



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

***Streptococcus pyogenes: virulencia y diversidad  
patológica***

Autor: Saúl Herrera Carranza

Fecha: 22 Julio 2020

Tutor: María Isabel Rodríguez Escudero

## Índice

1	RESUMEN .....	3
2	ABSTRACT .....	3
3	OBJETIVOS .....	3
4	METODOLOGÍA.....	4
5	INTRODUCCIÓN .....	4
5.1	Descripción fisiológica .....	4
5.2	Cultivo.....	4
5.3	Identificación .....	5
5.4	Epidemiología .....	6
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
6.1	Factores de virulencia.....	7
6.1.1	Proteínas que participan en la adhesión e invasión .....	7
6.1.2	Proteína M y otras proteínas que interaccionan con el complemento .....	7
6.1.3	Proteínas y exotoxinas que actúan a otros niveles.....	9
6.1.4	Superantígenos.....	10
6.2	Enfermedades estreptocócicas supurativas.....	11
6.2.1	Faringitis .....	11
6.2.2	Escarlatina .....	12
6.2.3	Pioderma .....	13
6.2.4	Erisipela .....	13
6.2.5	Celulitis .....	14
6.2.6	Fascitis necrosante .....	14
6.2.7	Síndrome de shock tóxico estreptocócico .....	14
6.3	Enfermedades estreptocócicas no supurativas.....	15
6.3.1	Fiebre reumática aguda .....	15
6.3.2	Glomerulonefritis aguda postestreptocócica .....	16
6.3.3	PANDAS .....	17
6.4	Tratamiento .....	17
7	CONCLUSIONES .....	19
8	BIBLIOGRAFÍA .....	19

## 1 RESUMEN

*Streptococcus pyogenes* es una bacteria gram positiva causante de cuadros patológicos muy dispares en el ser humano. Causa enfermedades supurativas a nivel de la faringe y a distintos niveles de la piel (pioderma, erisipela, celulitis y fascitis). De forma diseminada puede causar la escarlatina, que cursa con un exantema característico, y en casos graves de bacteriemia se puede desencadenar un shock tóxico. Estas enfermedades pueden tener mediante mecanismos de hipersensibilidad secuelas no supurativas como son la fiebre reumática, glomerulonefritis o síndromes neurológicos. Su capacidad de enfermar al hombre se encuentra favorecida por los factores de virulencia que posee, entre ellos está la proteína M la cual es capaz de eludir el sistema inmune por su interacción con la cascada del complemento a varios niveles. *S. pyogenes* libera numerosas exotoxinas que también interaccionan con el sistema inmune del hospedador entre ellas las “exotoxinas pirogénicas estreptocócicas”, estrechamente relacionadas con la sintomatología de la escarlatina y que además funcionan como superantígenos. *S. pyogenes* es altamente sensible a la penicilina pero el tratamiento variará según las características de cada enfermedad.

Palabras clave: *Streptococcus pyogenes*, factores de virulencia, escarlatina, fiebre reumática.

## 2 ABSTRACT

*Streptococcus pyogenes* is a gram positive bacteria which causes very disparate pathological cases in humans. It causes suppurative diseases on pharynx level and different skin levels (pyoderma, erysipelas, cellulitis and fascitis). In a scattered way *S. pyogenes* can cause scarlet fever, with its characteristic exanthema, and in serious cases of bacteremia it is possible that toxic shock is unleashed. These illness can develop by hypersensibility mechanism non suppurative sequels like rheumatic fever, glomerulonephritis and neurological syndromes. It's capacity to make people sick is favoured by its virulence factors, one of whom is the M protein which is able to avoid the immune system because of its interaction on many levels with the complement cascade. *S. pyogenes* releases numerous exotoxins which also interact with the host immune system such as “Streptococcal Pyrogenic Exotoxines”, closely related to scarlet fever symptomatology and further they function as superantigens. *S. pyogenes* is highly sensitive to penicillin but treatment will change depending on each disease characteristics.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, virulence factors, scarlet fever, rheumatic fever.

## 3 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es profundizar en el conocimiento de la infección estreptocócica, principal infección inducida por *Streptococcus pyogenes*, mediante la exposición de las generalidades microbiológicas que lo caracterizan, además de describir detalladamente los factores de virulencia que influyen en su desarrollo como patógeno en el ser humano. Asimismo, en el presente trabajo se relaciona la sintomatología de las diferentes enfermedades que causa dicha bacteria con sus factores de virulencia, lo que permitirá una mejor comprensión de las manifestaciones clínicas de estas enfermedades; y finalmente se expone el tratamiento de esas enfermedades, tanto sintomático como antibiótico (y sus mecanismos de resistencia).

## 4 METODOLOGÍA

Este trabajo es una revisión bibliográfica para cuya realización se ha recurrido a varias bases de datos científicas como son Google Académico, SciELO.org, Elsevier y PubMed; en las cuales se han utilizado como palabras clave “*Streptococcus pyogenes*”, “escarlatina”, “fiebre reumática” y “superantígenos”, entre otras.

También se ha obtenido información sobre las enfermedades de la página web de *Centers for Disease Control and Prevention* y ha sido necesario el acceso online a numerosa bibliografía por medio del Catálogo Cisne de la Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid.

## 5 INTRODUCCIÓN

### 5.1 Descripción fisiológica

*Streptococcus pyogenes* (Estreptococo del Grupo A, EGA) es un microorganismo perteneciente a la familia *Streptococaceae* [1]. Se trata de cocos de dimensiones entre 1 y 2 µm que al observarse en microscopía se ven agrupados en forma de cadenas cortas, con tinción de Gram positiva [2]. A nivel fisiológico poseen una pared celular rígida, membrana plasmática interna con vesículas mesosómicas, ribosomas citoplasmáticos y nucleóide [3].

Dentro de la especie hay más de 120 cepas diferentes. Para tipificar estas cepas nos fijamos en la proteína M, muy importante en la virulencia de *Streptococcus pyogenes*, que será posteriormente explicada. La proteína M se codifica por el gen *emm*, cuya variabilidad nos permite tipificar las cepas según ese dominio, en concreto la región 5'variable. Los diferentes serotipos se pueden relacionar con manifestaciones clínicas predominantes en la infección por dicha cepa, útil para ver la posible evolución de la enfermedad [4]. Por ejemplo: las cepas M1 y M3 están relacionadas con infecciones invasivas [5].

### 5.2 Cultivo

Son microorganismos nutricionalmente exigentes que necesitan un cultivo enriquecido con sangre o suero para su crecimiento. El Gold standard se prepara con 5% de sangre de carnero defibrinada; la cual se recomienda en la normativa, a pesar de su elevado coste, debido a que un cultivo con sangre humana podría impedir el crecimiento de *Streptococcus pyogenes* ya sea por elementos presentes del plasma humano o por el anticoagulante que se le añade a la extracción. Es por esto por lo que se han buscado alternativas derivadas del tratamiento de la sangre humana, a saber: Agar Sangre Humana con glóbulos rojos lavados (ASHGL), colocándose como alternativa más eficaz; Agar Sangre Humana con glóbulos rojos lavados más azida sódica (ASH-GLA) y Agar Sangre humana con glóbulos rojos sin lavado (ASH); estos dos últimos con un alto porcentaje de falsos negativos y por tanto no recomendables [6]. La preparación del medio con sangre de otros animales podría llevar a confusión con *Haemophilus spp.*, también β-hemolítico [7]. Es útil un medio selectivo para bacterias gram positivas, especialmente estafilococos y estreptococos, a base de agar sangre con colistina (10 mg/l) y ácido nalidíxico (10 mg/l) que inhiben el crecimiento de especies de *Proteus*, *Klebsiella* y *Pseudomonas* [8]. Este medio es el agar Columbia, pero también podría crecer en otros medios ricos como agar Brucella, agar tripticosa-soja y agar GC. Es recomendable al final de la siembra en superficie por agotamiento hacer varias punzadas para potenciar la actividad de las hemolisinas y observar bien el tipo de hemólisis. A la hora de la interpretación del cultivo se deberá documentar de forma semicuantitativa para descartar a los portadores [7].

La incubación se lleva a cabo a 35-37°C en aerobiosis durante 24 horas, aunque no se debe de dar una prueba como negativa antes de las 48 horas. Se puede cultivar en aerobiosis con atmósfera enriquecida con 5% de CO<sub>2</sub> aunque no se recomienda porque la microbiota del paciente crece bien en estas condiciones y puede eclipsar la presencia de EGA. Si se necesita un medio de enriquecimiento para promover el crecimiento y con ello la sensibilidad se podría utilizar el medio de Todd-Hewitt [7].

En el caso de faringoamigdalitis, las muestras de exudado faríngeo se deben de recoger con especial cuidado debido a que en la boca o saliva existe microbiota del huésped que puede contaminar la toma e inhibir a *S. pyogenes*. Se tomarán de la pared posterior de faringe y amígdalas con hisopos de dacrón, rayón o alginato cálcico [7]; correctamente transportadas en medio Amies-Stuart y procesadas antes de las 24 horas [9]. En las enfermedades cutáneas es más difícil el cultivo positivo en casos de celulitis o erisipela, pero sí es posible tomar muestras significativas en el impétigo debajo de las costras [2].

