



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN

**“INCIDENCIA DE *Streptococcus pyogenes*,  
MECANISMOS DE PATOGENICIDAD EN  
INFECCIONES RESPIRATORIAS EN LOS ÚLTIMOS  
4 AÑOS Y TRATAMIENTO”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :**

**ANA PATRICIA ESCORZA MENESES**

ASESOR: M. en F.C. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE  
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Incidencia de Streptococcus pyogenes, mecanismos de  
Patogenicidad en infecciones respiratorias en los  
últimos 4 años y tratamiento  
que presenta la pasante: Ana Patricia Escorza Meneses  
con número de cuenta: 09056972-4 para obtener el título de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 11 de Mayo de 2007.

PRESIDENTE MVZ. Gerardo Cruz Jiménez

VOCAL MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

SECRETARIO Dr. Andrés Romero Rojas

PRIMER SUPLENTE MFC. Cecilia Hernández Barba

SEGUNDO SUPLENTE MC. Ana Laura Vázquez Martínez

---

DEDICATORIAS:

◆ A MIS PADRES

Y

◆ A MIS HERMANOS

---

## AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a **Dios** el don de servir a mis semejantes mediante ésta profesión.

Agradezco a mi **Mamá** Anita por brindarme su apoyo y comprensión a lo largo de mi carrera profesional y del desarrollo de ésta tesis. A mis **hermanos** Pepe y Juan Carlos por su apoyo y confianza. **GRACIAS**.

A mi **asesora** M. en FC María Eugenia Posada Galarza por la excelente dirección de ésta tesis. Por todo el apoyo y confianza que me ha brindado durante el tiempo de realización de ésta tesis. Con gran admiración y respeto **GRACIAS**.

A mis **profesores** por todas sus enseñanzas durante mi formación profesional. **GRACIAS**.

A mis **compañeros** de generación por hacer de los cinco años de carrera una experiencia inolvidable.

A mis compañeros y sobre todo a mis **amigos** Alex, Alejandra, Danny, y Kenneth, por su compañía y valiosa amistad en el trabajo, y su apoyo para llevar a cabo éste trabajo. **GRACIAS**

A todas las personas que hicieron posible ésta tesis. **GRACIAS**.

***"Todos los días Dios nos da un momento en que es posible  
cambiar todo lo que nos hace infelices. El instante mágico es el momento  
en que un sí o un no pueden cambiar toda nuestra existencia."***

**Paulo Coelho.**

1. INTRODUCCION.....	1
2. OBJETIVOS	
2.1 OBJETIVO GENERAL .....	2
2.2 OBJETIVO PARTICULAR .....	2
3. GENERALIDADES	
3.1 CARACTERISTICAS DEL GENERO <i>Streptococcus</i> .....	3
3.2 CARACTERISTICAS DEL <i>Streptococcus pyogenes</i> .....	8
3.3 PATOLOGÍAS RELACIONADAS .....	16
3.4 FRECUENCIA .....	26
3.5 MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANOS PARA <i>Streptococcus pyogenes</i> BETA HEMOLÍTICO GRUPO A .....	29
3.5.1 <i>Streptococcus pyogenes</i> RESISTENTE A MACROLIDOS .....	40
3.5.2 UNA ALTERNATIVA PARA HACERLE FRENTE A LA RESISTENCIA BACTERIANA : LAS ESTREPTOGRAMINAS .....	41
3.6 MANEJO TERAPEUTICO DE <i>Streptococcus PYOGENES</i> . .....	43
3.6.1 TERAPIA ANTIMICROBIANA .....	58
3.6.2 ANTIBIOTERAPIA PARA FARINGITIS POR <i>Streptococcus</i> <i>pyogenes</i> GRUPO A. ....	64
3.6.3 FARINGOAMIGDALITIS AGUDA. PAPEL DE LA TELITROMICINA. ....	65
4. METODOLOGÍA .....	67
4.1 TOMA DE MUESTRA .....	68
4.2 CULTIVO .....	69
4.3 ANTIBIOGRAMA .....	72
4.4 DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL EXUDADO FARINGEO .....	73
5. RESULTADOS .....	74
6. ANALISIS DE RESULTADOS .....	86
7. CONCLUSIONES .....	89
8. ANEXOS .....	90
9. BIBLIOGRAFIA .....	95

---

Tabla 1. Casos de faringitis.....	26
Tabla 2. Estudio de Frecuencia y Prevalencia teórico.....	27
Tabla 3. Estadísticas epidemiológicas de faringitis.....	28
Tabla 4. Espectro de actividad de las Penicilinas.....	50
Tabla 4.1 Espectro de actividad de cefalosporinas y cefamicinas.....	51
Tabla 4.2. Otros antibióticos $\beta$ -láctamicos.....	52
Tabla 4.3 Aminoglucósidosy Aminociclitolos.....	54
Tabla 4.4 Macrólidos, Lincosamidas, Tetraciclinas.....	55
Tabla 4.5 Quinolonas.....	56
Tabla 5. Vías de excreción de los antibióticos.....	61
Tabla 6. Antibioterapia y tiempo de tratamiento para faringitis.....	63
Tabla 7. Datos experimentales de faríngeos por año.....	74
Tabla 8. Resultados por mes de Exudados faríngeos.....	75
Tabla 9. Cultivos normales, <i>Streptococcus pyogenes</i> , otros.....	77
Tabla 10. Cultivos positivos de <i>Streptococcus pyogenes</i> por edad.....	81
Tabla 11. Cultivos positivos de <i>Streptococcus pyogenes</i> por sexo.....	82
Tabla 12. % teórico y experimental de <i>Streptococcus pyogenes</i> .....	83
Tabla 12.1 Incidencia por año de <i>Streptococcus pyogenes</i> .....	83
Tabla 13. Sensibilidad y Resistencia a antibióticos.....	85

---

Cuadro 1. <i>Streptococcus pyogenes</i> , hemolíticos y su grupo serológico.....	4
Cuadro 2. <i>Streptococcus</i> beta hemolíticos.....	6
Cuadro 3. Epidemiología.....	9
Cuadro 4. Clasificación de las faringitis.....	16
Cuadro 5. Criterios clínicos y analíticos a considerar en el diagnóstico presuntivo de la faringoamigdalitis aguda.....	18
Cuadro 6. Clasificación de antibióticos.....	45



---

Figura 1. Factores de virulencia.....	9
Figura 2. Esquema de <i>Streptococcus pyogenes</i> mostrando algunos elementos estructurales externos.....	10
Figura 3. Principales determinantes antigénicos.....	11
Figura 4. Aparición, incremento y diseminación de la resistencia bacteriana.....	33
Figura 5. Mecanismos de resistencia de algunas bacterias Gram positivas mediante la síntesis de $\beta$ -lactamasas.....	35
Figura 6. Acción de la cloranfenicol-acetil-transferasa.....	36
Figura 7. Resumen de los mecanismos mencionados.....	39
Figura 8. Medio de transporte Stuart.....	68
Figura 9. Método de estría cruzada.....	69

---

Foto 1. Tipos de hemólisis.....	7
Foto 2. Muestra de exudado faríngeo a 24 hrs. de sembrado.....	70
Foto 3. Beta hemólisis en picaduras sobre la colonia en agar sangre.....	70
Foto 4. Prueba de bacitracina.....	71
Foto 5. Prueba de bacitracina.....	71
Foto 6. Antibiograma sensible a Penicilina.....	72
Foto 7. Antibiograma resistente a Penicilina.....	72
Foto 8. Taxo A positivo.....	93
Foto 9. Prueba de PYR.....	94

---

Gráfica 1. Cultivos por año y No. de cultivos positivos a <i>St. pyogenes</i> .....	74
Gráfica 2. Cultivos por mes por año.....	76
Gráfica 3. Cultivos año 2002.....	77
Gráfica 4. Cultivos año 2003.....	78
Gráfica 5. Cultivos año 2004.....	78
Gráfica 6. Cultivos año 2005.....	79
Gráfica 7. Cultivos año 2006.....	80
Gráfica 8. Cultivos por edad.....	81
Gráfica 9. Cultivos por sexo.....	82
Gráfica 10. Sensible y Resistencia a antibióticos.....	85

## 1. INTRODUCCIÓN

El aparato respiratorio está formado por una serie de conductos llamados bronquios, por los que circula el aire, y los alvéolos. En él se distinguen dos grandes territorios: a) **tracto respiratorio superior**, compuesto por las fosas nasales, la trompa de Eustaquio, la faringe y la laringe y b) **tracto respiratorio inferior**.

Las infecciones del tracto respiratorio son las más frecuentes de la comunidad y el primer motivo de consulta médica. La faringoamigdalitis aguda, probablemente es la patología infecciosa más frecuente en atención primaria. Su incidencia aumenta en los meses de invierno e inicio de la primavera. Afecta a los menores de 2 años y pacientes entre 2 y 18 años. La etiología más frecuente es la vírica, principalmente virus respiratorios. La etiología bacteriana es menos frecuente, principalmente por *Streptococo beta hemolítico del grupo A*, responsable de 5 % al 15 % del total de casos de adultos. Las faringitis bacterianas agudas son menos frecuentes, pero tienen mucha importancia en cuanto a su manejo puesto que su identificación y tratamiento temprano pueden prevenir la aparición de complicaciones generales como fiebre reumática y glomerulonefritis post estreptocócica y locales como adenitis supurativas, abscesos cervicales. Aquí revisaremos las infecciones de la faringe, en muestras de exudado faríngeo, en una población de pacientes en un laboratorio clínico privado para saber la incidencia de *Streptococcus pyogenes*.

Se tomará en cuenta que síntomas presentaba el paciente al momento de tomar la muestra, ya que este es un punto muy importante, si la toma no se realiza bien, o en la zona que debe de ser, no se recuperara el microorganismo. La importancia de una buena toma de exudado faríngeo, facilitara la recuperación de *Streptococcus pyogenes*. Así como los medios en los que se sembrará, utilizando medios de enriquecimiento, selectivos, como agar sangre de carnero al 5 %, agar Chocolate principalmente para su aislamiento, la presencia de hemólisis beta, pruebas de identificación como: tinción de Gram, para conocer la morfología, prueba de catalasa, Prueba de oxidasa, prueba de bacitracina o equipo automatizado y su antibiograma para saber el tratamiento.

Se hará el estudio estadístico en el período 2002-2006 en muestras de exudado faríngeo, para saber la incidencia de *Streptococcus pyogenes*. Estudiar como afecta sus factores de virulencia en pacientes que no se les ha detectado a tiempo, y sus secuelas en niños, jóvenes e incluso adultos. Por medio de la sensibilidad a los antibióticos, conocer la resistencia y sensibilidad a varios antibióticos, para dicho microorganismo, para dar un tratamiento correcto al paciente y tratar la infección para evitar que se haga resistente la bacteria a los antibióticos de rutina.

---

## 2.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer la incidencia de faringitis por *Streptococcus pyogenes* grupo A, mediante su aislamiento e identificación de muestras de exudado faríngeo para conocer la importancia que tiene este microorganismo en infecciones respiratorias.

## 2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- ◆ Aislar el *Streptococcus pyogenes* grupo A de muestras de exudado faríngeo
- ◆ Calcular la incidencia de este microorganismo en dichas muestras.
- ◆ Destacar la importancia que éste microorganismo tiene como patógeno, productor de faringitis.
- ◆ Precisar el tratamiento de elección para faringitis por *Streptococcus pyogenes* Grupo A.

### 3. GENERALIDADES

#### 3.1 CARACTERISTICAS DEL GENERO *Streptococcus*

En los esquemas taxonómicos tradicionales los *Streptococcus* pertenecen a la familia *Streptococcaceae*. <sup>1</sup>

Los *Streptococcus* están formadas por bacterias esféricas u ovoides que crecen en pares o cadenas de longitud variable. La mayoría son anaerobios facultativos, en realidad, algunas cepas se desarrollan mejor en condiciones de anaerobiosis con metabolismo fermentativo en el que producen ácido láctico o fórmico, etanol y CO<sub>2</sub>. Muchos aislamientos también son estimulados por el aumento de CO<sub>2</sub>. Son Gram positivos, no formadores de esporas, catalasa negativo, oxidasa negativos porque carece de enzima citocromo, inmóvil. Crecimiento óptimo a 37 °C. Cuando se cultivan en medios líquidos los miembros del género *Streptococcus* se presentan en cadenas largas (o en cadenas de diplococos). Algunas especies forman parte de la "biota normal" del hombre y otras se relacionan con amigdalitis, celulitis, erisipela, faringitis, rinitis, pioderma, escarlatina, neumonía, caries, meningitis, infecciones en vías urinarias y de heridas, además de las secuelas no supurativas como la fiebre reumática, y la glomerulonefritis. <sup>2 3</sup>

La composición de la pared celular de los estreptococos es similar a la de otras bacterias Gram positivas y está compuesta fundamentalmente de peptidoglicano, en el cual se encuentran embebidos una variedad de hidratos de carbono, ácidos teicoicos y lipoproteínas.

#### CLASIFICACION.

Desde hace tiempo se ha impuesto la necesidad de una clasificación de *Streptococcus* en razón de su diversidad. A medida que ha aumentado los conocimientos, se han sucedido diversas clasificaciones fundadas en cuatro tipos de criterios:

- |                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| a)Propiedades hemolíticas | b)Propiedades bioquímicas |
| c)Pruebas serológicas     | d)Análisis genético       |

#### PROPIEDADES HEMOLITICAS:

Brown en 1919 hizo una clasificación con base en las propiedades hemolíticas (cuadro 1) en medio de gelosa sangre. En 1933 Parker demostró la hemólisis en la superficie del medio, su investigación se realizó por siembra de la cepa en gelosa sangre al 5 %. Se emplea sangre de caballo, borrego, conejo o sangre humana; el agar no debe contener glucosa, ni peptona de levaduras ya que su presencia inhibe parcialmente la hemólisis y debe efectuarse el vaciado en pequeños espesores para permitir una mejor observación. La lectura se efectúa a las 24 - 48 horas de incubación a 37 °C. <sup>4</sup>

CUADRO 1. *Streptococcus* ( Piógenos Y Hemolíticos y su grupo Serológico)

	Especie	Grupo
Estreptococos piógenos	<i>Streptococcus pyogenes</i>	A
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	B
	<i>Streptococcus equi</i>	C
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	No establecida
	<i>Streptococcus iniae</i>	No establecida
Clasificación incierta	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	C

Son posibles tres aspectos según la cepa:

**α-** Hemólisis: Lisis parcial de los eritrocitos que rodean una colonia, que produce un cambio de color gris-verdoso o amarronado del medio de cultivo.

**β-** Hemólisis: Lisis completa de los glóbulos rojos que rodean una colonia, que produce la eliminación total de de la sangre (halo transparente) del medio de cultivo.

**γ-** Hemólisis: Ausencia de hemólisis y, en consecuencia, ninguna alteración del color del medio que rodea a una colonia. Los microorganismos que no producen hemólisis se denominan habitualmente "no hemolíticos". 2 4 (ver foto 1 )

#### PROPIEDADES BIOQUIMICAS:

En 1937 Sherman, clasificó a los *Streptococcus* en cuatro grupos: piógenos, viridans, láctico y enterococo; en 1978 Jones dividió al género en siete grupos que designó: piógeno, neumococo, bucal, fecal, láctico, anaerobio y otros estreptococos. Hardie en 1986 adoptó esta clasificación a excepción de que incluye al neumococo en el grupo piógeno.

#### PROPIEDADES SEROLOGICAS.

Algunas especies de *Streptococcus* se pueden clasificar serológicamente en función de los antígenos de hidratos de carbono no superficiales. El trabajo pionero de Rebeca Lancefield estableció el sistema de agrupación de Lancefield para los *Streptococcus* betahemolíticos (CUADRO 2). Los antígenos detectados por el sistema de agrupación de Lancefield son polisacáridos de pared celular (como en los *Streptococcus* grupos A, B, C, F y G) o son ácidos lipoteicoicos de pared celular (*Streptococcus* grupo D y especies de *Enterococcus*). Otros *Streptococcus* en particular los miembros del grupo viridans, no poseen ninguno de los antígenos de pared celular de Lancefield.

---

El polisacárido denominado polisacárido C o sustancia C, cuya estructura química varía de una especie a otra.

Se conoce en parte la naturaleza bioquímica de esta sustancia C específica de grupo, su caracterización no se ha realizado por análisis químico sino por métodos serológicos utilizados en la práctica. Estas sustancias no son antígenos completos, son haptenos con los cuales es posible preparar antisueros cuyos anticuerpos reaccionan específicamente con el polisacárido correspondiente. Estos antisueros, así mismo permiten la determinación del grupo serológico de una cepa aislada.

La técnica empleada no es una reacción de aglutinación, hay que obtener el polisacárido por rotura de células bacterianas y realizar una reacción de precipitación entre el extracto obtenido y el antisuero

Los métodos conocidos para extracción de polisacárido son el de Lancefield en el cual se utiliza ácido clorhídrico al 0.2 N en NaCl al 0.85 % sobre un sedimento que se hierve, se centrifuga y el sobrenadante se neutraliza con NaOH

El método por extracción con formamida, basado en agregar al paquete celular 0.1 mL de formamida y calentar a 150 ° C en baño de aceite.

También puede utilizarse extracción por autoclave con ácido nitroso. Los equipos comerciales disponibles para la clasificación de *Streptococcus* detectan los antígenos con técnicas de extracción enzimática y coaglutinación o aglutinación de partículas de látex.

Aunque el sistema de agrupación de Lancefield se utilizó para la identificación inicialmente de *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico, algunas cepas hemolíticas y no hemolíticas, también contienen antígeno específico de grupo. Se destaca entre éstos los estreptococos del grupo D incluyendo los denominados Enterococos, como un grupo por separado.

Estos microorganismos se han asociado a veces con infecciones humanas en especial infecciones en tejidos necróticos.



## ANALISIS GENETICO.

Los estreptococos que carecen de antígeno de grupo reconocible son identificados por características fenotípicas (reacciones de fermentación, producción de enzimas) y por hibridación del DNA.

CUADRO 2. *Streptococcus* BETA HEMOLITICOS.

Grupo de Lancefield	Tamaño colonial	Especie
A	Grande	<i>S. pyógenes</i>
A	Pequeño	Grupo " <i>S. milleri</i> "
B		<i>S. agalactiae</i>
C	Grande	<i>S. equi</i>
		<i>S. equisimiles</i>
		<i>S. zooepidermicus</i>
E	Pequeño	<i>S. milleri</i>
F	Pequeño	Grupo <i>S. milleri</i>
G	Grande	Grupo <i>S. milleri</i>
G	Pequeño	Grupo <i>S. milleri</i>

## MORFOLOGIA COLONIAL.

Presenta tres tipos de colonias: mucoides, mate y brillante, las primeras las forman cepas que producen cápsula grande, la abundancia de ácido hialurónico da a las colonias un aspecto húmedo resplandeciente. Las colonias mate se deben a la deshidratación de colonias mucoides; las colonias brillantes son producidas por bacterias pequeñas que no sintetizan ácido. 4

FOTO 1. Imagen de los tres los tres tipos de hemólisis provocado por *Streptococcus pyogenes*



## 3.2 CARACTERÍSTICAS DE *Streptococcus pyogenes*.

### CARACTERES MICROBIOLÓGICOS:

*Streptococcus pyogenes* también de denomina *Streptococcus* del grupo A se presenta microscópicamente como células esféricas u ovoides de 0.6 - 1.0  $\mu\text{m}$  de diámetro y se agrupa en pares o cadenas de longitud variable en muestras clínicas, o cuando crece en medios líquidos enriquecidos con suero o sangre. Son, al igual que el resto de los estreptococos, Gram positivos, inmóviles, no formadores de esporas, catalasa negativo, aerobios y anaerobios facultativos. *Streptococcus* del grupo A es exigente desde el punto de vista nutricional, requiriendo medios complejos enriquecidos con sangre para su desarrollo óptimo. *Streptococcus pyogenes* da lugar a colonias blancas o grises, de 1 a 2 mm de diámetro, rodeadas de zonas de lisis completa de los eritrocitos presentes en el medio de cultivo (hemólisis tipo  $\beta$ ), aunque es posible, en raras ocasiones, aislar cepas que no expresen la hemolisina en la superficie. Algunas cepas, las que producen en grandes cantidades ácido hialurónico capsular, crecen con la apariencia de una gota de agua en la placa, pero esto ocurre también de forma excepcional. Por lo general, las cepas menos mucosas asumen un aspecto arrugado denominado mate, mientras que las colonias pequeñas y opacas que carecen de cápsula y proteína M detectable se denominan brillantes. <sup>2 5</sup>

*Streptococcus pyogenes* es incapaz de oxidar azúcares y posee un metabolismo fermentativo de la glucosa y otros carbohidratos formando ácido láctico, aunque nunca gas. Produce además leucina-aminopeptidasa (LAP) y pirrolidonil-arilamidasa (PYR). Esta última característica rara vez es compartida por otros miembros de su mismo género. Además, es uniformemente sensible a la bacitracina.

### PATOGENICIDAD:

*Streptococcus pyogenes* se puede encontrar en el tracto respiratorio sin causar enfermedad (portadores asintomáticos), en especial niños, aunque habitualmente lo consideraremos un patógeno humano. (Ver cuadro 3)

Se ha identificado un gran número de constituyentes somáticos y productos extracelulares en la bacteria que en ocasiones actúan como factores de virulencia. <sup>6</sup>

## CUADRO 3. EPIDEMIOLOGIA.

MICROORGANISMO	HABITAT (RESERVORIO)	MODO DE TRANSMISION
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Habita la piel y las vías respiratorias superiores de los seres humanos. No se considera parte de la flora normal, pero puede existir el estado de portador nasal, faríngeo y, a veces, en la mucosa anal. Su presencia en las muestras casi siempre se considera clínicamente importante.	De persona a persona por contacto directo con Mucosas o secreciones, o por gotitas contaminadas producidas por la tos o estornudos Una vez expuesto, el receptor puede colonizarse, con desarrollo posterior de infección.

También la infección se produce por transmisión de persona a persona a través de secreciones respiratorias, generalmente por contacto estrecho con un portador asintomático.

## FACTORES DE VIRULENCIA. COMPONENTES CELULARES

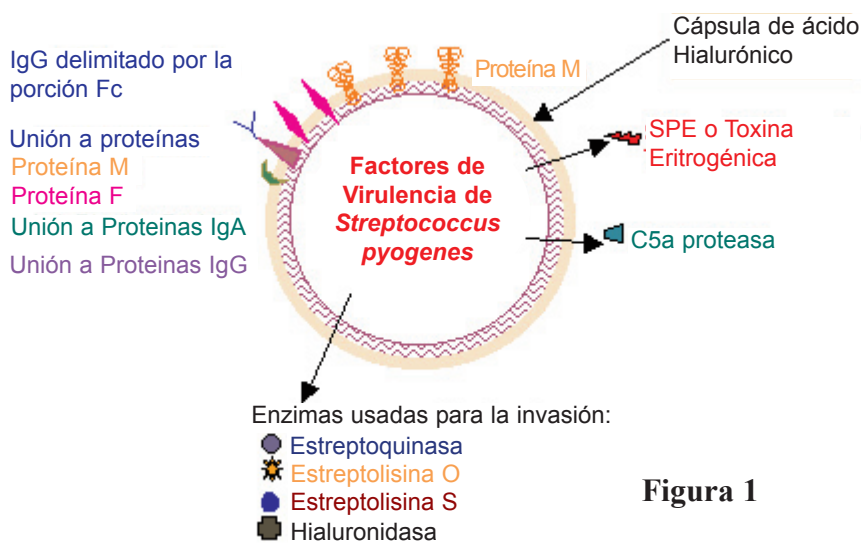


Figura 1

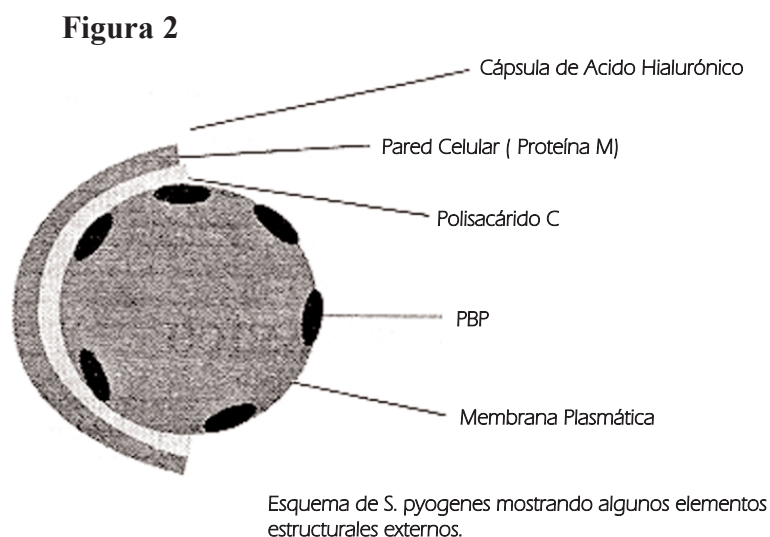
Los mecanismos de virulencia de los *Streptococcus* beta hemolíticos grupo A (**Figura 1**) son los más estudiados. El principal antígeno de pared celular del grupo A es un polisacárido complejo que consiste en L-ramnosa y N-acetil-D-glucosamina, en relación 2:1. El antígeno se encuentra unido en forma covalente al peptidoglicano. El papel del antígeno agrupante de pared como factor de virulencia no se conoce, aunque el material de peptidoglicano tiene actividad biológica por sí mismo, como, inducción de fiebre, necrosis dérmica y cardíaca en animales, lisis de eritrocitos y plaquetas, y aumento de la resistencia inespecífica. 1

La cápsula es la capa más superficial que envuelve al microorganismo y está compuesta por ácido hialurónico. Químicamente, este material capsular es indistinguible de la sustancia fundamental del tejido.

La cápsula es la capa más superficial que envuelve al microorganismo y está compuesta por ácido hialurónico. Químicamente, este material capsular es indistinguible de la sustancia fundamental del tejido.

do conectivo, lo que puede explicar la carencia de inmunogenicidad de esta sustancia en el huésped infectado. La cápsula se demuestra en la fase logarítmica de crecimiento bacteriano en los medios líquidos, pero en la fase estacionaria es disuelta por la hialuronidasa sintetizada por el *Streptococcus*.

Se encuentra en los microorganismos solamente cuando están cursando enfermedad en el huésped. Es un factor de virulencia que dificulta la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos del huésped. La cápsula de ácido hialurónico previene la opsonización del microorganismo; por consiguiente es un determinante de virulencia. (Figura 2)<sup>2</sup>



## ANTIGENO GRUPO ESPECIFICO C

Este antígeno, química y antigénicamente diferente para cada grupo, se conoce como antígeno carbohidrato C y forma parte de la pared celular, es insoluble y puede extraerse por varios métodos, se utiliza para identificar al *Streptococcus*. El carbohidrato C constituye aproximadamente el 10 % del peso del microorganismo. Esta constituido por un dímero de ramnosa y N-acetilglucosamina. <sup>4</sup>

El mucopéptido (peptidoglicano) que le confiere rigidez a la pared, al cual se unen proteínas, carbohidratos y lipoproteínas. Sus componentes tienen carácter antigénico y pueden contribuir a la patogenicidad.

