

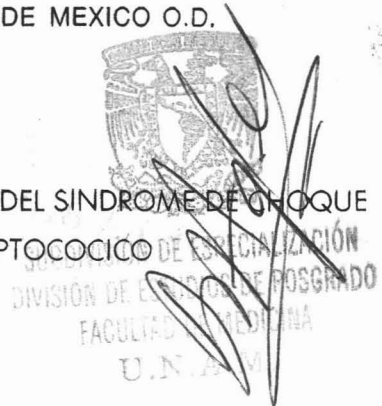
11219



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

AVANCES EN LA PATOGENIA DEL SINDROME DE CHOQUE TOXICO ESTREPTOCOCICO DE LOCALIZACION



TESINA DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA

PRESENTA

DR. IVAN JESUS ZULUAGA DE LEON

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

Firma manuscrita de Hilda Hidalgo

ASESOR Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA:
DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2005

0349558



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Para Claudia Alejandra, Lina María y José Iván por su amor, comprensión, y sacrificio que ocasionó esta etapa en mi vida profesional

Para mis padres por darme la orientación y formación que orgullosamente tengo.

Para la Organización Clínica General del Norte por su apoyo económico.

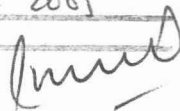
Para el Servicio de Infectología en especial a la Dra. Hilda Hidalgo por brindarme la oportunidad de realizar este gran logro.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impresa el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: IVAN JESU ZUWAGA DE LUZ

FECHA: 27 - IX - 2005

FIRMA: _____



INDICE

Introducción	1
Microbiología	3
Patogenia	7
Fisiopatología	19
Manifestaciones clínicas	24
Diagnóstico	26
Tratamiento	27
Conclusiones	28
Bibliografía	29

INTRODUCCIÓN

EL Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico (SCTE) resulta de la infección por Estreptococo del Grupo A (EGA) donde en la mayoría de los casos el sitio de entrada es la piel (50%) ó el tejido blando.¹, por cirugía o traumatismo; también se han documentado casos posteriores a enfermedad viral exantemática, como varicela, aunque en un porcentaje importante no se logra determinar el origen. Los casos secundarios de SCTE son raros pero se han documentado transmisión en miembros de la familia y en personal de salud. Numerosos casos se desarrollan dentro de las primeras 24 a 72 horas, el cuadro clínico es inespecífico y rápidamente progresivo con fiebre, hipotensión, compromiso renal, coagulopatía, síndrome de dificultad respiratoria, exantema descamativo, destrucción tisular local y dolor local intenso.

Los primeros casos de SCTE fueron descritos a finales de la década de los ochenta, En 1987 Cone y col. informan de dos casos en los cuales se logra aislar Estreptococo del Grupo A,² en 1989 Stevens reporta nuevos casos de SCTE³ posteriormente emanaron publicaciones en Norte América, Europa, Australia y Asia catalogándose como un problema de salud pública mundial. En 1993 el Grupo de Trabajo de Infecciones Severas por Estreptococo publica los criterios para definir Caso de SCTE⁴ los cuales se mantienen vigentes hoy día.

El EGA esta considerado como uno de los patógenos mas frecuente y versátil que afecta al ser humano, capaz de producir una amplia y variada gama de enfermedades que van desde las mas triviales hasta enfermedades

letales. Con el avance en la tecnología diagnóstica de Biología Molecular, se conoce mas acerca de la virulencia del microorganismo y así, el genoma de muchos serotipos de EGA está siendo descifrado. Las moléculas superficiales del EGA incluyen la proteína M, la cápsula de ácido hialurónico y las proteínas de unión a fibronectina, facilitan la adherencia, colonización e invasión del microorganismo a la piel y mucosas del ser humano bajo diferentes condiciones ambientales, la producción de toxinas por el EGA contribuyen de manera importante en la destrucción de los tejidos y en la elaboración de la respuesta agresiva por parte del organismo que conlleva a las afección multiorgánica de la enfermedad.⁵

El propósito de este trabajo es realizar una revisión actualizada de la patogenia del SCTE , estudiado desde hace mas de 60 años, pero del que recientemente se están logrando aclarar los mecanismos de virulencia que lo hacen uno de los gérmenes mas temible por lo agresivo y lo difícil de realizar un diagnóstico rápido, fundamental para limitar la alta mortalidad.

MICROBIOLOGIA

Los estreptococos son bacterias esféricas u ovoides que crecen en pares o en cadenas de diferentes longitudes. La mayoría son aerobias, anaerobias facultativas y algunas que son anaerobias estrictas, son grampositivas no formadoras de esporas . Su clasificación taxonomónica es compleja, se toman en cuenta la capacidad de hemólisis en las placas de agar-sangre , las propiedades antigénicas , las características del crecimiento y recientemente de acuerdo a las características genéticas. Según la capacidad que tengan para hemolizar los glóbulos rojos cuando son cultivados en medios que contengan agar-sangre, se dividen en:

- 1-Beta hemolíticos cuando degradan totalmente los glóbulos rojos,
- 2-Alfa hemolíticos, los que lo hacen parcialmente
- 3- Gamma hemolíticos si no lo degradan, pero usualmente a estos se les llama no hemolíticos Lancefield los clasifico hace 70 años en Grupos A, B .C, D y E⁶ , según las características antigénicas de las moléculas que se halla en la pared celular , hoy se han documentado una gran cantidad que llegan hasta la letra S.

Identificación

1-Cultivo: La morfología colonial del EGA cuando se cultivan en agar-sangre, aparecen como colonias blancas a grisáceas de 1 a 2 mm. de diámetro rodeadas de zonas de hemólisis completa. Las cepas que producen abundante material capsular constituido por ácido hialurónico aparecen como mucoides. Las cepas menos mucosas adquieren un aspecto rugoso sin brillo denominado mate Son catalasa negativa.