### 5.3 Identificación

Son aerobios y anaerobios facultativos, son catalasa negativa y oxidasa negativo [10] pero lo más identificativo es su tipo de hemólisis. Las bacterias se clasifican en cuanto a su hemólisis en  $\alpha$ -hemolíticas (hemólisis parcial),  $\beta$ -hemolíticas (hemólisis completa) y  $\gamma$ -hemolíticas (sin hemólisis). La pertenencia a un grupo u otro radica en sus hemolisinas, capaces de lisar los hematíes dejando un halo transparente alrededor de cada colonia en el caso de  $\beta$ -hemólisis y verde en el caso de la  $\alpha$ -hemólisis. Esta última es llamada hemólisis parcial porque no se degrada completamente la bilirrubina, precipitando la biliverdina que da el color verde característico [11]. La zona de hemólisis es de 2 a 4 veces mayor en diámetro que la propia colonia, la cual es de aspecto grisáceo-opalescente y mide unos 0.5-0.6 mm [5].

Son  $\beta$ -hemolíticos *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*, además de otros estreptococos menos importantes desde el punto de vista patológico. Para diferenciar a *S. pyogenes* se comprueba la sensibilidad a bacitracina colocando un disco de 0.04 U en agar ASC, con cualquier halo de inhibición se considera sensible pero existe un 5% de *Streptococcus pyogenes* resistente [7]. Se pueden realizar pruebas complementarias como la resistencia a cotrimoxazol (1,25  $\mu$ g trimetoprima - 23,75  $\mu$ g sulfametoxazol), la prueba PYR y la prueba Vogues-Proskauer [6]. La prueba de hidrólisis de pirrolidonil- $\beta$ -naftilamida detecta la presencia de la enzima L-pirrolidonil arilamidasa (PYR), que en la hidrólisis libera una  $\beta$ -naftilamina libre que reacciona con el reactivo dimetilaminocinamaldehído formando una base de Schiff de color rojo; dentro de los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos el EGA es el único que da positivo en esta prueba. También de positivo la prueba de Vogues-Proskauer que detecta la formación de acetoína a partir de piruvato como producto final de la fermentación de la glucosa, pudiéndose ver en la superficie del medio un color rosado-rojo [12]. La prueba del sorbitol daría negativa y la de la trehalosa, positiva [9].

En realidad, hay varios estreptococos  $\beta$ -hemolíticos que causan enfermedades en el hombre. Para diferenciarlos, Rebecca Lancefield estableció los grupos de Lancefield (grupos A-W, excepto I y J) según polisacáridos de su pared celular [10]. *Streptococcus pyogenes* es el estreptococo del grupo A de Lancefield, el antígeno es un dímero de N-acetilglucosamina y ramnosa (proporción 1:2 aproximadamente [13]). Se suele analizar con pruebas comercializadas de cada grupo en la que se fijan los anticuerpos correspondientes a bolas microscópicas de látex (aglutinación facilitada). En un porta, se coloca una gota del reactivo y

con el asa de siembra se mezcla con una colonia del microorganismo, observándose el resultado positivo por aglutinación Ag-Ac [2]. Este método, aunque rápido, puede resultar poco sensible por lo que se sustituye por inmunocromatografía, enzimoimmunoanálisis o inmunoensayo-óptico. Antes de estas pruebas habrá que extraer de la pared el carbohidrato de grupo con reactivos ácidos. No se recomienda diagnosticar a *S. pyogenes* únicamente con el estudio de su grupo de Lancefield porque puede llevar a equivocación con microbiota de la garganta como por ejemplo *Streptococcus milleri*, que posee el antígeno A pero al realizar el cultivo se puede observar que su hemólisis es de tipo  $\alpha$  o  $\gamma$  [7].

Actualmente, se realiza identificación con pruebas de proteómica como es la prueba MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight), con esta prueba se pueden llegar a diferenciar diferentes cepas de *Streptococcus pyogenes*. También sirven las técnicas de diagnóstico molecular, como la PCR, pero su elevado coste impide su implantación en la práctica clínica diaria [14] [15].

Las pruebas de detección de antígeno se realizan tanto por inmunocromatografía como por aglutinación (como la detección del grupo de Lancefield). Con muestras faríngeas existen unas pruebas rápidas (10 minutos) comerciales que detectan *Streptococcus pyogenes* con gran especificidad (más del 95%) y sensibilidad (80%) entre ellas Quick-Vue<sup>®</sup> In-Line, Quidel Corporation, etc. [10] En hemocultivos existe una prueba rápida de inmunocromatografía que puede dar resultados de bacteriemia positiva en 10 minutos [16]. Son importantes los diagnósticos indirectos como es la detección de anticuerpos circulantes, cuyos antígenos serán explicados más adelante.

#### **5.4 Epidemiología**

Se estiman unos 10 millones de casos de infección no invasiva por *Streptococcus pyogenes* [2], llevándose la mayor parte la faringitis y el pioderma. De la totalidad de faringitis agudas son de etiología bacteriana poco más del 20%, pero de ellas casi el 90% son debidas a *S. pyogenes*. La faringitis de esta etiología se centra en la población entre 5 y 15 años, y hablando de estacionalidad se observa un pico en primavera [17]. Las complicaciones derivadas de faringitis han disminuido gracias al uso precoz de antibióticos aunque sigue siendo un problema en países en vías de desarrollo. Sin embargo, desde 2016 se ha observado un rebrote de la escarlatina probablemente debido al aumento de resistencias a antibióticos. La introducción más temprana a guarderías y el hacinamiento que conllevan las aulas están adelantando la edad de prevalencia de enfermedades por EGA. *Streptococcus pyogenes* puede permanecer en la garganta de la población pediátrica como microbiota normal, convirtiéndose en portadores asintomáticos. Estos pueden llegar a ser el 15% de la población y tienen un 5,66 más riesgo de padecer episodios de faringoamigdalitis aguda que los no portadores [18]. A pesar de ello, la mayoría de los casos de faringitis se deben a una colonización reciente de cepas que no portaban con anterioridad, por lo que no se disponía de anticuerpos específicos.

Las infecciones de la piel normalmente comienzan con una colonización inicial de *Streptococcus pyogenes*. Esto altera la barrera natural de la piel, permitiendo la entrada de otros microorganismos superficiales a capas más profundas de la piel empeorando el cuadro de estas enfermedades (pioderma, erisipela, celulitis, fascitis) [2].

Aunque la faringitis es la enfermedad más frecuente, los cuadros más preocupantes son debidos a las infecciones invasivas, cuya mortalidad pediátrica puede alcanzar el 8,3%

pudiendo llegar al 26,8% en el caso de shock tóxico estreptocócico, su forma más grave. Los factores de riesgo más importantes son: inmunosupresión, cáncer, VIH, usuarios de drogas por vía parenteral, edades extremas, varones, enfermedades cardíacas, varicela, diabetes, lesiones en la piel, etc. [5] La incidencia en Europa es de 2,79 casos/100.000 habitantes al año [19]. Esta incidencia ha aumentado en las últimas décadas, pero aumenta con mayor pendiente año a año desde 2014 [20].

## 6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Factores de virulencia

#### 6.1.1 Proteínas que participan en la adhesión e invasión

En el proceso de infección, el primer paso es la adhesión a las células del huésped. En primer lugar se establece una interacción débil de tipo hidrofóbico con el **ácido lipoteicoico** de la pared de *Streptococcus pyogenes*, esta primera aproximación permite la acción de las 17 adhesinas del microorganismo. Posteriormente interviene en la adhesión la proteína M mediante la interacción de su región conservada con el CD46 de los queratinocitos de la piel. También intervienen PrtF1 y PrtF2, unas glucoproteínas conocidas como las **proteínas de unión a la fibronectina**, las protagonistas en la adhesión a la faringe. La expresión de PrtF1 está relacionada con la presión parcial de oxígeno y por tanto en la adhesión en la superficie de la piel. En la internalización están implicadas tanto la proteína M como las proteínas F, además de la **cápsula de ácido hialurónico** (presente en algunas cepas) que se une a CD44 en las células epiteliales humanas provocando un cambio en el citoesqueleto que permite la penetración en el epitelio de manera extracelular y predispone a infecciones invasivas [21].