## PROTEINA M

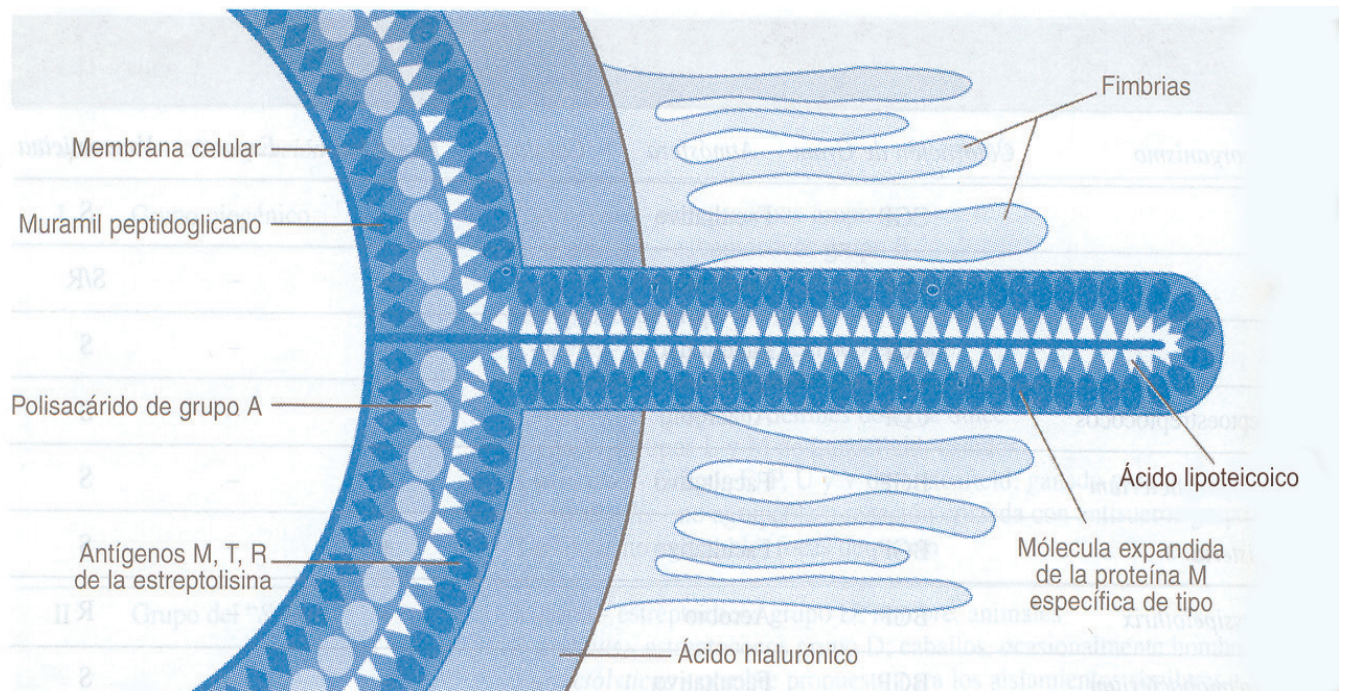
El principal factor de virulencia de los *Streptococcus* del grupo A es un antígeno de superficie denominado **PROTEINA M**. Está distribuida en las fimbrias o pelos en toda la superficie de la pared celular, estable a los ácidos y al calor, y sensible a la tripsina. La proteína M se encuentra fijada a la membrana celular, se extiende a través de la capa de peptidoglicano y se proyecta por fuera de la superficie de la célula bacteriana (figura 3). Las cepas ricas en proteína M son resistentes a la fagocitosis y



muerte intracelular por parte de las células polimorfonucleares; las células que carecen de proteína M demostrable son fácilmente fagocitadas y muertas. Existen en la actualidad más de 80 serotipos reconocidos de proteína M y la inmunidad frente a las infecciones estreptocócicas grupo A es específica de tipo M. Sin embargo, gracias a las técnicas moleculares han sido identificadas actualmente cerca de 200 variantes de esta proteína. La tipificación M se realiza habitualmente con extractos ácidos en caliente de estreptococos del grupo A. 1

### Figura 3.

PRINCIPALES DETERMINANTES ANTIGENICOS CONOCIDOS DE LA SUPERFICIE DE LOS ESTREPTOCOCCUS CAPSULADOS, VIRULENTOS, GRUPO A



La inmunidad adquirida contra la infección estreptocócica está basada en el desarrollo de anticuerpos opsonizantes dirigidos contra la porción antifagocítica de la molécula de proteína M. Tal inmunidad es tipo-específica y permanece por varios años, tal vez indefinidamente. Se ha demostrado en algunos casos protección cruzada por anticuerpos de un serotipo contra organismos de un serotipo heterólogo.

La proteína M es una macromolécula filamentosa que se encuentra como un dímero estable con una estructura alfa helicoidal.

En el huésped no inmune, la proteína M ejerce su efecto antifagocítico al inhibir la activación

de la vía alterna del complemento en la superficie celular. Este efecto es mediado en parte por la habilidad de la proteína M de precipitar fibrinógeno directamente en la superficie bacteriana. El efecto anti-fagocítico es anulado en presencia de concentraciones adecuadas de anticuerpos tipo-específicos<sup>2</sup>

Debido a que los anticuerpos protectores contra la infección por estreptococos grupo A son específicos para el tipo M, la proteína M ha sido el centro de la investigación de vacunas durante muchos años. Los antígenos M están presentes en la pared celular en forma de dímeros  $\alpha$ -helicoidales, con una porción terminal NH<sub>2</sub>, altamente variable y una porción terminal COOH más conservada. Los epitopes inmunodominantes responsables de la variabilidad M, y por lo tanto de la inmunidad específica de tipo, residen en la porción terminal NH<sub>2</sub> de la molécula.

Mientras que la región carboxilo-terminal se encuentra anclada a la membrana, la región amino terminal se extiende hacia la superficie, en forma de un dímero alfa helicoidal, dando la apariencia de "fibrillas". La proteína M está formada por 4 unidades de repetición (A-D), donde la variación de la unidad A (localizada en la región amino-terminal) es la más importante debido a que en ella se encuentra la especificidad de serotipo; protege a la bacteria de la fagocitosis al unirse al factor H (proteína reguladora del complemento) y fibrinógeno, y favorece la degradación del factor del complemento C3b. La respuesta inmune hacia la proteína M es un arma de dos filos para el huésped, ya que por una parte induce la producción de anticuerpos protectores que promueven la fagocitosis. Sin embargo, estos anticuerpos pueden reaccionar con estructuras localizadas en los tejidos del huésped.

**DAÑO EN EL HOSPEDERO:** La proteína M comparte homología estructural con la miosina cardiaca y otras moléculas alfa helicoidal super enrolladas tal como la tropomiosina, keratina y laminina, por lo que se ha sugerido que esta homología es la responsable de los hallazgos patológicos en la carditis reumática aguda. <sup>1</sup>

**El Factor de opacificación del suero (o factor de opacidad FO),** es otro antígeno estrechamente asociado a la molécula de proteína M. Este factor es una alfa proteínasa que es detectada por su propiedad de opacificar el suero de caballo. No todas las cepas de *Streptococcus pyogenes* del grupo A, tipificables por la proteína M poseen este factor. El FO es antigénico y tipo-específico, es decir que su habilidad para opacificar el suero puede ser inhibida por anticuerpos homólogos y no heterólogos de proteína M. <sup>1 2</sup>

Esta sustancia es importante principalmente por dos razones:

- Es un marcador epidemiológico muy útil que ayuda en la clasificación de los estreptococos cuando no es detectable por el tipo de proteína M.
- La respuesta tipo-específica y no tipo-específica a la proteína M es generalmente más débil des-

---

pués una infección faríngea con FO positivo que con serotipos FO negativos.

### ANTIGENOS T y R.

También poseen antígenos T y R. Los primero son estables al calor y a los ácidos, y pueden estar restringidos a un solo tipo M o presentarse en varios. Ni el antígeno T ni el R se asocian con la virulencia y en la actualidad es raro que se les utilicen los sistemas de tipificación, desde la descripción de la tipificación OF. Son de utilidad para completar la tipificación de *Streptococcus*, especialmente en las cepas no identificables por la proteína M.

### PROTEINA F

La proteína F, no fibrilar, juega un rol crítico en el primer paso de la colonización, que es la adherencia de *Streptococcus* grupo A a la molécula de fibronectina, glucoproteína situada en la superficie de las células epiteliales humanas. El ácido lipoteicoico formado por unidades de poliglicerol fosfato unidas a lípidos podría jugar también un rol en la adherencia, en asociación con proteínas de superficie.

El ácido lipoteicoico (ALP) constituyente también de la pared celular tiene gran afinidad química por las membranas humanas, lo que permite la colonización de la bacteria cuando se fija por medio de ALP a la fibronectina de las células epiteliales de seres humanos; además se ha descrito otras estructuras de la membrana del estreptococo del grupo A que tienen determinantes antigénicos que cruzan con componentes del corazón y del glomérulo renal humano.

La peptidoglicana de este microorganismo cruza antigénicamente con estructuras de otras bacterias y produce en los hospederos reacciones semejantes a las que inducen las endotoxinas de los gramnegativos.

Recientemente se ha descrito una peptidasa unida a la célula que cliva el componente C5 del complemento e inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos *in vitro* e *in vivo*.

### PRODUCTOS EXTRACELULARES.

Durante el desarrollo *in vivo* e *in vitro*, *Streptococcus* grupo A elabora numerosos productos extracelulares, pero solamente un número limitado de ellos han sido bien caracterizados. Algunos poseen carácter antigénico, y la determinación de anticuerpos frente a ellos se utiliza para establecer el diagnóstico de infección estreptocócica reciente.



---

## HEMOLISINAS

Existen dos tipos de hemolisinas elaborada por *Streptococcus pyogenes* que se denomina O y S. La **estreptolisina O** es lábil al oxígeno, antigénica, inhibida por el colesterol y tóxica para una variedad de tipos celulares, entre los que se incluyen leucocitos polimorfonucleares, plaquetas y lisosomas. Además de su efecto lítico sobre los eritrocitos. Debido a su labilidad frente al oxígeno, es la responsable fundamental de la betahemólisis que se observa alrededor de las colonias de estreptococos A que se ven por debajo de la superficie del agar de placas o en las zonas punzadas de agar sangre de carnero de las placas inoculadas. La estreptolisina O es producida por casi todas las cepas de *Streptococcus* grupo A (así como por algunos organismos de los grupos C y G). La determinación de anticuerpos contra la estreptolisina O (título de Antiestreptolisinas O [ASO]) en suero es útil para el diagnóstico de infecciones faríngeas producidas recientemente por estreptococos. La respuesta de ASO después de las infecciones cutáneas es pobre, presumiblemente debido a la inactivación del antígeno por el colesterol presente en la piel.

La **estreptolisina S** es una hemolisina producida por los estreptococos en presencia de suero (de ahí "S") o en presencia de una variedad de otras sustancias tales como albúmina, alfa-lipoproteína, RNA. Es estable frente al oxígeno, no es antigénica y también es tóxica para una variedad de tipos celulares. Tiene la capacidad de dañar la membrana de leucocitos, plaquetas, y organelos subcelulares. No es inactivada por el oxígeno, pero es termolábil. Se encuentra en su mayor parte unida a la célula y puede ser la responsable del efecto leucotóxico de los estreptococos grupo A, como se evidencia por la muerte de cierta proporción de leucocitos que fagocitan a esos estreptococos. La estreptolisina S es activa tanto en la hemólisis superficial como por debajo de la superficie cuando los microorganismos se cultivan en agar sangre de carnero. Así en la superficie es debida primariamente a estreptolisina S, en tanto la hemolisina O exhibe su efecto en la profundidad del agar debajo del desarrollo bacteriano.

Los estreptococos grupo A, segregan, así mismo, varios productos extracelulares; muchos de ellos tienen un papel real o teórico en la virulencia del microorganismo.

Las **exotoxinas estreptocócicas pirógenas (SPE)**, antes conocida como toxina eritrogénica, es responsable del rash de la fiebre escarlatina y también se supone que son las principales determinantes de virulencia en la patogenia del síndrome tóxico estreptocócico similar al shock. Experimentalmente ésta sustancia exhibe una variedad de otras propiedades tóxicas incluyendo pirogenicidad, citotoxicidad, y aumento en la susceptibilidad a los efectos letales de la endotoxina. La producción de toxina está inducida por la presencia de un fago temperado en fase lisogénica. Se cono-

---

cen tres toxinas serológicamente diferentes (A-C), cuyos efectos pueden ser neutralizados por anticuerpos. Se trata de exotoxinas que actúan como superantígenos, es decir, productos que estimulan de modo intenso e inespecífico el sistema inmune 1 7

Muchos productos extracelulares, pueden teóricamente, favorecer la licuefacción del pus y la diseminación de los *Streptococcus pyogenes* a través de los diferentes planos tisulares. Éstos incluyen:

1. Cuatro enzimas antigénicamente distintas que participan en la degradación de DNA (DNAsas A, B, C y D), son de utilidad juntamente con los títulos de ASO, para la demostración serológica de infecciones estreptocócicas pasadas, faríngeas o cutáneas.
2. La hialuronidasa, que degrada enzimáticamente al ácido hialurónico del tejido conectivo; despolimeriza la sustancia fundamental del tejido conectivo, lo que facilita la diseminación del microorganismo con contigüidad.
3. Las estreptoquinasas hidrolizan los coágulos de fibrina y pueden tener un papel en la virulencia al impedir la formación de barreras de fibrina en la periferia de las infecciones estreptocócicas diseminadas. La contribución de estas enzimas y toxinas a la infección es dudosa.

Otros productos extracelulares son: NADAsas, proteínasa, amilasa y esterasa. La mayoría de las sustancias recientemente numeradas son antigénicas y los anticuerpos para cinco de éstos productos han sido usados para serodiagnóstico de infección por *Streptococcus pyogenes*. Ellos son: anti-DNasa, AELO, antihialurodinasa, anti-NADasa y antiestreptoquinasa 1

## 3.3 PATOLOGIAS RELACIONADAS.

Estas se dividen en supurativas:

### INFECCIONES RESPIRATORIAS: FARINGOAMIGDALITIS.

La infección más frecuente que produce es la Faringitis estreptocócica. La faringitis es un proceso inflamatorio difuso de los folículos linfoides de la faringe, con participación de la mucosa y de las estructuras adyacentes. Suelen afectarse zonas tales como las amígdalas (adenoiditis, tonsilitis o amigdalitis), la mucosa nasal (rinitis), la úvula y el paladar blando. En la mayoría de los casos la infección es viral, pero hay una serie de situaciones en donde la participación bacteriana es importante y requiere tratamiento antimicrobiano.

### FARINGITIS AGUDAS

Pueden dividirse en tres grandes apartados: inespecíficas, específicas, y como manifestación de otro proceso sistémico.

**(CUADRO 4).** 8

#### Faringitis agudas inespecíficas.

Son las más frecuentes e incluyen las faringitis catarrales agudas muy eritematosas, "rojas", de etiología preferentemente viral, y las faringoamigdalitis eritematosas supurativas o "blancas", normalmente de origen bacteriano. Los virus son la causa más frecuente de las faringitis rojas, que suelen presentarse en forma de brotes epidémicos preferentemente en los meses fríos y van acompañadas de los síntomas típicos de las viriasis: rinorrea, tos, mialgias, cefalea, y febrícula. Destaca el enrojecimiento de la faringe, centrado sobre todo en las amígdalas palatinas y en los folículos linfoides de la pared posterior, sin exudado.

#### Cuadro 4. Clasificación de las faringitis.

##### AGUDAS:

- Inespecíficas:
  - Rojas
  - Blancas
- Específicas
  - Diftérica
  - Sífilis
  - Herpangina
  - Angina Herpética
  - Mononucleosis
  - Pasteurella*
  - Candidiásica
  - OTRAS
- Manifestaciones de procesos sistémicos

##### CRONICAS

- Hiperplasia amígdala faríngea
- Amigdalitis de repetición.

---

La faringoamigdalitis blanca, o angina folicular, suele ser de origen bacteriano y *Streptococcus pyogenes* es el agente más importante. Clínicamente suele comenzar, después de tres a cinco días de incubación, de forma brusca, sin rinitis previa, con un marcado ascenso térmico (hasta 39 °C), dolor de garganta, cefalea, malestar general, y dolor abdominal. Habitualmente, la pared posterior de la faringe se encuentra edematosa e inflamada y puede hacer un exudado blanco grisáceo sobre las amígdalas. Por lo general los ganglios cervicales anteriores están agrandados y dolorosos al tacto, y en el hemograma aparece una marcada leucocitosis con desviación a la izquierda.

Recientemente se ha vuelto a prestar especial atención a *Streptococcus pyogenes* por aparecer cepas más virulentas, como el serotipo M1, y haber aumentando las complicaciones, aconsejando profundizar en los estudios de patogenicidad y tipificación con fines epidemiológicos.

#### **Faringitis agudas específicas.**

Son manifestaciones faríngeas de infecciones sistémicas. Las principales formas que actualmente tienen interés práctico son:

La herpangina producida por los virus Cosackie A y Echo, con más incidencia en los meses de verano. Los síntomas consisten en fiebre alta (40 °C), intensa odinofagia y disfagia, se observa una faringe eritematosa, sobre todo en los pilares y el velo del paladar y unas típicas vesículas.

No hay que confundir la herpangina con la angina herpética producida por el virus del herpes simple o el virus varicela-zoster. También hay fiebre y odinofagia, se observan pequeñas pápulas que al poco tiempo pasan a vesículas y finalmente se ulceran.

En la mononucleosis infecciosa producida por el virus de Epstein-Barr. La faringitis es un componente típico. Hay fiebre, la mencionada faringitis, hipertrofia de los ganglios linfáticos cervicales y esplenomegalia.

La candidiasis faríngea suele aparecer en enfermos inmunodeprimidos o sometidos a largos tratamientos con antibióticos o en el curso de radioterapia sobre el cuello. Es típico el exudado mucoide blanquizco sobre las amígdalas y la cavidad bucal. Este exudado puede arrancarse fácilmente y deja ver una mucosa enrojecida ligeramente ulcerada. No suele haber fiebre ni adenitis.

#### **Manifestaciones faríngeas de procesos sistémicos no infecciosos.**

Se trata fundamentalmente de inflamaciones de la faringe que aparecen en enfermedades hemáticas, como la agranulocitosis o las leucemias agudas.

### **FARINGITIS CRONICAS**

En general no tienen un carácter infeccioso y detrás de ellas hay un cuadro irritativo crónico: reflujo gastro-faríngeo-laríngeo, irritantes ambientales (productos de limpieza o el ámbito laboral).

Consiste en una sensación de cuerpo extraño, carraspera, prurito y odinofagia al tragar saliva. La intensidad de estos síntomas varía a lo largo de los meses y suele mejorar con las comidas. Dentro de las faringitis crónicas pueden incluirse las llamadas parestesias faríngeas funcionales, con los mismos síntomas subjetivos que los anteriores.

**Cuadro 5.** Criterios clínicos y analíticos a considerar en el diagnóstico presuntivo de faringoamigdalitis aguda

Datos clínicos y analíticos	Viral	Streptococcus pyogenes
Comienzo súbito	No, gradual	Sí
Fiebre	Poco elevada	> 38.5 ° C
Dolor de garganta	No o leve	Sí, moderado-intenso
Cefalea	No o discreta	Sí, especial a niños
Dolor abdominal	No	—
Exudado amigdalario en placas	Sí, escaso no discriminativo	Sí, amarillento, pultáceo no discriminativo
Petequias en paladar	No	Sí, sugestivo
Linfadenopatía cervical anterior	Sí	Sí, blanda y dolorosa, en ángulo mandibular
Náuseas y vómito	No	Sí, especial a niños
Diarrea	Sí	No
Exantema cutáneo	Sí	Sí, escarlatiniforme
Tos	Sí	No
Conjuntivitis	Sí	No
Rinorrea	Sí	No
Vesículas o úlceras en orofaringe	Sí, en infecciones por VHS	No
Leucocitosis	No habitual o leucocitopenia	Sí, desviación izquierda
Linfocitosis	Habitual	No
Linfocitos atípicos	Sí, mononucleosis EBV	No
ASLO	No	Sí, tarda en elevarse

En el (**cuadro 5**) se resume los criterios de la faringitis por *Streptococcus pyogenes* y por virus. **8**

**SINUSITIS Y OTITIS:** Se producen por extensión de la infección faríngea hacia los senos paranasales y el oído. **9**

#### INFECCIONES EN LA PIEL:

**ESCARLATINA:** También conocida con el nombre de fiebre escarlatina. Es una enfermedad que se adquiere al exponerse a una bacteria llamada *Streptococo* beta hemolítico del Grupo A, con una cepa que elabora la exotoxina pirogénica., que actúa probablemente por un fenómeno de hipersensibilidad cutánea (lesionando los capilares), se presenta después de una infección faríngea o cutánea. Se presenta de manera más común en la infancia, y su ataque inicial comprende una erupción o rash que aparece primero en el cuello y pecho, para luego expandirse en forma centrífuga al resto del cuerpo. Típicamente la erupción empieza en forma de pequeñas máculas rojizas, que gradualmente se elevan hasta formar pápulas. La duración del rash habitualmente es de 3 - 5 días durante los cuales la piel tendrá una característica rasposa. Más adelante le seguirá un desvanecimiento del enrojecimiento y una descamación de la piel que se presenta más frecuentemente alrededor de los dedos de manos, pies y de las ingles. El cuadro clínico principal incluye: fiebre alta, vómito, la erupción que ya fue descrita, la descamación, de la piel de las ingles y dedos de manos y pies, aparece enrojecida la conjuntiva, la mucosa bucal, lengua inflamada roja (llamada lengua de frambuesa), en ocasiones son visibles unas líneas rojas muy marcadas por debajo del brazo y de la línea de las ingles, escalofríos, dolor de cabeza y malestar general. **10**

**ERISEPELA:** La erisipela es una inflamación aguda de la piel y los tejidos subcutáneos, con marcada afectación del drenaje linfático. Ocurre clásicamente en las mejillas, afecta cara, extremidades o tronco. Es una infección por estreptococos beta hemolítico, que puede entrar por cualquier alteración de la piel. Se acompaña de síndrome toxiinfeccioso. Su frecuencia a aumentado en los últimos años. Se caracteriza por dolor, malestar general, escalofrío y fiebre moderada. Inicia con una mancha de color rojo brillante, cerca del ángulo de la nariz en la forma clásica. Se disemina para formar un área caliente, lisa, brillante, tensa y muy bien delimitada. La placa es en ocasiones edematosa y puede formar un hoyuelo cuando se oprime suavemente con el dedo. En ocasiones se puede formar vesículas o ampollas. La enfermedad cicatriza sin formación de escara. **11**

**IMPETIGO:** Se trata de una infección superficial contagiosa en la que el agente etiológico que participa es el *Streptococcus pyogenes*. Infección cutánea superficial caracterizada por la aparición de vesículas, de 1 -2 mm, que rápidamente evolucionan a costras de color ambarino, pruriginosas y acompañadas de adenopatías satélites. La localización más frecuente es en las extremidades. *Streptococcus*

---

*pyogenes* grupo A, que causa impétigo, difiere de aquellos que ocasionan faringoamigdalitis, perteneciendo a diferentes serotipos M. 12

**CELULITIS ESTREPTOCOCCICA.** La celulitis es una extensa infección bacteriana de la piel y de los tejidos que se encuentran por debajo de ella. La celulitis puede ser causada por diferentes bacterias: la más común es el *Streptococcus pyogenes*. Éstos se dispersan rápidamente sobre una amplia área porque producen enzimas que impiden que los tejidos limiten la extensión de la infección. Por lo general la celulitis se desarrolla en las piernas. Es una inflamación aguda y extendida de la piel y el tejido subcutáneo que suele aparecer después de que la piel ha resultado dañada, a causa de una lesión, ulceración, pie de atleta o dermatitis. Las zonas de la piel que se hinchan por el líquido (edema) son las más vulnerables. La infección puede extenderse rápidamente e ingresar a los vasos linfáticos y el flujo sanguíneo, tras lo cual puede extenderse por todo el organismo.

Los primeros síntomas son enrojecimiento y dolor en una pequeña superficie de la piel. La piel infectada se calienta y se hincha y puede tener aspecto de piel de naranja. Frecuentemente aparecen pequeños puntos rojos (petequias); rara vez aparecen manchas más grandes provocadas por una hemorragia en la piel (equimosis). Pueden presentarse pequeñas ampollas llenas de líquido (vesículas) o incluso mayores sobre la piel infectada y, en ocasiones, romperse. A medida que la infección se extiende a un área más extensa, los ganglios linfáticos regionales pueden aumentar de tamaño y volverse dolorosos. Los de la ingle pueden resultar afectados por las infecciones de las piernas; los de la axila, por los brazos. Sobre la piel pueden aparecer líneas rojas entre la infección y los ganglios linfáticos cercanos. Una persona con celulitis puede padecer fiebre, escalofríos, aumento del ritmo cardíaco, dolor de cabeza, bajada de la presión arterial y presentar un estado de confusión. En ocasiones estos síntomas aparecen varias horas antes de que se observe nada sobre la piel, aunque en muchos casos no aparecen ninguno de dicho síntomas.

**FASCITIS NECROTIZANTE (GANGRENA ESTREPTOCOCCICA):** Es una infección de las fascias y tejidos subcutáneos profundos, caracterizada por una necrosis rápida y extensa. En forma típica comienza por una lesión traumática, generalmente trivial, en la cual se puede presentar como un área eritematosa, que en un período de 24 - 72 horas tiene una rápida evolución. La inflamación se extiende y se intensifica, la piel se oscurece y se torna púrpura, y aparecen bullas de contenido hemorrágico. Se acompaña frecuentemente de bacteriemia y pueden presentarse abscesos metastáticos. El proceso tiene un curso inexorable a la agravación progresiva a menos que se tomen medidas específicas y rápidas para contenerlo. Las tasas de mortalidad son altas incluso con un tratamiento adecuado.

La piel adquiere una tonalidad violeta, aparecen grandes ampollas llenas de líquido y puede desarrollarse gangrena. Por lo general el enfermo se siente muy débil y tiene fiebre, incrementos del



---

ritmo cardíaco y un deterioro mental que oscila entre la confusión y la pérdida de la consciencia. La presión arterial puede descender debido a la de gran cantidad de líquido que se excreta por la zona infectada.

El manejo adecuado de esta entidad depende de un correcto diagnóstico precoz. El estudio mediante tinción de Gram de exudados serosanguinolentos de las lesiones puede ser útil si revela cocos Gram + en cadena. El diagnóstico diferencial entre celulitis y fascitis necrotizante es crucial, ya que si bien en ambos el tratamiento requerirá de antibióticoterapia el segundo requiere además de tratamiento quirúrgico, extensas debridaciones en algunos casos. 13

**SINDROME DEL SHOCK TOXICO ESTREPTOCOCCICO:** Se han descrito en los últimos años varios casos de síndrome del shock tóxico estreptocócico (TSS), en diferentes áreas del mundo, observándose en primera instancia en adultos y, posteriormente, en niños.

Las cepas de *Streptococcus pyogenes* grupo A que causan TSS se transmiten rápidamente de persona a persona y se observa un alto porcentaje de transmisión a contactos. Se ha encontrado una mayor frecuencia de determinados serotipos M en TSS. Aunque no están aún dilucidados los mecanismos patogénicos, los estudios se enfocan actualmente a las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (SPE). Además de provocar el rash en la escarlatina, las SPE tienen una variedad de efectos biológicos adversos observados en modelos animales, como alteración de diferentes órganos y shock. Se encontró una homología aminoacídica entre las SPE y las Enterotoxinas B y C estafilocócicas.

SPE es un superantígeno, y es un inductor muy potente del factor de necrosis tumoral. Además del serotipo M, otros factores se han encontrado asociados con las cepas de *Streptococcus pyogenes* grupo A responsables del TSS como: calidad y cantidad de SPE y, recientemente, síntesis de una proteasa. Estos y otros elementos son los responsables de la habilidad de estas cepas de invadir rápidamente los tejidos y el torrente circulatorio, y desencadenar la liberación de los factores de la cascada de la inflamación, responsables de la falla multiparenquimatosa.

La clínica puede estar entrelazada con los aspectos de la fascitis necrotizante que a menudo se asocian. Pero lo que lo caracteriza es la rápida evolución al shock precedida de un cuadro leve localizado en un pequeño traumatismo, caracterizado por dolor local, eritema, que evoluciona a lesiones bullosas, acompañado por un síndrome febril. El shock se ve acompañado por fallo agudo de diferentes órganos: daño cerebral severo, insuficiencia renal, distress respiratorio, miocardiopatía tóxica, y disfunción hepática.

Desde el punto de vista del laboratorio, se observa la alteración multiparenquimatosa, y a diferencia del shock de etiología estafilocócica, se encuentran los hemocultivos positivos en un 60 % de los casos.

Actualmente se está investigando también la eficacia de tratamientos que se dirijan al compo-



nente de hospedero en la patogenia de la enfermedad, es decir, interactuando con la respuesta inflamatoria (bloqueo periférico de la acción de interleucinas y el factor de necrosis tumoral).

El síndrome del shock tóxico estreptocócico es más peligroso que el que produce *S. aureus*, se debe a que el microorganismo ocasiona septicemia en forma paralela a la toxemia por la SPE y su pronta letalidad afecta tanto a los internos de los hospitales como a los individuos que integran la comunidad.

1714

Todas estas enfermedades son supurativas debidas a invasividad: como es impétigo, faringoamigdalitis, sinusitis, otitis media, septicemia, endocarditis, artritis.