2- Serotipificación: El método diseñado por Lancefield consiste en cultivar en caldo de Todd Hewitt con 0.1 de N HCl , de esta forma se extraen el grupo carbohidrato A , la proteína M y la pared celular, luego se purifica y estandariza para tipificar

Estructura

El microorganismo está cubierto por una cápsula de ácido hialurónico que actúa como factor de virulencia adicional ya que retrasa la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos del huésped. La pared celular es una estructura compleja que contiene muchas sustancias antigénicas diferentes. Los componentes antigénicos de la pared celular del estreptococo son :

- 1- Carbohidrato C usado por Rebeca Lancefield para la clasificación de los grupos (A, B, C,) incluyendo el *Sstreptococo pyogenes* en el grupo A .
- 2- La proteína M, considerada el principal factor de virulencia del EGA. Las cepas con alto contenido de esta proteína son resistente a la fagocitosis, crecen rápidamente y son capaces de iniciar la enfermedad, las cepas que no expresan la proteína M son avirulentas, también sirve para realizar una subclasificación de acuerdo a la diferencia de nucleótidos que expresen el gen que las codifica.

Existen otros constituyentes de la pared celular ,el ácido lipoteicoico ayuda a la clasificación antigénica, la proteína F que cumplen un papel importante en la colonización, la proteína T marcador epidemiológico que no ejerce ningún papel conocido en la virulencia del microorganismo y el denominado factor de opacidad (FO) que es otro antígeno muy relacionado con la proteína M .

Elaboran estos microorganismos algunas enzimas que aunque no tenga marcada propiedad antigénica contribuyen a su patogenicidad como lo son:

1- La Estreptolisina O, esta enzima destruye los glóbulos rojos y glóbulos blancos, es la responsable de la capacidad hemolítica de la bacteria y tiene cierta actividad antigénica.

2- La Estreptolisina S también implicada en la hemólisis de los glóbulos pero sin capacidad antigénica.

3-Exotoxina pirógenas conocidas hasta hoy cinco y son denominadas A B y C , factores mitogénicos y superantígeno estreptocócico, estas se encuentran en unas pocas cepas de estreptococo, se consideran las responsables de la patología invasiva como la Fascitis Necrotizante y el Choque Tóxico Estreptocócico (SCTE).

4- Estreptokinasa tiene propiedades protelíticas principalmente de la fibrina que se forma en el coagulo de sangre.

5- Otras enzimas que se encuentran en el estreptococo como la hialuronidasa, DNAasa, anti-C5a peptidasa y otras.

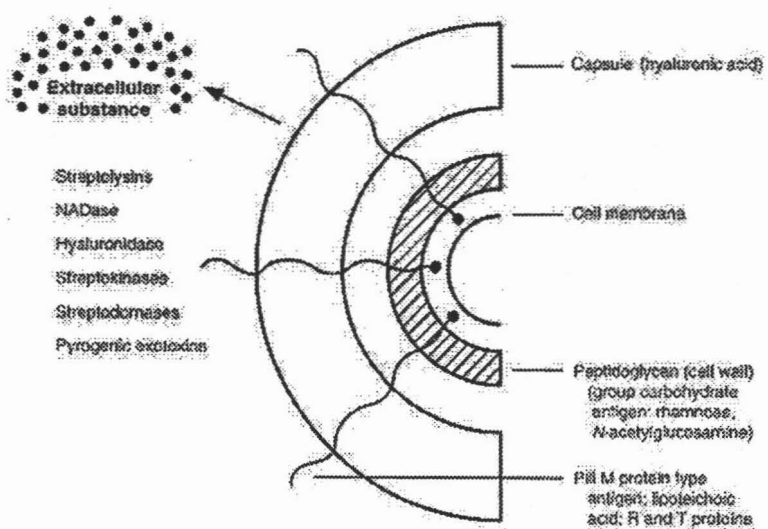


Figura 1

Imagen esquemática de la estructura celular del EGA

PATOGENIA

Factores de Virulencia Somáticos

Cápsula

La cápsula del EGA está compuesta de ácido hialurónico que es un polímero de secuencias repetidas e intercaladas de ácido glucorónico y N acetilglucosamida, la síntesis de estos polímeros es regulada por tres genes *hasA*, *hasB* y *hasC*, los cuales tienen todos el mismo operón. *HasA* codifica la hialurinato sintetasa, el *hasB* codifica la UDP glucosa deshidrogenasa, el *hasC* codifica la UDP glucosa pirofosforilasa; los dos primeros son fundamentales para la producción de la cápsula, mientras que si el *hasC* se encuentra inactivo se da la formación capsular lo que infiere que la bacteria obtiene la enzima de otra fuente⁷

La relación entre el grado de encapsulación y la capacidad antifagocítica del EGA es conocida desde hace mucho tiempo, la cual se ha demostrado claramente con las nuevas técnicas de biología molecular, las colonias ricas en cápsulas dan un aspecto bastante mucoso y se han relacionado con enfermedades invasivas, mientras que las cepas sin cápsula dan colonias sin moco que se observan opacas en los cultivos, son avirulentas; muchos experimentos en ratones han confirmado estos hallazgos. Al inyectar en el peritoneo las diferentes cepas las manifestaciones patológicas corresponden con enfermedades de tipo invasivo a las que se les inoculan cepas mucosoides, y sin enfermedad a las que se les inoculan cepas no mucosoides⁸

El ácido hialurónico de la cápsula es químicamente parecido al que contiene el tejido conectivo de los seres humanos, por lo que la capacidad antigénica de la cápsula es baja, ya que el sistema inmune no la reconoce como elemento extraño. Otro experimento en modelos murinos al inocular

las diferentes cepas a nivel subdérmico , el grupo inoculado con cepas mucoides manifiesta necrosis del tejido, mientras que el grupo inoculado con cepas no mucoides no presenta lesiones⁹. Estos experimentos demuestran que la cápsula evita la fagocitosis, demostrando que la cápsula es el principal factor de virulencia del EGA¹⁰

Proteína M

La estructura básica y las propiedades biológicas de la proteína fueron explicadas hace más tres décadas por Fischetti,¹¹ quien pudo conocer la estructura química de la proteína y demostró que su constaba de dos cadenas de polipéptidos enrollados en forma de alfa hélice que se encontraba anclada en la membrana celular, atravesaba la pared celular y aparecía en la superficie en forma de fibrillas, que a su vez presentaban cuatro regiones diferentes denominadas A B C y D y que cada una presentaba tamaño y secuencia de aminoácidos diferentes unas de las otras. Además de las dos cadenas polipeptídicas también poseen grupo C (carboxi) Terminal, el cuál se encuentra al final de la molécula (región D), y es una zona donde la secuencias de aminoácidos se conserva en todas las cepas de EGA; es conocida entonces como zona de conservación. El grupo N (amino) terminal finaliza en el ambiente externo a la bacteria, presenta una serie de 11 aminoácidos los cuales son distintos en las diferentes cepas, constituyendo la llamada zona hipervariable (región A) de la molécula, que le dan las características antigénicas que uso Lancefield para la clasificación en grupos de los estreptococos.

