causadas por *Streptococcus pneumoniae* en los niños entre 6 meses y 2 años de edad, se corresponden con el período entre la pérdida de los anticuerpos maternos adquiridos a través de la placenta y la madurez del sistema inmunológico para sintetizar anticuerpos propios contra antígenos T-independientes, como el polisacárido capsular. Esta situación es similar a lo ocurre, como veremos en capítulos siguientes, en *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b.

Estreptococo grupo B (*Streptococcus agalactiae*)

El estreptococo grupo B (EGB) ha emergido desde los años 70 como agente de infecciones letales en neonatos. Luego de muchos estudios en este momento es posible prevenir muchas de estas infecciones administrando a las madres antibióticos profilácticos durante el parto.

Características morfológicas y de cultivo. EGB es un coco Gram (+) que en cultivo líquido y en las lesiones purulentas se agrupa en cadenas cortas y ocasionalmente en pares. Produce hemólisis β en cultivo en agar sangre.

Estructura antigénica. Los EGB, además del antígeno común de grupo, poseen antígenos capsulares que permiten clasificarlos en los serotipos Ia, Ib, II, III, IV, V y VI.

Factores de patogénesis. Presentan una cápsula compuesta químicamente de ácido siálico que les permiten resistir la opsonofagocitosis en ausencia de anticuerpos tipo-específicos. Este efecto ocurre por bloqueo de la activación de la vía alterna del complemento. Se han identificado distintos productos extracelulares y hemolisinas en los EGB, pero aún no se conoce con precisión su asociación con los mecanismos de virulencia.

Enfermedades causadas por EGB.

Enfermedades neonatales. Las enfermedades más prevalentes causadas por esta bacteria son neumonía, sepsis y meningitis. La incidencia de esta infección neonatal es de 0,7 a 3,7 cada 1000 nacimientos. EGB coloniza en porcentajes variables el tracto genital y/o el tracto gastrointestinal inferior de mujeres embarazadas. La infección ocurre por ascenso de la bacteria a la cavidad amniótica seguida por amnionitis y aspiración por el feto del fluido amniótico infectado. Alternativamente el recién nacido puede aspirarlo en el momento del parto. El índice de transmisión vertical durante el parto en un madre colonizada es del 50%. El factor de riesgo más importante es un alto inóculo genital en el momento del nacimiento. Cabe destacar que sólo el 1-2% de los nacidos de madres colonizadas desarrollan infección sintomática. Los factores de riesgo que intentan explicar esta disparidad entre infección asintomática e invasiva son: nacimientos pretérmino y ruptura prematura de membranas. Para invadir, es decir llegar a la sangre y producir sepsis, EGB debe sortear distintas barreras, incluyendo el epitelio respiratorio, el intersticio pulmonar y el endotelio de los vasos pulmonares. La cápsula bacteriana no parece ser necesaria para la adherencia o la invasión de las células epiteliales. Esta estructura en cambio inhibe la fagocitosis por macrófagos alveolares y leucocitos polimorfonucleares por inhibición de la deposición de C3b, lo que le permite a EGB evadir la respuesta del huésped. La patogénesis de la sepsis está mediada por compuestos inflamatorios: factor de necrosis tumoral- α (TNF α), interleuquina-1 β , interleuquina-6, prostaglandina- I_2 y tromboxano A_2 . Estas citoquinas y derivados del ácido araquidónico median en el neonato el desarrollo de hipertensión pulmonar, hipoxemia y falla multiorgánica. En cuanto a la incidencia de los distintos serotipos, en la mayoría de los neonatos con infección meníngea se aíslan cepas tipo III, pero se desconoce la explicación del aparente tropismo de estas cepas por las meninges. Cabe destacar que el principal agente etiológico bacteriano de enfermedad neonatal sigue siendo *Escherichia coli* (bacilo Gram-negativo) y que otras bacterias importantes son *Listeria monocytogenes* (bacilo Gram-positivo) y *Treponema pallidum*.

Enfermedades en el adulto. 1) **Infecciones maternas**, como corioamnionitis, aborto séptico y sepsis puerperal, que pueden ser mortales. 2) **Infecciones en los adultos no relacionadas con el puerperio**: antes se las consideraba poco habituales, pero su frecuencia va en aumento y el pronóstico de las infecciones invasivas es grave. Las más frecuentes son i) infecciones urinarias, especialmente en varones prostáticos y ii) lesiones gangrenosas supuradas, en las extremidades inferiores de diabéticos insulino-dependientes con insuficiencia vascular periférica. Es además

agente etiológico de artritis, endocarditis, meningitis, neumonía, empiema y bacteriemia en pacientes con ciertas enfermedades de base como diabetes, cirrosis, neoplasias e infección por HIV.

Prevención de las infecciones por Streptococcus Grupo B en el recién nacido. Como se dijo anteriormente, la forma más eficaz de prevenir la transmisión vertical del EGB en madres colonizadas es por administración de antibióticos con fines profilácticos intraparto (ampicilina o penicilina G, y en pacientes alérgicas clindamicina o eritromicina). Existen dos algoritmos publicados por el Center for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, Georgia) para decidir cuando aplicar esta profilaxis. El primero se basa en la detección del EGB en la embarazada durante la semana 35-37 de gestación y el segundo se basa en la presencia de factores de riesgo (ruptura prematura de membranas, parto prematuro, etc.). Cada unidad de Obstetricia deberá decidir cual utilizar, de acuerdo a la incidencia de esta patología y en base a sus recursos.