Por su parte las enfermedades supurativas debidas a toxigenicidad se relacionan con la producción de la exotoxina conocida como SPE, antes llamada toxina eritrogénica (hoy llamada exotoxina pirogénica estreptocócica), debido a que provoca la acumulación de glóbulos rojos en las zonas afectadas, confiriéndole a la piel una coloración rojo escarlata, destacan la erisipela y la fiebre escarlatina. Cabe mencionar que ambos padecimientos curan espontáneamente en 2 a 3 semanas (cuando el enfermo ha producido niveles protectores de anticuerpos -Acs- antitoxina SPE o eritrogénica).

El actual incremento de las enfermedades sistémicas estreptocócicas, se debe en gran parte a la capacidad de las nuevas cepas M1 inv+ de *Streptococcus pyogenes* para ingresar a las células eucariotas; dicha subclona es muy resistente a la penicilina y basa su notable invasividad en la participación de las proteínas M y F, así como en la adquisición de profagos de virulencia. 15

#### Enfermedades no supurativas:

Por lo que respecta a las secuelas no supurativas, éstas reciben tal denominación porque no son producto de procesos inflamatorios - no se detecta material purulento- y también se conocen como padecimientos post-estreptocócicos (porque pueden aparecer aún después de que el microorganismo se ha erradicado) o autoinmunes (ya que las alteraciones son provocadas vía los Acs del propio individuo).

En el caso de la fiebre reumática, la teoría más aceptada establece que varias cepas de *Streptococcus pyogenes* poseen una proteína M superficial que resulta casi indistinguible de otra que se encuentra en algunos tejidos humanos. De esa manera, los Acs dirigidos contra las proteína M (microbiana) también reaccionan indistintamente con las células humanas de las válvulas cardíacas (endocarditis autoinmune) y de las articulaciones (artritis autoinmune), reduciendo su destrucción. La fiebre reumática sólo aparece en 8 a 13 % de los individuos con faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*. 15

**FIEBRE REUMÁTICA:** Es un padecimiento inflamatorio que aparece en sujetos susceptibles a tener una respuesta autoinmune cuando se ponen en contacto con el estreptococo beta hemolítico; afecta principalmente las articulaciones, el tejido celular subcutáneo y el corazón. En este último, puede afectar el pericardio (pericarditis), el miocardio (miocarditis), o el endocardio (endocarditis) por lo que en la fase aguda produce una pancarditis que deja secuelas en las válvulas cardíacas (valvulopatía reumática) en la fase crónica.

El agente etiológico es el estreptococo beta hemolítico del grupo A. En la mayoría de los casos de fiebre reumática existe el antecedente de faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A.

La fiebre reumática es una secuela post-estreptocócica posterior a una infección respiratoria alta debida a *Streptococcus pyogenes*. Esto está apoyado por varios hechos: -hay una relación temporal entre epidemias de infecciones faríngeas por *Streptococcus pyogenes* y epidemias de fiebre reumática:

- la mayoría de pacientes con fiebre reumática tienen un antecedente reciente de faringitis.
- En pacientes con FR se detectan anticuerpos antiestreptocócicos que revelan infección reciente.
- El uso continuo de antimicrobianos profilácticos que disminuyen las faringitis por *Streptococcus pyogenes* recurrentes, se acompaña de una disminución de FR en pacientes con antecedentes de la misma.

Se asocia con determinados serotipos M que se llaman comúnmente "cepas reumatógenas". Estas cepas tienen la característica de no poseer el factor de opacificación (FO) y poseer una gruesa cápsula. La cepa reumatogénica que contienen proteínas M y poderosas cápsulas de ácido hialurónico favorecen la gran virulencia del germen haciéndolo resistente a la fagocitosis. La proteína M estreptocócica podría representar el principal factor desencadenante de la fiebre reumática: los Acs monoclonales anti-miosina humana también reaccionan con péptidos presentes en la proteína M5; existe un 80 % de similitud entre el segmento NT4 de M5 y la miosina cardíaca humana y, además, dicho péptido se encuentra repetido 4 veces más en la M5 que en la proteína humana lo que, junto con alguna falla en el sistema de vigilancia inmunológica, explicaría el extraño origen del proceso autoinmune. Los antígenos del hospedero que podrían resultar en las manifestaciones clínicas de la fiebre reumática son: la miosina, treopomiosina, vimentina, laminina y N-acetil- $\beta$ -D-glucosamina.

Las manifestaciones clínicas aparecen después de 2 a 3 semanas de haberse producido un cuadro infeccioso faringoamigdalino. Los pacientes refieren importante ataque al estado general, presentando astenia, adinamia, anorexia e hipertermia que por lo general no excede los 38 o 38.5 ° C.

Los datos clínicos más representativos son:

**ARTRITIS:** Con artralgia importante, inflamación, enrojecimiento, incapacidad funcional, migratorias y autolimitadas, ya que al desaparecer el brote agudo desaparece la inflamación sin dejar secuelas. Las articulaciones más afectadas son las de mediano calibre (rodillas 75 %, tobillos 50 %, codos y muñecas). Las artralgias y las artritis por lo general afectan más de una articulación al mismo tiempo, presentándose poliartralgias y poliartritis migratorias.

**CARDITIS:** Es la manifestación más grave de la fiebre reumática ya que puede producir desde manifestaciones leves hasta llegar a la muerte del enfermo durante el ataque agudo o dejar secuelas que afectarán posteriormente el funcionamiento del corazón.

La pericarditis se manifiesta por dolor pericárdico, es decir continuo, exacerbado por los movimientos respiratorios, movimientos laterales y de flexión del tronco. Así como con el decúbito dorsal.

La miocarditis provoca insuficiencia cardíaca con taquicardia, ritmo e galope, disnea, hepatomegalia congestiva, plétora yugular y cardiomegalia. Es frecuente encontrar trastornos del ritmo como son: extrasistolia auricular o ventricular y bloqueo aurículoventricular de primer grado que desaparecen al cesar el proceso inflamatorio.

La endocarditis lesiona preferentemente los aparatos valvulares. En orden de frecuencia. La valvulitis afecta a la válvula mitral, aórtica, tricúspide y finalmente la válvula pulmonar.

**COREA:** (Corea de Sydenham) Es consecuencia de ataque al sistema nervioso central, fundamentalmente en el sistema extrapiramidal, manifestándose por movimientos involuntarios, debilidad muscular y trastornos emocionales. Los movimientos son incordiándoseos en miembros superiores y músculos de la cara, lo que ocasiona alteraciones del habla; desaparece durante el sueño, pero pueden presentarse en reposo e interferir con la actividad voluntaria.

**NODULOS SUBCUTANEOS:** Aparecen por lo general después de las primeras semanas de la enfermedad y casi siempre se presentan en pacientes con carditis. Los nódulos subcutáneos llamados también "nódulos de Meynet" se caracterizan por ser firmes e indoloros y presentarse en las superficies de extensión e las articulaciones, son desplazables, con un diámetro que varía de algunos milímetros hasta 1 o 2 centímetros. Duran de 1 a 2 semanas.

**ERITEMA MARGINADO:** Por lo general se presenta en pacientes con carditis. Se caracteriza por manchas redondeadas, confluentes, de borde eritematoso, no pruriginosas. Afecta generalmente al tronco y tienen carácter migratorio.

La duración del ataque reumático fluctúa entre 3 semanas a 6 meses, siempre que no exista una nueva infección estreptocócica que prolongue el cuadro. 16

**GLOMERULONEFRITIS DIFUSA AGUDA:** La GNDA es una afección aguda de los glomérulos renales que está caracterizada anatómo patológicamente por lesiones proliferativas difusas de los glo-

---

mérulos y clínicamente por edema, hipertensión, hematuria macroscópicamente oliguria, falla renal y proteinuria. Es una secuela no supurada de infecciones faríngeas o cutáneas causadas por ciertas cepas de *Streptococcus pyogenes* grupo A llamadas "nefritógenas" que pertenecen a serotipos determinados, como la tipo 12 (asociada con faringitis) y la tipo 49 (asociada con impétigo). Se encuentran en el glomérulo depósitos de Ig G y C3 y sugieren que la formación de complejos inmunes está involucrada en su fisiopatología. Las evidencias recientes manifiestan que uno o más antígenos estreptocócicos, con afinidad por las estructuras glomerulares son "plantados" en el glomérulo durante la fase temprana de la infección estreptocócica, siguiendo 10 a 14 días más tarde una respuesta inmune el huésped, donde los anticuerpos son pegados a los antígenos. El candidato antigénico más probable incluye endostreptosina, proteína asociada con cepas nefritogénicas ( que tienen actividad de estreptoquinasa) y proteínas que se unen a plasmida (un precursor de exotoxina pirógena B).

Las manifestaciones iniciales van desde una hematuria asintomática (un 50 % de casos) y proteinuria leve a una nefritis bien desarrollada con hematuria macroscópica y microscópica (de color coca-cola, parda oscura o francamente hemática), proteinuria, oliguria, edema, hipertensión e insuficiencia renal.

La mayor parte de los niños (85 a 95 %) conservan o recuperan la función renal normal, sobre todo si adquieren la enfermedad durante una infección estreptocócica. En pocas ocasiones, sobre todo esporádicas y en adultos, sólo se produce una recuperación parcial, pudiendo persistir la hematuria o la proteinuria, detectables analíticamente durante años. 1 7 17 18

### 3.4 FRECUENCIA DE FARINGITIS

Los virus causan alrededor del 40 % de casos, seguidos, en orden de frecuencia, por el estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHGA) y, en ocasiones, por los pertenecientes a los grupos C y G, que en conjunto son responsables del 10 - 30 % de casos. La incidencia varía según la época del año, el ambiente epidemiológico y la edad del enfermo. La infección estreptocócica es más frecuente en niños de edad escolar y durante los meses de invierno. <sup>19</sup>

La migración transcontinental y los cambios de virulencia en ciertas cepas de estreptococos de este grupo pudieran potencialmente ocasionar nuevos incrementos en su epidemiología. <sup>20</sup>

La faringitis tiene prevalencia estacional (su incidencia aumenta en los meses de invierno e inicio de la primavera). Así las infecciones faringoamigdalinas generalmente aumentan en frecuencia en meses fríos en los que aumenta la ocurrencia de infecciones por varios virus: influenza (A y B), adenovirus, parainfluenza. <sup>21</sup>

El *Streptococcus pyogenes* (estreptococo Beta hemolítico del grupo A) es la bacteria identificada con mayor frecuencia, pero debe descartarse la posibilidad de infección viral.

Para señalar las particularidades epidémicas en la faringoamigdalitis parece adecuado analizar las mismas en:

- los menores de 2 años
- los pacientes entre 2 y 18 años

En los menores de 2 años la mayoría de los episodios de faringoamigdalitis son de etiología viral. <sup>21 22</sup> En la **TABLA 1** esta la frecuencia de faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHGA)

**TABLA 1. Casos de Faringitis**

AGENTE	HALLAZGO CLINICO CONCOMITANTE	% ESTIMADO
EBHGA	Faringitis - Amigdalitis	15 - 30 %

Es importante destacar, además, algunas particularidades epidemiológicas del EBHGA; especialmente desde la década del 80 a la actualidad.

"Ha presentado aumento de su incidencia como productor de infecciones sistémicas graves.

"Ha presentado comportamiento en forma de brotes relacionados con el reconocimiento de mayor número de casos de fiebre reumática 21

En un estudio realizado en la Ciudad de México con muestras de exudado faríngeo se conoció su frecuencia y prevalencia esta se presenta en la siguiente tabla: 23

**TABLA 2 Estudio de Frecuencia y Prevalencia Teórico**

ESTADO	TOTAL DE MUESTRAS	MUESTRAS POSITIVAS	S. pyogenes	FRECUENCIA %	PREVALENCIA
Distrito Federal	282	101	19	12.9	47.0

Con estos datos podemos comparar con el estudio que estamos realizando, para conocer si esa frecuencia y prevalencia aun continúan o han aumentado o disminuido.

Como podemos ver la faringitis aguda es la enfermedad infecciosa que más visitas provoca al médico. Los estreptococos del grupo A son la causa más frecuente de faringitis aguda, suponiendo del 15 al 30 % de los casos en los niños (entre 2 y 15 años) y entre el 5 % y el 10 % en los adultos. La enfermedad tiene un pico de incidencia en los primeros años de escolarización (entre 2 y 15 es por estreptococo beta hemolítico del grupo A), y es rara en menores de 3 años. En menores de 2 años se ha visto que es más viral que bacteriano por estreptococo beta hemolítico. El mecanismo de contagio es directo a través de secreciones nasales o salivales (ver cuadro 3), favoreciendo las condiciones de hacinamiento su extensión y consiguiente aumento de virulencia por un proceso de selección natural. El estreptococo grupo A con frecuencia coloniza la faringe de los individuos sanos, estimándose que hasta un 20 % de los niños son portadores asintomáticos. En las infecciones no tratadas el microorganismo puede persistir en la faringe y mucosa nasal durante muchas semanas. 24 25 26

La frecuencia entre otros países (Europa, Sudamérica, y otros), se registra entre un 5 y 20 % de casos de faringitis por estreptococo beta hemolítico grupo A. Así, por mencionar algunos, en Estados Unidos, España, y Colombia se presenta las visitas a médicos por infecciones respiratorias, registrando la frecuencia mencionada, por lo que no hay mucha variación entre México y los demás países. 25 26

27 28

A continuación se presenta datos estadísticos de México, de casos de faringitis por *Streptococcus pyogenes* beta hemolítico Grupo A del año 2003-2005, en la siguiente tabla:

**TABLA 3. Estadísticas Epidemiológicas de Faringitis (Casos Teóricos)**

AÑO	No. UBICACIÓN	PADECIMIENTO	No. PACIENTES	PORCENTAJE
2002	—	Infecciones respiratorias agudas	45,028	— (*)
2003	7	Faringitis y amigdalitis estreptocócicas	598,103	1.3 %
2004	15	Faringitis y amigdalitis estreptocócicas	212,465	0.5 %
2005	20	Faringitis y amigdalitis estreptocócicas	12,572	0.03 %

(\*) En el año 2002, no se tienen datos estadísticos de casos por faringitis estreptocócicas, por lo que no se sabe el por ciento ni la cantidad de casos con esta enfermedad, los datos mencionados en la **TABLA 3**, solo indican infecciones respiratorias agudas, por lo que engloba a todas las enfermedades de ese tipo.

Estos datos fueron seleccionados del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Este sistema se integra por todas las instituciones del sector salud y por algunas unidades médicas de la práctica privada, por mencionar algunas: SSA, IMSS, ISSSTE, DIF, PEMEX, SEDENA, SEDEMAR, OTRAS. 29 30 31 32.

## 3.5 MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANOS PARA *Streptococcus pyogenes* beta hemolítico Grupo A

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y

no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.

Factores que han contribuido a su aparición:

- La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos
- La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos.
- El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana **33**

La base del desarrollo de la resistencia bacteriana está en la selección de cepas resistentes que producen ciertas concentraciones de antibiótico. El antibiótico no induce resistencia, solamente selecciona. El antibiótico se convierte en el primer factor de selección.

Luego de la introducción en la clínica de cada nueva droga, es un proceso probablemente inevitable, que en un plazo variable de tiempo, aparezcan variantes resistentes de la bacteria contra la que se pretende luchar con la nueva arma. Esto no implica que, con el uso criterioso y racional de los antimicrobianos, no se pueda limitar al máximo la emergencia de resistencias.

La resistencia de una bacteria no es la misma para todos los miembros de la población. Puede haber variedades con susceptibilidades totalmente diferentes, muy susceptibles, es decir que son eliminadas por bajas concentraciones del antibiótico o muy resistentes, que son muy difíciles de erradicar, aún administrando el antibacteriano en concentraciones elevadas. **34**

La resistencia a los antimicrobianos plantea una amenaza grave y cada vez mayor para la salud pública, siendo un problema creciente en el mundo, que involucra cada día nuevas especies bacterianas y nuevos mecanismos de resistencia.



- 
- Entre los fenómenos de resistencia antimicrobiana descritos figuran como los más importantes:
- Elaboración de enzimas hidrolizantes (la forma más común de resistir a los b-lactámicos, amino-glucósidos y otros).
  - Modificación del sitio de acción o blanco del antimicrobiano (la modificación de un solo aminoácido genera un blanco diferente y así disminuye la afinidad de éste por el antimicrobiano).
  - Disminución de la permeabilidad de la pared celular al ingreso del antimicrobiano (cambios en el diámetro y/o número de porinas pueden bloquear el ingreso del antimicrobiano a la bacteria).
  - Activo eflujo del antimicrobiano hacia el exterior de la célula sin modificaciones.

El problema de resistencia antimicrobiana se hace aún mayor cuando un microorganismo puede presentar más de un mecanismo de resistencia y cuando tiene la facultad de transmitirlo, no sólo a su descendencia, sino también a otras bacterias de su misma o diferente especie, a través de mecanismos de conjugación o transducción. 35

La resistencia puede ser natural o adquirida:

- " **NATURAL:** cuando todos los integrantes de una determinada especie son resistentes.
- " **ADQUIRIDA:** cuando afecta a algunos integrantes de una especie pero no a la totalidad.

La resistencia adquirida es aquella en que el antibacteriano actúa, seleccionando entre microorganismos resistentes y susceptibles. El origen de la resistencia adquirida es genético. El puntapié inicial de la resistencia es una mutación que permite que algún mecanismo bacteriano cambie lo suficiente para que los sistemas que la droga normalmente modifica, no existan más o sean suficientemente distintos como para que el antimicrobiano no pueda actuar. O por la adquisición de éste (plásmidos y otros)

En términos generales, las resistencias no parecieran tan difundidas en bacterias Gram positivas. Las Gram positivas no son capaces de incorporar plásmidos.

La transmisibilidad de los factores de resistencia puede dar lugar a un problema aún mayor: la multi-resistencia. Estos microorganismos no solamente son resistentes a una serie de drogas, sino que esa multi-resistencia sigue siendo transferible, por lo que se transforman en reservorios de resistencia.

Se conoce como resistencia natural a los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionables con el incremento de dosis del antibiótico.

---

Existen otras denominaciones de resistencia como:

- " Resistencia relativa o intermedia: ocurre un incremento gradual de la MIC (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del germen es en este caso dependiente de concentración.
- " Resistencia absoluta: sucede un incremento súbito en la MIC de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual.
- " Seudoresistencia: ocurre una resistencia in vitro pero una gran efectividad in vivo. **33**

### MECANISMOS DE RESISTENCIA:

#### MECANISMOS GENETICOS DE LA RESISTENCIA MICROBIANA

Este tipo de resistencias dan lugar, en general, a cambios estructurales. Los cambios genéticos que explican la resistencia pueden producirse por varios mecanismos que involucran ya sea al DNA cromosomal, como en la mutación, o por la adquisición de material genético extracromosomal, o transducción, transformación o conjugación.

En la mutación son errores, raras, que se producen en el proceso de replicación del ADN, aparecen cambios en el cromosoma que pueden ser debidos al azar o a la influencia de agentes físicos o químicos y de hecho no necesariamente debidos a la exposición al antimicrobiano, como se demuestra por la observación de que muchos microorganismos aislados antes de la aparición de los antibióticos han presentado mutaciones que los han hecho insensibles a los antibióticos luego de que éstos fueron descubiertos. La mayoría de las veces, las mutaciones son escalonadas, lentas, como en el caso de las quinolonas. Esto requiere una mutación a nivel del gene que codifica la producción de una enzima (girasa ADN) que ayuda en el proceso de transcripción de ADN.

En la transducción, un virus bacteriófago transfiere ADN extracromosomal bacteriano incorporado en su cubierta proteica, desde una bacteria insensible a una sensible, la cual adquiere la resistencia y la capacidad de transferirla a su descendencia. **34**

---

Los mecanismos de transferencia de resistencia pueden clasificarse en:

- " Plásmidos
- " Transposones
- " Integrones y casetes genéticos.

**Los plásmidos** son porciones circulares de ADN extracromosómico que puede estar codificado para resistencia a un determinado antibiótico. Cuando codifican resistencias se les denomina plásmidos R. Los plásmidos son autorreplicantes, independientemente del ADN cromosómico. En general codifican características que mejoran los rasgos de supervivencia de las bacterias sin ser imprescindibles para la misma. Puede ser transferidos entre bacterias del mismo, o diferentes géneros. La adquisición de resistencia por parte de la bacteria receptora, por lo tanto, es en un paso. Un plásmido puede ser incorporado por un virus y transferido a otra bacteria. En general se cita como ejemplos a los bacteriófagos. También pueden pasar de una célula a otra por conjugación.

**Transposones:** Son los ya clásicamente conocidos como "genes saltarines". Son cadenas cortas de ADN que saltan de cromosoma a plásmido, en uno u otro sentido, entre plásmidos o entre plásmidos y bacteriófagos. La característica más saliente de este tipo de material es la de integrarse con facilidad a cadenas de ADN diferente del original. A diferencia de los plásmidos, los genes saltarines no son autorreplicantes, deben mantenerse dentro de una estructura autorreplicante para replicarse. Un rasgo central y peligroso de los transposones es la posibilidad de que varios de ellos, codificando resistencias a múltiples drogas, estén incluidos dentro de un mismo plásmido, lo que permite, por transferencia de este último, la adquisición de multirresistencia por parte de la bacteria receptora.

**Integrones y casetes genéticos:** Diferentes de los transposones pero de mecanismos algo parecidos. Se recombinan en un sitio específico y codifican resistencia a un solo antibiótico. Junto con los transposones, son los sistemas que más actúan en la adquisición de resistencias por parte de los plásmidos. Constan de tres regiones, dos invariables y una central variable, que es la que porta el casete. El denominado casete es un elemento que incluye un gene y un sitio recombinante. Se han identificado más de cuarenta casetes y la mayoría porta genes de resistencia. <sup>34 36</sup>

En el proceso de transformación, las bacterias sensibles pueden incorporar ADN del medio ambiente y si éste posee genes que codifican para resistencia, la bacteria se convierte en resistente para uno o más antimicrobianos. El origen del ADN del medio ambiente radicaría en el hecho de que algunas bacterias, en ciertas fases de su crecimiento, son capaces de excretar ADN.

La conjugación es un importante mecanismo de adquisición de resistencia microbiana y consiste en el pasaje de genes (determinantes R) desde una bacteria resistente a una sensible, mediante acoplamiento directo entre las bacterias mediante la formación de un pili sexual. Los factores R pueden contener información para brindar resistencia a varios antimicrobianos a la vez y esto ocurre muy rápidamente, en un solo paso. Para que ocurra la conjugación entre bacterias y la formación del pili sexual, es necesaria la intervención de otro grupo de genes denominado factor de transferencia de la resistencia, sin los cuales no puede realizarse el proceso. El complejo determinante R más el factor de transferencia de la resistencia es conocido como factor R. 34 35 36

Un ejemplo de resistencia bacteriana es el siguiente:

La exposición ambiental de la flora del intestino normal a los antibióticos favorecen el desarrollo de microorganismos que transportan plásmidos R. Cuando las personas con este tipo de microorganismos se infectan con cepas patógenas, los saprófitos resistentes a las drogas pueden transmitir los plásmidos R al patógeno sensible, el que entonces puede si se emplean antibióticos en el tratamiento reemplazar por completo a los microorganismos inicialmente sensibles a la droga (**Figura 4**).

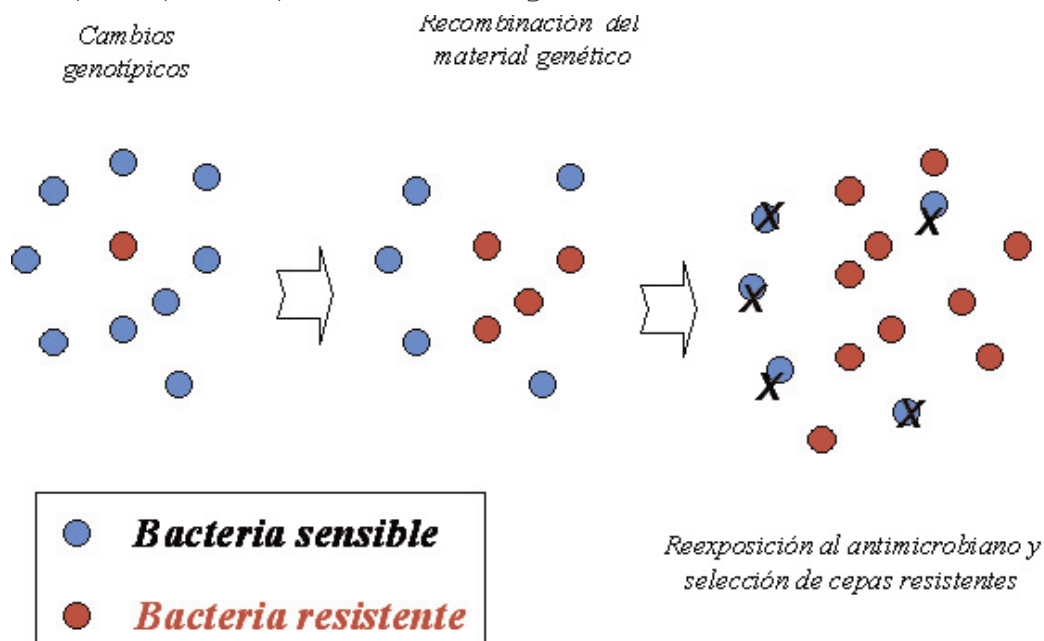


Figura 4: Aparición, incremento y diseminación de la resistencia bacteriana

#### MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE LA RESISTENCIA MICROBIANA

Los cambios genéticos producidos dan lugar a diversos tipos de alteraciones bioquímicas en el metabolismo bacteriano, las cuales pueden ser:

1. La disminución de la permeabilidad del microorganismo a la droga
2. La inactivación del inhibidor por enzimas producidas por el microorganismo resistente.
3. La modificación de las propiedades del sitio receptor de la droga.
4. El aumento de la síntesis de un metabolito que es antagónico para la droga.
5. Resistencia múltiple a antibióticos y eflujo.

#### 1. DISMINUCION DE LA PERMEABILIDAD CELULAR:

Se puede deber a:

- " cambios de receptores específicos para la droga
- " pérdida de la capacidad de transporte activo a través de la membrana celular.
- " Alteraciones estructurales en uno o más componentes de la envoltura de la célula que influyen en la permeabilidad de manera inespecífica.

La disminución de la permeabilidad es el mecanismo más frecuente de resistencia a las tetraciclinas, antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas por unión a la subunidad 30 S del ribosoma. Cabe resaltar que el mecanismo de impermeabilidad es específico de cada droga, ya que la pérdida de sensibilidad a un antibiótico determinado no implica necesariamente la resistencia a otro.

Se ha demostrado cambios en el sitio de acción del antimicrobiano en los siguientes casos:

- a) Para aminoglucósidos, cambios en la proteína receptora de la subunidad 30S.
- b) Para beta lactámicos, alteraciones o aparición de nuevas proteínas fijadoras de penicilinas.
- c) Para eritromicina y clindamicina, metilación del RNA ribosomal en la subunidad 50S.
- d) Para quinolonas, alteraciones en la DNA girasa
- e) Para Trimetoprim, cambios en la dihidrofolato reductasa bacteriana.
- f) Para sulfonamidas, cambios en la dihidropteroico sintetasa.
- g) Para rifamicinas, alteraciones en la RNA polimerasa DNA dependiente.
- h) Para vancomicina, cambios en los péptidos de la pared celular bacteriana

#### 2. INACTIVACION ENZIMATICA DEL FARMACO.

Este tipo de resistencia constituye el mecanismo primario de resistencia de la penicilina, del clo-ranfenicol (bacteriostático que inhibe subunidad 50 S del ribosoma) y de los aminoglucósidos (estrep-tomicina, kanamicina, Gentamicina, Amikacina, se unen irreversiblemente a la subunidad 30S del ribo-soma). Las enzimas que inactivan de forma específica estos agentes están en bacterias que transpor-

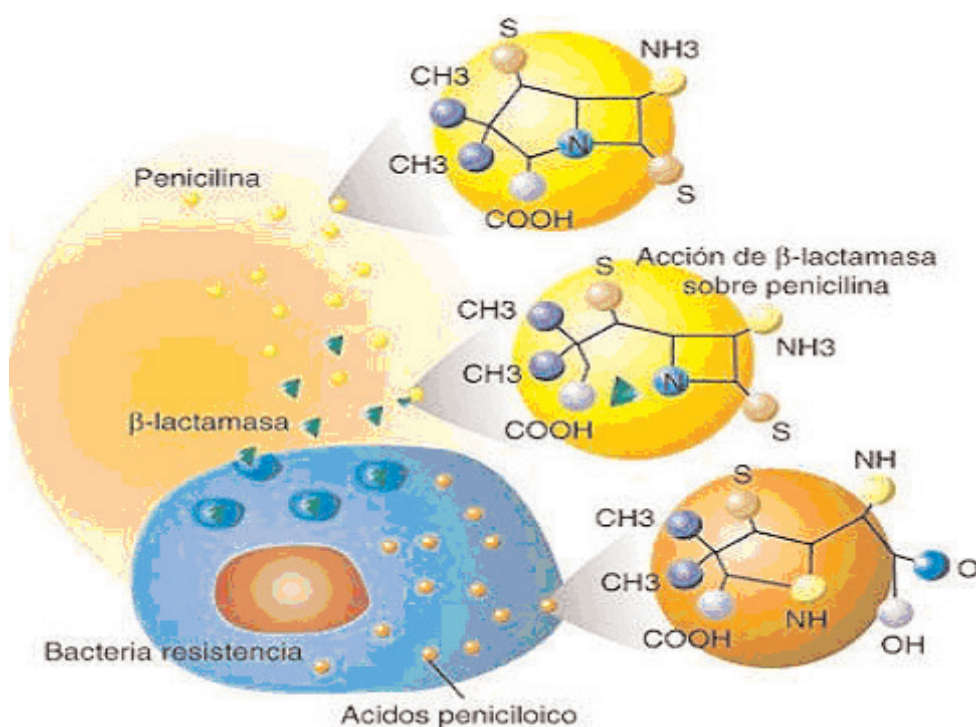
tan factores R y otros plásmidos.