#### 6.1.2 Proteína M y otras proteínas que interaccionan con el complemento

En la patogenia de *Streptococcus pyogenes* la protagonista es la **proteína M**, formada por dos cadenas de polipéptidos en hélice alfa. Esta se ancla a la membrana citoplasmática por el extremo carboxilo terminal atravesando la pared y proyectándose hacia el exterior. La parte de la proteína que atraviesa la pared es una porción muy conservada, es la región del extremo amino terminal donde se pueden diferenciar los más de 120 serotipos que existen. Como se ha comentado anteriormente, las cepas se distinguen por las diferencias entre los genes *emm* que codifican esta proteína, estas diferencias son tan solo de unos 50 aminoácidos del extremo N-terminal [5]. La respuesta adaptativa crea anticuerpos seroespecíficos, por lo tanto la virulencia de la proteína M está bloqueada por anticuerpos anti-proteína M específicos para cada serogrupo; si una persona es infectada por una cepa diferente de EGA tendrá que crear una nueva respuesta adaptativa [14]. Se crean anticuerpos contra la proteína M pero de escasa utilidad diagnóstica porque aparecen de forma tardía y son específicos de serotipo [2].

Es el principal factor de virulencia debido a que es capaz de bloquear el sistema de complemento a varios niveles, impidiendo la fagocitosis de la bacteria. El sistema de complemento es un mecanismo de inmunidad humoral formado por proteínas plasmáticas que se van activando por diferentes cascadas de proteólisis desencadenando diferentes respuestas frente a microorganismos patógenos. Para que el complemento no actúe contra las células del hospedador existen una serie de proteínas circulantes y de membrana que rompen moléculas activas del complemento acabando con la respuesta inmune. La proteína M es capaz de secuestrar estos reguladores para que impidan la activación del complemento en las inmediaciones de la bacteria, en concreto: C4BP (en la zona hipervariable), factor H (en

la zona conservada) y FHL-1 (factor H-like, también en la zona hipervariable) [21]. La C4BP (C4 binding protein) se une al C4b y desplaza al C2, y actúa como cofactor del factor I. El factor H (y FHL-1) se une a C3b y desplaza al Bb, y también actúa como cofactor del factor I. El factor I es una serina proteasa que escinde al C3b (en caso del factor H) y al C4b (en el caso de C4BP), impidiendo la activación del complemento tanto por la vía clásica y la vía de las lectinas (C4b) como por la vía alternativa (C3b). Las tres vías confluyen en el complemento activado C3b, el cual se une covalentemente a la superficie microbiana y actúa como ligando de CR1 (receptor para el complemento tipo 1) de macrófagos y neutrófilos favoreciendo la fagocitosis. Por tanto, al reducir la cantidad de C3b unido al microorganismo, la fagocitosis se ve disminuida [22]. Algunos serotipos de la proteína M son capaces de unir además el fibrinógeno de huésped cerca del extremo amino terminal, lo que parece impedir también el depósito de C3b a la membrana [21].

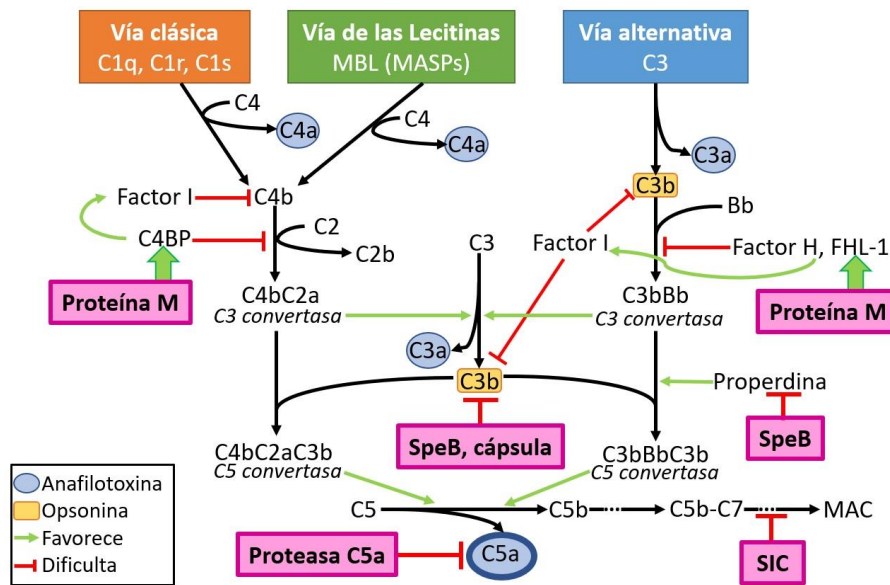


Ilustración 1. Interacción entre los factores de virulencia de *Streptococcus pyogenes* y la cascada del complemento [23][24].

El sistema del complemento no acaba en C3b sino que este se une a la enzima C5-convertasa que cataliza la formación de C5b que contribuye a la muerte del patógeno por ser un intermediario de la formación del complejo citolítico de ataque a la membrana (MAC) que se insertará en la bicapa lipídica favoreciendo la lisis de la membrana bacteriana. En la formación de C5b se escinde el fragmento C5a, el cual se une a receptores acoplados a proteína G con efectos proinflamatorios. Los fragmentos C3a y C4a también tienen este efecto pero es el C5a el más importante ya que sus receptores están ampliamente expresados en neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos, astrocitos y células endoteliales, musculares y epiteliales. Se las llama también anafilotoxinas, porque inducen la degranulación de mastocitos liberándose la histamina característica de las reacciones anafilácticas, siendo C5a la más potente (20 veces más que C3a y 2500 más que C4a). C5a en concreto estimula la motilidad, adhesión y liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por parte de los neutrófilos; y a nivel de células endoteliales la expresión de selectina P (unión de neutrófilos) y el aumento de permeabilidad vascular [22]. Como mecanismo de evasión, *Streptococcus pyogenes* posee asociada a su superficie una **serina proteasa de C5a** que la inactiva en su lugar de unión a los neutrófilos impidiendo su quimiotaxis, además de dificultar la degranulación de mastocitos [14].



Ciertas cepas de *Streptococcus pyogenes*, en concreto las causantes de los cuadros sistémicos más graves, están rodeadas de una **cápsula** de ácido hialurónico que impide la acción de C3b como opsonina, aunque sin impedir su unión a la membrana [14]. Además, las cepas M1 son capaces de sintetizar el **Inhibidor estreptocócico del complemento** (SIC) que actúa a nivel de la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC). Se une a las proteínas C5b-C7 en el lugar de inserción a la membrana [21]. También interfiere con el complemento **SpeB**, pero se explicará más adelante.

### 6.1.3 Proteínas y exotoxinas que actúan a otros niveles

Las **exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (Spe)** antiguamente se las conocía como toxinas eritrogénicas por ser las causantes de la escarlatina. Son varias toxinas (SpeA, SpeC, SpeG-M) termolábiles codificadas en bacteriófagos lisogénicos en su mayoría [2]. Las más extendidas son SpeA y SpeC, siendo la presencia de la primera relacionada con casos más graves y se encuentra en la mayoría de los casos del síndrome de shock tóxico estreptocócico; de hecho, SpeA en combinación con SpeB se asocia a enfermedades invasivas [25]. Estas proteínas estimulan la liberación de diferentes citoquinas como factores de necrosis tumoral  $\alpha$  o  $\beta$ , interleucina  $1\beta$  [26], interleucina 6 e interferón  $\gamma$  [25]. Así se establece un estado proinflamatorio con aumento de la síntesis de proteínas de fase aguda en hígado (IL-6), estimulación de linfocitos B (IL-6), mayor expresión de MCH I y II (IFN $\gamma$ ), activación de macrófagos (IFN $\gamma$ ), de neutrófilos (TNF) y activación de células endoteliales hacia la inflamación (TNF). Las IL- $1\beta$  e IL-6 junto con el TNF actúan a nivel del hipotálamo como pirógenos, aumentando la temperatura corporal y por tanto produciendo fiebre; de ahí la denominación de “exotoxinas pirogénicas estreptocócicas” [22].

**SpeB** fue nombrada como una de las exotoxinas pirogénicas aunque en realidad no tiene esta función. Se debe a que en su estudio causaba fiebre pero esto era un error ocasionado por la contaminación de la muestra con SpeA y SpeC. La proteína SpeB es una cisteína proteasa que interfiere en la respuesta inmune del hospedador y su genes se distribuyen en la mayoría de las cepas de *Streptococcus pyogenes*. Se ha visto que es capaz de degradar las inmunoglobulinas IgA, IgD, IgE e IgM además de fijarse a la zona bisagra de IgG; con esto limita la opsonización por parte de las inmunoglobulinas de la respuesta adaptativa. Se ha demostrado que impide la quimiotaxis mediante la hidrólisis de varias quimiocinas. También influye en la vía del complemento degradando C3b (anteriormente explicada) y la properdina (estabiliza la C3-convertasa de la vía alternativa en la membrana bacteriana evitando que actúe sobre células humanas). Asimismo, puede contribuir a la gravedad del síndrome de shock tóxico estreptocócico induciendo la inflamación mediante la activación de IL- $1\beta$ , hidrolizando la calicreína (se libera bradiquinina, un potente vasodilatador) e induciendo la liberación de histamina de los mastocitos [27].

