LAS ESTREPTOCCIAS Y SU IMPORTANCIA EPIDEMIOLOGICA

Dr. GALO HIDALGO B.

Patología — Hospital Eugenio Espejo

De una manera manifiesta u oculta, siempre precede a la fiebre reumática una infección estreptocócica. En más de dos tercios de los casos de fiebre reumática, se ven infecciones estreptocócicas de las amígdalas.

En 85% de los casos, el cultivo muestra más de 50 colonias, siendo lo normal menos de 10 colonias.

La fiebre reumática aparece en alrededor del 2% de pacientes que tienen una infección de garganta clínicamente evidente, con cultivo positivo para el estreptococo hemolítico. La cardiopatía reumática resulta, probablemente, de una reacción antígeno-anticuerpo, en la que los anticuerpos estreptocócicos se circunscriben al corazón.

Las afirmaciones precedentes atribuyen la aparición de esta patología, por un lado, a la presencia del estreptococo beta hemolítico, y por otro, a un factor individual tan importante como el primero, el factor inmunitario.

La carditis reumática, las valvulopatías, la invalidez tardía del paciente que sufrió de fiebre reumática, se siguen en

una secuencia lógica de hechos ahora parcialmente dilucidados aunque no totalmente comprendidos.

En el niño y en el adulto joven, hay otro problema patológico sumamente importante consecutivo a la infección por estreptococo hemolítico: la nefritis post-estreptocócica. Aquí también, el problema es doble: por un lado, la infección previa por estreptococo, por otro la reacción local en el riñón, como resultante inmediata inmunitaria de la primera.

Cuestiones Bacteriológicas

El estudio del estreptococo es muy complejo, pues los métodos de clasificación y tipificación, no se amoldan fácilmente a las posibilidades del laboratorio común, y la clasificación fundada en la hemólisis no es suficientemente exacta ni completa. En la práctica, entre nosotros se llega de rutina solamente a la clasificación por hemólisis y sólo ocasionalmente a la tipificación inmunológica.

El estreptococo es un germen muy difundido, se encuentra saprofita en el aire, en los orificios naturales del hombre y de los mamíferos; es comensal en la garganta y en la nariz, se encuentra sobre la piel, en las mucosas, en el intestino donde toma el nombre de enterococo.

En la especie humana produce erisipela, infecciones de heridas, piodermitis, el impétigo contagioso, anginas, la fiebre puerperal en la mujer, septicemias por trombosis sépticas, localizaciones serosas, endocarditis lenta y endocarditis subaguda.

No se han determinado los factores que hacen de un estreptococo saprófito, un poderoso patógeno, dando lugar a infecciones múltiples. Su poder patógeno parece manifestarse cuando el organismo ha sido expuesto a condiciones biológicas hostiles, o también cuando su virulencia se ha exaltado durante las epidemias.

El llamado estreptococo piógeno en general es el gran patógeno, pertenece al grupo A de la clasificación de Lancefield.

Constitución antigénica y clasificación

Varios de los constituyentes del cuerpo bacteriano son antígenos completos (inmunógenos) o incompletos (haptenos). Lo son también varios de sus productores metabólicos, como las estreptolisinas. Tanto unos como otros han servido en mayor o menor grado para clasificar al estreptococo en más de 350 especies.

Los constituyentes antigénicos son, dentro afuera: una sustancia P, nucleoproteica, específica del género estreptococo; un complejo o sustancia C, polisacárido, que recubre íntegramente el cuerpo bacteriano y es específica para cada Grupo; una sustancia M que envuelve a la primera, es de naturaleza proteica y da al estreptococo su especificidad de tipo; y, una sustancia T, que es común a varios tipos, e inconstante.

La clasificación fundamental o académica, basada en la biología bacteriana, reúne las diferentes especies de estreptococo en cuatro grupos genéricos:

1.—El grupo *piógeno*, en el que se encuentran estreptococos que no crecen a 10° ni a 45°C. Incluye cepas beta-hemolíticas o no hemolíticas y varios Grupos de Lancefield, como a A, B, C, E, F, G.

2.—El grupo *viridans*, formado por gérmenes que se cultivan a 45° pero no a 10°C. Incluye cepas alfa-hemolíticas y cepas no hemolíticas. No tienen equivalencia en la clasificación de Lancefield.

3.—El grupo de *enterococos*: crecen a 10 y 45°C. también en caldos hostiles, con exceso de cloruro de sodio por ej. Las cepas son beta-hemolíticas o no hemolíticas, pertenecen al grupo D de Lancefield.

4.—En este grupo se encuentran los estreptococos *lácticos* que carecen de interés médico, pertenecen al grupo N de Lancefield.

La *clasificación hemolítica* se refiere a una sola cualidad de los estreptococos: la de disolver o "hemolisar" los glóbulos

los rojos de caballo o de conejo. Se reconocen según ella:

- a) Cepas alfa-hemolíticas que disuelven en forma incompleta los glóbulos rojos, dando un tinte verdoso (estreptococos "viridans") por producción de metahemoglobina.
- b) Cepas beta-hemolíticas que producen una zona de hemólisis clara, completa, de los glóbulos rojos en el agar-sangre (estreptococo piógeno).