La capacidad de formar enzimas que inactiven a antimicrobianos, se conocen los siguientes casos:

- Para aminoglucósidos, la aparición de enzimas adenilantes, acetilantes y fosforilantes.
- Para cloranfenicol, la producción de acetiltransferasa.
- Para beta lactámicos, la destrucción de los antibióticos por enzimas beta lactamasas.

### Inactivación de antibióticos $\beta$ -lactámicos

Las enzimas más importantes que atacan a los  $\beta$ -lactámicos son las  $\beta$ -lactamasas que rompen el anillo  $\beta$ -lactámico entre el C-N (FIGURA 5). Las  $\beta$ -lactamasas reestructuran al péptido glicano durante el crecimiento celular. En general se inducen en presencia de antibióticos  $\beta$ -lactámicos y precursores de pared.



**Figura 5:** Mecanismo de resistencia de algunas bacterias Gram positivas, mediante la síntesis de  $\beta$ -lactamasas

En las Gram positivas (**Figura 5**) la producción de las  $\beta$ -lactamasas se ve aumentada después de la exposición del microorganismo al antibiótico, se forman en la membrana celular y son secretadas al extracelular.

### Inhibidores de las betalactamasas

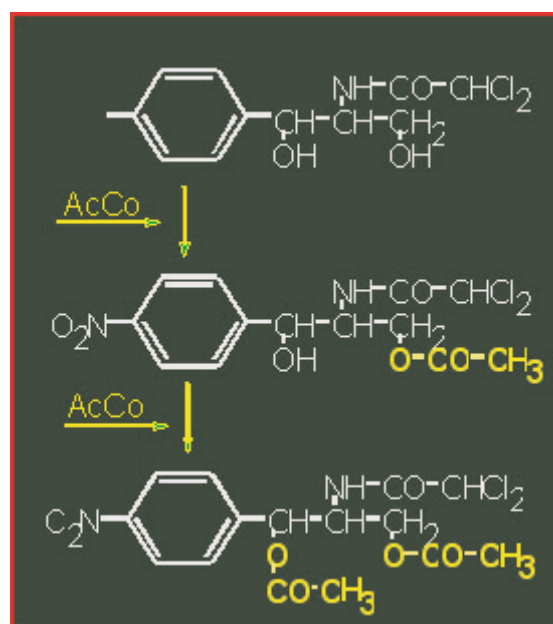
Se han desarrollado varios compuestos b-lactámicos que actúan como inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas. Sus características son:

- " Estructura similar a los antibióticos b-lactámicos.
- " No tienen actividad antibiótica o es muy baja
- " Inhiben b-lactamasas plasmídicas pero no cromosómicas.
- " Se usan asociados a los antibióticos b-lactámicos. Actúan en forma sinérgica tanto contra Gram + como Gram -

Los más usados son: ácido clavulánico (oxapenam), sulbactam (sulfona de ácido penicilánico) y tazobactam (sulfona de ácido clavulánico). Las asociaciones más usadas son: Ampicilina: sulbactam 2:1, amoxicilina: ácido clavulánico 2:1 y piperacilina: tazobactam 7:1.

### Inactivación del cloranfenicol.

En las Gram + y gram - la resistencia está mediada por plásmidos que codifican por una enzima la cloranfenicol-acetil-transferasa que inactiva la droga. En Gram - es constitutiva y en Gram + se puede inducir. La enzima es intracelular. **(Figura 6)**



**Figura 6:** Acción de la cloranfenicol- acetil- transferasa



### Inactivación de los aminoglucósidos

Los genes que codifican por enzimas que modifican aminoglucósidos se encuentran en plásmidos R y en transposones.

Estas enzimas inactivan la droga por: acetilación, fosforilación o adenilación. Son producidas en forma constitutiva y se encuentran en el espacio periplásmico.

Un antibiótico puede ser inactivado por más de una enzima o mecanismo. El efecto primario de la modificación enzimática de antibiótico consiste en interferir en el transporte del antibiótico a la célula. El compuesto modificado es incapaz de inducir el sistema de transporte necesario para ingresar.

Cierto número de derivados semisintéticos han sido introducidos con el fin de encontrar agentes resistentes a las enzimas que modifican a los aminoglucósidos. La amikacina, es resistente a todas las enzimas o sea que su espectro es más amplio que el de la kanamicina, gentamicina y tobramicina.

### 3. MODIFICACION DEL SITIO RECEPTOR DEL FARMACO.

#### RESISTENCIA A LA ESTREPTOMICINA

La estreptomicina se une a un sitio específico del ribosoma 30S inhibiendo la síntesis proteica, cualquier alteración en el ribosoma que suprima ese sitio produce resistencia a la estreptomicina. En general la mutación consiste en el reemplazo de un aminoácido en la proteína S12 del ribosoma 30S y está codificada por el gen *str A*. Este mecanismo de resistencia tiene una importancia clínica menor que la inactivación enzimática mediada por plásmidos

#### RESISTENCIA A LA ERITROMICINA.

La eritromicina es el más importante de los antibióticos macrólidos. El sitio blanco es el ribosoma 50S. La resistencia se asocia con una subunidad 50S alterada, en general la alteración ocurre en una proteína y se traduce en una reducción de la afinidad de los ribosomas por la eritromicina. La resistencia puede ser cromosómica (mutación) o mediada por plásmidos.

#### RESISTENCIA A LAS QUINOLONAS.

La resistencia a las quinolonas se produce por mutaciones en la DNA-girasa que es el sitio blanco de la droga.



---

#### 4. SINTESIS DE VIAS ALTERNATIVAS.

##### RESISTENCIA DE LA SULFONAMIDA

La resistencia a las sulfonamidas puede ser por mutación o mediada por plásmidos y puede implicar más de un mecanismo.

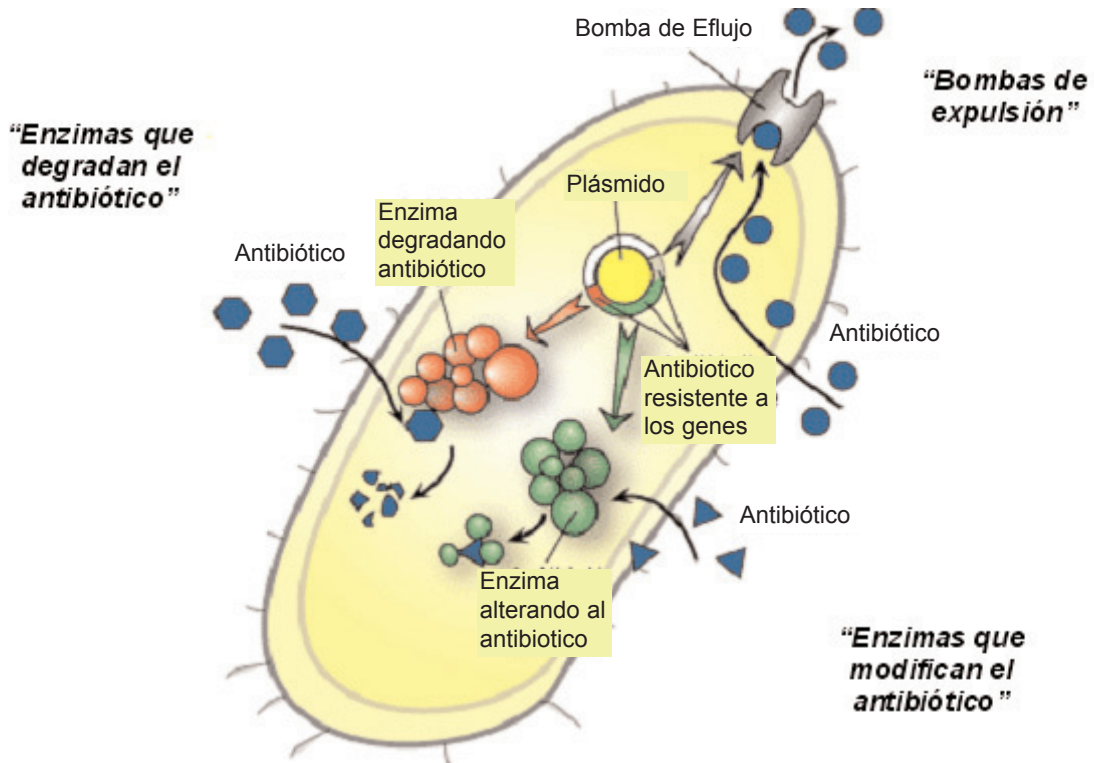
La síntesis de una enzima de reemplazo codificada por plásmidos y que es selectivamente refractaria a los agentes antimicrobianos, proporciona un mecanismo para eludir la reacción bloqueada.

#### 5. RESISTENCIA MULTIPLE A ANTIBIOTICOS Y EFLUJO.

La resistencia múltiple a antibióticos se pensó que se debía exclusivamente a la combinación de varios genes de resistencia, cada uno codificado para la resistencia a una única droga. Más recientemente se esclareció que estos fenotipos se obtenían por la actividad de bombas de eflujo de drogas. Algunas de estas bombas, exhiben una amplia especificidad y cubren prácticamente todos los antibióticos, agentes quimioterápicos, detergentes, colorantes y otros inhibidores. Estas bombas de eflujo trabajan con excepcional eficacia en bacterias Gram negativas por su acción sinérgica con la barrera de la membrana externa. La resistencia a las tetraciclinas se produce por estas bombas.

Algunas bombas de eflujo en Gram negativas y todas las bombas de eflujo de multidroga en Gram positivas excretan drogas a través de la membrana citoplasmática y están compuestas por proteínas transportadoras localizadas en la membrana citoplasmática. Estas bombas son poco eficientes ya que tiene que competir con la entrada rápida y espontánea de inhibidores al citoplasma, por lo que se necesita una velocidad de recambio alta para producir niveles significativos de resistencia. 37

En la **Figura 7** se presenta un resumen de los mecanismos mencionados



### 3.5.1 Streptococcus pyogenes RESISTENTE A MACROLIDOS

En *Streptococcus pyogenes* existe un mecanismo de resistencia a los macrólidos que se adquiere a través de plásmidos y transposones portadores de uno de los genes erm (erythromycin ribosomal methylase). Estos genes codifican una metilasa que, cuando se expresa, dimetila un residuo específico de adenina del RNA ribosómico 23S, induciendo un cambio conformacional que impide la unión a su lugar de acción tanto de los macrólidos como de las lincosamidas y estreptograminas B. Este patrón fenotípico se denomina resistencia MLSB. La expresión del gen erm puede ser constitutiva o inducible (resistencia disociada). Cuando la expresión es inducible depende, entre otras cosas, de la capacidad inductora del antibiótico.

En nuestro país, las cepas de *Streptococcus pyogenes* eran casi uniformemente sensibles a todos los macrólidos. La frecuencia de resistencia a la eritromicina, entre finales de los 80 y principios de los 90, oscilaban entre el 0 - 3%.

Desde la creación de la penicilina, los *Streptococcus pyogenes* presentaron una excelente susceptibilidad ante la misma, las fallas para erradicar los microorganismos de las vías respiratorias altas eran muy raras hasta la década de los setentas, cuando se describieron casos de falla bacteriológica durante los tratamientos. Por esta época se llegaron a describir cepas mutantes, pero que no tenían significado clínico. Los sistemas de vigilancia sobre resistencia bacteriana en el ámbito mundial han demostrado que en la actualidad aún no existen cepas de *Streptococcus pyogenes* resistente a penicilina, la cual continúa siendo el fármaco de elección. El uso inapropiado de cefalosporinas orales de segunda o tercera generación favorecen la inducción de resistencia en la flora comensal, y el beneficio real que éstas aportan en el manejo de infecciones respiratorias altas no es superior al de la penicilina natural.

Así como *Streptococcus pyogenes* ha permanecido a lo largo de los años uniformemente sensible a la penicilina, no ha ocurrido lo mismo con la eritromicina. En la década de los 90 se empezaron a detectar incrementos de resistencias a eritromicina, en diversos países. La resistencia a eritromicina en *Streptococcus pyogenes* puede ser debida a la modificación de la diana ribosomal por la acción de una enzima metilasa, o la presencia de sistemas de expulsión que evitan la llegada del antibiótico a la diana (mecanismo de eflujo activo). La modificación de la diana confiere resistencia cruzada a los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B 38 39

---

## 3.5.2 UNA ALTERNATIVA PARA HACERLE FRENTE A LA RESISTENCIA BACTERIANA: LAS ESTREPTOGRAMINAS.

Uno de los actuales problemas de salud pública consiste en la gran propagación de la multirresistencia entre los principales agentes causales de enfermedades infecciosas.

En este sentido, las **estreptograminas** representan un modelo para tomarse en cuenta, ya que se constituyen por dos componentes antimicrobianos que actúan de manera sinérgica; también constituyen un modelo interesante, relativamente nuevo, para establecer la terapéutica eficaz de diversas afecciones bacterianas; la dualidad de su composición antibacteriana representa un gran obstáculo para la sobrevivencia de las clonas patógenas que, previamente o durante el tratamiento del paciente, llegan a adquirir resistencia hacia uno de ambos componentes activos del fármaco.

### PERO, ¿QUE SON LAS ESTREPTOGRAMINAS?

Las **estreptograminas** son producidas por diversas especies de **Streptomyces** y constituyen un amplio conjunto de péptidos cíclicos con características muy peculiares; cada miembro se conforma por una combinación de 2 moléculas o grupos: A y B, sin relación estructural alguna, las cuales corresponden a macrolactonas poli-insaturadas y hexadepsipéptidos cíclicos, respectivamente; de cualquier manera, ambas inhiben la síntesis proteica bacteriana, actuando sobre el dominio de la peptidil-transferasa de la subunidad ribosomal 50S.

Una de las propiedades más atractivas de estos compuestos radica en el hecho de que las moléculas de ambos grupos actúan de forma sinérgica en contra de los agentes causales; ello origina su acción bactericida y reduce la posibilidad de que sobrevivan las variantes resistencias que pudieran surgir hacia uno u otro componentes.

La actividad combinada de ambos grupos resulta cuando menos 10 veces mayor que la esperada de la suma de sus efectos individuales. Evidentemente, tal sinergia también amplía su espectro antibacteriano correspondiente. Las estreptograminas representan una muy relevante alternativa terapéutica, con base en las siguientes observaciones:

- a) La resistencia a los compuestos del grupo A es aún poco frecuente.
- b) El sinergismo de la mezcla hace menos probable el surgimiento de cepas insensibles
- c) El sinergismo se manifiesta aún en cepas resistentes al grupo MLSb.

---

Las estreptograminas tipo A bloquean la participación de las regiones que actúan como donadora y aceptora en dicho centro, evitando el paso inicial de la elongación: la unión del aminoacil-tRNA al sitio A y al peptidil-tRNA; por su parte, las del tipo B impiden la formación del enlace peptídico, interfiriendo la correcta colocación del peptidil-tRNA en el sitio P, lo que se traduce en la liberación de cadenas peptídico incompleta.

La combinación de quinupristina- dalfopristina, el fármaco más representativo de este grupo de antimicrobianos, es particularmente activo contra los principales patógenos Gram positivos, incluido *Streptococcus pyogenes* y otros.

De esta manera, las estreptograminas resultan de gran utilidad, tanto fuera como dentro de los hospitales; entre la comunidad pueden aplicarse para el tratamiento de infecciones serias y de la piel debida a *Staphylococcus aureus* y/o *Streptococcus pyogenes*. 40

## 3.6 MANEJO TERAPEUTICO DE *Streptococcus pyogenes*

Para conocer el manejo terapéutico empecemos por conocer los antibióticos.

Los antibióticos se pueden definir como un producto del metabolismo microbiano que es capaz de matar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos y además es efectivo a bajas concentraciones. **41**

El espectro de actividad antibacteriana se define, según su actividad antibacteriana, cada antibiótico posee un espectro reducido o amplio. Los de amplio espectro son activos frente a muchas especies bacterianas y los de espectro reducido sólo frente a una o unas pocas especies. **42 43**

### CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIOTICOS:

Existen tres formas principales de clasificación de los antibióticos:

- a) Por su acción bacteriostática o bactericida
- b) Por su modo de acción
- c) Por su estructura química

a) **POR SU ACCION BACTERIOSTATICA O BACTERICIDA:** El antibiótico puede ser bacteriostático si inhibe el crecimiento de un microorganismo. Y es bactericida cuando destruye a un microorganismo determinado.

- Antibióticos bacteriostáticos: macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol.
- Antibióticos bactericidas: betalactámicos, aminoglicósidos, polipeptídicos, polienos. **42 43**

b) **POR SU MODO DE ACCION:**

- Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, por ejemplo las penicilinas, las cefalosporinas, las cicloserinas, la vancomicina, la bacitracina y el imidazol.
- Compuestos que actúan de modo indirecto en la membrana celular de los microorganismos u que afectan su permeabilidad y permite la fuga de compuestos intracelulares. Comprenden la poloximina, la colistimeato y los antibióticos poliénicos (nistatina y anfotericina B)
- Medicamentos que afectan la función de las subunidades ribosómicas 30S y 50S y que causan inhibición reversible de la síntesis proteica. Estos bacteriostáticos abarcan: cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicinas y clindamicina.
- Compuestos que se unen a la subunidad 30S del ribosoma y alteran la síntesis de proteínas, lo cual acaba con la muerte del microorganismo: Los aminoglicósidos actúan de esta manera.

- 
- Medicamentos que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos, como las rifamicinas (rifampicinas) que bloquean a los ARN polimerasa dependiente de ADN, y las quinolonas que inhiben la girasa.
  - Antimetabolitos como el trimetoprima y las sulfonamidas, que bloquean fases metabólicas específicas que son esenciales para los microorganismos.
  - Análogos de ácidos nucleicos. 44

c) **POR SU ESTRUCTURA QUIMICA:** por su estructura química, los antibióticos se pueden clasificar en los siguientes grupos:

1.- **Betalactámicos.** Se caracterizan por poseer en su estructura el anillo betalactámico que está compuesto por 3 átomos de carbono y 1 átomo de nitrógeno. En esta categoría se incluyen:

PENICILINAS: Bencilpenicilina

CLAVAMAS: Ácido clavulánico

CEFALOSPORINAS: 3ª. Generación Cefotaxima.

MONOBACTAMAS: Aztreonam

CARBAPENEMAS: Imipenem

2.- **Macrólidos.** A esta categoría pertenece la eritromicina que consiste en un anillo lactónico con azúcares aminados.

3.- **Aminoglicósidos.** El antibiótico más conocido es la estreptomicina. Consisten en azúcares aminados y un anillo llamado aminociclitol.

4.- **Tetraciclinas.** Los antibióticos de este grupo (Tetraciclina, clortetraciclina, oxytetraciclina, doxiciclina) tienen en común en su estructura el anillo naftaleno (4anilos).

5.- **Polipeptídicos.** A este grupo pertenece la bacitracina. Los antibióticos pertenecientes a este grupo se caracterizan por poseer una cadena de aminoácidos algunas veces circular como es el caso de la polimixina B.

6.- **Polienos.** Compuestos que contienen tres o más dobles enlaces. El grupo incluye los antibióticos nistatina y anfotericina B.

7.- **Otros antibióticos.** El cloranfenicol posee una estructura simple (nitrobenceno).

En el cuadro 6, se describe una clasificación de antibióticos, donde se mencionan todos los grupos y que antibióticos pertenece a ese grupo. 41

## CUADRO 6. CLASIFICACION DE ANTIBIOTICOS. 45

BETA LACTAMICOS .	
<b>Penicilinas</b>	
Según su origen:	
Naturales:	Ej. Penicilina G
Semisintéticos:	Ej. Ampicilina
Biosintéticos:	Ej. Penicilina V
Sintéticos:	Ej. Temocilina
<b>Penicilinas</b>	
Según su Espectro:	
Espectro reducido:	Penicilina G Penicilina Benzatinica Acidocilina
Espectro Penicilina G:	Penicilina V Propicilina
Espectro Amplio:	Amoxicilina Ampicilina Becampicilina
Espectro Pseudomonas:	Carbenicilina Ticarilina Indanilcarbenicilina Carindacilina
Espectro estafilococos:	Meticilina Nafcilina Oxacilina Dicloxacilina Cloxacilina
<b>Cefalosporinas</b>	
De Primera Generación	Cefalexina Cefadroxilo Cefalotina Cefazolina
De Segunda Generación	Cefaclor Cefuroxima Cefprozil Cefuroxima a cetil Cefoxitina (cefamicina)



---

De Tercera Generación	Cefixima Cefpodoxima Ceftibuten Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefoperazona
De Cuarta Generación	Cefepime Cefpirome
Monobactámicos	Aztreonam
Carbapenemas Imipenem	Meropenem
Inhibidores de las beta Lactamasas	Ácido clavulánico Sulbactam Tazobactam

### MACROLIDOS

Antiguas	Eritromicina Oleandomicina Espiramicina
Nuevas	Miocamicina Midecamicina Claritromicina Roxitromicina Azitromicina

## AMINOGLUCOSIDOS

## Primera generación

Estreptomina  
 Dehidroestreptomina  
 Neomicina  
 Paromomicina  
 Aminosidina  
 Kanamicina

## Segunda generación

Gentamicina  
 Amikacina  
 Dibekamicina  
 Sisomicina  
 Netilmicina  
 Tobramicina  
 Ribostamicina  
 Espectinomicina

## QUINOLONAS

## Antiguas

Ácido Nalidíxico  
 Cinoxacina  
 Ácido Pipemídico  
 Ácido Piromídico

## Nuevas

Norfloxacina  
 Ciprofloxacina  
 Fleroxacina  
 Lomefloxacina  
 Ofloxacina  
 Pefloxacina  
 Piroxacina  
 Temafloxacina

## SULFAMIDAS

## De eliminación rápida

Sulfisoxazol  
 Sulfametizol  
 Sulfametazina

## De eliminación media

Sulfametoxazol  
 Sulfadiazina

## De eliminación lenta

Sulfadimetoxina  
 Sulfametoxipiridazina

---

De eliminación ultralenta	Sulfaleno Sulfadoxina
De acción intestinal	Sulfaguanidina Succinilsulfatiazol
De uso tópico	Sulfacetamida Sulfadiazina argentica

#### TETRACICLINAS

Naturales	Clortetraciclina Oxitetraciclina Demeclociclina
Semisintéticas	Metaciclina Doxiciclina Minociclina
Sintéticas	Tetraciclina

#### FENICOLES

Cloranfenicol  
Tianfenicol

#### AZUCARES COMPLEJOS

Lincomicina  
Clindamicina

---

## MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS.

1.- INHIBICION DE LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR. La pared celular de las bacterias está compuesta por peptidoglicano. Esta estructura, que es más gruesa en las gram positivas, entre otras funciones protege a la célula de su destrucción por estallido en un medio normal, no hiperosmótico puesto que las bacterias tienen una gran presión osmótica interna. Las células, debido a su crecimiento, están continuamente sintetizando nuevo peptidoglicano y transportándolo a su sitio adecuado en la pared celular. Varios antibióticos reaccionan con uno o varios de los enzimas que se requieren para completar este proceso originando que la célula desarrolle puntos frágiles en su pared celular debido a la síntesis de peptidoglicano deficiente, lo que origina que sea osmóticamente frágil. Los antibióticos que producen este efecto se consideran bactericidas ya que la célula debilitada está sujeta a lisis. La mayor parte de estos antibióticos son activos frente a células en crecimiento ya que las células viejas no sintetizan peptidoglicano. 41

Casi todos los antibióticos dotados de este mecanismo de acción se clasifican como  $\beta$ -lactámicos (p.e. penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa) debido a que comparten una estructura común de anillo  $\beta$ -lactámico. 7

## ANTIBIOTICOS $\beta$ LACTAMICOS.

La estructura básica es una cadena de 10 a 65 residuos disacáridos formados por moléculas de N-acetilglucosamina que alternan con moléculas de ácido N-acetilmurámico. Estas cadenas se entrelazan entre sí mediante puentes peptídicos que confieren a la bacteria una cubierta rígida. Unas enzimas específicas, pertenecientes a una gran familia de serina proteasas, catalizan la formación de las cadenas y los puentes (p.e. transpeptidasas, transglucosilasas, carboxipeptidasas). Estas enzimas reguladoras se denominan **proteínas de unión a la penicilina (PBP)** debido a que se pueden unir a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Cuando las bacterias en proliferación se exponen a estos antibióticos, el fármaco se une a unas PBP específicas de la pared celular bacteriana e inhibe la formación de puentes entre las cadenas de peptidoglicano. A su vez, este proceso activa ciertas autolisinas que degradan la pared celular y originan la destrucción celular. Por tanto, los antibióticos  $\beta$ -lactámicos generalmente actúan como fármacos bactericidas.

## PENICILINAS.

Los antibióticos derivados de penicilina son fármacos muy eficaces y cuya toxicidad es muy baja. El compuesto básico es un ácido orgánico con un anillo  $\beta$ -lactámico.

La Bencilpenicilina, la fenoximetilpenicilina, la amoxicilina y la Ampicilina son fármacos penicílicos.

Las penicilinas son bactericidas. Poseen en su estructura un anillo tiazolidínico conectado a otro  $\beta$ -lactámico. La cadena lateral del anillo  $\beta$ -lactámico determina las propiedades farmacológicas únicas de las diferentes penicilinas.

Las penicilinas se unen a las proteínas fijadoras de penicilinas sobre los microorganismos sensibles. Esta interacción determina la inhibición de la formación de enlaces transversales peptídicos dentro de la pared de la célula microbiana y la activación indirecta de enzimas autolíticas. El resultado de todo esto es la lisis del microorganismo. 7

**Espectro de actividad:** Las penicilinas exhiben un espectro de actividad antibacteriano muy variado, en la tabla 4 se describe el espectro de las penicilinas:

TABLA 4. ESPECTRO DE ACTIVIDAD DE LAS PENICILINAS. 7

#### ANTIB IOTICOS

Penicilinas naturales (Bencilpenicilina, Penicilina G), Fenoximetil penicilina ( Penicilina V)

Penicilinas resistentes a penicilinasas: Meticilina, Nafcilina, Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina.

Penicilinas de amplio espectro: amino- Penicilinas, (Ampicilina, Amoxicilina, Carbenicilina, Ticarcilina,); Piperacilina

$\beta$ -lactámico con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa (Ampicilina/sulbactam, Amoxicilina/ ácido clavulánico, Piperacilina/Tazobactam)

#### ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Activo frente a todos los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos y la mayoría de otros estreptococos; actividad limitada frente a estafilococo, activo frente a meningococo y la mayoría de Gram positivos. Pobre actividad frente a bacilos Gram negativos aerobios.

Similar a las penicilinas naturales excepto en que tienen mayor actividad frente a estafilococos.

Actividad frente a cocos Gram positivos equivalente a la de las penicilinas; activas frente a algunos bacilos Gram negativos, siendo piperacilina la más activa.

Actividad similar a los  $\beta$ -lactámicos y además mejor actividad frente a los estafilococos productores de  $\beta$ -lactamasas y algunos gram negativos; no inhibe todas las  $\beta$ -lactamasas; la más activa es piperacilina/tazobactam.