Con el uso de la biología molecular hoy se conoce el gen que codifica la proteína M (*emm*)

por lo que se han logrado secuenciar hasta el momento 124 genotipos diferentes de la misma, lo que ha extendido la clasificación tradicional de Lancefield¹². Otro logro importante es poder realizar asociaciones epidemiológicas entre los diferentes genotipos de proteína M y patologías específicas, como los subtipos M1 y M3, que se asocian con las infecciones del tipo invasivo como se demostró en un estudio en Europa¹³. De igual forma se le ha dado seguimiento al subtipo M18 como causante de Fiebre Reumática en los Estados Unidos en las dos últimas décadas.

Funcionalmente la presencia del gen *emm* le da propiedades antifagocitarias al EGA, el cual es un mecanismo de virulencia y sobrevivencia en los tejidos. Las cepas que no expresaban el gen *emm*, no evitaban la fagocitosis y eran destruidos por el sistema inmune, al adicionarle el gen comenzaban a mostrar resistencia a la fagocitosis¹⁵.

La proteína M se divide en dos clases, la de tipo I y de tipo II, esta se hace de acuerdo a la reacción que presenten frente a los anticuerpos (anti proteína M Mab 10B6) los cuáles están dirigidos contra región C de la proteína. Se conoce que las proteínas M de clase I contienen un epítipo en la superficie de membrana el cuál reacciona con el anticuerpo anti proteína M, mientras que en la de clase II este epítipo no está presente¹⁶. La proteína M de clase I, tiene Factor de Opacidad (FO) negativo, mientras que las de clase II son Factor de Opacidad (FO) positivo.

Se han documentado algunas secuencias de proteínas en otros grupos de estreptococo C y G que presentan secuencia de nucleótidos muy semejantes al genotipo M6 de la proteína M, en pacientes con enfermedades invasivas como las que produce el EGA

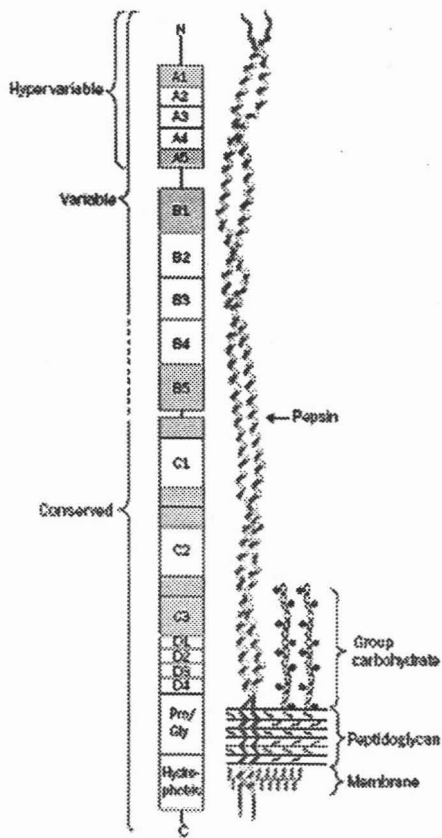


Figura 2

Representación de la proteína M genotipo M6 en donde se observan las dos cadenas polipeptídicas, los grupos C 8 Carboxi) y N (amino) terminales , se especifica los grupos y las regiones conservadas y variables. Ref 5.

Productos extracelulares de Virulencia:

Los factores de virulencia extracelulares del EGA son muy parecidos en las enfermedades invasivas Fascitis Necrotizante y Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico. Estos factores son exotoxinas pirógenas conocidas como A, B y C , factor mitogénico (Exotoxina F), el Superantígeno Estreptocócico (SSA), y los superantígenos recientemente reportados Spe G Spe H Spe J , SmeZ, Sme Z-2.. Todas las exotoxinas actúan como superantígeno, las cuales interactúan con el Complejo de Histocompatibilidad Tipo II (MHC por sus siglas en inglés) y con la región V β de los receptores de los linfocitos T que activa la respuesta no específica de los linfocitos T activando la producción de citoquinas e interleucinas.

Las exotoxinas son semejantes las unas de las otras , excepto la Spe B , pesan aproximadamente 25 K Da y contienen diferentes receptores para la célula T, de ahí su nombre TCR; de igual forma poseen receptores para MHC tipo II . Cada exotoxina tiene una zona de unión al Zinc , y estas a su vez median la unión de ellas con los MHC clase II

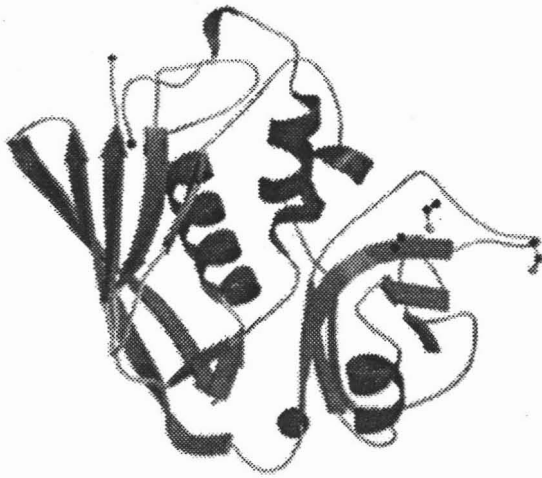


Fig 3. Representación de la Exotoxina pirógena A, Spe A, donde cabe destacar la presencia del grupo Zn (círculo azul) Ref . 5

Los superantígenos son potentes inmunoestimuladores capaces de unirse simultáneamente a los MHC clase II y a los TCR, esto da como resultado activación de un gran número de células T expresando específicamente dos subconjuntos de V beta de las células T. La activación del superantígeno de las células T induce un incremento en la secreción de citocinas específicas como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF \alpha$), interleucina 1β , mediadores de la célula T como interleucina 2 e interferón γ . La secreción desenfrenada de estos inmunomoduladores, puede activar las cascadas del complemento, coagulación y fibrinolítica, resultando en hipotensión y falla orgánica múltiple características de SCTE.