La **esteptolisina S (SLS)** es una hemolisina secretada por *S. pyogenes* que se produce en presencia de suero (S) y es la responsable de la  $\beta$ -hemólisis del microorganismo. Es capaz de lisar eritrocitos, leucocitos y plaquetas; también lisa a fagocitos previa introducción en los lisosomas provocando la liberación de su contenido y con ello la destrucción [2]. SLS no es inmunogénica pero es termolábil y su hemólisis es inhibida por algunos fosfolípidos y lipoproteínas séricas.

*Streptococcus pyogenes* libera otra hemolisina, la **estreptolisina O (SLO)** (la “O” viene de su labilidad reversible al oxígeno). Es capaz de lisar eritrocitos, leucocitos polimorfonucleares,

plaquetas, células tisulares y lisosomas [21]. Se piensa que la SLO tiene un papel en las infecciones sistémicas al provocar una inflamación local que promueve la penetración del microorganismo hasta causar bacteriemia [28]. Al contrario que SLS, SLO es inmunogénica por lo que los anticuerpos anti-estreptolisina O (prueba de ASLO) son útiles en el diagnóstico de infecciones recientes por EGA. El colesterol inhibe la hemolisina de forma irreversible por lo que en enfermedades estreptocócicas cutáneas no se encontrará SLO ni sus anticuerpos [21].

Otra proteína que poseen es la **estreptocinasa (A y B)**, que se encarga de activar la vía de la fibrinólisis mediante la liberación de la plasmina por hidrólisis del plasminógeno. La plasmina es capaz de lisar coágulos de sangre degradando el fibrinógeno y la fibrina, con ello *Streptococcus pyogenes* es capaz de diseminarse más rápidamente por los tejidos. En diagnóstico pueden servir sus anticuerpos como marcador (anticuerpos contra estreptocinasa) [2].

Contribuyen también en la diseminación por tejidos y pus la **hialuronidasa**, una enzima que degrada el ácido hialurónico que une las células en el tejido conectivo, y las diferentes **ADNasas (A, B, C y D)** que impiden la acción de las NET de la inmunidad innata. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) son unas redes extracelulares entre los neutrófilos formadas por cadenas de ADN con diferentes enzimas y componentes celulares adheridos a ellas, así se limita la diseminación de microbios y el área del tejido que podrían alcanzar sus toxinas [29]. Se puede emplear en diagnóstico la anti-hialuronidasa pero es más utilizada la prueba anti-ADNasa B, sobre todo en infecciones cutáneas [21].

La vía clásica del complemento también está inhibida porque *Streptococcus pyogenes* secreta toxinas dirigidas a inmunoglobulinas, impidiendo así la inmunidad adaptativa mediada por anticuerpos. Una de ellas es **IdeS** (immunoglobulin G degrading enzyme of *S. pyogenes*), es una cisteína proteasa que escinde las IgG en la zona de bisagra. La otra toxina es **EndoS** (endo- $\beta$ -N-acetilglucosaminidasa) que también degrada las IgG hidrolizando la parte de glucídica de la glucoproteína [5].

#### 6.1.4 Superantígenos

Un mecanismo muy importante de virulencia de *Streptococcus pyogenes* es el comportamiento como superantígenos de varias de sus toxinas. Estas son las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas, especialmente SpeA (en mayor medida) y SpeC. Además, fragmentos de proteína M pueden ser también superantígenos, en concreto de las cepas M5, M6, M18, M19, M24 y M2 [30]. Otras proteínas secretadas no mencionadas anteriormente que funcionan como tal son el **Superantígeno estreptocócico (SSA)** y la **Exotoxina mitogénica estreptocócica (SmeZ)**, esta última también conocida como factor mitógeno (FM) o SpeF [13]. Los superantígenos actúan a nivel de la presentación de antígenos a los linfocitos por parte macrófagos o células dendríticas (células presentadoras de antígenos) las cuales procesan proteínas de los microorganismos patógenos fragmentándolas hasta 8-22 aminoácidos para que puedan ser reconocidas por los linfocitos T [14]. Ese fragmento de antígeno se une al Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II (CMH-II) para que sea reconocido por el receptor de los linfocitos T. El receptor lo forman dos cadenas ( $\alpha$  y  $\beta$ ) cada una con el segmento de unión (al linfocito T) y el segmento variable (V), la cadena  $\beta$  también tiene un segmento de diversidad. La gran especificidad a los linfocitos T radica en que solo reconocerán a los antígenos de los cuales tengan un receptor clonal, activándose solamente un 0,01% [31] de los linfocitos T totales. Sin embargo, la región V $\beta$  es codificada solo por 25 genes por lo que la

diversidad es limitada y es esto lo que aprovechan los superantígenos para unirse a gran cantidad de linfocitos T. Los superantígenos no son procesados por las células presentadoras de antígenos sino que se unen directamente a sus MHC-II y a la región V $\beta$  del receptor de linfocitos T sin ocupar el sitio normal en el que se uniría un antígeno común y evitando con ello la especificidad de Ag [30]. Mediante este mecanismo los superantígenos son capaces de activar 100 veces más de linfocitos T [14], suponiendo una activación del 5-25% de los linfocitos totales [31]; la consecuencia es la liberación masiva de IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$  y IFN $\gamma$  [21].

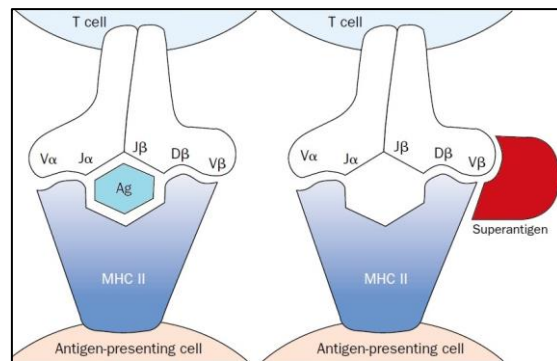


Ilustración 2. Modelo de la unión de un antígeno común (izq) y de un superantígeno (dcha) al CMH-II y al receptor de los linfocitos T [21].

## 6.2 Enfermedades estreptocócicas supurativas

Para relacionar las enfermedades causadas por *Streptococcus pyogenes* las he dividido entre supurativas y no supurativas. En las enfermedades supurativas el mecanismo de patogénesis está relacionado con la colonización e infección (normalmente con producción de pus) de una zona del cuerpo concreta, aunque puede tener síntomas a nivel sistémico o incluso diseminarse a otras zonas del cuerpo, incluida una posible bacteriemia y sus consecuencias.

### 6.2.1 Faringitis

El cuadro más común de enfermedades estreptocócicas es la faringoamigdalitis aguda. Se caracteriza por una inflamación de la faringe y las amígdalas acompañada de dolor (aparece bruscamente), fiebre, cefalea, odinofagia, náuseas y vómitos (más frecuente en niños) y malestar general. Los ganglios linfáticos del cuello se palpan inflamados (linfadenopatía cervical), y al observar la faringe está exudativa, enrojecida con petequias en el paladar y normalmente con las amígdalas hipertrofiadas con placas de pus y exudado. Las amígdalas crecen de forma asimétrica, desviándose la úvula en sentido contralateral. La faringitis puede tener diferentes etiologías tanto por otras bacterias como por virus; síntomas que pueden indicar causa vírica son tos, rinorrea, úlceras bucales, ronquera y conjuntivitis. El periodo de incubación es de 2 a 5 días. La infección es autolimitada pero una vez comienzan los síntomas se recomienda establecer un tratamiento para evitar complicaciones e impedir la transmisión (persona-persona en la mayoría de los casos, aunque también puede ser por alimentos), normalmente a las 24 horas de la primera toma de antibiótico ya no se eliminan estreptococos en saliva o estornudos.



Ilustración 3. Amígdalas en faringitis [33].

En niños pequeños, menores de 3 años, la infección por *S. pyogenes* de la garganta y vías respiratorias puede tener una sintomatología diferente a la faringitis. Suele ser una infección subaguda que comienza con una rinitis mucopurulenta avanzando hacia fiebre (más baja que en la faringitis), anorexia e irritabilidad [20][2].

Sin tratamiento se pueden dar complicaciones locales como son flemón, absceso periamigdalino, absceso retrofaríngeo, absceso laterofaríngeo y parafaríngeo, linfadenitis cervical y mastoiditis; también es posible la otitis media, neumonía e incluso meningitis. A

parte de las complicaciones supurativas se pueden desarrollar las complicaciones no supurativas de las que se hablará más tarde [32][20][33].

### 6.2.2 Escarlatina

Las cepas de *Streptococcus pyogenes* que producen las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (Spe) son capaces de causar la fiebre escarlatina. Son SpeA, SpeB y SpeC las Spe más abundantes, que recordamos que son pirogénicas y por tanto la fiebre es uno de los síntomas y aunque su nombre no lo diga también causan un exantema característico. Se trata de una infección de las vías respiratorias superiores y por eso se asocia a faringitis, aunque no tiene por qué ser una complicación de una faringitis no tratada. El periodo de incubación es de 2 a 5 días, al igual que la faringitis. Los primeros síntomas son fiebre y faringe enrojecida, puede estar acompañada de dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas o vómitos.