## CEFALOSPORINAS.

Las cefalosporinas son un amplio conjunto de fármacos. La clasificación se describe en el cuadro 6. Las cefalosporinas son bactericidas. Son antibióticos que contienen un grupo  $\beta$ -lactámico e inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana de manera similar a como lo hacen las penicilinas. Las cefalosporinas poseen en su estructura un anillo dihidrotiazínico conectado al anillo  $\beta$ -lactámico que las hace más resistentes que las penicilinas a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas. 7

**Espectro de actividad:** Las cefalosporinas son antibióticos de amplio espectro considerados agentes de segunda elección en muchas infecciones, en la Tabla 4.1 se describe la actividad de las cefalosporinas.

TABLA 4.1 ESPECTRO DE ACTIVIDAD DE CEFALOSPORINAS Y CEFAMICINAS. 7

ANTIBIOTICO	ESPECTRO DE ACTIVIDAD
De espectro reducido (cefalexina, Cefalotina, Cefazolina, Cefapirina, Cefradina).	Actividad equivalente a oxacilina frente a bacterias gram positivas; alguna actividad frente a gram negativos.
Cefalosporinas de espectro ampliado (Cefaclor, Cefuroxima)	Actividad equivalente a oxacilina frente a bacterias gram positivas; actividad mejorada frente a gram negativos.
Cefamicinas de espectro ampliado (Cefotetan, Cefoxitina).	Actividad similar a cefalosporinas de espectro ampliado, pero Menos susceptible a $\beta$ -lactamasas.
De amplio espectro (Cefixima, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftazidima)	Actividad equivalente a oxacilina, frente a bacterias gram positivas; actividad mejorada frente a gram negativos.
De máximo espectro (Cefepima, Cefpiroma)	Actividad equivalente a oxacilina, frente a bacterias gram positivas; actividad mejorada frente a gram negativos

## OTROS ANTIBIOTICOS $\beta$ -LACTAMICOS.

Otro grupo de antibióticos  $\beta$ -lactámicos son los carbapenémicos, (imipenem, meropenem, ertapenem); y los monobactámicos (aztreonam). Los dos grupos contienen anillos  $\beta$ -lactámicos, aunque son resistentes a muchas  $\beta$ -lactamasas.

Espectro de actividad: se describe en la tabla 4.2.

TABLA 4.2 OTROS ANTIBIOTICOS  $\beta$ -LACTÁMICOS 7

ANTIBIOTICO	ESPECTRO DE ACTIVIDAD
Carbapenémicos (imipenem, mero - penem, ertapenem).	Antibióticos de amplio espectro activos frente a la mayoría de bacterias gram positivas y gram negativas aerobias y anaerobias.
Monobactámicos (Aztreonam)	Antibióticos de espectro reducido, activo frente a determinados Bacilos gram positivos, pero inactivo frente a anaerobios o Cocos gram positivos.

#### GLUCOPEPTIDOS:

La vancomicina y la teicoplanina son los glucopéptidos clásicos. Los glucopéptidos son bactericidas. Inhiben la síntesis del peptidoglicano, y posiblemente tiene algún efecto sobre la síntesis del ARN.

**Espectro de actividad:** La vancomicina únicamente muestra actividad frente a las bacterias gram positivas aerobias o anaerobias. Los glucopéptidos se reservan para infecciones por estafilococos resistentes.

#### BACITRACINA:

Bloquea el transporte de las subunidades de peptidoglicano a su posición en la pared celular. 7 42

2.- ALTERACION SOBRE LA MEMBRANA CITOPLASMICA. Una célula con la membrana dañada muere invariablemente por insuficiencia metabólica o lisis incluso cuando no está en crecimiento debido a que esta estructura es vital para todas las células ya que entre sus propiedades incluye el actuar como barrera de permeabilidad selectiva. Las sustancias que alteran esta estructura modifican la permeabilidad, permiten la salida de iones K y macromoléculas como los ácidos nucleicos y causan un efecto lítico.

#### POLIMIXINAS

Interaccionan con los fosfolípidos de las membranas desorganizándolos y aumentando su permeabilidad originando una pérdida de metabolitos esenciales y la muerte bacteriana como resultado

---

final. Las bacterias más susceptibles son las que tienen en su membrana un mayor contenido en fosfolípidos (G-)

**Espectro de actividad:** Mayor en bacterias gram negativas.

### POLIENOS.

Los antibióticos poliénicos (nistatina, anfotericina B) son activos frente a hongos ya que forman complejos con los esteroides de las membranas de las células fúngicas originando poros hidrofílicos, lo que modifica la permeabilidad de la membrana. 41

3.- INHIBICION DE LA SINTESIS PROTEICA. La mayor parte de los inhibidores de la síntesis proteica reaccionan con el complejo ribosoma-mRNA. Aunque las células humanas también tienen ribosomas, los ribosomas de los eucariotas son diferentes en tamaño y estructura de los ribosomas de los procariontes (80S y 70S) por lo que estos antimicrobianos tienen una acción selectiva frente a bacterias.

### AMINOGLUCOSIDOS

Los antibióticos aminoglucósidos se componen de aminoazúcares unidos mediante enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Los antibióticos estreptomina, neomicina, kanamicina, tobramicina y Gentamicina, actúan uniéndose específicamente y de forma irreversible a un receptor proteico de la subunidad 30S de los ribosomas (en el caso de la estreptomina, la proteína P 10). Esta unión causa, por un lado, el bloqueo de la actividad normal del complejo de iniciación, con lo que se detiene la síntesis proteica y, por otro, distorsiona el codón del locus A, provocando la incorporación de un aminoácido distinto al codificado. De esta manera se forman proteínas anómalas.

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas. Los estreptococos y los Enterococos presentan resistencia frente a los aminoglucósidos, ya que el fármaco es incapaz de atravesar la pared celular de estas bacterias. 7 42

**Espectro de actividad:** Los aminoglucósidos poseen un amplio espectro de actividad, pero con baja actividad frente a anaerobios, estreptococos y neumococos. Se describe en la tabla 4.3.



TABLA 4.3 AMINOGLUCOSIDOS Y AMINOCICLITOLES 7

ANTIBIOTICO	ESPECTRO DE ACTIVIDAD
Aminoglucósidos (estreptomicina, Kanamicina, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina)	Principalmente utilizados para tratar infecciones por bacilos. Kanamicina tiene actividad limitada, Tobramicina es ligeramente más activa que Gentamicina frente a <i>Pseudomonas</i> ; amikacina, es la más activa; estreptomicina y Gentamicina se utilizan asociadas con antibióticos que actúan sobre la pared celular para tratar infecciones por Enterococos.
Aminociclitol (espectinomicina)	Activa frente a <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

### TETRACICLINAS

Las tetraciclinas (tabla 4.4) son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que inhiben la síntesis proteica de la bacteria al unirse de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma bloqueando la fijación del aminoacil-tRNA al complejo ribosoma 30S-mARN parando la síntesis de proteínas.

### CLORANFENICOL

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro semejante al de las tetraciclinas, debido a que no sólo interfiere en la síntesis proteica de las bacterias, si no que interrumpe la síntesis de proteínas en la médula ósea del ser humano lo que puede producir anemia aplásica. El cloranfenicol es bactericida o bacteriostático, dependiendo de la especie bacteriana frente a la que se use. Se une a la subunidad 50S de los ribosomas impidiendo la transferencia al inhibir la peptidiltransferasa y, por ello, la transpeptidación.

**Espectro de actividad:** El cloranfenicol tiene un amplio espectro de actividad frente a muchas especies de cocos gram positivos y gérmenes gram negativos.

### OXAZOLIDONAS

Las oxazolidonas son una familia de antibióticos de espectro reducido; LINEZOLIDA representa el miembro utilizado actualmente. Este fármaco inhibe el comienzo de la síntesis proteica al interferir con la formación de un complejo de inicio formado por el ARNt, e ARNm y el ribosoma. Se une a la subunidad 50S del ribosoma, de forma que distorsiona el sitio unión del ARNt y evita la formación del complejo de inicio 70S. 742

**Espectro de actividad:** Linezolidina dispone de actividad frente a todos los estafilococos, estreptococos y Enterococos.

## MACROLIDOS

La eritromicina constituye un ejemplo de antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos. Los macrólidos son bacteriostáticos, bactericidas. Se fijan reversiblemente al ribosoma bacteriano, impidiendo el movimiento de translocación del ribosoma a lo largo del ARNm.

**Espectro de actividad:** La eritromicina es eficaz contra la mayoría de las bacterias gram positivas y espiroquetas. (Ver tabla 4.4)

## CLINDAMICINA.

Pertenece a la familia de las LINCOSAMIDAS. Al igual que cloranfenicol y los macrólidos, clindamicina inhibe la elongación de las proteínas al unirse al ribosoma 50S.

**Espectro de actividad:** Este fármaco es activo frente a estafilococos y bacilos gram negativos anaerobios pero, por lo general, carece de actividad frente a bacterias gram negativas aerobias (Ver tabla 4.4)

## ESTREPTOGRAMINAS.

Las estreptograminas conforman un grupo de péptidos cíclicos producidos por el género Streptomyces. Estos antibióticos se administran como una combinación de dos componentes las estreptograminas del grupo A y B, las cuales actúan de forma sinérgica para inhibir la síntesis proteica. En la actualidad el antibiótico disponible es QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA..

**Espectro de actividad:** Este antibiótico combinado dispone de actividad frente a estafilococos, estreptococos, y Enterococos

TABLA 4.4 MACROLIDOS, LINCOSAMIDA Y TETRACICLINAS. 7

ANTIBIOTICO	ESPECTRO DE ACTIVIDAD
Macrólidos (eritromicina, claritromicina, acitromicina)	Antibióticos de amplio espectro activos frente a bacterias gram positivas y algunas gram negativas, claritromicina y acitromicina son activas frente a algunas micobacterias.
Lincosamida (Clindamicina)	Amplio espectro de actividad frente a cocos gram positivos y anaerobios.
Tetraciclinas (Tetraciclina, doxiciclina, Minociclina)	Antibiótico de amplio espectro con actividad similar a los macrólidos.

4.- BLOQUEO DE LA SINTESIS DE LOS ACIDOS NUCLEICOS. La biosíntesis de moléculas de RNA y DNA consiste en una larga serie de reacciones catalizadas por enzimas que al igual que cualquier otro proceso complejo es susceptible de romperse en diferentes puntos. Una inhibición en un punto de la secuencia puede bloquear las reacciones posteriores. Los antibióticos que interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos esencialmente actúan bloqueando la síntesis de sus componentes, inhibiendo la replicación o parando la transcripción.

### QUINOLONAS.

Las quinolonas (**Tabla 4.5**) constituyen una de las clases de antimicrobianos más utilizada. Se trata de antibióticos sintéticos que inhiben las enzimas topoisomerasa de ADN de tipo II (girasa) o topoisomerasa de tipo IV, las cuales son necesarias para la replicación, la recombinación y la reparación del ADN. La subunidad A de la girasa de ADN representa la diana principal de las quinolonas en las bacterias gram negativas, mientras que la topoisomerasa de tipo IV es el objetivo primario en las gram positivas. Las quinolonas son bactericidas. Actúan mediante una inhibición de la ADN girasa procariótica, la enzima responsable del enrollamiento sobre sí mismo del ADN bacteriano, que es esencial para la replicación y la reparación del ADN. Dentro de este grupo están el ácido Nalidíxico y las nuevas quinolonas que son Ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino. Las nuevas quinolonas (conocidas como fluoroquinolonas) se obtuvieron a través de la modificación del núcleo de quinolona formada por dos anillos **7 42**

**Espectro de actividad:** Se encuentra en la **tabla 4.5**.

**TABLA 4.5 QUINOLONAS 7**

ANTIBIOTICO	ESPECTRO DE ACTIVIDAD
Espectro reducido (ácido Nalidíxico)	Activos frente a algunos bacilos gram negativos; sin actividad frente a gram positivos.
Amplio espectro (ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino)	Antibióticos de amplio espectro con actividad frente a bacterias gram positivas y gram neg ativos.
Espectro ampliado (gatifloxacino, grepafloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino)	Antibióticos de amplio espectro con mejor actividad frente a bacterias gram positivas (sobre todo estreptococos y enterococos) que las quinolonas de generaciones anteriores: actividad frente a bacilos gram negativos similar a la del ciprofloxacino y otras quinolonas similares.

---

## RIFAMPICINA Y RIFABUTINA

El antibiótico rifampicina, un derivado semisintético de rifamicina B, se une a la polimerasa de ARN dependiente de ADN e inhibe el inicio de la síntesis de ARN.

**Espectro de actividad:** Se trata de una molécula bactericida frente a *Mycobacterium tuberculosis* y con una intensa actividad frente a cocos gram positivos aeróbicos, incluidos estafilococos y estreptococos.

Por su parte, Rifabutina, un antimicrobiano derivado de la rifamicina, posee un modo de acción y un espectro semejantes a los de rifampicina.

## SULFAMIDAS

Se denominan Antimetabolitos debido a que interfieren en un proceso metabólico esencial en las bacterias. Las sulfamidas son análogos estructurales de un compuesto metabólico natural, el PABA (ácido para-aminobenzoico) que es necesario para que las bacterias puedan sintetizar ácido fólico que a su vez es un componente del coenzima ácido tetrahidrofólico que a su vez participa en la síntesis de purinas y ciertos aminoácidos. Una molécula de sulfonamida tiene gran afinidad por el sitio donde se une el PABA al enzima (dihidro-pterato sintetasa) que sintetiza ácido fólico. Si esto ocurre se bloquea la síntesis de ácido fólico, lo cual provoca que exista una cantidad insuficiente de ácido fólico con lo que se bloquea la síntesis de ácidos nucleicos. Dado que los mamíferos no sintetizan ácido fólico, las sulfonamidas no interfieren en el metabolismo de las células de los mamíferos. El compuesto conocido como Trimetoprim representa otro antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ácido fólico al inhibir la dihidrofolato reductasa, lo cual impide la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Se usa con frecuencia en combinación con Sulfametoxazol para formar un compuesto sinérgico que actúa en dos etapas de la síntesis de ácido fólico.

**Espectro de actividad:** las sulfonamidas son activas frente a un amplio espectro de microorganismos gram positivos y gram negativos.

Las sulfonamidas de acción breve, como sulfisoxazol, constituyen uno de los fármacos de elección para tratar las infecciones agudas de las vías urinarias.

La combinación de Trimetoprim-Sulfametoxazol posee actividad frente a una gran variedad de microorganismos gram positivos y gram negativos. 7 42

---

## 3.6.1 TERAPIA ANTIMICROBIANA

### SELECCIÓN DE AGENTE ANTIMICROBIANO

La utilización de medicamentos antimicrobianos debe ser establecida, basada en el diagnóstico definitivo de una infección o en la sospecha clínica bien fundamentada de un proceso infeccioso que ponga en peligro la vida del paciente, de lo contrario es prudente esperar y aclarar la etiología del proceso mórbido.

La selección adecuada del antibiótico depende de un análisis pormenorizado de factores clínicos, microbiológicos y farmacológicos:

1. Diagnóstico de infección bacteriana.
2. Etiología y sensibilidad microbiana
3. Factores farmacológicos (farmacocinética, farmacodinamia)
4. Factores del huésped.
5. Costo.

#### 1. Diagnóstico de la infección.

Los antibióticos están indicados:

- " Cuando hay diagnóstico presuntivo o confirmatorio de una infección bacteriana.
- " Profilaxis en razón de los riesgos de un procedimiento, del estado inmune del individuo o de la exposición ambiental a un germen determinado.

Es claro que la presunción diagnóstica de infección debe ser confirmada antes de que se inicie un tratamiento antimicrobiano. Es fundamental en muchos casos el cultivo microbiológico el cual depende de una adecuada toma y procesamiento de la muestra.

#### 2. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana.

Antes de iniciar la terapia es necesario tomar las muestras para el cultivo con el fin de tratar de determinar el agente etiológico y su sensibilidad.

La etiología se menciona en el **cuadro no. 5**.

**Susceptibilidad antibiótica.** Con el fin de determinar la sensibilidad antibiótica deben ser practicados antibiogramas con bacterias estandarizadas, diseñadas de acuerdo a la existencia de antibióticos en la

---

farmacia y considerando la sensibilidad local. Idealmente la prescripción antibiótica debe ir precedida de un antibiograma, ya que los microorganismos presentan sensibilidad variable frente a los distintos antibióticos y ésta puede cambiar durante el tratamiento.

Por esta razón es importante para el médico conocer la identidad del germen, y del cuál antibiótico puede esperarse el mejor resultado.

### 3. Conocimiento farmacodinámico de los antibióticos.

El conocimiento de la farmacología de los antibióticos es de importancia radical para la selección de un programa terapéutico adecuado.

La farmacología de los medicamentos antimicrobianos puede dividirse en 2 componentes:

**Farmacocinética:** o la absorción, distribución y eliminación del medicamento. Estos factores combinados con el régimen de dosificación, determina el curso en el tiempo de la concentración sérica, lo cual a su vez determina la concentración tisular y en fluidos corporales.

La ruta de administración, la unión a proteínas, la distribución tisular, los niveles séricos pico, el metabolismo y la excreción son factores farmacológicos de gran valor.

**Farmacodinamia:** se refiere al curso en el tiempo de los niveles de antibiótico o la farmacocinética para la acción terapéutica y la toxicidad farmacológica del medicamento (muerte y supresión del microorganismo)

Los parámetros más importantes para determinar la actividad antimicrobiana son las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM).

Aunque estos parámetros son buenos predictores de la interacción entre el microorganismo y el medicamento, no dan una buena información acerca de la acción en el tiempo.

El efecto postantibiótico, se refiere a la supresión transitoria del crecimiento bacteriano después de una breve exposición al antibiótico o de que han pasado las concentraciones máximas de él. Se explica por tres mecanismos: daño no letal del microorganismo, persistencia limitada del fármaco en el sitio de unión bacteriana, efecto residual del antibiótico.

El efecto postantibiótico sub-CIM se refiere que a concentraciones subinibitorias se ha encontrado un crecimiento lento y cambios morfológicos como filamentosidad, así como una prolongación del efecto postantibiótico.

---

Existen 3 parámetros fundamentales que determinan el curso en el tiempo de la acción antibiótica:

- a) Tiempo sobre la concentración inhibitoria mínima (tiempo sobre la MIC).
- b) Nivel pico sobre la MIC
- c) Área sobre la curva sobre la MIC

Con base en ello se pueden determinar 3 grupos de antimicrobianos:

1. Antibióticos que muestran muerte dependiente del tiempo de exposición y tienen pocos o ningún efecto persistente. Este grupo incluye todos los betalactámicos. Esto significa que altas concentraciones no representan ventaja y los microorganismos empiezan a recuperarse una vez el antibiótico tiene niveles bajo la MIC. La meta en este tipo de compuestos es maximizar el tiempo de la concentración sérica por encima de la concentración inhibitoria mínima.
2. Antibióticos que muestran muerte dependiente de la concentración y persistencia moderada a prolongada de sus efectos. Pertenecen a este grupo aminoglucósidos, quinolonas, daptomicina y ketolidos. La meta de este grupo es maximizar las concentraciones séricas con dosis altas.
3. Antibióticos que son tiempo dependientes, pero con persistencia moderada a prolongada de sus efectos. Incluye macrólidos, azalidos, clindamicina,, estreptograminas, tetraciclinas, oxazolidonas y glicopeptidos. La meta con este grupo es proveer una adecuada cantidad de droga, y el área bajo la curva /concentración inhibitoria mínima es el determinante de su eficacia.

#### 4. Factores del huésped que afectan la actividad antimicrobiana.

Son varios los factores a tener en cuenta en la formulación de antibióticos:

**Edad.** Los cambios fisiológicos que se producen a través de los años modifican la farmacología clínica. En los ancianos la disminución de pH gástrico, la alteración de la motilidad intestinal, el incremento de la grasa corporal y la disminución de los niveles de albúmina, pueden alterar la distribución de la droga; además la disminución del flujo hepático y la acción enzimática pueden alterar el metabolismo de la misma. La administración de sulfas a neonatos esta contraindicada por la albúmina.

**Embarazo.** Es importante tener en cuenta si el fármaco atraviesa o no la barrera placentaria, ya que debido a la inmadurez del sistema enzimático difiere de la de niños y adultos. Adicionalmente la teratogenicidad es un riesgo a considerar.

**Función hepática y renal.** Muchos antibióticos tienen excreción renal, por lo cual en pacientes con alteración de la función renal las dosis deben ser ajustadas, ya que las concentraciones séricas podrían aumentar y asimismo su toxicidad. De la misma manera en aquellos antibióticos con metabolismo y/o excreción hepática y alteración de la función del hígado, es necesario el ajuste de la dosis. En la tabla 5 se mencionan las vías de excreción y los antibióticos.

TABLA 5 VIAS DE EXCRECION DE LOS ANTIBIOTICOS.

HEPATOBILIAR		RENAL	
Cloranfenicol	Cefoperazona	Betalactámicos	Aminoglucósidos
Doxiciclina	Minociclina	Sulfas	Aztreonam
Grepafloxacina	Macrólidos	Carbapenems	tetraciclinas
Moxifloxacina	Linezolid	Vancomicina	Quinolonas
Ketolidos	Rifampicina	Nitrofurantoina	
Isoniazida	Metronidazol		
Clindamicina			
Itraconazol			
Quinupristin/dalfopristin			

**Trastornos del sistema nervioso central** Pacientes que tienen daño de su sistema nervioso pueden tener una mayor predisposición a desencadenar síndromes convulsivos con el uso de antibióticos betalactámicos.

**Factores genéticos** Algunos antimicrobianos producen hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Existen también acetiladores lentos y rápidos, situación importante para fármacos cuya inactivación se logra por este método.

**Reacciones alérgicas.** La investigación de reacciones de hipersensibilidad previas a antimicrobianos es importante, ya que reacciones similares pueden ocurrir con antibióticos de la misma clase.

**Potencial de inducir resistencia antibiótica.** La resistencia antibiótica puede ser natural o adquirida, y relativa o absoluta.

La resistencia natural se refiere a un fenómeno inherente al microorganismo, por ejemplo, la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a muchos betalactámicos. La resistencia adquirida está asociada al uso del antibiótico mismo o la transmisión microbiológica de los genes persistencia a través de transducción o conjugación.



---

## 5. Costo

No siempre el antibiótico más costoso es el mejor, y muchas infecciones pueden tratarse con antiinfecciosos más económicos y con igual efectividad. Un punto a considerar en el manejo del paciente hospitalizado es la terapia switch (paso de vía parenteral a terapia oral en el menor tiempo posible) lo cual disminuye de forma importante el costo de administración y estancias hospitalarias prolongadas- El costo de los antibióticos puede ser minimizado utilizando antibióticos con vidas medias prolongadas y elegir monoterapia vs. Terapias combinadas.

Muchas infecciones pueden ser tratadas con antibióticos orales, a menos que el paciente esté críticamente enfermo, no tenga vía oral, o no hubiese, una presentación oral equivalente.

## 6. Asociación de antibióticos.

El uso simultáneo de antibióticos debe ser evitado debido a los problemas de toxicidad, sensibilización, súperinfección microbiana y antagonismo entre ciertos agentes. Muchas infecciones bacterianas pueden ser tratadas satisfactoriamente con un solo agente. Existen criterios específicos para el uso de la terapia combinada:

- " Sinergismo entre dos agentes antimicrobianos contra un agente específico.
- " Prevención de la aparición de resistencia uno o ambos agentes.
- " Tratamiento de infección polimicrobianas para las cuales un solo antibiótico no es suficiente.
- " Tratamiento inicial de infecciones severas que pongan en peligro la vida, previo al aislamiento del agente etiológico.

Una buena combinación puede hacerse con base en las siguientes normas:

- " Evitar el uso de un bactericida más un bacteriostático (antagonismo)
- " Uso de dosis terapéuticas.
- " No usar antibióticos del mismo grupo o con igual mecanismo de acción.
- " Combinación de agentes con sinergismo demostrado.

## 7. Duración de la terapia.

En pacientes inmunocompetentes muchas de las infecciones pueden ser tratadas por un tiempo de 1 a 2 semanas, pero en paciente inmunocomprometidos es necesario prolongar el tiempo de manejo. El desarrollo de la investigación farmacéutica ha aportado nuevos antibióticos o nuevas presentaciones que han demostrado que con tratamientos más cortos la efectividad es igual que con otras formas farmacéuticas más antiguas. <sup>46</sup>

TABLA 6. ANTIBIOTERAPIA Y TIEMPO DE TRATAMIENTO PARA FARINGITIS.

INFECCION	ETIOLOGIA	TRATAMIENTO	TIEMPO
Faringitis	Viral	No antibioterapia	
	Bacteriana	Penicilina benzatínica 1, 200,000 UI IM ó Penicilina V ó Amoxicilina	Dosis única 10 días 10 días
		Alternativas: Macrólidos Azitromicina	10 días 3 días
		Recurrencia o fallas: Cefuroxime-axetil	5 días

### 3.6.2 ANTIBIOTERAPIA PARA FARINGITIS POR *Streptococcus pyogenes* GRUPO A

La etiología de la faringitis aguda es viral en un 40 % de los casos, bacteriana (debida habitualmente a *Streptococcus pyogenes*) en un 30 % y desconocida en el resto. Sólo se utilizarán antibióticos en pacientes con positividad del cultivo o prueba antigénica rápida a estreptococo del grupo A.

Es importante tener en cuenta que la faringitis aguda estreptocócica es una enfermedad autolimitada que se resuelve espontáneamente en 3 - 4 días, por lo que no es necesario empezar los antibióticos inmediatamente (salvo en pacientes con enfermedad grave); un retraso de 1 a 3 días no incrementa las complicaciones y apenas demora la resolución de los síntomas. En pacientes con síntomas graves se puede ofrecer antibiótico durante un día, mientras se recibe la confirmación del cultivo de garganta; si el resultado es negativo, se suspende el antibiótico.

El uso de analgésicos (preferentemente paracetamol e ibuprofeno) es más efectivo que los antibióticos para aliviar los síntomas de La faringitis aguda. Los antibióticos acortan la sintomatología menos de un día respecto a los no tratados.

El paciente deja de ser contagioso tras el primer día de antibioterapia. La antibioterapia previene la fiebre reumática y otras complicaciones de la faringitis aguda.

La finalidad del tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica es aliviar los síntomas, evitar el contagio y prevenir las complicaciones supuradas y no supuradas. Se aconseja penicilina V, 250 mg/6-8 horas vía oral, durante 7-10 días, o penicilina G benzatina 1,2 millones intramuscular en dosis única.

En los pacientes alérgicos a la penicilina podemos utilizar eritromicina, 250 mg/6 horas durante 7 días u otros macrólidos. Los pacientes con episodios repetidos de faringitis estreptocócica pueden beneficiarse del tratamiento con un betalactámico, asociado a inhibidor de betalactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico) o con clindamicina. El correcto tratamiento antibiótico evidencia una respuesta clínica que consiste en la desaparición del dolor de garganta dentro de las 24 horas de iniciado el tratamiento, con mejoría del estado general en alrededor de 48 horas, pudiendo el paciente concurrir nuevamente al cultivo faringeo. 47 48

### 3.6.3 FARINGOAMIGDALITIS AGUDA. PAPEL DE LA TELITROMICINA.

Como ya mencionamos el tratamiento antibiótico de elección de la faringoamigdalitis estreptocócica sigue siendo en la actualidad la penicilina. En diversas publicaciones se han comunicado fracasos terapéuticos con dicha medicación. Los macrólidos han constituido el tratamiento alternativo de la faringoamigdalitis en aquellos pacientes alérgicos a los beta-lactámicos. También se han recomendado en los casos de fracaso con penicilina. El incremento de las resistencias a macrólidos constituye un problema terapéutico importante en los pacientes alérgicos a la penicilina, lo que hace necesario la búsqueda de nuevos agentes eficaces como alternativas.

#### TELITROMICINA.

La telitromicina pertenece a una nueva clase de macrólidos, los ketólidos, caracterizados por el grupo ceto en posición 3 en el anillo. La telitromicina, el primer ketólido disponible, ha sido diseñada especialmente para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad, incluyendo la faringoamigdalitis estreptocócica. Su mecanismo de acción, al igual que los macrólidos, consiste en inhibir la síntesis de proteínas uniéndose directamente al ribosoma bacteriano. Sin embargo, las modificaciones estructurales contribuyen a que aumente la afinidad del fármaco por los ribosomas bacterianos, por lo que presenta una actividad *in vitro* superior a la de los macrólidos y, además, dicha actividad está menos afectada por la mayor parte de los mecanismos de resistencias que afectan a los mismos. Telitromicina presenta un potencial muy bajo en seleccionar cepas resistentes y no induce resistencias a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B en *Streptococcus pyogenes*.