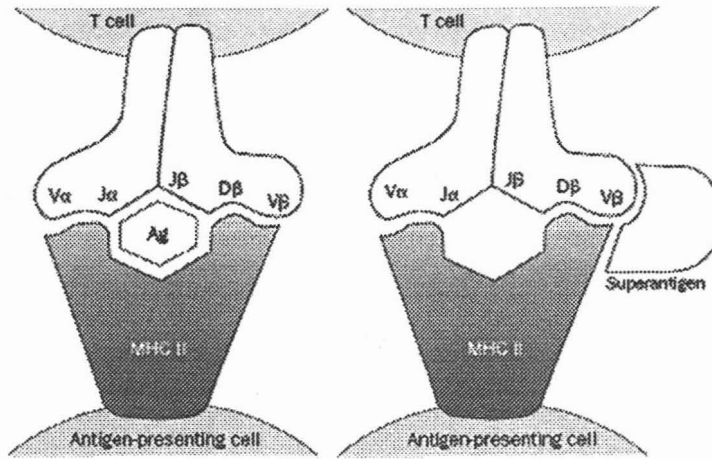


Fig 4: Diferencia entre un antígeno y un superantígeno , donde se nota como este ultimo no necesita ser presentado a la célula T como en el caso de los antígenos. Ref. 18.

La exotoxina pirógena B (Spe B) es una cisterna proteasa, la cual es secretada como cimógeno de 40 K Da , el gen que la codifica está presente prácticamente en todas las cepas de EGA. Aunque inicialmente se pensaba que actuaba como un superantígeno, hoy día se sabe que solamente tiene propiedades de proteasa. Se ha demostrado su importancia en la patogenia del SCTE al evidenciar su participación en funciones biológicas como son ruptura de las inmunoglobulinas humanas, ruptura de la vitronectina y ruptura de la fibronectina además de la generación de péptidos biológicamente activos como la interleucina I , cininas e histamina¹⁹ Se han documentado anticuerpos contra la Spe B en infecciones no invasivas mientras que en las infecciones fatales la presencia de estos anticuerpos es baja, lo cual indicaría cierta protección y se podría utilizar en la fabricación de una vacuna contra el EGA²⁰

La C5 peptidasa (Scp A) es otra enzima proteolítica que se localiza en la superficie del EGA, actúa inhibiendo la quimiotaxis y la proteína C5a del complemento. Este evento evita la llegada de células fagocíticas al sitio de la infección. Existe otra proteína la cual ha sido únicamente identificada en el genotipo M1 llamada Estreptococo inhibidora del complemento mediante lisis, (Sic) la cual se pega al sitio de inserción de C5b-C7 evitando la destrucción de la bacteria.^{5,10}

El EGA produce tres proteínas: la Estreptokinasa, enolasa y la gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa, que se unen al plasminógeno en unos receptores plenamente identificados y que le ayudan a atravesar los tejidos, las dos últimas se encuentran en la superficie de la bacteria mientras que la estreptokinasa es extracelular²¹.

Genoma del Estreptococo del Grupo A

Hasta el momento se han descrito completamente los genomas de tres tipos de EGA, los de M1 , M2 y M18 , los cuales están asociados con diferentes tipos de patologías (Invasivas y No invasivas) . El tamaño reportado en los tres tipos de genomas es 1.85 y 1.9 Mb, con la característica de que presenta similitudes en el 90% de la secuencia de nucleótidos. Existen 6 ARN mensajeros y entre 1752 y 1895 marcos de lecturas abiertos (ORF por sus siglas en inglés) siendo similares casi el 70 % en los tres genomas, cada séropipo tiene una subclase de ORF de 100 a 200 pb las cuales son únicos para cada uno. El cromosoma de los tres genomas contiene genes que codifican para la cisteína proteasa (Spe B) para Estreptolisina O (SLO) y la Estreptolisina L (SLL) y el *has* para el ácido hialurónico y la región hipervariable de la proteína M. Lo que se ha demostrado es que la presencia de fagos y secuencias de inserción contribuyen mucha a la

virulencia del EGA ya que son capaces de realizar transmisión horizontal de los genes que codifican exotoxinas²²

Regulación Genética de la Trascrición de los Factores de Virulencia

Hasta el momento se han descrito tres reguladores transcripcionales en el EGA,

- 1- *Mga*, (gen regulador múltiple) que se encarga de regular la expresión de la proteína M (*emm*), del Factor de Opacidad (*sof*) de la C5 peptidasa (*Spc A*), de las proteínas similares a la M (*enn*, *mrp fcR*)
- 2- *CsrRS* que se encarga de la síntesis de la cápsula
- 3- *Cov RS* el cual codifica muchas de las exotoxinas producidas por el EGA²³.