La hemolisis beta se debe básicamente a la producción de un metabolito llamado estreptolisina. Esta es de naturaleza proteica azufrada, termolábil, letal para animales de experimentación y antigénica. Su antitoxina neutraliza todas sus propiedades. La estreptolisina consta de dos factores O y S. El factor O se encuentra en los grupos A, C, G, de Lancefield y tiene mucho valor diagnóstico y pronóstico porque provoca la formación de anticuerpos cuantificables (antiestreptolisina O) en el suero del paciente.

La clasificación serológica de los estreptococos es la más interesante y más compleja, ya que se ajusta mejor a la realidad clínica y epidemiológica. La clasificación de Lancefield se funda en la presencia en la pared celular del estreptococo, de la sustancia C que tiene carácter de hapteno. Esta se encuentra en todos los estreptococos, salvo en el grupo viridans y puede ser identificado por un antisuero específico. En función de las variaciones de este poliósido, los

estreptococos se reúnen en varios grupos denominados por Lancefield con las letras A hasta O (no hay grupos I ni J). El antisuero Grupo-específico se obtiene inyectando a conejos, un extracto capsular del estreptococo.

La clasificación serológica de Griffitz se funda en la presencia de la proteína M en la envoltura del estreptococo. Esta sustancia provoca en el conejo, la formación de una aglutinina que permite clasificar a los estreptococos en 30 tipos que se numeran de 1 a 30. La mayor parte de los tipos de Griffitz se encuentran en el Grupo A de Lancefield.

Las técnicas serológicas son relativamente sencillas, pero el costo de los antisueros es relativamente alto; de todos modos, se realizan cada vez en mayor número de laboratorios asistenciales y privados.

La bacitracina en discos de concentración de 0.02 U. inhibe el crecimiento de los estreptococos del grupo A de Lancefield, (pero no de otros grupos), permitiendo indentificar fácilmente a éstos que son los causantes del mayor número de infecciones humanas, aunque se puede tener un buen 20% de falsos positivos y negativos.

Epidemiología

Los sitios más comunes de las infecciones estreptocócicas en el hombre, son la garganta y la piel; pero el cultivar un estreptococo hemolítico de la garganta de un individuo, tiene solamente un significado muy relativo.

Entre nosotros, en una revisión de más de 300 cultivos de faringe, reali-

zados en los últimos años (consulta privada), hemos encontrado numerosos gérmenes, la mayoría como saprofitos normales de la mucosa faríngea: estreptococo beta-hemolítico, estreptococo alfa hemolítico, estreptococos no hemolíticos, Hemophilus, Neisseria, Micrococcus de varias especies, Aerobacter, Estafilococo, Corynebacterium. Casi todos estos gérmenes son capaces de producir graves enfermedades.

En realidad, la frecuencia de infecciones por estreptococo beta hemolítico, es relativamente alta. Entre 262 cultivos en niños hemos encontrado un 17% y entre 602 cultivos en adultos, un 11,5%.

Estas infecciones son característicamente agudas, con leucocitosis y neutrofilia, y duran 3 a 4 días. Es común mencionar en los textos como infecciones estacionales, lo cual no hemos podido comprobar en nuestra casuística (o talvez dos pequeños picos en Marzo y Agosto). Esto podríamos atribuirlo a la variabilidad de nuestro clima, uniformemente templado en términos generales, pero con períodos de lluvia muy cambiantes de año en año.

En cuanto a edades se refiere, la escarlatina y faringitis son más frecuentes en los niños pequeños de edad escolar, mientras en el lactante, las faringitis son raras veces de origen estreptocócico. Se conoce por otro lado, que las infecciones estreptocócicas reumatismales se ven desde los 5 hasta los 25 años de edad.

Se conoce por otro lado, la importancia de los hacinamientos en las epidemias de faringitis, obedeciendo a un

contagio directo por medio de las gotitas de Pflugge.

Se ha mencionado ya que los reservóeos del estreptococo son la nariz y la faringe, y en la población sana son muchos los portadores del estreptococo beta-hemolítico. Pero es interesante señalar que a veces las epidemias respiratorias parecen estar precedidas por epidemias de infecciones de la piel, y, sin embargo, los estreptococos del Grupo A sobreviven escasamente sobre la piel sana. Las infecciones experimentales de la piel son difíciles de producir, no así las de la garganta.

Las infecciones virales no favorecen la infección estreptocócica y en las epidemias de gripe por ejemplo, no aumenta la incidencia de cultivos positivos de garganta para estreptococos.

Valor diagnóstico de los anticuerpos

A pesar de que muchos de los constituyentes del cuerpo bacteriano, sustancias P, C, M y T especialmente, son antigénicos, no tienen valor diagnóstico en el sentido de que no provocan respuestas mensurables en el organismo enfermo; sirven más bien para la tipificación serológica de los cultivos de estreptococos.

Las respuestas inmunes cuantificables, corresponden a los metabolitos del estreptococo; estos metabolitos son: la estreptolisina O, la toxina eritrógena, la leucocidina, la fibrinolisisina y la hialuronidasa.