Sus características farmacocinéticas permiten la administración de una dosis al día, (800 mg vía oral) facilitando al paciente el cumplimiento terapéutico

Telitromicina penetra rápidamente en tejido amigdalár, alcanzando una concentración de 3,95 mg/kg a las 3 horas de la dosis. Su perfil farmacocinético que asegura el mantenimiento de concentraciones elevadas en amígdalas y saliva, su comodidad posológica que facilita el cumplimiento, la resolución más rápida de los síntomas que penicilina V, es que hace a este antibiótico ser una buena alternativa para tratar la faringitis estreptocócica.

Así por conclusión queda:

Que la utilización de este nuevo antibiótico en el tratamiento de la faringoamigdalitis producida por *Streptococcus pyogenes* se basa en:

- 
1. La potente actividad *in vitro* de telitromicina frente a *Streptococcus pyogenes*
  2. Su perfil farmacocinético, que asegura el mantenimiento de concentraciones elevadas en amígdalas y en saliva.
  3. Su comodidad posológica, teniendo en cuenta la importancia de los tratamientos de corta duración que facilita el cumplimiento de los mismos.
  4. La eficacia y tolerancia mostrada en los ensayos clínicos.

En cuanto a la resistencia a penicilina se han propuesto diferentes hipótesis para explicar dichos fracasos, entre las que se incluyen:

- a) La patogenicidad indirecta ejercida por la presencia de bacterias productoras de betalactamasas en la flora faríngea, que inactivan la penicilina impidiendo su acción sobre el microorganismo.
- b) El fenómeno de la tolerancia a la penicilina.
- c) La ausencia de la flora faríngea habitual que actúa compitiendo con *Streptococcus pyogenes* (interferencia bacteriana) y
- d) El estado del portador (persistencia bacteriana) 49

---

## 4. METODOLOGÍA

Se trabajo con muestras de exudados faringeos de una población en general (niños, jóvenes, adultos, adultos mayores), de todas las edades y de ambos sexos, en la zona norte de la Ciudad de México, en la delegación Gustavo A. Madero, las muestras se trabajaron en un laboratorio particular iniciando desde el año 2002 al mes de septiembre del 2006. Se describe todas las actividades desarrolladas para la realización de ésta tesis:

### MATERIAL Y METODOS.

#### METODO

Técnica de estría cruzada

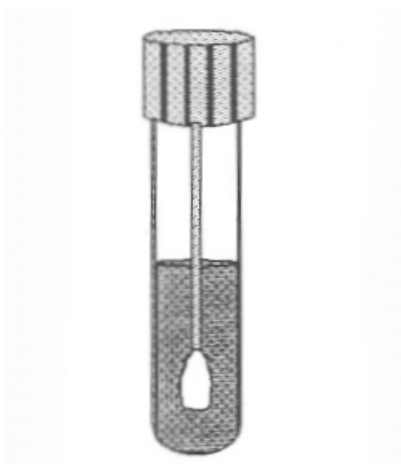
#### PROCEDIMIENTO.

#### CONDICIONES DEL PACIENTE:

- " No recibir antibióticos 24-48 horas antes de la toma de muestra.
- " No hacer gárgaras, ni limpieza de amígdalas por lo menos 24 horas antes de la toma de muestra.
- " Idealmente tomar la muestra en ayunas.

## 4.1 TOMA DE MUESTRA

- " Informar al paciente el método a utilizar
- " Colocar al paciente bajo una buena fuente de luz
- " Lavarse las manos
- " Colocarse los guantes y cubrebocas.
- " Presionar la lengua con un abatelenguas.
- " Introducir el hisopo por la boca sin rozar la lengua, mejilla u otra superficie.
- " Se explorará bien con el hisopo cualquier lesión evidente (absceso, película placa) en la garganta o en las amígdalas, haciendo rotar el hisopo introduciéndolo en la superficie.
- " Si no se encuentran lesiones visibles se hará rotar enérgicamente el hisopo sobre amígdalas y faringe, sobre todo zonas inflamadas.
- " Introducir en el medio de transporte. (Figura 8)
- " Enviar inmediatamente al laboratorio, llevando todos los datos: Nombre del paciente completo, No. de folio, Tipo de cultivo, fecha y hora.



**Figura 8.** Medio de transporte de Stuart, donde se coloca el hisopo con la muestra de exudado faríngeo.

Para tomar una muestra correcta para el diagnóstico es necesario hisopar enérgicamente ambas amígdalas y pilares, ya que la causa más frecuente de fracaso en la recuperación de *Streptococcus pyogenes* grupo A es el hisopado deficiente (muestra escasa).

### CONDICIONES DE TRANSPORTE.

- " No dejar secar el hisopo antes de llevar al laboratorio la muestra.
- " Mantener a temperatura ambiente.

## 4.2 CULTIVO

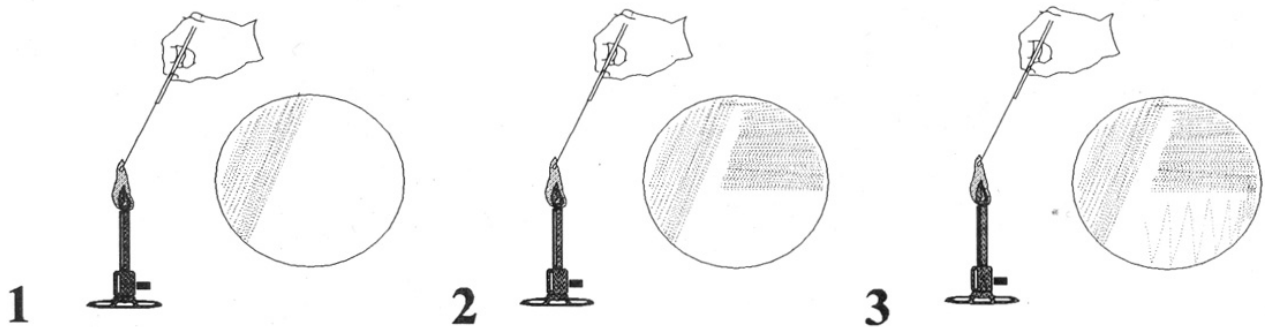
Una vez obtenida la muestra se lleva al laboratorio donde se procesará.

Se usarán los medios de cultivo de Agar Sangre de carnero al 5 %, Agar chocolate, Agar sal y Manitol y Agar Mac Conkey, todas las muestras de exudado faringeos se trabajarán de igual manera, una vez que las cajas están a temperatura se rotularán con un plumón, se colocara el No. de identificación, y el estudio. Una vez marcadas las cajas se sembrarán las muestras por método de estría:

El inóculo primario se puede efectuar con un asa, un hisopo o con otros dispositivos adecuados. Una vez hecho el inóculo primario, se puede emplear un asa a fin de diseminar el material en los 4 cuadrantes de la placa.

El inóculo se disemina sucesivamente en estrías con un movimiento de arriba hacia abajo en cada cuadrante, dando vuelta la placa en ángulo de 90°. El asa se debe esterilizar entre las sucesivas estrías. Esto es para diluir el inóculo sobre la superficie del agar para obtener colonias bacterianas bien aisladas. (Figura 9)

En agar sangre se debe hacer picaduras en forma perpendicular a la estría, para favorecer la hemólisis de los *Streptococcus* (alfa o beta).

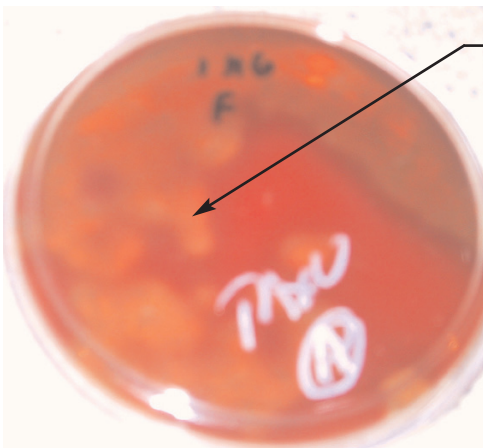


**Figura 9.** Método de estría cruzada para aislamientos de colonias, así se debe de sembrar los cultivos para obtener las colonias aisladas.



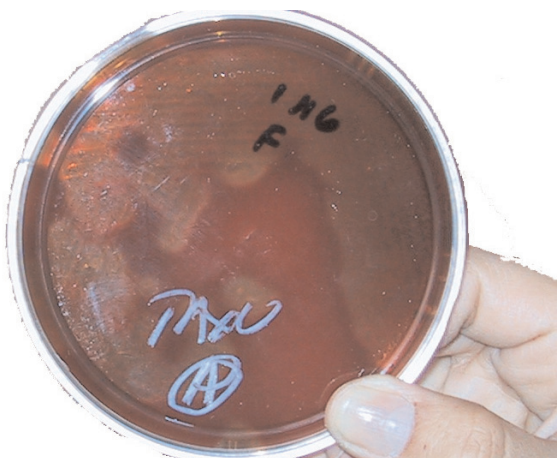
Incubar las cajas a 35 - 37 °C por 24 - 48 horas y en atmósfera enriquecida con CO<sub>2</sub>.

Hacer la primera lectura a las 24 horas, si se observa beta hemólisis se puede empezar a realizar pruebas de identificación, si no se deja incubar otras 24 horas. (Ver FOTOS 02, 03 )



Beta hemólisis

**FOTO 02.** Muestra de exudado faringeo, a 24 horas de haberse sembrado presenta beta hemólisis, por lo que se puede empezar a hacer pruebas de identificación.



**FOTO 03.** Se observa la presencia de hemólisis, en las picaduras y alrededor de las colonias, lo que se sospecha de un *Streptococcus pyogenes*, cultivo de exudado faringeo a 24 horas de incubación

## INTERPRETACION.

Una vez obtenido el desarrollo de colonias sospechosas y con beta hemólisis se hace un frotis con tinción de Gram (VER ANEXO 1), para conocer la morfología (que debe ser cocos gram positivos en forma de cadenas largas).

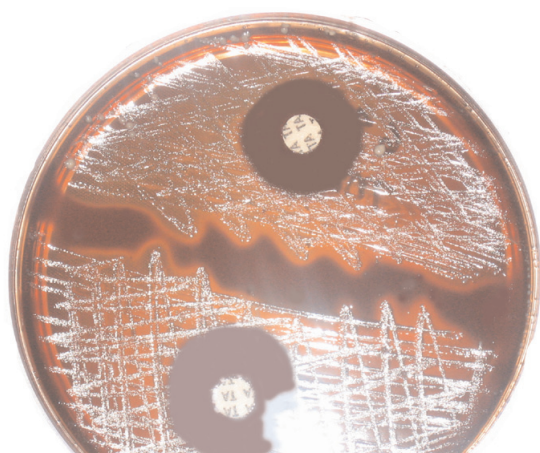
Se realizara la prueba de catalasa (VER ANEXO 2).

Realizar la prueba de Bacitracina (VER ANEXO 3), la prueba de sensibilidad a la bacitracina sirve para identificar presuntivamente a los *Streptococcus pyogenes* del grupo A. Los estreptococos del grupo B, C, G y anginosus pueden ser sensibles a la bacitracina. Si se usa sólo esta prueba se puede obtener un 5% de falsos positivos.

(VER FOTOS 04 Y 05)

Meter otras pruebas como la prueba de PYR (ver ANEXO 4), (SISTEMA AUTOMATIZADO MICROSCAN)

Una vez obtenido el resultado positivo del Cultivo para *Streptococcus pyogenes* del Grupo A. se realizara el antibiograma para conocer la sensibilidad a los antibióticos.



**FOTOS 4.** Aquí observamos que después de obtener colonias sospechosas, se realiza la prueba de bacitracina, a 24 horas de incubación, y a temperatura de 35-37 °C, se observa un halo de inhibición alrededor del disco.

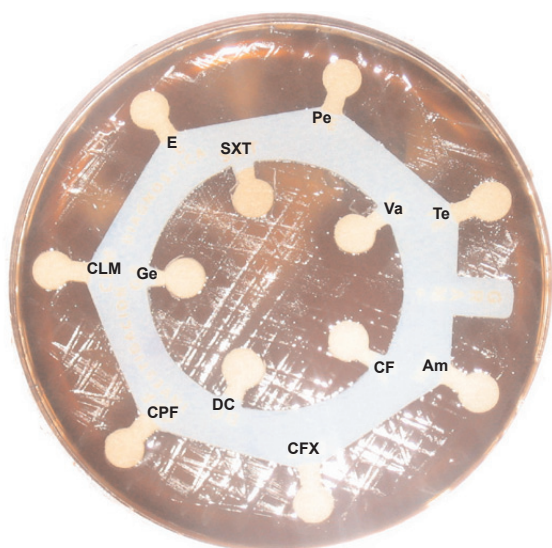


**FOTO 5.** Mismo paciente y prueba, del otro lado de la caja, para observar la inhibición de crecimiento por disco de bacitracina, lo que nos da la prueba positiva, Nótese el tamaño del halo.

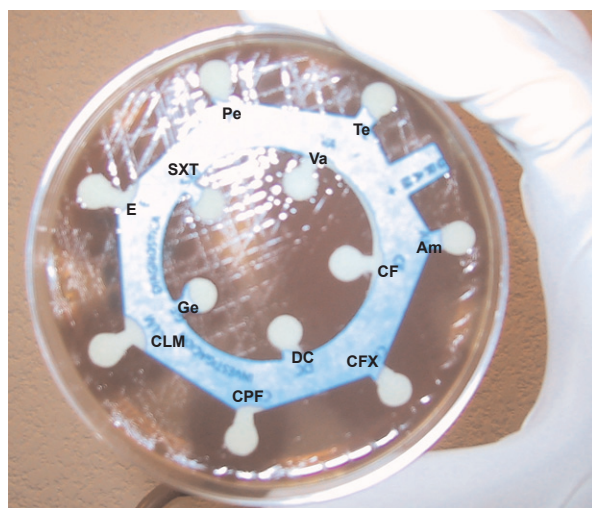
## 4.3 ANTIBIOGRAMA

El Antibiograma se realizará en medio de Mueller-Hinton enriquecido con sangre de carnero al 5% para favorecer el desarrollo de *Streptococcus pyogenes* utilizando el método de Kirby-Bauer, se sembrara varias colonias (4 o 5) en una caja de Mueller-Hinton por el método de estría masiva( es decir en toda la caja y en diferentes direcciones para dejar un "tapete" bien homogéneo) una vez sembrada se colocara los Multidiscos gram positivos (antibióticos que contiene Ciprofloxacina, Eritromicina, Clindamicina, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Cefotaxima, Ampicilina, Tetraciclina, Penicilina, Dicloxacilina, Vancomicina, Gentamicina y Cefalotina), incubar 24 horas a 35 - 37 °C .

Leer y medir los halos de sensibilidad y resistencia para cada antibiótico para dar el reporte final. (Ver FOTOS 06 Y 07)



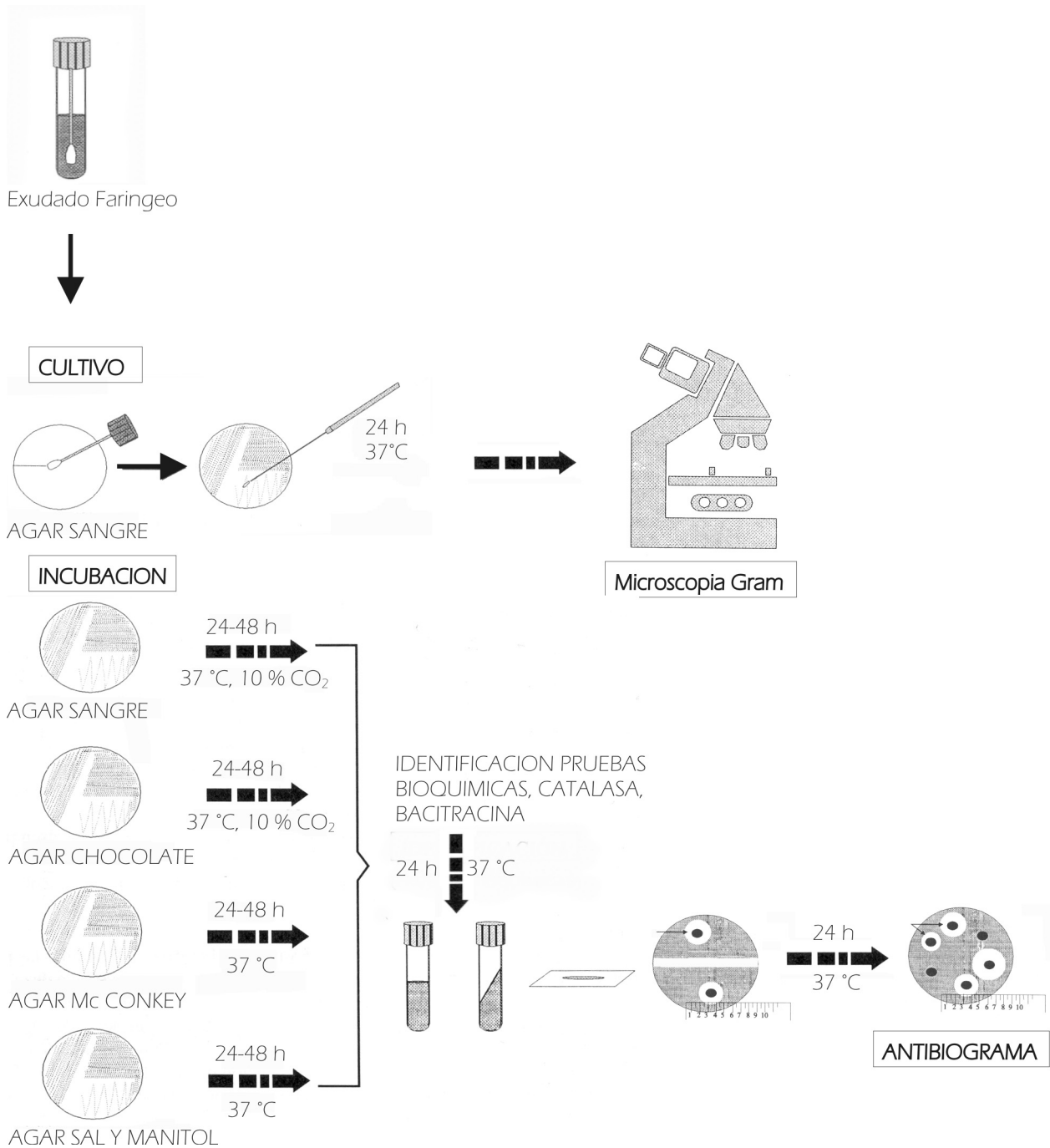
**Foto 6.** Antibiograma Que Muestra Sensibilidad A Penicilina Y Resistencia A Otros Antibioticos.



**Foto 7.** Antibiograma Que Muestra Resistencia A Penicilina, Pero Es Sensible A Algunas Cefalosporinas.

# 4.4 DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL EXUDADO FARINGEO

A continuación se esquematiza por diagrama de flujo todo lo mencionado.



## 5. RESULTADOS

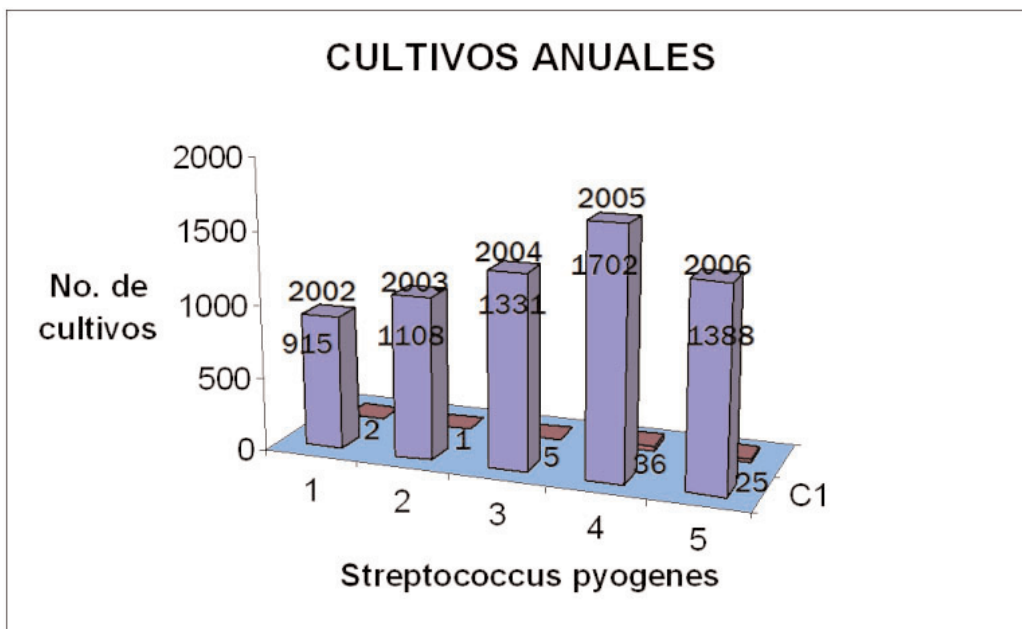
Se presentan los resultados obtenidos por medio de tablas y gráficas, para poder analizarlos.

TABLA 7. Datos de muestras de exudados faríngeos por año, y número de pacientes que presentaron un cultivo positivo por *Streptococcus pyogenes*.

AÑO	No. DE PACIENTES	<i>Streptococcus pyogenes</i>	INCIDENCIA %
2002	915	2	0.22
2003	1108	1	0.09
2004	1331	5	0.38
2005	1702	36	2.11
2006 (Hasta septiembre)	1388	25	1.80

En ésta tabla, mostramos el total de pacientes de cada año y la presencia de *Streptococcus pyogenes* en cantidad por número y porcentaje por cada total de cada año, se ve un incremento en los últimos 2 años.

GRAFICA 1. Se muestran los cultivos por año, así como la cantidad de cultivos que desarrollaron *Streptococcus pyogenes*.



En ésta gráfica, podemos observar que aumentó la incidencia de *Streptococcus pyogenes* en los últimos 2 años, en comparación con los años anteriores.

TABLA 8. RESULTADO DE CULTIVOS POR MES DE CADA AÑO, PARA CONOCER LA INCIDENCIA DE CULTIVOS POR *Streptococcus pyogenes* EN LAS DIFERENTES EPOCAS DEL AÑO, PRESENTANDO UN NIVEL MÁS ALTO EN LOS MESES DE FRÍO Y CALOR.

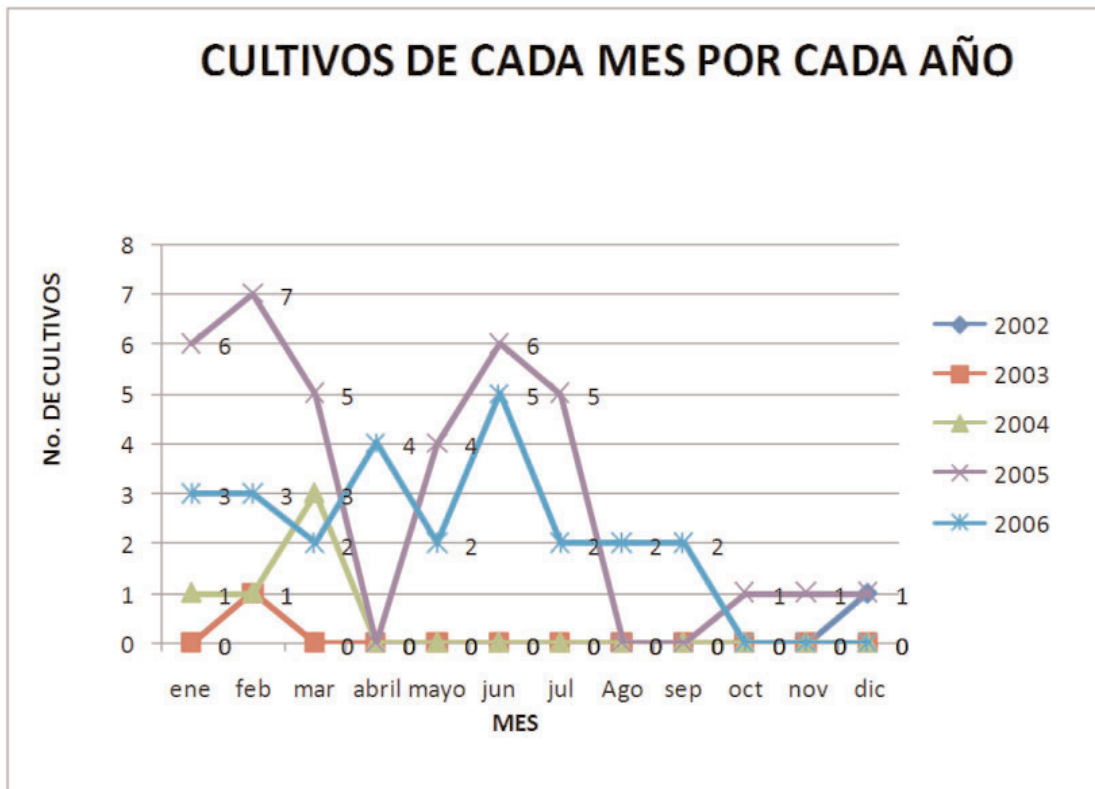
No. DE CULTIVOS POSITIVOS POR <i>Streptococcus pyogenes</i>					
MES	2002	2003	2004	2005	2006
Enero	0	0	1	6	3
Febrero	1	1	1	7	3
Marzo	0	0	3	5	2
Abril	0	0	0	0	4
Mayo	0	0	0	4	2
Junio	0	0	0	6	5
Julio	0	0	0	5	2
Agosto	0	0	0	0	2
Septiembre	0	0	0	0	2
Octubre	0	0	0	1	—
Noviembre	0	0	0	1	—
Diciembre	1	0	0	1	—
TOTAL	2	1	5	36	25

TOTAL DE CULTIVOS POSITIVOS POR *Streptococcus pyogenes* SON 69

La tabla nos indica que en los meses de enero-junio, hay un alto índice de cultivos positivos por *Streptococcus pyogenes*, lo cual nos indica las temporadas de calor y frío, mientras que en los demás meses se ve un decremento de la positividad de los cultivos.



GRAFICA 2. Se representa los cultivos con desarrollo de *Streptococcus pyogenes* por mes de cada año, para conocer su frecuencia en las estaciones del año y ver en cual prevalece más.



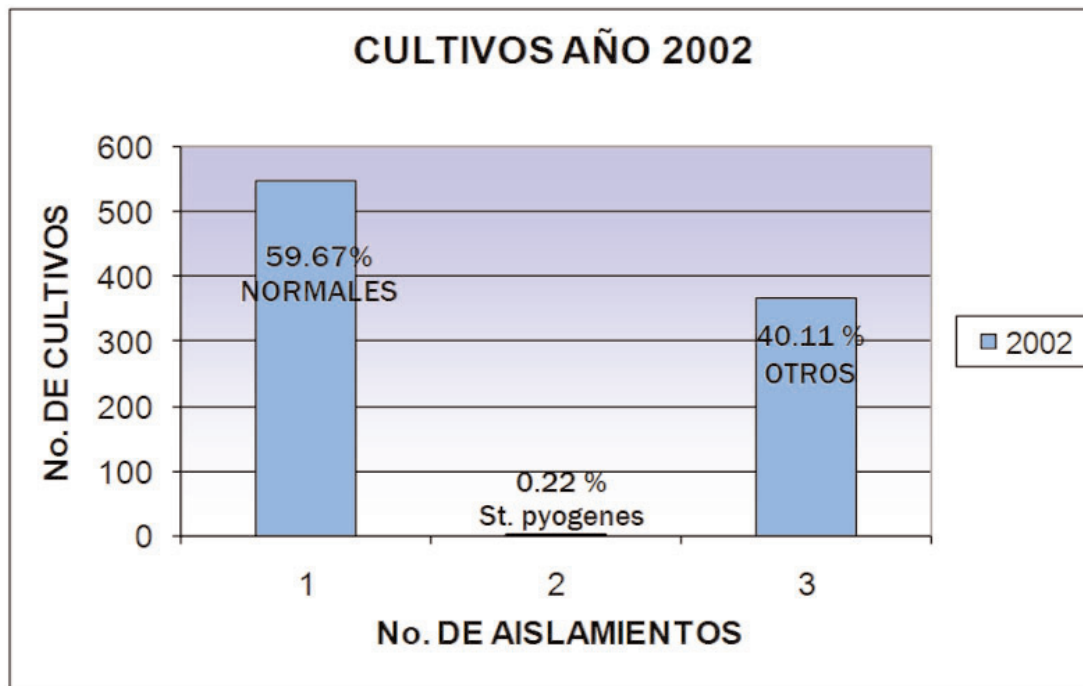
En ésta gráfica mostramos los picos más altos de cada año en los diferentes meses, mostrando un claro aumento en los primeros meses, y una disminución en los últimos, ésta información se encuentra en la tabla 8, sólo que aquí esta más representativo. Los meses que predominan son enero-junio de los últimos años 2005 y 2006, mientras los demás años son bajos en todos los meses, si no es que nula la presencia de *Streptococcus pyogenes*.