Mga es un gen muy influenciado por las condiciones ambientales ya que tiene la capacidad de autorregularse. La producción se incrementa ante el aumento de las concentraciones de Dióxido de Carbono. Existe otra proteína de adherencia llamado F, la cual es producida al captar bajas concentraciones de Oxígeno, esta proteína no es codificada por el *Mga*.²⁴

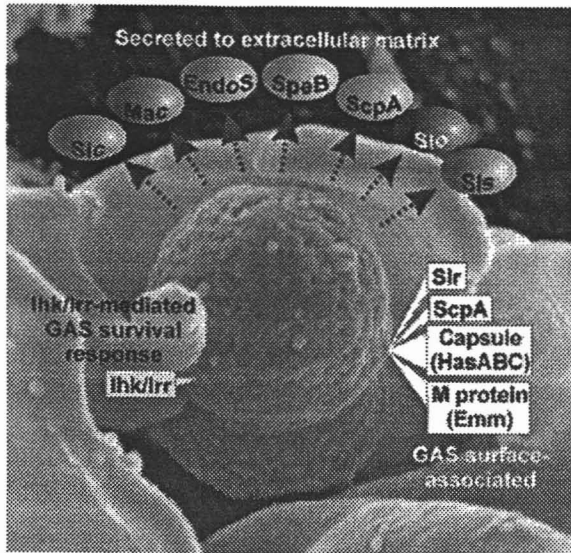


Fig. 5: Topología del EGA . Proteínas secretadas en la matriz extracelular (óvalos).

En los cuadros, sustancias de la superficie molecular que tienen propiedades antifagocíticas. Ref. 25

Mecanismos de Defensa del Huésped

La integridad morfológica de la superficie corporal es una línea eficaz de defensa, la piel intacta es una barrera mecánica contra la invasión de microorganismos. De igual forma el aparato respiratorio por medio de los filtros como los cilios y el moco en donde se encuentra gran cantidad de anticuerpos, el tubo digestivo el cual se defiende con el pH ácido del estomago, y la capa mucosa que lo recubre en la mayoría de su trayecto; todos estos mecanismo están diseñados para evitar la invasión de los microorganismo al interior del cuerpo humano.

Los leucocitos humanos polimorfonucleares son la primera línea de defensa del organismo ante la invasión de microorganismos como bacterias y hongos, esta es innata y no es menester que haya estado en contacto previamente con los agentes infecciosos para reconocer y atacar a germen invasor. La muerte de la bacteria la logran los neutrofilos activando un sistema de oxidación, la fagocitosis de la bacteria activa una oxidasa NADPH dependiente para producir un superóxido, el cual es convertido rápidamente en una especie de reactivo óxido (ROS por sus siglas en inglés) como peróxido de hidrógeno y ácido hipoclorhídrico los cuales acidifican el fagosoma, al mismo tiempo el contenido granular del citoplasma del neutrofilo que contiene enzimas proteolíticas como eleastasa y catepsina entre otras, son vertidas en el fagosoma. Estos mecanismos son altamente eficientes para eliminar agentes infeccioso y evitar su diseminación por el cuerpo humano.

El sistema del complemento consiste en una serie de 20 proteínas que interactúa en forma ordena a manera de cascada, puede ser activado por tres vías, la clásica a través de la proteína C reactiva , por los componentes de la superficie de los microorganismo (vía alternativa) y por vía de la

manosa , que se da por la interacción con los receptores de la superficie celular C1R y C1S. La activación del complejo ayuda a la lisis bacteriana pero también desempeña papeles importantes en la fagocitosis, la producción de citocinas y quimiocinas, atrae a los leucocitos al sitio de la infección.

La fibronectina es una glicoproteína de alto peso molecular hallada en el plasma y en las superficies celulares que desempeña un papel central en la adhesión intercelular, la adhesión célula-membrana basal, la estabilización del coagulo, la migración de los fibroblastos y la función de los macrófagos

FISIOPATOLOGÍA

Antes que el microorganismo pueda causar enfermedad en el humano tiene que atravesar la superficie cutánea, donde tiene que competir con los microorganismos de la flora normal además evadir las sustancias microbicidas y fuerzas electrostáticas de la piel y mucosas, como se comento antes. Los mecanismos mediante los cuales el EGA se adhiere y luego invaden al cuerpo humano son complejos y varían entre las diferentes cepas y dependen de la información genética de cada especie. Los primeros mecanismos son: Adhesión, internalización y colonización.

Adhesión: Al menos 17 sustancias han sido documentadas que intervienen en este primer mecanismo de ataque, pero las más estudiadas son: El ácido lipoteicoico (LTA) la proteína M y las proteínas fijadoras de fibronectina.

El LTA es una molécula con propiedades anfipáticas, la cual fue catalogada como adhesina al demostrar, que reacciona con las moléculas de superficie de las células epiteliales humanas, a través de cargas negativas del poliglicerol fosfato. La mitad de los lípidos del LTA se proyectan hacia afuera de la bacteria e interactúan con los sitios de unión de la fibronectina.²⁶

Se considera que el LTA es responsable de sólo 60 % de la adhesión, lo cual implica que deben haber otras adhesinas, que colaboren en este primer paso de la patogenicidad del EGA , lo cual fue evidenciado en estudios que demostraron por lo menos otras 11 sustancias, entre ellas la proteína M, las proteínas de unión de la fibronectina, el factor de opacidad , participan en la adhesión²⁷.

La función de la proteína M en la adhesión ha sido muy controvertida pero estudios moleculares en las proteínas de la superficie celular evidencia su papel al unirse a los receptores de keratocitos, los CD 46 a manera de cofactor²⁸.

Las proteínas de unión a la fibronectina conocidas hasta hoy son: La proteína FI llamada también como la proteína SbFI, la proteína SbFII, la proteína FBP54, y la proteína F2, la acción principal de estas proteínas de adhesión es poder expresarse en ambientes ricos en oxígeno como es la superficie de la piel, en donde las otras moléculas de adhesión no pueden hacerlo ya que necesitan ambientes anaerobios para realizar esta acción.