La investigación de anticuerpos antiestreptolisina O (dosificación de AS-

TO), es la más interesante. Se la realiza en las infecciones faríngeas, pero no en otras localizaciones. Esto se debe a que las cepas epidermíticas por ejemplo son serológicamente diferentes a aquellas asociadas a infecciones faríngeas, y por otro lado, dichas cepas varían en su capacidad de producir el antígeno estreptolisina. Aun tratándose de la misma cepa, parece ser que la producción del antígeno varía de una infección a otra.

Sin duda, la infección faríngea ofrece condiciones optimales para la producción de estreptolisinas O: anaerobiosis local, tejidos pobres en lípidos sobre todo. Pero los títulos séricos no son fácilmente interpretables, a pesar de que la técnica de titulación es altamente sensible y muy reproducible. Títulos aislados, a menos que sean "altos", tienen solamente el valor de "negativos". En realidad, nos basamos en títulos arbitrarios tomados como normales refiriéndose a grupos poblacionales que los tomamos como testigos. Así, decir que por encima de 500 U. Todd se debe admitir la existencia de infección actual o reciente, es un concepto estadístico, más que objetivo. Por otro lado, es difícil datar el comienzo de una infección, a pesar de que las faringitis son siempre de tipo agudo y de corta duración. Hemos visto pacientes en quienes el título de ASTO se ha mantenido alto, muy por encima de 500U.T. durante más de un año. Por esto, las determinaciones periódicas y regulares son más decidoras de una evolución y pronóstico, en pacientes que desarrollaron una fiebre reumática o una glomerulonefritis.

Entre los antígenos del cuerpo bacteriano tiene enorme importancia epidemiológica y significado inmunológico, la proteína M. Esta es un factor de virulencia del estreptococo, que se encuentra en sus envolturas, recubriendo al poliósido C. Los sueros anti-M son sueros protectores: la proteína M en las infecciones humanas provoca la formación de anticuerpos tipo-específicos, que confieren resistencia para las reinfecciones, aunque faltan estudios para determinar si éstas obedecen al mismo tipo serológico o a otros. Es interesante anotar que el tratamiento penicilínico inhibe el desarrollo del anticuerpo tipo-específico.

Fiebre reumática y nefritis

Es ampliamente conocida la relación faringo-amigdalitis con fiebre reumática y la relación piodermitis-nefritis. Sabemos ahora que no son los mismos tipos serológicos de estreptococos, los responsables de F.R. y nefritis. Vale decir, la proteína M varía de un estreptococo a otro. Se habla de serotipos de alta o baja reumaticidad tanto en faringitis como en piodermitis, y también de serotipos nefritógenos en una y otra. La nefritis aguda está asociada a un reducido número de tipos serológicos del estreptococo, mientras que la gama de tipos reumatógenos es más amplia, aunque en todo caso, en su gran mayoría, en el Grupo A de Lancefield. En un mismo tipo serológico, puede haber variantes por mayor o menor riqueza en determinado antígeno; ejemplo, el tipo 12 está clásicamente asociado a nefritis

post-faringitis, pero cepas ricas en antígeno 12T y pobres en 12M, pueden no dar nefritis. El tipo 49 es nefritógeno post-piodermatitis, pero puede así mismo, ser causa de epidemias de faringitis.

Las aparentes contradicciones desde el punto de vista bacteriológico, obedecen a que tanto la F.R. como la glomerulonefritis, son enfermedades con resonancia inmunológica.

En primer lugar, las carditis agudas de la F.R. y las nefritis agudas, pueden ser causadas por la aparición de anticuerpos citotóxicos a antígenos producidos

1º por el enlace de productos bacterianos a componentes tisulares normales;

2º por anticuerpos anti-antígenos estreptocócicos que reaccionan en forma cruzada con antígenos de tejidos normales; y,

3º por complejos antígeno-anticuerpo estreptocócicos, in vivo, en la intimidad de varios tejidos.

En todo caso, se trataría de reacciones alérgicas de tipo citotóxico; en este tipo de respuesta alérgica, el anticuerpo

circulante reacciona, ya sea con un componente antigénico de la célula, ya sea con un antígeno que se ha asociado íntimamente a ella.

El resultado, es la activación de una serie de reacciones enzimáticas cuyos componentes se denominan colectivamente *complemento*, reacciones que terminan con la muerte y lisis de la célula-blanco.

Por otro lado, es posible que intervenga también un mecanismo de auto-inmunidad. Se ha demostrado por diferentes métodos, un sinnúmero de anticuerpos para antígenos séricos o tisulares, en una amplia gama de enfermedades, entre las cuales F.R. y glomerulonefritis. En las carditis reumáticas se han encontrado antígenos del estreptococo Grupo A que reaccionan en forma cruzada con tejido miocárdico. El hallazgo de este tipo de anticuerpo sugiere que una determinada infección estreptocócica puede romper la tolerancia a antígenos de miocardio normal, con la resultante reacción autoalérgica que sería la fiebre reumática. Esto explica que se encuentre gamma-globulina en las necrosis fibrinoides de la carditis reumática aunque no en los cuerpos de Aschoff.