El síntoma más característico es el exantema que normalmente aparece en un día o dos, aunque puede tardar en aparecer hasta 5 días o incluso ser el síntoma inicial. Se trata de un exantema maculopapular eritematoso difuso de textura áspera (piel de lija, por la oclusión de las glándulas sudoríparas) y color rojo intenso que palidece al presionar. Comienza en la zona debajo de las orejas, ingle y axilas; extendiéndose al tronco y extremidades aunque respetado las plantas de los pies y palmas de las manos. Este exantema suele durar alrededor de una semana, avanzando a una descamación que comienza por las puntas de los dedos, axila e ingle que puede durar hasta 6 semanas. El eritema está acentuado en los pliegues del brazo, rodillas, abdomen e ingle; formando unas líneas de color rojo intenso por la rotura de capilares sanguíneos denominadas líneas de Pastia, la prueba de Rumpel-Leede (o prueba del torniquete) suele dar positivo. Aunque el eritema se extiende por casi toda la cara (y el cuerpo) destaca la palidez peribucal, no afecta a la zona triangular comprendida entre la nariz y la boca (facies de Filatov). Hay que mencionar que puede haber cuadros de escarlatina con exantemas atípicos, se han observado hasta en un 20% de los casos; estos exantemas pueden ser de tipo urticarial, cursar con eritrodermia o con edema facial y de extremidades distales [34].



Ilustración 4. Exantema de la escarlatina y facies de Filatov [31].



Ilustración 5. "Lengua de fresa" [34].

Dentro de la boca ocurre un fenómeno que se conoce como "lengua de fresa" o "aframbuesada". Comienza con un engrosamiento de las papilas gustativas que parece un velo blanquecino (lengua saburral). El aspecto blanco desaparece a los dos o tres días y cambia a rojo intenso, con una inflamación de las papilas dando un aspecto de fresa. A parte de los signos propios de faringitis, en el paladar aparece un enantema de máculas rojas hemorrágicas [20][32][34][13][35].

En cuanto a las complicaciones, son las mismas que en la faringitis estreptocócica. Se han observado casos de hepatitis e hidrops vesicular asociados a escarlatina, aunque estas complicaciones son poco frecuentes [36]. En estados avanzados puede haber pérdida de cabello (efluvio telógeno) y pueden aparecer unas hendiduras transversales en las placas de las uñas llamadas líneas de Beau [32].

### 6.2.3 Pioderma

El pioderma, también llamado impétigo, es una infección de la piel purulenta normalmente en zonas expuestas de la piel como brazos, piernas y cara en las que los *Streptococcus pyogenes* (o estreptococos de los grupos C y G) colonizan la superficie epidérmica. Esta enfermedad se asocia a malos hábitos de higiene que promueven esta colonización superficial, aunque no es hasta que se introducen en capas más profundas de la piel cuando producen el cuadro de impétigo. Por heridas, traumatismos, arañazos o picaduras se rompe la barrera de la piel y el EGA es capaz de penetrar en la piel originando una pápula. Esta se rodea con eritema y evoluciona a vesícula y después a pústula, duran de 4 a 6 días en romperse y dar lugar a las costras que curarán lentamente dejando un rastro de despigmentación.



Ilustración 6. Lesiones de impétigo [31].

Las lesiones son múltiples mostrándose varias costras en la piel pero de manera localizada en una zona concreta. Puede darse una extensión del pioderma por el rascado de la zona, que disemina la infección. No suele haber síntomas sistémicos aunque sí una hipertrofia de los ganglios linfáticos de la zona. Hay que mencionar que hay un tipo de impétigo ampollosa más común en infecciones por *Staphylococcus aureus* pero que puede ser causado también por *Streptococcus pyogenes*, por lo que el tratamiento habrá que enfocarlo frente a ambas bacterias.

Las cepas relacionadas con este tipo de enfermedad no coinciden con las causantes de faringitis estreptocócica, en este caso suelen ser los serotipos M con números altos. Hay que recordar que a la hora de diagnosticar las enfermedades cutáneas no es útil la prueba anti-estreptolisina O (ASLO), en estos casos se realizará la prueba de anti-DNAasa B que sí tiene títulos elevados. Infecciones por cepas nefritógenas sí pueden desencadenar una complicación de glomerulonefritis estreptocócica, pero no llevarán a casos de fiebre reumática [13][2].

### 6.2.4 Erisipela

Es otro cuadro cutáneo causado por *S. pyogenes* pero los causantes también pueden ser estreptococos de los grupos C y G, más raramente B o *Staphylococcus aureus*. Se trata de una infección dérmica muy distinguible de la piel sana puesto que estas zonas se elevan notablemente y son de color rojo brillante, delimitándose perfectamente de la piel intacta. El cuadro de erisipela incluye linfadenomegalia, fiebre y escalofríos.



Ilustración 7. Erisipela en "alas de mariposa" en cara [13] y erisipela en tobillo [2].

Esta infección suele estar localizada en las piernas donde a causa de una rotura de la barrera *Streptococcus pyogenes* infecta la dermis causando eritema intenso e hinchazón con márgenes elevados y se disemina hacia la piel adyacente y, en casos graves, hacia capas más profundas. Históricamente la erisipela se localizaba más en la cara como una complicación de la faringitis y debido a su distinguible sintomatología se le denominaba cara en "alas de mariposa", normalmente acompañada de ampollas y cuya hinchazón impide abrir los ojos totalmente [13][2].



### 6.2.5 Celulitis

La celulitis tiene la misma etiología que la erisipela aunque la sintomatología es ligeramente diferente. En este caso la infección ocurre a nivel de la piel y tejidos subcutáneos, sin diferencia clara entre la piel sana y la afectada, con rápida y amplia diseminación. Los síntomas locales son eritema (más leve, de color rosado), tumefacción, sensibilidad a la palpación y dolor. Sistémicamente también cursa con fiebre, escalofríos y malestar general; puede llevar asociada una linfangitis: inflamación aguda de los vasos linfáticos con síntomas observables a simple vista en la piel en casos avanzados [13][37][38].



Ilustración 8. Celulitis en muslo [37].

### 6.2.6 Fascitis necrosante

En este caso la infección penetra hasta los tejidos subcutáneos profundos y alcanza las fascias (tejido conectivo recubre músculos, nervios y vasos sanguíneos). Comienza con eritema parecido al de la celulitis pero rápidamente avanza hacia la necrosis de los tejidos de alrededor, como músculos y tejido adiposo, por lo que se la denomina “gangrena estreptocócica”. El área de necrosis cambia a color violeta, aparece hinchazón que irradia calor y suele ir acompañado de ampollas; puede avanzar hacia miositis y mionecrosis y en los peores casos hacia SSTE puesto que la fascitis puede cursar con bacteriemia. Los síntomas son un extremo dolor en la zona que lleva a postración y fiebre elevada. La puerta de entrada de la infección son traumatismos, heridas, etc. pero hay muchos casos en los que no es tan

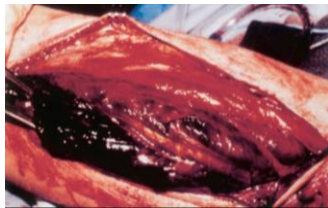


Ilustración 9. Fascitis necrosante [13].

evidente, lo cual dificulta el diagnóstico ya que la infección avanza profundamente y el único síntoma es el dolor intenso. Hay evidencias sobre cepas predisponentes a fascitis necrosante: M1, M3, M12 y M28; tienen en común una gran producción de SpeA que puede actuar como superantígeno en la zona de la infección. Se puede decir que es una enfermedad grave porque la mortalidad ronda el 30%, del 60% si es concomitante con SSTE [13][20][2][31].

### 6.2.7 Síndrome de shock tóxico estreptocócico

Si *Streptococcus pyogenes* llega al torrente sanguíneo se da una bacteriemia que en la mayoría de los casos es transitoria por la intervención del sistema inmune, pero en algunas situaciones o por ciertas cepas muy virulentas se puede desencadenar un cuadro de shock. En la mitad de los casos hay puerta de entrada clara, pero en los que no la hay el diagnóstico se dificulta siendo el primer indicio de SSTE sus complicaciones como son fascitis necrosante o mionecrosis.

Las primeras manifestaciones son fiebre, mialgias, escalofríos, náuseas y vómitos y diarrea; a nivel central causa agresividad o confusión en el 55% de los casos. En 24-48 horas se da la hipotensión que causa el shock, que se intenta compensar con taquicardia y taquipnea; sin embargo, los síntomas más claros del SSTE son la fiebre persistente y el dolor progresivo e intenso. Si el organismo no es capaz de compensar la hipotensión habrá una vasodilatación generalizada que conlleva hipoperfusión de los órganos y con ello hipoxia tisular y fallo multiorgánico, concluyendo en la mayoría de los casos con la muerte del paciente [13].