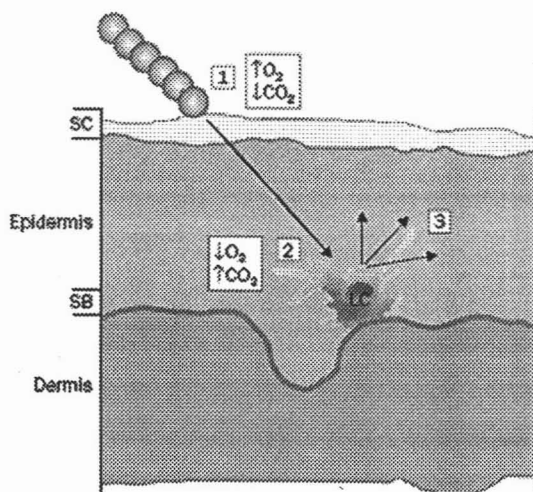


Figura 6

Representación del mecanismo de adhesión en donde el EGA encuentra condiciones difíciles para su ingreso a los tejidos profundos, pero mediante a las adhesinas explicadas en el texto logra vencer los obstáculos e ingresar.

Ref.5

Colonización: Cuando la bacteria logra internarse inicia el proceso de colonización mediada por la presencia de la proteína M que encuentra un medio anaeróbico donde ejerce sus funciones antifagocíticas descritas anteriormente, de igual forma las proteínas de unión a la fibronectina favorecen el desarrollo de las bacterias en los tejidos profundos evitando la acción de los factores de defensa, neutrofilos y complemento.

Internalización: Aunque el EGA se conoce como un patógeno extracelular se ha logrado demostrar su presencia dentro de células del huésped humano en donde se protege de la acción de antibióticos, los cuales no pueden penetrar dentro de las células eucarióticas. La internalización también le sirve para evadir la acción de los anticuerpos humorales, se podría decir que las usan a manera de santuarios las células de huésped, los mecanismos para realizar estas penetraciones están mediadas por las proteínas M y proteínas F.

Bien es conocido que el EGA causa una variedad de enfermedades tanto invasivas como no invasivas, pero quizás la más letal es el Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico (SCTE) que cursa con colapso vascular y falla orgánica múltiple.

La proteína M es reconocida como el principal factor de virulencia por sus múltiples acciones para eludir la fagocitosis por parte de los leucocitos, además tiene la capacidad de producir las exotoxinas A (SpeA) B (SpeB) y C (speC) estas inducen la fiebre y el rash.

También producen citocinas, la SpeA y la Spe C que tienen propiedades de superantígenos que elevan la actividad a las células T de un 5% por un antígeno hasta un 25%, lo cual se traduce en una producción masiva de citocinas, las cuales median en las manifestaciones del choque y la necrosis de los tejidos.

El EGA produce la Estreptolisina O que se encarga de las secreciones de más citocinas. Otra molécula producida por el EGA es el superantígeno estreptocócico (SSA) que se encarga de dañar el sistema metabólico de las células huésped³⁰

La SpeA y la Estreptolisina O estimulan a los monocitos humanos para que produzcan el factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interleucina 1β . La administración de anti factores de necrosis tumoral mejora la supervivencia de los pacientes con SCTE, demostrando el papel importante del TNF α en las manifestaciones clínicas de los pacientes³¹.

Recientemente un estudio ha demostrado un nuevo papel de la proteína M en la fisiopatología del SCTE, que es quizás el más importante de todos los descritos. Los investigadores del estudio muestran que la proteína M es secretada desde la superficie celular y forma una molécula fuerte que se une al fibrinógeno que se encuentra circulando en la sangre. Los receptores para el fibrinógeno en los leucocitos y las plaquetas pertenecen a la familia de las integrinas, que en la circulación sanguínea no se pueden unir al fibrinógeno por tener una baja afinidad por ser esta una proteína monomérica, al unirse el fibrinógeno con la proteína M el agregado sí puede unirse a los receptores, logrando activar a los polimorfonucleares con gran producción de enzimas proteolíticas y glucolíticas además de productos tóxicos del metabolismo del oxígeno, esta respuesta exagerada va encaminada a destruir al patógeno invasor, pero no tiene control y

también daña a los tejidos del huésped, manifestándose a nivel de la superficie con la clásica tríada de la inflamación : dolor, rubor y calor, pero cuando el encuentro de los leucocitos y el complejo fibrinógeno-proteína M se da en el torrente sanguíneo el endotelio vascular es el órgano que sufre la agresión, originando extravasación de líquidos y coagulación intravascular los cuales causan daños en los diferentes órganos. Si la respuesta es exagerada se manifiesta con hipotensión y colapso vascular.

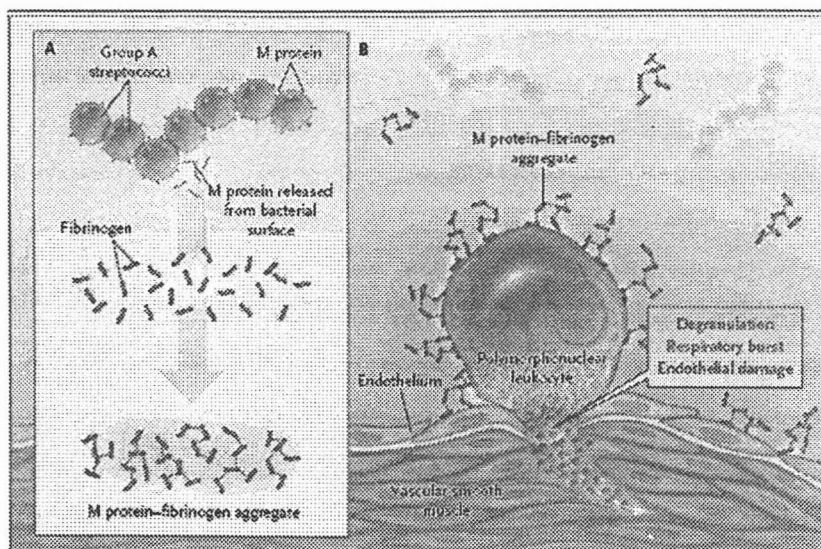


Fig. 7

Representación de la fisiopatología del SCTE comentada en el texto. Ref.33

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Factores de Riesgos:

En las infecciones invasivas por EGA , se han documentado algunos factores de riesgos de acuerdo a la edad de los pacientes.