***Streptococcus* grupo *viridans*.**

Poseen las características generales de los estreptococos. Son cocos Gram (+) que se agrupan en cadenas, no producen catalasa, y son exigentes desde el punto de vista nutricional. En placas de agar sangre desarrollan rodeados de una hemólisis parcial, que colorea las placas de verde (α -hemólisis). El término *viridans* deriva del latín *viridis* que significa verde. Estas bacterias no forman parte de la clásica seroagrupación de Lancefield. El grupo *viridans* ha sufrido numerosos cambios en su taxonomía y nomenclatura. Las especies clínicamente importantes que se reconocen como pertenecientes a este grupo son: *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. crista*, *S. gordonii*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. parasanguis*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. sobrinus* y *S. vestibularis*. Estas especies se identifican por sus diferencias fenotípicas y sus características bioquímicas, cuya complejidad escapa al nivel de esta obra.

Epidemiología Las bacterias del grupo *viridans* son integran la flora normal de la cavidad oral y de nasofaringe, aparato genital femenino y aparato gastrointestinal. En individuos sanos su adherencia a la cavidad oral previene el establecimiento de otras bacterias patógenas. La fibronectina que tapiza la cavidad oral promueve esta adherencia. Cuando esta glicoproteína se pierde o está disminuida como ocurre en pacientes hospitalizados, se incrementa la adherencia de otras bacterias como los bacilos Gram (-). A partir de esta nueva colonización se puede producir la invasión por estas últimas bacterias y el desarrollo de neumonía.

Patogénesis. Los estreptococos del grupo *viridans* son considerados bacterias de baja virulencia. No se conocen endotoxinas ni exotoxinas. Las infecciones por bacterias de este grupo resultan de la diseminación desde su hábitat normal a sitios estériles del organismo. El ejemplo más importante es la **endocarditis bacteriana subaguda**. A partir de una bacteriemia transitoria, asociada generalmente a manipulaciones dentarias, los estreptococos del grupo *viridans* alcanzan y se adhieren a las válvulas cardíacas previamente dañadas (por ejemplo por una fiebre reumática previa). Protegidos por las plaquetas y la fibrina, los estreptococos se multiplican y producen una enfermedad local y sistémica, de curso fatal si no es tratada adecuadamente. Además de la endocarditis ciertas especies del grupo *viridans*, principalmente *S. mutans*, están asociadas al desarrollo de caries dentales. Dentro del grupo *viridans* las especies *S. intermedius*, *S. constellatus* y *S. anginosus* merecen una consideración aparte ya que producen infecciones invasivas piogénicas diferentes a los otros miembros del grupo. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes podemos enumerar: abscesos dentales, bacteriemia en pacientes oncológicos, endocarditis, abscesos cerebrales e infecciones abdominales, entre otras.

***Enterococcus* spp.**

Los enterococos son cocos Gram (+) que se agrupan de a pares o en cadenas cortas. En la clasificación de Lancefield pertenecen al serotipo D. En los últimos diez años este grupo fue

separado del género *Streptococcus* para formar un género propio, *Enterococcus*. Este género ha sido subclasificado en cinco grupos fenotípicos, que contienen en total no menos de 21 especies, de las cuales las más importantes son: *E. faecalis*, *E. faecium* y *E. durans*. Debe aclararse además que al serotipo D de Lancefield también pertenecen especies no enterocócicas como por ejemplo *Streptococcus bovis* y *Streptococcus equinus*. Los enterococos son capaces de crecer aún en condiciones extremas. Toleran el CINA al 6,5%, las sales biliares al 40% y temperaturas de 60°C durante 30 minutos. Hidrolizan la esculina y el PYR, propiedades que son utilizadas como pruebas bioquímicas para su identificación. La mayoría de los aislamientos clínicos corresponden a *E. faecalis* (80-90%), seguido del *E. faecium* (5-10%).

Epidemiología. Los enterococos forman parte de la flora normal gastrointestinal. Las infecciones pueden ocurrir a partir de la propia flora endógena y en los pacientes hospitalizados esta bacteria se pueden adquirir exógenamente a partir del medio ambiente o de las manos del personal, de manera semejante a lo que ocurre con los *Staphylococcus*.

Patogénesis. Poco se sabe de los factores de virulencia de los enterococos. Poseen una adhesina (Ace), que les permiten la adherencia al colágeno. Produce una gelatinasa y secreta una serin-proteasa, que han demostrado asociarse a virulencia en un modelo animal experimental. Tienen la capacidad de adherirse a las válvulas cardíacas y a las células epiteliales renales, por lo que son importantes agentes etiológicos de endocarditis e infecciones urinarias.

Manifestaciones clínicas. La infección urinaria es la enfermedad más común ocasionada por este género. Además de cistitis y pielonefritis puede ocasionar prostatitis. En pacientes hospitalizados las infecciones urinarias están asociadas a la cateterización. A partir de un foco urinario o abdominal los enterococos pueden diseminarse y ocasionar una bacteriemia. Estas bacteriemias pueden ser polimicrobianas, acompañadas por bacterias Gram (-). Los enterococos ocasionan entre un 5 y un 15% de todos los casos de endocarditis y son más prevalentes en pacientes de edad avanzada. Los enterococos también pueden producir infecciones intra-abdominales y pélvicas, conjuntamente con otras bacterias aerobias y anaerobias.