Las cepas relacionadas con esta enfermedad no suelen ser las causantes de faringitis [2], son en el 74% de los casos M1 y M3 [30]; y recordar además que la cápsula de ácido hialurónico

contribuye a la invasión y por tanto las cepas que la formen causarán más fácilmente infecciones sistémicas. De estas cepas el 85% poseían el gen para codificar SpeA, gran diferencia con las otras cepas de las que solo el 15% poseen dicho gen [30] y por tanto esta toxina está muy relacionada con este cuadro. Como se explicó anteriormente, SpeA funciona como un superantígeno por lo que hay una gran estimulación de linfocitos T que liberan de forma exacerbada IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$  y IFN $\gamma$  y por tanto el cuerpo entra en un estado de inflamación generalizado [39]. Estas moléculas interfieren con las cascadas del complemento, de la coagulación y la fibrinólisis causando la hipotensión del shock y el fallo multiorgánico. Aunque SpeB no se le considera un superantígeno sí que tiene un papel importante en el SSTE al promover la liberación de IL-1 $\beta$ , bradicinina e histamina( grandes vasodilatadores); esto hace a las cepas causantes de SSTE que liberan esta toxina especialmente virulentas [21].

### **6.3 Enfermedades estreptocócicas no supurativas**

Su mecanismo de patogénesis está relacionado con la inmunidad de una manera más compleja, más cercano a reacciones de hipersensibilidad.

#### **6.3.1 Fiebre reumática aguda**

Es un cuadro inflamatorio no supurativo del corazón, articulaciones, vasos sanguíneos y tejidos subcutáneos [2] causado por cepas reumatógenas de *Streptococcus pyogenes* (M1, M3, M5, M6, M14, M18 y M19) siempre precedidos de una faringitis; se cree que los cuadros cutáneos no pueden desencadenar la fiebre reumática porque necesitan gran cantidad de tejido linfático que sí hay en la faringe [13]. Las cepas más predisponentes a causar enfermedades sistémicas están relacionadas por tanto con la fiebre reumática, como son M1 y M3, sin embargo la cepa reumatógena que más relevancia ha tenido en las últimas décadas es la cepa M18 [28] la cual tiene una alta producción de SpeL y SpeH que se comportan como superantígenos, relacionados con esta enfermedad [21]. Gran parte de las colonias están encapsuladas y no sintetizan  $\alpha_1$ -lipoproteinasa, también llamada factor de opacidad estreptocócico, lo que contribuye a una respuesta inmunológica más severa [13].

Hay varias teorías sobre el mecanismo de patogenia, la más aceptada es que la proteína M posee unas regiones de aminoácidos que tienen mimetismo molecular con proteínas humanas: miosina, tropomiosina, vimetina, queratina y laminina [14]. El sistema inmune crea anticuerpos IgG frente a estas secuencias de la proteína M y se da una reacción cruzada con proteínas de la membrana sarcolémica, sinovial, cartílago articular y contra la miosina cardiaca [13]. Se trata por tanto de una hipersensibilidad de tipo II [40] la cual se piensa que puede ser potenciada por los superantígenos que sobre estimulan linfocitos T, en este caso autorreactivos [39]. Una vez finalizado el cuadro podría necesitarse profilaxis porque las infecciones posteriores por *Streptococcus pyogenes* podrían causar recurrencia de fiebre reumática aguda [31].

La fiebre reumática es secuela autolimitada en el 3% de las faringitis, después de dos o tres semanas asintomático comienza la sintomatología. El cuadro es variable por lo que no tienen por qué sufrir todas las manifestaciones, el diagnóstico se basa en si cumple varios criterios establecidos. Como su nombre indica, al inicio se manifiesta con fiebre (aunque esta no suele superar los 38,5 $^{\circ}$ C) y síntomas inespecíficos como malestar, astenia, mialgias... [32]. Esto se acompaña de los síntomas propios de la enfermedad: artritis (75%), carditis clínica (45%), corea (15%), nódulos subcutáneos (<5%) y eritema marginado (<5%) [13].

Casi todos los casos comienzan con inflamación de las articulaciones, principalmente rodillas, tobillos, codos y muñecas con patrón migratorio, y lo que ello conlleva (dolor, sensibilidad, calor, rubor); suele remitir en 4 semanas sin secuelas. La corea de Sydenham es un trastorno neurológico que se manifiesta con rápidos movimientos involuntarios e incoordinados, acompañados de labilidad emocional y debilidad muscular y ocurren normalmente en la cara, manos y pies; se desarrollan unos dos/tres meses después de la faringitis y desaparecen normalmente antes de los 4 meses. El eritema marginado aparece alrededor del tronco, son erupciones eritematosas indoloras que pueden aparecer y desaparecer en cuestión de horas. Los nódulos subcutáneos aparecen en codos, rodillas y muñecas (pueden medir hasta 2 cm); son firmes, indoloros y capaces desplazarse; se relacionan con carditis grave [13][32].

Aunque hemos dicho que la enfermedad es autolimitada en realidad la carditis puede causar secuelas permanentes y en casos extremos la muerte. Los autoanticuerpos se dirigen al endocardio, miocardio y pericardio causando inflamación, normalmente de la válvula mitral. La carditis aparece en las tres primeras semanas pero no tiene por qué ser clínicamente evidente, lo que dificulta su diagnóstico si no se presenta artritis y por tanto podrían agravarse las secuelas. Son las estenosis valvulares, las cuales serán permanentes en un 30% de los episodios resueltos [32]. Las manifestaciones son cardiomegalia, soplos cardiacos, roce pericárdico, signos de derrame e insuficiencia cardiaca congestiva progresiva que será la que puede desencadenar la muerte del paciente (aunque menor del 1% [32]) [13].

### **6.3.2 Glomerulonefritis aguda postestreptocócica**

Se trata de una enfermedad inflamatoria de los glomérulos renales causada por cepas nefritógenas posterior a una faringitis (M1, M4, M12, M25) o a una enfermedad piodérmica (M2, M9, M49, M55, M57, M59, M60, M61) [13][32]; las cepas de cada enfermedad más importantes son M12 y M49. Tampoco se sabe con exactitud el mecanismo de patogenia pero lo más aceptado es que sea una hipersensibilidad de tipo III. Los complejos de Ag-Ac deberían ser fagocitados pero su pequeño tamaño no les hace detectables por macrófagos por lo que siguen en la circulación hasta que en los capilares glomerulares se depositan y acumulan, atrayendo mecanismos inflamatorios a los riñones que lesionan el endotelio y permiten mayor depósito de complejos Ag-Ac, empeorando el cuadro [40][14]. Esta teoría se refuerza por el depósito de "humps" de C3 en el glomérulo y por tanto su disminución en suero puede ser útil para el diagnóstico de fase activa. No es lo único que se observa en el glomérulo; también hay acumulación de células endoteliales y mesangiales, linfocitos polimorfonucleares y leucocitos que caracterizan la lesión difusa [32]. El tiempo de aparición, aunque repentino, depende del origen siendo de 10 días después de la faringitis y hasta 3 semanas después del pioderma; sin embargo en ambos el porcentaje de ataque es del 10-15% y las recidivas son raras [13].

Las lesiones en el glomérulo disminuyen el filtrado glomerular lo que causa hematuria, proteinuria e hiperazoemia. Se retiene agua y sodio causando hipervolemia, hipertensión y edema en cara y extremidades inferiores. Puede darse palidez, letargia y debilidad, malestar, cefalea o anorexia asociada. Normalmente se queda en una glomerulonefritis transitoria, a veces asintomática, aunque si se dan complicaciones las más graves son un cuadro de encefalopatía hipertensiva (cefalea, vómitos, convulsiones, alteración de la conciencia y coma) o una insuficiencia cardíaca crónica, secuela muy probable si la infección se da en adultos [13][32][2].



### 6.3.3 PANDAS

El síndrome “Desórdenes Neuropsiquiátricos Autoinmunes Asociados a Estreptococos en Pediatría” (acrónimo en inglés: PANDAS) son un conjunto de enfermedades relacionadas con Trastorno Obsesivo Compulsivo que se asocian a *Streptococcus pyogenes*. El mecanismo del EGA para causar los PANDAS es igual que en la fiebre reumática: autoanticuerpos dirigidos en este caso a proteínas de los ganglios basales, causando este daño a nivel neurológico.

Aparecen de forma súbita semanas después de la infección, siempre de forma episódica con exacerbaciones. Entre los síntomas están pensamientos obsesivos, ansiedad, miedo, tics o actos obsesivo-compulsivos. El diagnóstico es difícil porque no se suelen relacionar síntomas neurológicos con infecciones, deben orientar hacia un PANDA la evidencia de infecciones recientes por *S. pyogenes*, títulos elevados de ASLO o un cultivo positivo de la faringe (normalmente negativo en fiebre reumática).