En los niños el factor de riesgo que más se asocia a las infecciones invasivas por el EGA es la varicela³⁴

En el grupo de 18 a 44 años de edad el factor principal es la infección por VIH, lo que sugiere que el estado de inmunosupresión es un condicionante para este tipo de afección, además del uso de drogas ilegales intravenosa ya que la mayoría de las veces las agujas pueden llevar el EGA.

En el grupo de los pacientes mayores los factores de riesgos son : la diabetes mellitus tipo 2 , el cáncer, el uso de cortocosteroides y las afecciones cardiacas, las tres primeras patologías se infieren que la disfunción de la inmunidad para el desarrollo de la infección invasiva, hasta el momento no se conoce la razón por la cual las enfermedades cardiacas predisponen a infecciones invasivas por EGA.

En muchos casos se han encontrados asociaciones a tabaquismo y uso de medicamentos tipo AINES , pero estos no cumplen los requisitos epidemiológicos para que sea catalogado como factores de riesgo³⁵.

Cuadro clínico:

El síntoma inicial en la mayoría de los cuadros de SCTE es el dolor, el cual es abrufo y severo precediendo muchos signos clínicos. Por lo general el dolor se inicia en alguna de las extremidades pero también puede presentarse a nivel abdominal, incluso simulando cuadro de peritonitis, enfermedad pélvica inflamatoria, infarto miocárdico, neumonía ó pericarditis de acuerdo al sitio e entrada del microorganismo. Un 20 % de

los pacientes pueden presentar cuadro similar a una influenza, con nauseas, mialgias, vómitos y malestar general.

La fiebre es el signo clínico que se presenta primero en la mayoría de los casos, aunque los pacientes en estado de choque presentan hipotermia. La afección del SNC se presenta en el 55% de los pacientes, siendo muy variados que pueden ir desde la confusión hasta el coma. En las extremidades pueden existir datos de edema y eritema, un signo de mal pronóstico es la aparición de vesículas ó bulas de color violáceos o azulado, en un 20 % de los casos no hay compromiso de tejidos blandos los síntomas pueden ser de endoftalmitis, peritonitis, miositis, peri hepatitis ó signos de sepsis severa.

Al momento de admisión el 50% de los pacientes tiene presión arterial normal pero en el curso de 4 horas entran en choque. En el 10 % de los casos es posible observar un rash parecido al de la escarlatina.³⁶

Hallazgos de Laboratorio:

En admisión el compromiso renal es demostrado con la presencia de hemoglobinuria y aumento hasta de 2,5 veces sus valores normales, en el 40 % de los casos el compromiso renal preceder a la hipotensión y el choque, los niveles elevados de la creatin-cinasa nos indican compromisos de los tejidos profundos. La hipoalbuminemia es asociada con hipocalcemia , referente a su biometría hemática, la leucocitosis no es muy importante, pero si la presencia de formas inmaduras ó bandas reportadas por encima del 40 %. Los hemocultivos son positivos hasta en un 60 %. En la evolución clínica se demuestra compromiso de diferentes sistemas como el hepático con alteración en las transaminasas , sistema hematológico con prolongación de los tiempos de coagulación y trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO

En el año de 1993 el Grupo de Trabajo de Infecciones Estreptocócicas Severas publicaron los criterios para definir como caso de SCTE los siguientes criterios:

A- Aislamiento del EGA

- 1- Desde un sitio estéril
- 2- Desde un sitio no estéril

B- Signos Clínicos de Severidad

- 1- Hipotensión
- 2- Compromiso en la clínica ó en las pruebas de laboratorio de por lo menos dos de los siguientes:
 - a) Daño renal
 - b) Alteración hepática
 - c) Coagulopatía
 - d) Síndrome de dificultad respiratoria
 - e) Eritema ó rash
 - f) Necrosis de tejidos blando.

Caso definido: A1 + B (1+2)

Caso probable. A2 + B (1+2)

TRATAMIENTO:

La base del tratamiento es el manejo con antibióticos, aunado a la terapia de apoyo y al desbridamiento quirúrgico. Existen muchos antibióticos disponibles pero el manejo se hace con altas dosis de penicilina y altas dosis de clindamicina, la razón para esta elección es la actividad bactericida de la penicilina contra el EGA (que hasta la fecha no hay reportes de resistencia) y la buena penetración de la clindamicina a los tejidos, además a la inhibición de la expresión de exotoxinas de la bacteria por parte de este antimicrobiano³⁸

CONCLUSIONES :

El número de casos de Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico se ha venido incrementando en los últimos años, la evolución del cuadro clínico es muy rápido y el pronóstico malo a pesar del manejo en unidades de cuidados intensivos.

La aclaración de la fisiopatología en los estudios recientes nos deben poner en alerta, por que cada vez el grupo en riesgo es mayor, por el avance de patologías como el VIH en el grupo de adultos jóvenes y los de las enfermedades crónicas propias del envejecimiento de la población en general.

De todas maneras al lograr entender como se produce dicha enfermedad se dan las bases para trabajar en busca de medicamentos que bloqueen la unión de la proteína M con el fibrinógeno para minimizar el daño por la exagerada respuesta de los sistemas de inmunidad.

BIBLIOGRAFÍA

1- **Bisno A, Stevens D.** Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practical of Infection Diseases. 5 Ed. Churchill Livingstone.2000 USA. 2101-2016.

2-**Cone, L., D. R. Woodard, P. M. Schlievert, and G. S. Tomory.** 1987. Clinical and bacteriologic observations of a toxic-shock like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. N. Engl. J. Med. **317**:146-149.

3-**Stevens, D. L., M. H. Tanner, J. Winship, R. Swarts, K. M. Ries, P. M.Schlievert, and E. Kaplan.** 1989. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N.Engl. J. Med. **321**:1-8.

4- **Working Group on Severe Streptococcal Infections.** 1993. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. JAMA **269**:390-391.