TABLA 9. No. DE CULTIVOS, NORMALES, CON INFECCION POR *Streptococcus pyogenes* Y OTROS MICROORGANISMOS CAUSANTES DE FARINGITIS.

AÑO	No. DE CULTIVOS	NORMALES	<i>Streptococcus pyogenes</i>	OTROS *
2002	915 (100 %)	546 (59.67 %)	2 (0.22 %)	367 (40.11%)
2003	1108 (100%)	608 (54.87%)	1 (0.09%)	499 (45.04%)
2004	1331 (100%)	720 (54.09%)	5 (0.38%)	606 (45.33%)
2005	1702 (100%)	812 (47.71%)	36 (2.11 %)	855 (50.24%)
2006	1388 (100%)	677 (48.78%)	25 (1.80 %)	686 (49.42 %)

\* OTROS: Son microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

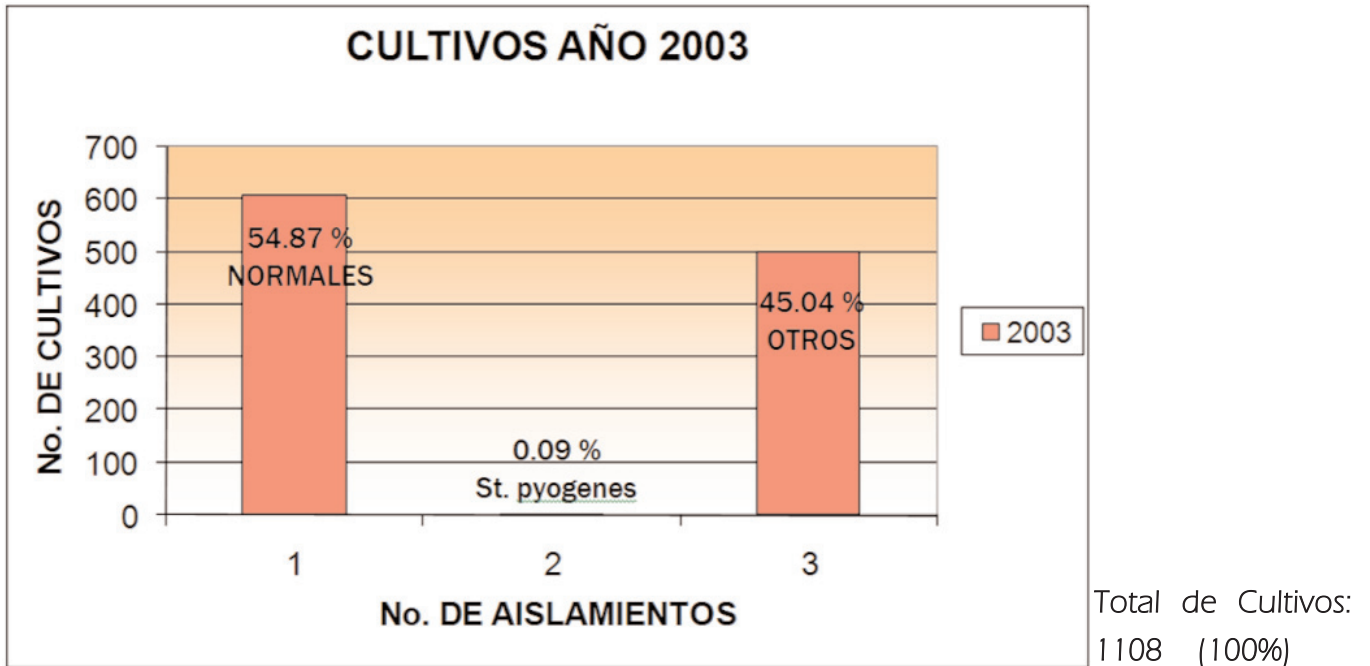
GRAFICA 3. Se representa la cantidad de cultivos que se trabajaron en el año (2002), y la cantidad de aislamientos obtenidos en un total de 915 cultivos.



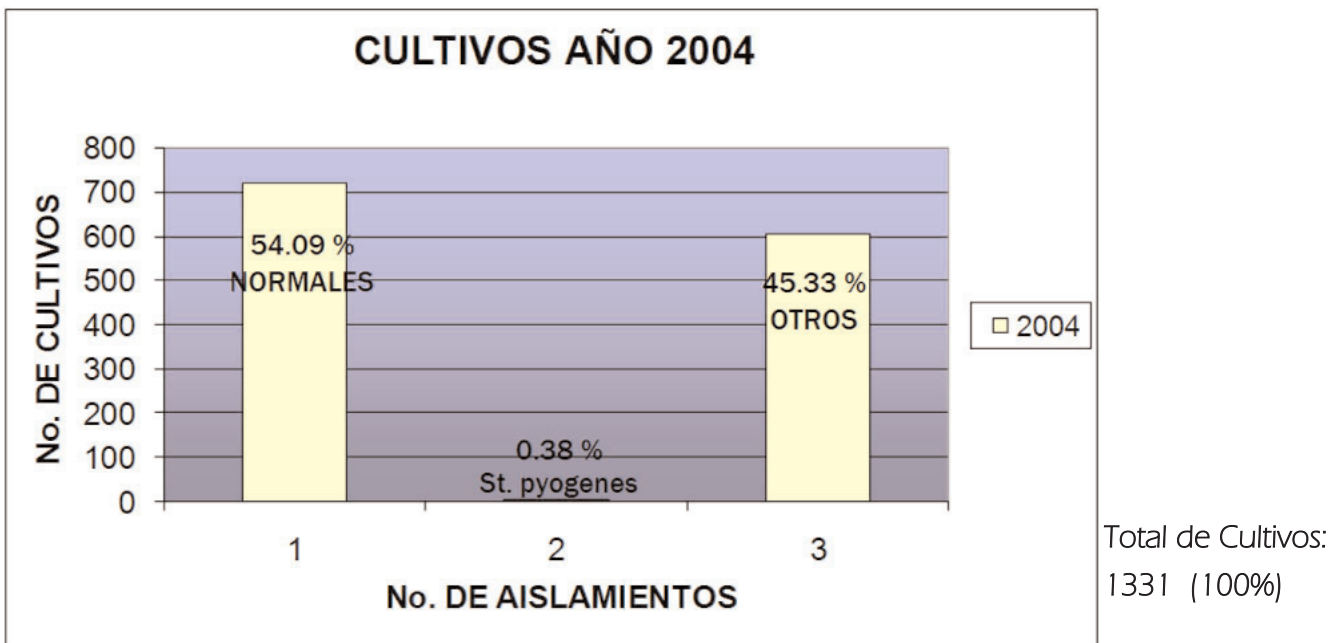
Total de Cultivos: 915 (100%)



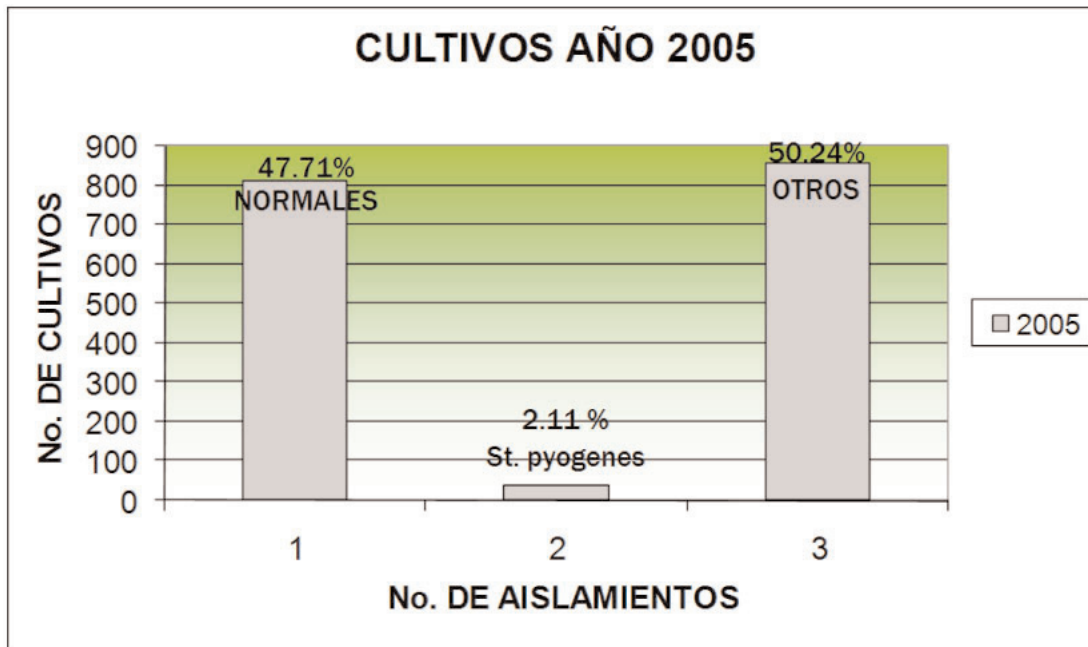
GRAFICA 4. Se representa la cantidad de cultivos que se trabajaron en el año (2003), y la cantidad de aislamientos obtenidos en un total de 1108 cultivos



GRAFICA 5. Se representa la cantidad de cultivos que se trabajaron en el año (2004), y la cantidad de aislamientos obtenidos en un total de 1331 cultivos

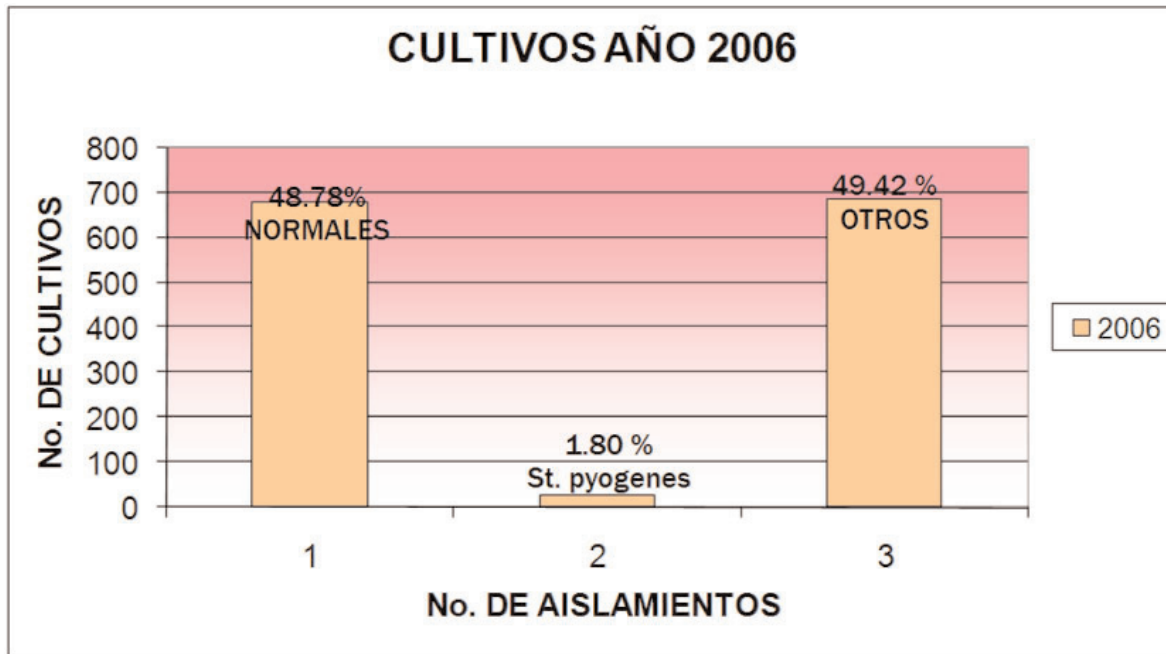


GRAFICA 6. Se representa la cantidad de cultivos que se trabajaron en el año (2005), y la cantidad de aislamientos obtenidos en un total de 1702 cultivos



Total de Cultivos: 1702 (100%)

GRAFICA 7. Se representa la cantidad de cultivos que se trabajaron en el año (2006), y la cantidad de aislamientos obtenidos en un total de 1388 cultivos



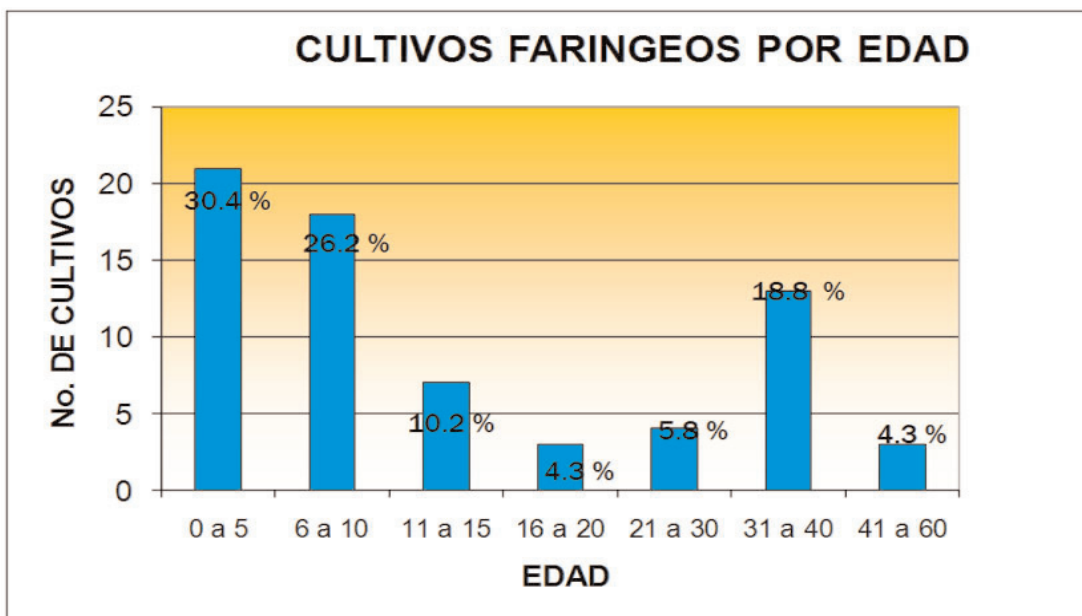
Total de Cultivos: 1388 (100%)

Las 5 gráficas mostradas por año, nos indican la incidencia de *Streptococcus pyogenes* por año, así como los cultivos que salieron normales, y por otros microorganismos que ocasionan molestias en la faringe, la incidencia por *Streptococcus pyogenes* es baja en comparación con el aislamiento de otros microorganismos

TABLA 10. CULTIVOS POSITIVOS A *Streptococcus pyogenes*, AHORA POR EDAD. VEAMOS QUE A EDAD PEQUEÑA SE PRESENTA MAS, NOS SIRVE PARA CONOCER LA FRECUENCIA.

EDAD (AÑOS)	CULTIVOS POSITIVOS A <i>Streptococcus pyogenes</i>	
0 – 5	21	30.4 %
6 – 10	18	26.2 %
11 – 15	7	10.2 %
16 – 20	3	4.3 %
21 – 30	4	5.8 %
31 – 40	13	18.8 %
41 – 60	3	4.3 %
MAYOR A 60	0	—

GRAFICA 8. SE MUESTRA LOS CULTIVOS CON DESARROLLO DE *Streptococcus pyogenes* POR EDADES, PARA CONOCER LA FRECUENCIA

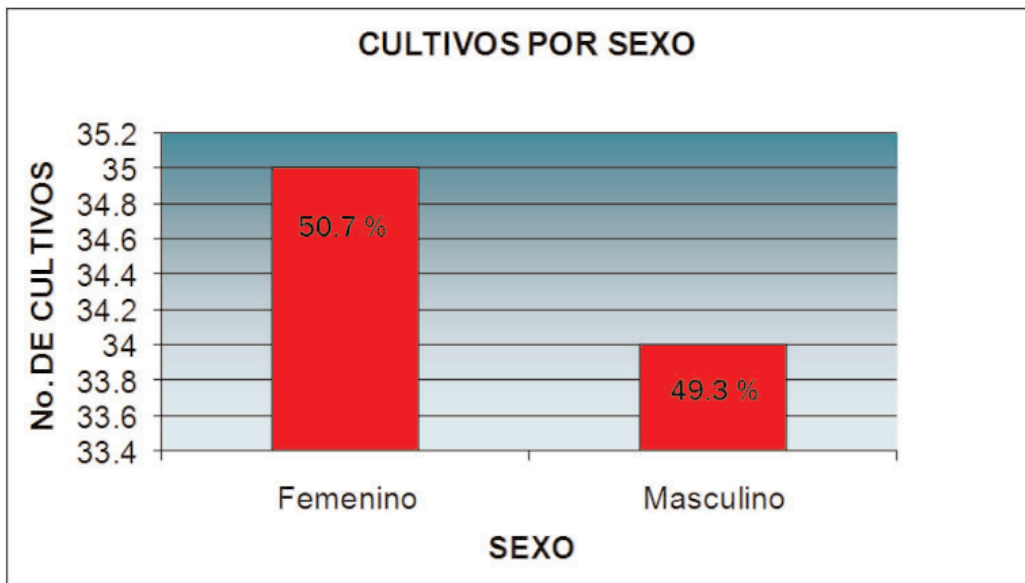


La tabla 10 y la gráfica 8, nos muestran el rango por edad de los pacientes y que presentaron cultivos positivos por *Streptococcus pyogenes*, el porcentaje nos muestra la edad predominante que es la edad pre-escolar y escolar.

TABLA 11. MOSTRAMOS LOS CULTIVOS FARINGEOS POSITIVOS A *Streptococcus pyogenes* EN SEXOS, SE PRESENTA POR IGUAL.

SEXO	CULTIVOS FARINGEOS POSITIVOS A <i>Streptococcus pyogenes</i>	
FEMENINO	35	50.7 %
MASCULINO	34	49.3 %
TOTAL	69	100 %

GRAFICA 9. SE REGISTRAN CULTIVOS FARINGEOS CON DESARROLLO DE *Streptococcus pyogenes* POR SEXO.



La tabla 11 y gráfica 9, nos indican que la faringitis por *Streptococcus pyogenes* da tanto en hombres como mujeres, no teniendo inclinación por algún sexo.

TABLA 12. EN ESTA TABLA SE MUESTRA EL PORCENTAJE DE FARINGITIS TEORICO QUE SE MENCIONA EN LA PARTE DE EPIDEMIOLOGIA Y LOS DATOS EXPERIMENTALES PARA VER LAS DIFERENCIAS, EN FARINGITIS Y AMIGDALITIS POR *Streptococcus pyogenes*

AÑO	PADECIMIENTO	% TEORICO	% EXPERIMENTAL
2002	Infecciones respiratorias agudas	— (*)	0.2 %
2003	Faringitis y amigdalitis	1.3 %	0.09 %
2004	Faringitis y amigdalitis	0.5 %	0.37 %
2005	Faringitis y amigdalitis	0.03 %	2.11 %
2006	Faringitis y amigdalitis	no registrado aún	1.8 %

(\*) En el año 2002, no se tienen datos estadísticos de casos por faringitis estreptocócicas, por lo que no se sabe el porcentaje ni la cantidad de casos con esta enfermedad, los datos mencionados en la TABLA 12, solo indican infecciones respiratorias agudas, por lo que engloba a todas las enfermedades de ese tipo.

TABLA 12.1. CALCULO DE INCIDENCIA POR AÑO, DE LAS MUESTRAS DE EXUDADO FARINGEO QUE SE TRABAJARON EN LOS 4 AÑOS. 50

AÑO	TOTAL DE MUESTRAS	CULTIVOS POSITIVOS A <i>St. pyogenes</i> (No.)	INCIDENCIA %
2002	915	2	0.22
2003	1108	1	0.09
2004	1331	5	0.38
2005	1702	36	2.11
2006	1388	25	1.80

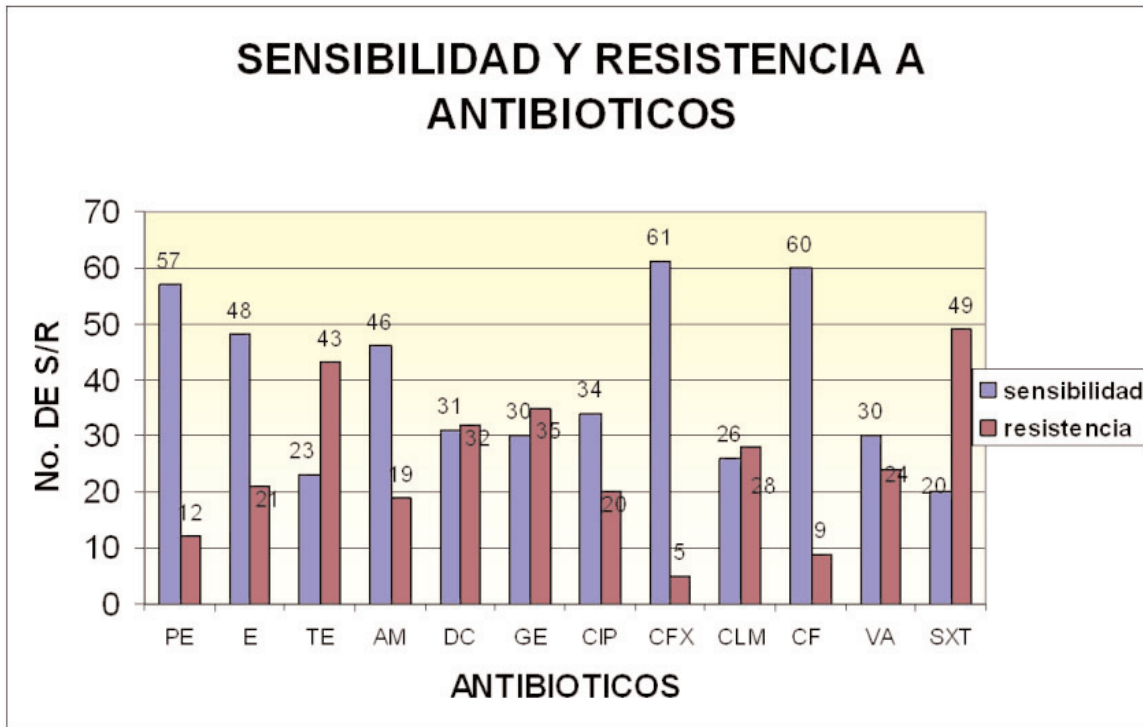
En esta tabla, realizamos el cálculo de incidencia, como ya se vio en las gráficas anteriores se ve que la incidencia es baja, pero en los últimos 2 años se incrementa, teniendo más casos de faringitis por *Streptococcus pyogenes* que en los años pasados.

TABLA 13. SE MUESTRA POR NUMERO LA SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA DE 12 ANTIBIOTICOS, QUE FUERON CON LOS QUE SE TRABAJARON EN LA MAYORIA DE LOS ANTIBIOGRAMAS. PARA LAS MUESTRAS DE EXUDADO FARINGEO CON DESARROLLO DE *Streptococcus pyogenes*

ANTIBIOTICO	No. DE SENSIBILIDAD	%	No. DE RESISTENCIA	%
PENICILINA	57	<b>82.6</b>	12	17.4
ERITROMICINA	48	69.5	21	30.5
TETRACICLINA	23	34.8	43	65.2
AMPICILINA	46	70.8	19	29.2
DICLOXACILINA	31	49.2	32	50.8
GENTAMICINA	30	46.2	35	53.8
CIPROFLOXACINA	34	62.9	20	37.1
CEFOTAXIMA	61	<b>92.4</b>	5	7.6
CLINDAMICINA	26	48.1	28	51.9
CEFALOTINA	60	<b>86.9</b>	9	13.1
VANCOMICINA	30	55.5	24	44.5
TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL	20	29	49	71

Estos números de sensibilidad y resistencia son por los 4 años de estudio de esta tesis (2002 - 2006), de los antibiogramas realizados a los 69 pacientes que presentaron *Streptococcus pyogenes* se mencionaron solo 12 antibióticos, que son los que se utilizan más, pero se uso sistema automatizado solo en 15 pacientes.

GRAFICA 10. SE MUESTRA A CONTINUACION LA SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA DE LOS ANTIBIOTICOS QUE SE MANEJARON PARA EL TRATAMIENTO, DE LA FARINGITIS ESPITREPTOCOCICA.



La gráfica nos muestra la alta sensibilidad a Cefotaxima (cefalosporinas), seguida de penicilina, mientras que la resistencia esta más marcada para Trimetoprim/Sulfametoxazol, y que para penicilina es bajo la resistencia que muestra.



---

## 6. ANALISIS DE RESULTADOS

Una vez realizados todos los estudios y obtenido los resultados, vemos que la frecuencia de *Streptococcus pyogenes* grupo A, no ha disminuido, aunque es muy bajo el porcentaje de aislamiento de dicho microorganismo, en éste trabajo se demostró que la frecuencia de *Streptococcus pyogenes* es baja y sigue vigente, causando cuadros de faringitis, y que es muy importante las condiciones del paciente, para la toma de muestra, cuando se presenta al laboratorio, vemos también que la mayoría de los pacientes que acuden al laboratorio por faringitis, no siempre es por causa bacteriana, sino también puede ser viral, o por otros microorganismos; la mayoría de los cultivos realizados presentan un mayor porcentaje de pacientes normales, siguiéndole de otras bacterias causantes de faringitis y por último por *Streptococcus pyogenes*.

El número de aislamientos se realizó por año, se revisó cada mes y se obtuvo el número de cultivos que habían desarrollado *Streptococcus pyogenes*, se observó que en los primeros años (2002, 2003), se aisló muy poco a la bacteria, pero en los últimos tres años (2004, 2005 y 2006) aumento considerablemente, la frecuencia en éstos años fue más grande y se encontró más pacientes con faringitis bacteriana por *Streptococcus pyogenes* que en los años pasados. Se observó que la mayoría, sino es que todos, los pacientes solo les mandaban a practicar el exudado faringeo, sin llevar más estudios de apoyo para el diagnóstico, como es una biometría hemática, o unas antiestreptolisinas, para corroborar un diagnóstico de faringitis bacteriana causada por *Streptococcus pyogenes*.

Se observó que en los meses de frío y calor predominan más las faringitis, ya que de enero a junio de cada año, hubo un incremento de cultivos, sobre todo en el año 2005 y 2006 (como lo indica la tabla 8) en los últimos dos años se observó un incremento en éstos meses, lo cual se acerca a lo que marca la parte teórica de éste trabajo y la literatura, que en los meses de frío y calor aumentan las faringitis. En los meses siguientes baja la cantidad de cultivos y por lo tanto el aislamiento positivo a *Streptococcus pyogenes* del Grupo A, pues la demanda es menor por no presentar tantos cuadros clínicos de faringitis bacteriana. Esto se ve a través del gráfico 2 y la tabla 8.

En cuanto a la edad, se aislaron más en niños de edad de 0 - 5 años, que es en la edad preescolar, lo cual nuevamente checka con la parte teórica que nos dice que la mayoría de las faringitis se manifiesta en niños menores de 2 años y hasta 18 años. La parte experimental comprueba que en efecto se presenta en niños pequeños y muy poco en los adultos que va de 41 a 60 años es muy bajo el por-

---

ciento entre un 4.3 %, en los jóvenes solo presento un 14.3 % entre edades de 11 a 20 años, esto es porque los niños son más susceptibles a los cambios de temperatura. Y es ahí donde hay que checar un buen tratamiento para evitar tener secuelas tardías como la fiebre reumática que es la más común.

El aislamiento en cuanto a sexo se da en ambos por igual, ataca a hombre y mujeres en un mismo porcentaje, por lo que no hay diferencia por sexos, en mujeres tiene un 50.7 % y en hombres 49.3 %, lo que da casi una igualdad de faringitis por *Streptococcus pyogenes*.

El análisis por año muestra que hay un porcentaje más alto de infecciones por otros microorganismos que ocasionan faringitis, además hay índices más altos de cultivos normales, por lo que se encontró una frecuencia menor de faringitis bacteriana por *Streptococcus pyogenes*. La mayoría presento faringitis por otras bacterias, como son por *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*. Cuando el paciente presente sintomatología y el cultivo resulte normal habrá que ver si es viral para dar el tratamiento correcto.