Dentro de estos se encuentra la corea de Sydenham que aparece en algunos casos de fiebre reumática aguda aunque puede aparecer como un PANDAS aislado. En ella se crean anticuerpos contra los núcleos caudado y subtalámico alterando la transmisión sináptica de dopamina. El resultado son movimientos rápidos, involuntarios e incoordinados de zonas distales que desaparecen en el sueño y aumentan con la intención de movimiento. Se acompañan de disartria, labilidad emocional, trastornos de conducta, hipotonía e incoordinación. Normalmente es una enfermedad autolimitada que desaparece gradualmente en 3 meses (aunque puede llegar a los 2 años), pero se pueden dar casos de recurrencia y disfuncionalidad [32].

### 6.4 Tratamiento

A pesar de ser los primeros antibióticos y llevar décadas usándose, *Streptococcus pyogenes* es sorprendentemente sensible a la penicilina teniendo un 100% de sensibilidad al no haber ninguna cepa con mecanismos de resistencia. Sin embargo, por alergias o fracasos terapéuticos nos vemos obligados a utilizar otros antibióticos para resolver la enfermedad. Esos fracasos terapéuticos suponen hasta un 20% del total pero como hemos dicho no es por resistencia a penicilina sino por otras causas que se explicarán a continuación, obviando el incumplimiento de la pauta. Puede ser por producción de  $\beta$ -lactamasas por parte de la microbiota de la faringe, por supervivencia intracelular o por tolerancia a la penicilina, en la que el efecto bactericida está retardado. Recordamos que el 15% de la población pueden ser portadores, y esta condición está relacionada con fallos terapéuticos por no poderse erradicar la bacteria. También se ha descrito el efecto inóculo, en el que si hay una gran carga bacteriana muchas estarán en fase estacionaria y la penicilina al actuar a nivel de formación de la pared sólo será efectiva contra las que estén en fase replicativa [41] [42].

Según el CDC, tampoco se han desarrollado resistencias a cefotaxima (cefalosporina) ni a vancomicina (glucopéptido) pero han crecido año a año las cepas resistentes a tetraciclinas, eritromicina (macrólido) y clindamicina (lincosamida) (25,7%; 22,0% y 21,3% respectivamente en 2017) [20]. Las tetraciclinas son con las que más resistencias aparecen por mecanismos de protección ribosomal (genes *tetM*, *tetO*, *tetQ* y *tetT*) y por la presencia de bombas de eflujo (genes *tetK* y *tetL*) [43].

Por lo tanto se establecen los macrólidos y lincosamidas como tratamientos alternativos a las penicilinas, recomendables en infecciones sistémicas, aunque sí que hay resistencias a ellos.

El mecanismo más extendido de resistencia a macrólidos es por dimetilación de un residuo de RNA del ribosoma 23S, impidiendo la unión al lugar de acción por un cambio conformacional. Los genes de esta metilasa (genes *erm*, *erythromycin ribosomal methylase*) se adquieren mediante plásmidos y transposones. Este mecanismo también es válido para la resistencia a lincosamidas. Hay otro mecanismo de resistencia que no afectaría a macrólidos con núcleo de 16 átomos (espiramicina) ni a lincosamidas, en este caso es una bomba de eflujo codificada por el gen *mef* (*macrolide efflux*) [43].

Por lo tanto, para el tratamiento de la faringitis y escarlatina se recomiendan penicilinas vía oral (penicilina V, amoxicilina...) y, en caso de alergia, cefalosporinas o macrólidos [2]. Como hemos dicho, es una enfermedad autolimitada pero con tratamiento en los dos primeros días se mejoran los síntomas en los dos días siguientes. Si no se ha tratado aún, los antibióticos suministrados antes de que pasen 9 días aún evitarían la aparición de fiebre reumática [13].

Para tratar el impétigo es recomendable un antibiótico al que *Staphylococcus aureus* sea sensible debido a la dificultad de distinguir ambas etiologías, por tanto se suele recurrir a las cefalosporinas por si se trata de un SARM (productores de penicilinasas). Si la infección no es muy grave, con un tratamiento tópico de bacitracina o mupirocina suele ser suficiente [13].

Las infecciones invasivas de la piel y tejidos blandos son más exigentes a la hora de tratar por la posibilidad de bacteriemia y SSTE. Se recomiendan tratamientos intravenosos o intramusculares de altas dosis de penicilina G y clindamicina. Con esta combinación nos aseguramos el 100% de sensibilidad de la penicilina (versus el pequeño porcentaje de resistencia de macrólidos) y la capacidad de inhibir la síntesis proteica de la clindamicina (compensando el efecto inóculo de la penicilina y evitando el empeoramiento del SSTE por la liberación de exotoxinas y proteína M). Para el tratamiento del SSTE también serán necesarias medidas de cuidados intensivos como fluidoterapia y fármacos vasopresores para la hipotensión, intubación, ventilación, diálisis, hemoperfusión... y la desbridación quirúrgica de una amplia zona alrededor de los tejidos necrosados ya que si no seguirá el shock tóxico [13].

En la fiebre reumática se administra penicilina o eritromicina parenteral para matar a las bacterias y se les tratará con profilaxis antibiótica para evitar recurrencias, debido a que personas con enfermedad reumática o con valvulopatías graves estarían en riesgo de endocarditis; en personas sin afectación valvular la profilaxis podría eliminarse a los 5 años del último brote según las características. El tratamiento sintomático estará enfocado a la artritis por lo que se administra ácido acetilsalicílico (antiinflamatorio y antipirético) y en inflamación avanzada glucocorticoides. Se recomienda reposo durante semanas, más si hay carditis [32].

El tratamiento antimicrobiano enfocado a la glomerulonefritis aguda no es necesario pues no varía el desarrollo de la enfermedad, sí sería conveniente para la erradicación de las cepas nefritógenas. Habría que enfocarse en el tratamiento de la hipertensión asociada que es la causante de las complicaciones más severas, por tanto se hará restricción de líquidos y sodio además de reposo según la tensión; en casos graves antihipertensivos y diuréticos [13].

Durante los episodios agudos de los PANDAS se recomienda el uso de antibióticos e incluso tratamiento inmunomodulador en casos graves [32]. Para los síntomas se pueden administrar sedantes (diazepam, fenobarbital) y neurolépticos (haloperidol, risperidona) [13].

Hay vacunas en ensayos clínicos aunque aún ninguna comercializada. Son multivalentes basadas en proteínas M específicas, y también enfocadas a secuencias altamente conservadas de esta proteína. Otras posibles dianas son la SpeB y la peptidasa de C5a [21].

## 7 CONCLUSIONES

*Streptococcus pyogenes* es un claro ejemplo de cómo los factores de virulencia influyen en la presentación de la enfermedad. Todas las proteínas y exotoxinas explicadas en este trabajo tienen su papel ya sea en la adhesión, la internalización o la evasión del sistema inmune. Este último muy importante ya que no sólo intervienen en la cascada del complemento a varios niveles, sino que también tienen efectos en la cascada de la fibrinólisis, en factores quimiotácticos y directamente en las células de la respuesta inflamatoria. Una de las interacciones más importantes es con los linfocitos T y el MHC-II por parte de los superantígenos, que como hemos visto participan en el SSTE al activar una respuesta inflamatoria masiva y en la fiebre reumática al potenciar la actividad de linfocitos T autorreactivos.

Las enfermedades supurativas se enfocan en dos niveles: la faringe y la piel. En cada una de estas el EGA se comporta de manera diferente, sobre todo dentro de las infecciones cutáneas donde dependiendo de la profundidad del tejido afectado se distinguen diferentes cuadros patológicos. El cuadro más grave pertenece al Síndrome de Shock Tóxico Estreptocócico en el cual confluyen todos los mecanismos de evasión inmune de los que hemos hablado, viéndose reflejado en el posible letal desenlace. Son curiosos los mecanismos patológicos de las enfermedades no supurativas, en las que las manifestaciones pueden separarse en el tiempo con respecto al momento de la infección y afectan a partes tan alejadas de ese lugar como son el corazón y las articulaciones, el riñón e incluso el sistema nervioso central.

Es importante el correcto diagnóstico de *S. pyogenes*, sobre todo en la faringitis para establecer un correcto tratamiento. Esa enfermedad es autolimitada pero un tratamiento precoz es útil para la mejoría sintomática, para la erradicación epidemiológica de la cepa, para la prevención de complicaciones supurativas y, lo más importante, la prevención del desarrollo de fiebre reumática que pueda dar como secuela una carditis crónica.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

- [1] M. Guzman Urrego and M. Bernal Rivera, "Streptococcus pyogenes y las estreptococias," *Serie De Notas E Informes Tecnicos*, vol. 13. Instituto Nacional de Salud, Bogotá, 1989.
- [2] P. R. Murray, K. S. Rosenthal, and M. A. Pfaller, *Microbiología médica básica*, 8th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2016.
- [3] Y. V. Peñafiel Leon, "Streptococcus beta hemolítico grupo A en el diagnóstico de faringitis aguda en niños/as de 5-10 años que acuden al seguro social de portoviejo periodo junio-noviembre 2014," Unidad académica de ciencias de la salud, Ecuador, 2014.
- [4] M. J. González-Abad and M. Alonso Sanz, "Infecciones invasoras por Streptococcus pyogenes (2011-2018): serotipos y presentación clínica," *An. Pediatr.*, vol. 2743, 2019, doi: 10.1016/j.anpedi.2019.10.014.
- [5] J. J. Ferretti, D. L. Stevens, and V. A. Fischetti, *Streptococcus pyogenes. Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City: University of Oklahoma Heald Sciences Center, 2016.
- [6] I. Kolsky, R. Calderón, E. Callisaya, and M. Choque, "Evaluación de medios de cultivo para el aislamiento de Streptococcus pyogenes en pacientes con diagnóstico clínico de faringoamigdalitis," *Lab. Bacteriol. Clínica y Micol. SELADIS. La Paz, Boliv.*, vol. 18, no. 1, pp. 62–69, 2010.