5- **A L Bisno, M O Brito, and C M Collins .** 2003 .Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis; **3**: 191-200

6- **Lancefield, R. C.** 1928. The antigenic complex of *Streptococcus hemolyticus*. Demonstration of a type-specific substance in extracts of *Streptococcus hemolyticus*. J. Exp. Med. **47**:9-1

7- **Ashbaugh CD, Alberti S, Wessels M.** 1998. Molecular analysis of the capsule gene region of Group A Streptococcus: the *has* AB genes are sufficient for capsule expression *J Bacteriol*; **180**: 4955–59.

8- **Wessels MR, Moses AE, Goldberg JB, DiCesare TJ.** 1991. Hyaluronic acid capsule is a virulence factor for mucoid group A streptococci. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88**: 8317–21.

9- **Schrager, H. M., J. G. Rheinwald, and M. R. Wessels.** 1996. Hyaluronic acid capsule and the role of streptococcal entry into keratinocytes in invasive skin infection. *J. Clin. Investig.* **98**:1954–1958.

10- **Cunningham M.** 2000. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections.. *Clin.Microbiol.Rev.* **13**:(3) 470-511

11- **Fischetti, V. A.** 1989. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior. *Clin. Microbiol. Rev.* **2**:285–314.

12- **Facklam RF, Martin DR, Lovgren M, et al.** 2002. Extension of the Lancefield classification for group A streptococci by addition of 22 new M protein gene sequence types from clinical isolates: emm103 to emm124. *Clin Infect Dis*; **34**: 28–38.

13- **Bart J. , Vlamincx E. Mascini J.** 2003. Site-Specific Manifestations of Invasive Group A Streptococcal Disease: Type Distribution and Corresponding Patterns of Virulence Determinants. *J.Clin Microbiol*; **41**: 4942-4949

14-O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, et al. 2002 Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995–1999. *Clin Infect Dis*; **35**: 268–76.

15-Perez-Casal, J., M. G. Caparon, and J. R. Scott. 1992. Introduction of the *emm6* gene into an *emm*-deleted strain of *Streptococcus pyogenes* restores its ability to resist phagocytosis. *Res. Microbiol.* **143**:549–558.

16-Bessen, D., K. F. Jones, and V. A. Fischetti. 1989. Evidence for two distinct classes of streptococcal M protein and their relationship to rheumatic fever. *J. Exp. Med.* **169**:269–283.

17-Simpson, W. J., J. C. Robbins, and P. P. Cleary. 1987. Evidence for group A-related M protein genes in human but not animal-associated group G streptococcal pathogens. *Microb. Pathog.* **3**:339–350.

18-Manders SM. 1998. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol*; **39**: 383–98.

19-Collin M, Olsen A. 2001.Effect of SpeB and EndoS from *Streptococcus pyogenes* on human immunoglobulins. *Infect Immun*; **69**: 7187–89.

20-Holm, S. E., A. Norrby, A. M. Bergholm, and M. Norgren. 1992. Aspects of pathogenesis of serious group A streptococcal infections in Sweden, 1988–1989. *J. Infect. Dis.* **166**:31–37.

21-Boyle, M. D. P., and R. Lottenberg. 1997. Plasminogen activation by invasive human pathogens. *Thromb. Haemostasis* **77**:1–10.

22-Wagner PL, Waldor MK. 2002. Bacteriophage control of bacterial virulence. *Infect Immun*; **70**: 3985–93.

23-Levin JC, Wessels MR. 1998 Identification of *csrR/csrS*, a genetic locus that regulates hyaluronic acid capsule synthesis in group A *Streptococcus*. *Mol Microbiol*; **30**: 209–19.

24-Fogg GC, Gibson CM, Caparon MG. 1994. The identification of *rofA*, a positive-acting regulatory component of *prtF* expression: use of an m-gammadelta-based shuttle mutagenesis strategy in *Streptococcus pyogenes*. *Mol Microbiol*; **11**: 671–84.

25. J.M. Voyich et al 2004 *Streptococcus pyogenes* and human neutrophils: a paradigm for evasion of innate host defense by bacterial pathogens. *Microbes and Infectio*; **6**: 1117–1123

26-Beachey, E. H., and I. Ofek. 1976. Epithelial cell binding of group A streptococci by lipoteichoic acid on fimbriae denuded of M protein. *J. Exp. Med.* **143**:759–771.

27-Hasty, D. L., I. Ofek, H. S. Courtney, and R. J. Doyle. 1992. Multiple adhesins of streptococci. *Infect. Immun.* **60**:2147–2152.

28-Hanski E, Caparon. 1992. M. Protein F, a fibronectina binding protein, is an adhesin of the group A streptococcus *Streptococcus pyogenes*. *Proc Natl AcadSci USA*; **89**: 6172–76.

29-Gibson C, Fogg G, Okada N. 1995.Regulation of host cell recognition in *Streptococcus pyogenes*. *Dev Biol Stand*; **85**: 137- 44.

30-Kevin L. Born W. Cohen M. 2002.Fulminant Infection and Toxic Shock Syndrome Caused by *Streptococcus Pyogenes* *J. of Emerg. Med*, **22**,(49) 357–366,

31-Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP, et al .1996. Group A streptococcal bacteremia: the role of tumor necrosis factor in shock and organ failure. *J Infect Dis*;173: 619–26.

32-Herwald H, Cramer H, Morgelin M, et al. 2004. M protein, a classical bacterial virulence determinant, forms complexes with fibrinogen that induce vascular leakage. *Cell*;116:367-79.

33- Erick J. Brown. 2004. The Molecular Basis of Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *N Engl J Med*. 350(20); 2093-2094

34-Peterson CL, Vugia DJ, Meyers HB. 1996.Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*;15:151-6.

35- Factor S, Levine O. SchwartzB. 2003. Invasive Group A Streptococcal Disease: Risk Factors for Adults. *Emer Inf. Dis*; 9, (8) 970-977.

36-Stevens DL.1992. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis*; 14: 2-13.

37-Working Group on Severe Streptococcal Infections. 1993. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. *JAMA*; 269: 390-1.

38- Tanaka M, Hasegawa T, Okamoto A, 2005. Effect of Antibiotics on Group A Streptococcus Exoprotein Production Analyzed by Two-Dimensional Gel Electrophoresis *AAC*.49.1.88-96