Hoy en día se presenta un gran problema con los tratamientos por antibióticos ya que muchas bacterias están creando resistencia a la mayoría de ellos, aquí se demostró que para el tratamiento de faringitis bacteriana por *Streptococcus pyogenes* del Grupo A, la penicilina sigue siendo el antibiótico de elección, sin embargo existen otros antibióticos como las cefalosporinas (Cefotaxima y Cefalotina) que son una buena opción para dar el tratamiento demostrado en este trabajo. Por la realización de los antibiogramas de cada exudado positivo a *Streptococcus pyogenes*, se vio su sensibilidad, y resistencia, para dar a conocer el antibiótico de elección, para la gente que sufra de alguna alergia a la penicilina, se presenta otras opciones de antibióticos, para recibir su tratamiento y poder erradicar la enfermedad. También se encontró cepas de *Streptococcus pyogenes* del Grupo A, resistentes a penicilina, algo que en otros tiempos era raro ya que era el medicamento de elección, en las referencias teóricas<sup>51 52</sup> se demostraron casos de resistencia y medianamente resistencia a dicho antibiótico. Hoy se observa que es un número bajo de resistencias ( 17.4% ), lo cual permite seguir dando este medicamento a quien lo presenta sensible en su antibiograma, y a quien no, pues tendrá otras opciones de acuerdo a su antibiograma, o para lo que son alérgicos. En la parte teórica *Streptococcus pyogenes* ha creado resistencia a los macrólidos (eritromicina principalmente), en la parte experimental sucede lo contrario, hay un alto número de pacientes que presentan *Streptococcus pyogenes* sensible a eritromicina, por lo que favorece al paciente, pues es otra opción de tratamiento sino puede administrarse penicilina. De todos los antibiogramas realizados la mayoría de los pacientes con *Streptococcus*

---

*pyogens* presentó resistencia a Trimetoprim/Sulfametoxazol, en este caso no fue uno de los fármacos de elección para tratamiento.

En éste trabajo no se contó con el antibiótico de telitromicina, para ver la sensibilidad a *Streptococcus pyogenes* en la realización del antibiograma, ya que la teoría nos demuestra que es uno de los nuevos antibióticos que funciona bien en el tratamiento de la faringitis estreptocócica.

51. 11.8% cepas con resistencia intermedia a penicilina

52. 3% de cepas resistentes a penicilina a *Streptococcus pyogenes*

---

## 7. CONCLUSIONES

- " En éste trabajo se demuestra que la frecuencia de *Streptococcus pyogenes* sigue vigente, en cantidades pequeñas pero se mantiene en la población del DF.
- " El estudio se realizó con una población de clase media en la zona norte del DF en un laboratorio privado donde la mayoría de los pacientes son de esa zona
- " Se presentaron cuadros de faringitis en los niños pequeños más que en los adultos.
- " Se cumple el objetivo general, de esta tesis obteniéndose muestras de exudado faringeos para poder realizar el trabajo.
- " Se cumplen los objetivos particulares, al tener todos los datos para la elaboración de la tesis.
- " Es muy importante la toma de muestra, para poder lograr el aislamiento del microorganismo ya que sin una buena toma no se logra un buen resultado.
- " Es muy importante que cuando se presenten cuadros de faringitis se realicen estudios de laboratorio para poder diagnosticar la faringitis y saber que tratamiento seguir.
- " Tomar antibióticos cuando sea faringitis de origen bacteriano y no automedicarse, sino lo requiere, ya que esto crea la resistencia de las bacterias a los antibióticos, y por lo tanto no se da un tratamiento correcto.

---

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1. TINCIÓN DE GRAM

**FUNDAMENTO:** Los constituyentes protoplasmáticos de las células gram positivas y gram negativas se combinan con el cristal violeta por un enlace iónico entre sus grupos ácidos y los grupos básicos del colorante. El yodo en solución acuosa entra a la célula y reacciona con el colorante formando un complejo insoluble al agua y poco soluble en alcohol. En la decoloración, el alcohol-acetona deshidrata a las bacterias Gram positivas que poseen una pared celular muy gruesa, dando como resultado el cierre de los poros de la pared impidiendo la salida del complejo de cristal -yodo insoluble, eliminando únicamente el colorante que quedó fuera de la célula. En las bacterias gram negativas, el alcohol penetra en la capa externa que es rica en lípidos sin que la capa de peptidoglicana evite el paso del solvente, permitiendo de este modo la eliminación del complejo cristal - yodo insoluble.

#### REACTIVOS.

- " Cristal violeta (colorante primario)
- " Lugol (mordente)
- " Alcohol-acetona (decolorante)
- " Safranina (colorante secundario)

#### PROCEDIMIENTO

1. Cubrir el frotis con cristal violeta y dejarlo actuar 1 minuto.
2. Enjuagar con agua corriente. Para realizar el lavado, se debe tener en cuenta que el chorro de agua NO debe caer directamente sobre la muestra, ésta debe caer sobre la parte superior de la lámina que no contiene muestra, debe ser un chorro delgado y poner la lámina en posición inclinada hacia abajo.
3. Cubrir el frotis con la solución de lugol durante 1 minuto.
4. Enjuagar.
5. Colocar el frotis en forma vertical y decolorar añadiendo gota a gota el alcohol durante 45 a 60 segundos.
6. Enjuagar

- 
7. Cubrir el frotis con Safranina y dejarla actuar durante 1 minuto.
  8. Enjuagar
  9. Dejar secar al aire libre
  10. Observar al microscopio con objetivo de inmersión.

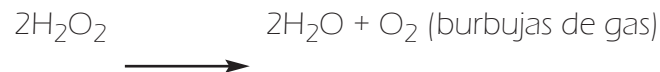
**RESULTADOS:**

Gram positivas	Color morado
Gram negativos	Color rojo.

Se informa también su forma: Cocos, Bacilos, y agrupación: aisladas, en pares, en cadenas, en racimos o en tetradas.

## ANEXO 2. CATALASA

**FUNDAMENTO:** La mayoría de las bacterias que presentan citocromos presentan la enzima catalasa, la cual es una hemoproteína, esta formado por cuatro átomos de hierro trivalente por molécula que retiene su estado oxidado durante la actividad enzimática. La enzima catalasa descompone el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) en agua y oxígeno bajo la fórmula:



De esta manera las bacterias se protegen del efecto tóxico del  $H_2O_2$ , que es un producto final del metabolismo aerobio de los azúcares.

### REACTIVOS.

- " Peróxido de hidrógeno al 3 %.
- " Un cultivo de 18 a 24 horas de del microorganismo a probar.

### PROCEDIMIENTO.

1. Con un palillo de madera, transferir parte del centro de una colonia a la superficie de un portaobjetos.
2. Agregar una gota de peróxido de hidrógeno al 3 % y observar la formación de burbujas.

### RESULTADO:

**INTERPRETACION:** La aparición rápida y sostenida de burbujas o efervescencia constituye una reacción positiva. Debido a que algunas bacterias poseen enzimas distintas de la catalasa que pueden descomponer el peróxido de hidrógeno, la observación de unas pocas burbujas pequeñas después de 20 a 30 segundos no se considera un resultado positivo. Además, los eritrocitos poseen catalasa, por lo cual debe tenerse cuidado de no tomar eritrocitos junto con el material de la colonia.

## ANEXO 3. PRUEBA DE BACITRACINA (TAXO A)

**FUNDAMENTO:** La susceptibilidad a bajas concentraciones del antibiótico polipeptídico bacitracina, proporciona un método sencillo para la identificación presuntiva de los estreptococos beta hemolítico de los grupos A y B. Los estreptococos del grupo A son sensibles a concentraciones relativamente bajas de bacitracina.

### REACTIVOS:

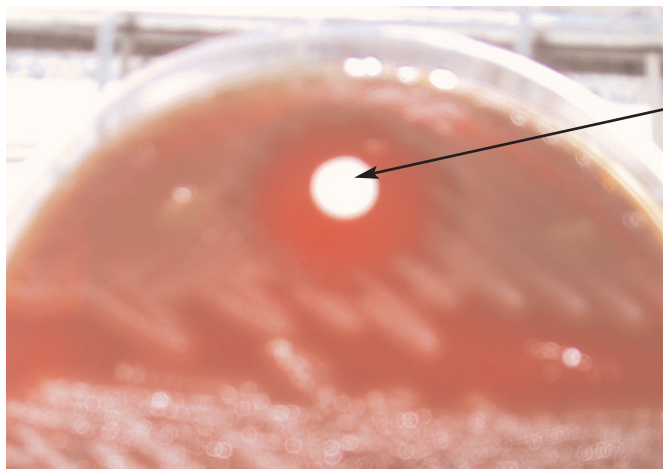
- " Placa con agar sangre de carnero.
- " Discos de bacitracina Taxo A (0.04 unidades/disco)

### PROCEDIMIENTO:

1. Tomar 3 o 4 colonias aisladas de estreptococo beta hemolítico y estriar el inóculo hasta el centro de la mitad de una placa de agar sangre.
2. Con el asa diseminar el inóculo sobre toda la mitad de la placa.
3. Colocar en forma aséptica un disco de bacitracina Taxo "A" sobre el área sembrada.
4. Utilizando pinzas flameadas, golpear con suavidad los discos para que se adhieren a la superficie del agar.
5. Incubar la placa a 35 ° C/24 Hrs.

### INTERPRETACION:

La aparición de cualquier diámetro de halo de inhibición de crecimiento alrededor del disco se considera prueba positiva. (VER FOTO 08).



TAXO A Positivo

**FOTO 8.** Así se observa el halo que se forma al hacer la prueba de bacitracina, cuando la prueba es positiva.

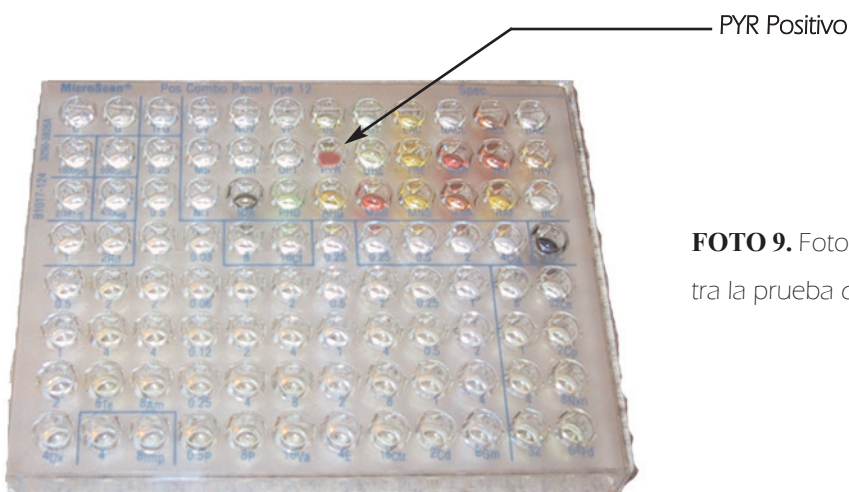


## ANEXO 4. PRUEBA DE PYR (HIDRÓLISIS DE L-PIRROLIDONIL- $\beta$ -NAFTILAMIDA)

**FUNDAMENTO:** La prueba PYR fue descrita por primera vez Facklam y col. En 1982 y desde entonces ha ganado aceptación como prueba rápida para la identificación presuntiva de los estreptococos beta hemolíticos del grupo A y de los Enterococos. Si bien la original fue descrita como una prueba en agar de 16 a 20 horas de duración, los formatos posteriores incluyen un ensayo en medio líquido de 4 horas de duración y varias pruebas rápidas (10 a 15 minutos), en las cuales el reactivo PYR se impregna en discos o tiras de papel filtro que se siembran con el material en estudio.

El sustrato utilizado es la L-pirrolidonil- $\beta$ -naftilamida. Este compuesto es hidrolizado por una amino peptidasa específica bacteriana. La hidrólisis del sustrato por esta enzima libera  $\beta$ -naftilamida libre que se detecta por el agregado N, N-dimetilamino cinnamaldehído. Este reactivo de detección se une a la naftilamida para formar una base de Schiff roja.

**Nota:** Esta prueba no se realizó manualmente, se hizo en equipo automatizado "panel combo 12 (de Microscan Dade Behring) (VER FOTO 9)



**FOTO 9.** Foto de panel combo 12 de Microscan, que muestra la prueba de PYR positiva (color rojo).

---

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Koneman E. W; D. Allen S. M. Janda W. Diagnóstico Microbiológico, Capítulo 12: Parte II : Estreptococos , Enterococos y bacterias "Similares a Estreptococos", Editorial Médica Panamericana, Quinta edición, 1999, Páginas 564-572.
- 2.- Rodríguez Cuns Grisel, Géneros: Streptococcus y Enterococcus, páginas 1-3.  
[www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/cap18.pdf](http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/cap18.pdf), consulta: 14/04/06
- 3.- Hernández Méndez J. T. García Cano R. E. Giono C. S. Aparicio Ozores G. Manual de Prácticas de Bacteriología Médica, Práctica 20: Streptococcus, Leuconostoc, Pediococcus, Aerococcus y Gemella, Edición 1999, Instituto Politécnico Nacional, Páginas: 215,216.
- 4.- Lugo de la Fuente Gustavo, Bacteriología Médica, Capítulo 19: Género Streptococcus, Ediciones Cuellar, Primera edición, 1999, Páginas: 373-380.
- 5.- Arriaga Esteban, Microbiología, patogenicidad: Género Streptococcus, Páginas: 25,26.  
[www.idap.com.mx/Apuntes/microbiologia/patogenicidad\(3\).doc](http://www.idap.com.mx/Apuntes/microbiologia/patogenicidad(3).doc) consulta: 14/04/06.
- 6.- Bailey & Scott, Forbes Betty A, Sahm Daniel f, Weissfeld Alice S, Diagnóstico Microbiológico, Capítulo 20: Estreptococos, Enterococos, y microorganismos similares, Editorial Médica panamericana, Undécima edición, 2004, páginas: 307-310.
- 7.- R. Murray Patrick, S. Rosenthal Ken, A. Pfaller Michael, Microbiología Médica, Capítulo 20: Antibióticos, Capítulo 23: Streptococcus, Editorial Elsevier, Quinta edición, 2006, Páginas: 203-212, 237-245.
- 8.- García-Rodríguez J. A., M. Gobernado, J. Picazo y J. Prieto, Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis, Revista Española de Quimioterapia, Marzo 2003, Vol. 16, No. 1, Páginas 74-88.  
<http://www.seq.es/seq/0214-3429/16/1/74.pdf> consulta: 04/05/06

---

9.- De la Rosa Manuel, Prieto Prieto José, Microbiología en ciencias de la Salud, Capítulo 8: Cocos gram-positivos y gramnegativos, Editorial Elsevier, Segunda edición, 2003, Páginas 75-77.

10.- Flores García Alejandro C, La escarlatina, Página 1.  
<http://www.homeopatiaflores.com/escarlatina.html>. Consulta: 27/05/06

11.- Dr. Castillo R. Gustavo, Erisipela, En torno médico, Página 1.  
<http://www.entornomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa-omega/erisepela.html>  
Consulta: 24/05/06.

12.- López-Chávez Ariel, Dr. Pérez Quintero Rodolfo  
<http://www.uaq.mx/medicina/mediuaq/especialidades/dermatologia/impetigo.htm>  
Consulta: 27/05/06.

13.- Sección 17: Infecciones, Capítulo 174 Infecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo, Página 1-4,  
[http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck\\_hogar/seccion\\_17/seccion\\_17\\_174.html](http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_17/seccion_17_174.html) . Consulta 27/05/06.

14.- Albornoz A. Francisco, Opazo S. Sergio, Síndrome de Shock tóxico por Streptococcus pyogenes, Página 1-6.  
[www.2.udec.c1/~ofem/remedica/vol1/shock/sindrome.htm](http://www.2.udec.c1/~ofem/remedica/vol1/shock/sindrome.htm). Consulta 24/04/06.

15.- Patología, Página 1- 3.  
<http://depa.pquim.unam.mx.bacteriologia/pdfs/APUN-Streptococcus.pdf>. Consulta: 24/05/06.

16.- Fiebre Reumática, Página 1-6.  
[http://hgm.salud.gob.mx/ensenanza/temario/pdf/Fiebre\\_reumatica.pdf](http://hgm.salud.gob.mx/ensenanza/temario/pdf/Fiebre_reumatica.pdf).  
Consulta: 22/05/06.

17.- Gómez Bravo T. E. Hardy Pérez A. E. Hoyo García de Alva Luis Esteban, Medicina de Urgencias Primer Nivel de Atención, Glomerulonefritis, nov. 1, 2004, páginas 1-3.  
<http://salud.edomex.gob.mx/html/ensenanza/dsalud/Glomerulonefritis.doc>. Consulta: 24/05/06.

---

18.- Síndrome Nefrítico, página 1.

[http://hgm.salud.gob.mx/ensenanza/temario/pdf/Enfermedades\\_glomerulares.pdf](http://hgm.salud.gob.mx/ensenanza/temario/pdf/Enfermedades_glomerulares.pdf).

Consulta: 24/05/06.

19.- ¿Que lo provoca?

<http://www.entornomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa-omega/faringitis.html>.

Consulta: 18/06/06.

20.- Infecciones por Estreptococos, Paginas: 1-2.

<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeVeinticuatro/Articulos/Microbiologia/UCV/ArchivosHTML/Estreptococos.htm>.

Consulta 14/08/06.

21.- Infecciones en pediatría Ambulatoria-Faringoamigdalitis, Taller 1- Faringoamigdalitis, Páginas 1-9.

[www.sap.org.ar/staticfiles/educacion/consensos/pedamb/coniambf.htm#epi](http://www.sap.org.ar/staticfiles/educacion/consensos/pedamb/coniambf.htm#epi). Consulta:08/05/06

22.- Mattei Lorena, Infecciones respiratorias altas (Centro privado de Medicina familiar), Página 1.

<http://24.232.114.45/E1%20paciente%20con%20infecciones%20Respiratorias%20Altas%202003.PDF>

. Consulta: 07/07/06.

23.- Novoa Farías Octavio, Jalil Antonio Abraham, Adell Amapola, Calva Roberto, Hernández Patricia, López Alondra, Nesbitt Carlos, Identificación de agentes bacterianos en 654 exudados faríngeos de niños con faringoamigdalitis, Revista Mexicana de Pediatría, nov - dic 2003, Vol. 70, Número 6, Páginas: 7-11.

[www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2003/sps031b.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2003/sps031b.pdf) Consulta: 08/05/06.

24.- Medicine: Texto completo: Infecciones por estreptococos, Páginas 3-5.

[http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go\\_fulltext\\_o\\_resumen?](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go_fulltext_o_resumen?esadmin=s1&pident=13023987)

[esadmin=s1&pident=13023987](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go_fulltext_o_resumen?esadmin=s1&pident=13023987). Consulta: 14/07/06.

25.- Vigilancia: Streptococcus Grupo A (Streptococcus pyogenes) Año 2001, Bacteriología, Página 1.

[www.ispchc1/lab\\_sal/bacteriologia/vig-strepto.htm](http://www.ispchc1/lab_sal/bacteriologia/vig-strepto.htm). Consulta: 29/04/06.

- 
- 26.- Infecciones de Aparato Respiratorio superior, Capítulo 1.4 Faringoamigdalitis Aguda, Páginas 17,18. [www.sepeap.es/libros/URGENCIASINFECCIOSO/CAPITULO1.pdf](http://www.sepeap.es/libros/URGENCIASINFECCIOSO/CAPITULO1.pdf). Consulta: 08/05/06.
- 27.- Pinzón Navarro Martín, Peñaranda San Juan Augusto, Guías para manejo de Urgencias, Capítulo XI Faringoamigdalitis aguda, Páginas 983-985.  
[www.fepafem.org.ve/Guias\\_de\\_urgencias/Alteraciones-musculoesqueleticas\\_ofthalmologicas-yfaringoamigdalitis-aguda.pdf](http://www.fepafem.org.ve/Guias_de_urgencias/Alteraciones-musculoesqueleticas_ofthalmologicas-yfaringoamigdalitis-aguda.pdf). Consulta: 04/05/06.
- 28.- Panqueva Lorena-Dr. Pérez Ivan Darío, Artículos recomendados de infectología - Faringitis bacteriana - Servicios y asesorías en infectología, Páginas 1, 2.  
[http://www.susmedicos.com/art\\_faringitis-bacteriana.htm](http://www.susmedicos.com/art_faringitis-bacteriana.htm) Consulta: 07/07/06.
- 29.- Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Epidemiología Morbilidad 2003, Boletín epidemiológico, Vol.21, Número 15, Semana 15, Página 2.  
[www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2004/sem15/pdf/edit1504.pdf](http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2004/sem15/pdf/edit1504.pdf) Consulta: 19/05/06.
- 30.- Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Epidemiología Morbilidad 2004, Boletín epidemiológico, Vol.22, Número 23, Semana 23, Página 2.  
[www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2005/sem23/pdf/edit2305.pdf](http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2005/sem23/pdf/edit2305.pdf). Consulta: 19/05/06
- 31.-Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Epidemiología Morbilidad 2002, Boletín epidemiológico, semana 52 del 2002, 21-27 dic 2002. Página 1  
<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2002/sem52/cua5-pdf> Consulta: 19/05/06.
- 32.- Dirección General de Epidemiología, información Epidemiológica, Anuarios de Morbilidad (2003,2004,2005)  
<http://www.dgepi.salud.gob.mx/Infoepi/Index.htm>
- 33.- Sussman P. Otto Alberto, Mattos Lorenzo, Restrepo Andrés, Resistencia bacteriana, Página 1-3  
[http://www.edu365.com/aulanet/comsoc/treballsrecerca/treballs\\_04\\_05/suggeriments\\_04\\_05/suggeriments\\_bacteries/documents/resistencia\\_javeria.pdf#search=%22mecanismos%20de%20resistencia%20bacterianos%22](http://www.edu365.com/aulanet/comsoc/treballsrecerca/treballs_04_05/suggeriments_04_05/suggeriments_bacteries/documents/resistencia_javeria.pdf#search=%22mecanismos%20de%20resistencia%20bacterianos%22). Consulta:07/09/06.

- 
- 34.- La resistencia a los antimicrobianos, sus mecanismos y epidemiología, Páginas 1-3  
<http://www.fao.org/docrep/007/y54685/y5468s0d.htm> Consulta: 14/07/06.
- 35.- Valenzuela B. M. Teresa, Prat M. M. Soledad, Santoloya de P. M. Elena, Implementación de una red nacional para la vigilancia de resistencia de agentes patógenos a antimicrobianos según síndromes clínicos, *Revista Chilena Infectología*, 2003, Vol. 20, Número 2, Páginas 119-125.  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=50716-10182003000200006&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=50716-10182003000200006&nrm=iso).  
Consulta: 14/07/06.
- 36.- Chirinos Pacheco Julio, Los Mecanismos de la Resistencia Microbiana, *La Revista Médica del CLEM*, Páginas 1-6.  
<http://www.ucsm.edu.pe/ciemucsm/larev/mecre.htm>. Consulta: 07/09/06
- 37.- Wachsman Mónica B y C. Degrossi María, Problemas en el desarrollo de antimicrobianos: Emergencia de mecanismos de resistencia, *Revista de ciencias*, Páginas 1-8,  
[http://www.ub.edu.ar/revistas\\_digitales/ciencias/Vol6Numero3/asticulos.htm](http://www.ub.edu.ar/revistas_digitales/ciencias/Vol6Numero3/asticulos.htm). Consulta 07/09/06.
- 38.- Solórzano-Santos Fortino and Miranda-Novales, María Guadalupe, Resistencia de bacterias respiratorias y entéricas a antibióticos, *Salud pública Méx.*, Nov-Dic 1998, Vol. 40, Número 6, Páginas 510-516.  
[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0036-36341998000600008](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0036-36341998000600008&Ing=en&nrm=iso)  
&Ing=en&nrm=iso. Consulta: 07/08/06.
- 39.- Araal Belén y Alós Juan Ignacio, Control calidad SEIMC, *Streptococcus pyogenes* Resistente a los macrólidos, Páginas 1-5.  
[www.seimc.org/control/revi-bacte/fenotm.htm](http://www.seimc.org/control/revi-bacte/fenotm.htm).  
[www.seimc.org/control/revi-bacte-pdf/fenotm-pdf](http://www.seimc.org/control/revi-bacte-pdf/fenotm-pdf). Consulta 18/04/06.
- 40.- Garza-Velazco Raúl, Vilchis-Gaona E. Gabriela, Hernández-Gómez Luciano, Perea-Mejía Luis Manuel, *Estreptograminas: un modelo interesante para hacerle frente a la resistencia bacteriana*, Páginas 1-20.  
<http://depa.pquim.unam.mx/bacteriologia/pdfs/ART%20CDC-Estreptogramina.pdf>,/ART%20CDC-YenterocolSpyogenes.pdf. Consulta: 14/08/06.

- 
- 41.- Agentes Antimicrobianos y Microorganismos. II Definición y Clasificación de los antibióticos, Páginas 2-4.  
<http://coli.usal.es/Web/educativo/micro2/tema20.html> Consulta: 27/10/06.
- 42.- Dawson James S, Taylor Magali N.F., Reide Meter J.W., Lo esencial en farmacología, Capítulo 3: Enfermedades infecciosas, Editorial Elsevier, Segunda edición, 2003, Páginas 31-39.
- 43.- Tu Otro médico: Antibióticos, Página 1.  
<http://www.tuotromedico.com/temas/antibioticos.htm> Consulta: 08/11/06.
- 44.- Prof. Álvarez Rodrigo y Prof. Martínez Oscar, Los antibióticos - Monografias.com, Clasificación de los antibióticos. Páginas: 11-23.  
<http://www.monografias.com/trabajos10/antib/antib.shtml>. Consulta: 27/10/06.
- 45.- Clasificación de los antibióticos, Páginas 1-5.  
<http://www.microbios.com.ar/Clasificación%20de%20antibioticos.html>.Consulta:27/10/06.
- 46.- Sussman P Otto A, Terapia antimicrobiana en otorrinolaringología, Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de cabeza y cuello, Vol. 33, Número 2, junio 2005, Páginas 51-59.  
[http://www.acorl.org.co/miembros/documentos/revista\\_jun-2005/terapia.pdf](http://www.acorl.org.co/miembros/documentos/revista_jun-2005/terapia.pdf).  
Consulta: 22/07/06.
- 47.- Tratamiento de las infecciones respiratorias altas y bajas, Página 1.  
[http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go\\_fulltext\\_o\\_resumen?  
esadmin=si&pident=3909](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go_fulltext_o_resumen?esadmin=si&pident=3909) Consulta: 22/07/06.
- 48.- González de Dios J., Ochoa C S. G, Álvarez Calatayud, Manejo racional de la antibioterapia en las infecciones otorrinolaringológicas en la infancia: revisión crítica de las mejores pruebas científicas, Acta Otorrinolaringol. Esp., Número 2006, Número 57, Páginas: 66-81  
<http://acta.otorrinolaringol.esp.medynet.com/textocompleto/actaotorrino51/2.pdf>.  
Consulta: 14/07/06.

- 
- 49.- Herreras A, Fassotte C, Departamento Científico. Aventis Pharma, S. A., Faringoamigdalitis aguda. Papel de la Telitromicina, Emergencias 2004, Número 16, Páginas 145-151.  
[http://www.semes.org/revista/vol16\\_4/145.pdf](http://www.semes.org/revista/vol16_4/145.pdf). Consulta: 15/08/06.
- 50.- Fernández Pita, Pértegas Díaz Váldez cañedo F., Medidas de frecuencia de enfermedad, Páginas 1-6. [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com) Consulta: 10/02/07.
- 51.- Vinagre del P, Claudia, Cifuentes D, Marcela, Valdivieso R, Francisca, Ojeda S. A., Prado J. V. Emergencia de resistencia a macrólidos en *Streptococcus pyogenes*. Rev. méd. Chile. dic. 1999, vol.127, no.12, p.1447-1452. <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98871999001200005&Ing=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98871999001200005&Ing=es&nrm=iso)>. ISSN 0034-9887. Consulta: 28/05/07.
- 52.- Maroto P.D., Montiel O.N., Lólez R.I., Monje V. E., Casado Morente J.C., Povedano R.V., Fernandez R.E., Situación actual de las resistencias a antibioticos en infecciones amigdalares, Acta Otorrinolaringol Esp. 2006; Vol. 57, pag. 171-175, <http://acta.otorrinolaringol.es/medynet.com/textocompleto/acta-otorrino53/4.pdf>. Consulta: 28/05/07.