- [7] L. Matas, M. Méndez, C. Rodrigo, and V. Ausina, "Diagnóstico de las faringitis estreptocócicas," *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 26, no. 13, pp. 14–18, 2008.
- [8] "BD Columbia CNA Agar with 5 % Sheep Blood," *Becton Dickinson GmbH*, 2013. .
- [9] Ó. Díez, N. Batista, A. Bordes, M. Lecuona, and M. Lara, *Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio superior*, vol. 25, no. 6. 2007.
- [10] M. Montes and J. M. García-Arenzana, "Género Streptococcus : una revisión práctica para el laboratorio de microbiología," *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 24, no. 3, pp. 14–20, 2007.
- [11] "Taxonomía básica," *Bacteriología clínica*. [Online]. Available: [www.qualitat.cc](http://www.qualitat.cc). [Accessed: 18-Mar-2020].
- [12] J. F. MacFaddin, *Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica*. Montevideo: Editorial Médica Panamericana, 2003.
- [13] J. E. Bennett, R. Dolin, and M. J. Blaser, *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*, 8th ed. España: Elsevier, 2016.
- [14] G. Prats Pastor, *Microbiología y parasitología médicas*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2013.
- [15] J. Wang *et al.*, "Identification and Cluster Analysis of Streptococcus pyogenes by MALDI-TOF Mass Spectrometry," *PLoS One*, vol. 7, no. 11, 2012.
- [16] V. Reijtman *et al.*, "Evaluation of a rapid diagnostic test for the detection of Streptococcus pyogenes in invasive infections," *Rev. Argent. Microbiol.*, vol. 373, pp. 8–12, 2019.
- [17] L. Racero, M. L. Ladavaz, N. Capitani, M. Perez, and A. M. Togneri, "Epidemiología de la faringitis aguda bacteriana en un hospital general de agudos," *Acta bioquímica clínica Latinoam.*, vol. 52, no. 1, pp. 71–77, 2018.
- [18] S. Giannelli and G. Posse, "Prevalencia de portación asintomática del estreptococo Beta hemolítico grupo A (Streptococcus pyogenes)," *Arch. argent. pediatr.*, vol. 105, no. 3, pp. 221–224, 2007.
- [19] D. Espadas Maciá, E. M. Flor Macián, R. Borrás, S. Poujois Gisbert, and J. I. Muñoz Bonet, "Infección por estreptococo pyogenes en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas," *An. Pediatría*, vol. 88, no. 2, pp. 75–81, Feb. 2018.
- [20] "Centers for Disease Control and Prevention." [Online]. Available: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov). [Accessed: 20-Mar-2020].
- [21] A. L. Bisno, M. O. Brito, and C. M. Collins, "Molecular basis of group A streptococcal virulence," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 3, no. 4, pp. 191–200, 2003.
- [22] A. K. Abbas, A. H. Lichtman, S. Pillai, D. L. Baker, and A. Baker, *Inmunología celular y molecular*, 8th ed. Barcelona: Elsevier, 2015.
- [23] R. Tagle, A. Jara, and R. A. Sepúlveda, "Síndrome hemolítico urémico atípico," *Rev. Med. Chil.*, vol. 146, pp. 770–779, 2018.
- [24] P. Nozal and M. López-Trascasa, "Autoanticuerpos frente a proteínas de la vía alternativa del complemento en enfermedad renal," *Nefrología*, vol. 36, no. 5, pp. 489–495, 2016.
- [25] M. T. Ulloa F, M. S. Giglio M, L. Porte T, A. Santa Cruz A, P. McNab M, and A. Fica C, "Detección de los genes de las exotoxinas pirogénicas SpeA, SpeB y SpeC en cepas chilenas de Streptococcus pyogenes y su asociación con la clínica," *Rev. Med. Chil.*, vol. 128, pp. 27–34, 2000.

- [26] A. Fica C *et al.*, "Epidemiología molecular de un brote de infecciones por *Streptococcus pyogenes* en una unidad de quemados," *Rev. Med. Chil.*, vol. 131, no. 2, pp. 145–154, Feb. 2003.
- [27] D. C. Nelson, J. Garbe, and M. Collin, "The cysteine proteinase SpeB from *Streptococcus pyogenes* – a potent modifier of immunologically important host and bacterial proteins," *Biol. Chem.*, vol. 392, no. December, pp. 1077–1088, 2011.
- [28] A. R. Spaulding, W. Salgado-Pabón, P. L. Kohler, A. R. Horswill, D. Y. M. Leung, and P. M. Schlievert, "Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 26, no. 3, pp. 422–447, 2013.
- [29] J. C. Yam-Puc, L. García-Marín, and L. E. Sánchez-Torres, "Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia de un suicidio celular," *Gac. Med. Mex.*, vol. 148, no. 1, pp. 68–75, 2012.
- [30] M. E. Santolaya, "Superantígenos y su rol en las enfermedades infecciosas," *Rev. Med. Chil.*, vol. 126, no. 7, pp. 846–854, 1998.
- [31] D. H. Buckley, K. S. Bender, D. A. Stahl, J. M. Martinko, and M. T. Madigan, *Brock. Biología de los microorganismos*, 14th ed. Madrid: Pearson, 2015.
- [32] G. Cuestas, T. Losano, L. Zambrano, R. Ferraz, R. D'áquila, and H. Rodríguez, "Complicaciones de las faringitis bacterianas," *Faso*, vol. 2, no. 4, pp. 4954–2844, 2014.
- [33] "Factores genéticos e inmunológicos hacen a algunos niños susceptibles a las bacterias de faringitis estreptocócica," *El médico interactivo*, 2019. [Online]. Available: [www.elmedicointeractivo.com](http://www.elmedicointeractivo.com). [Accessed: 31-May-2020].
- [34] V. Fernández Romero, I. Rodríguez Sánchez, and G. Gómez Fernández, "Hallazgos clínicos inusuales en un brote de escarlatina," *Rev. Pediátrica Atención Primaria*, vol. 18, pp. 231–241, 2016.
- [35] J. R. Hupp and E. M. Ferneini, *Infecciones orofaciales, de cabeza y cuello*. España: Elsevier, 2017.
- [36] R. Rocco, L. Benedetti, G. Escudero, and F. Jordán, "Hidrops vesicular y hepatitis asociados con escarlatina," *Acta Gastroenterol. Latinoam.*, vol. 40, no. 1, pp. 61–64, 2010.
- [37] M. Mahía Vilas, "El sistema inmune en los linfedemas y linfangitis de los miembros inferiores," *Rev. Cuba. Angiol. y Cirugía Vasc.*, vol. 17, no. 2, pp. 150–160, 2016.
- [38] D. Inostroz, "Infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos," *Síntesis*, 2017. [Online]. Available: [www.sintesis.med.uchile.cl](http://www.sintesis.med.uchile.cl). [Accessed: 31-May-2020].
- [39] M. Iñiguez C and X. Fonseca A, "Rol de los superantígenos en la etiopatogenia de la rinosinusitis crónica poliposa," *Rev. Otorrinolaringol. y cirugía cabeza y cuello*, vol. 66, no. 1, pp. 33–38, 2006.
- [40] J. Salinas, "Mecanismos de daño inmunológico," *Rev. Médica Clínica Condes*, vol. 23, no. 4, pp. 458–463, 2012.
- [41] B. Aracil and J. Ignacio Alós, "Streptococcus pyogenes RESISTENTE A LOS MACRÓLIDOS," *Control Calid. SEIMC*, vol. 4, pp. 1–7, 2001.
- [42] A. Alvo V, V. Téllez G, C. Sedano M, and A. Fica C, "Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología Basic concepts for the rational use of antibiotics in otorhinolaryngology," *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, vol. 76, pp. 136–147, 2016.
- [43] H. A. Lopardo, C. Hernández, and P. Vidal, "Resistencia de *Streptococcus pyogenes* a los antibióticos. Experiencia de once años en un hospital pediátrico de Buenos Aires," *Acta Bioquim. Clin. Latinoam.*, vol. 38, no. 2, pp. 151–157, 2004.